

La idea de realizar este "PRIMER COLOQUIO ARGENTINO DE HORMONAS TIROIDEAS" surgió, en forma espontánea, de la mente de algunos miembros de la Comisión Directiva de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear, con el objeto de reunir a todos aquellos investigadores, biólogos, clínicos, etc. que dedican sus esfuerzos al estudio de la actividad tiroidea. Creemos haber conseguido el jalón inicial de lo que esperamos sea un frecuente intercambio futuro de conocimientos.

Esta publicación representación de nuestro modesto esfuerzo, ha sido posible gracias a la ayuda prestada por la Comisión Nacional de Energía Atómica, por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, así como por algunas empresas privadas a quienes expresamos nuestro agradecimiento.

LOS EDITORES

ASOCIACION ARGENTINA DE BIOLOGIA Y MEDICINA NUCLEAR

No SE PRESTA

06. 68. 10 6

PRIMER COLOQUIO ARGENTINO

C.N.E.A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
Nº 1	AÑO 1968

DE

HORMONAS TIROIDEAS

COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA - REPUBLICA ARGENTINA

ASOCIACION ARGENTINA DE BIOLOGIA Y MEDICINA NUCLEAR

PRIMER COLOQUIO ARGENTINO

DE

HORMONAS TIROIDEAS

**COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA
DEPENDIENTE DE LA PRESIDENCIA DE LA NACION**

Editores Dres. Noé Altschuler
Osvaldo J. Degrossi
Victorio Pecorini

1968

PRIMER COLOQUIO ARGENTINO DE HORMONAS TIROIDEAS

**20 - 22 de Julio de 1967
Buenos Aires - República Argentina**

**REALIZADO: COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA,
Avda. DEL LIBERTADOR 8250 - BUENOS AIRES**

Organizado por la

Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Con el auspicio de la

Secretaría de Estado de Salud Pública

y de la

Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

La adhesión de la

Comisión Nacional de Energía Atómica

y el apoyo del

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Comisión de Honor

Prof. Dr B. A. Houssay
Cte. Ing. O. A. Quihillalt
Prof. Dr. E. B. del Castillo
Dr. E. D. Holmberg

Comisión Organizadora

Dres. N. Altschuler
O. J. Degrossi
V. Pecorini
R. J. Soto

Comisión de Prensa

Dres. H. Niepomniszcze
M. A. Pisarev

JUEVES 20 de Julio
19,30 horas

Sesión Inaugural

Palabras del Sr. Presidente de la Comisión Nacional de Energía Atómica

Clte. Ing. OSCAR A. QUIHILLALT

Palabras del Miembro de la Comisión Organizadora:

Dr. N. ALTSCHULER

Conferencia Especial

Dr. Lselie J. De Groot

"Kinetics of Iodide Metabolism"

Discusión del tema

Panel de Discusión

Coordinador

Dr. Noé Altschuler

Tema: Metabolismo de Yodo

Integrantes:

H. Niepomnische: **Peroxidasas Tiroideas.**

M. Weinstein: **Compartimientos del Yodo.**

A. B. Houssay: **Bombas extratiroideas del Yodo.**

S. Studenetzky: **Metabolismo del Yodo en Invertebrados.**

A. Zaninovich: **Transporte y Metabolismo Periférico de Hormonas Tiroideas.**

Discusión del tema.

VIERNES 21 de Julio

19,30 horas

Conferencia Especial

Dr. Leslie J. De Groot

"Mechanism of Action of T.S.H."

Discusión del tema.

Panel de Discusión

Coordinador

Dr. Carlos L. Enriori

Tema: Mecanismos de regulación de las Hormonas Tiroideas

Integrantes:

J. H. Tramezzani: Regulación de la función Tiroidea por el Sistema Nervioso.

C. García Argiz: Influencia de la Tiroides sobre la diferenciación del Sistema Nervioso.

M. A. Pisarev: Tirotrofina y Factor Oftalmotropo.

L. Carneiro: Estimulador Tiroideo de acción prolongada (L.A.T.S.)

Discusión del tema.

SABADO 22 de Julio

9,30 horas

Conferencia Especial

Dr. Roberto J. Soto

Fenómenos Autoinmunes en Tiroideopatías

Discusión del tema

Panel de Discusión

Coordinador

Dr. Osvaldo J. Degrossi

Tema: BOCIO

Integrantes:

J. M. Estévez - Poggi: Comparación de parámetros de función en tre Buenos Aires y Mar del Plata.

J. M. Martin: El nódulo Tiroideo.

A. Oñativia: Legislación del Bocio Endémico.

J. Petrino: Separación de aminoácidos yodados en zonas con y sin Bocio de San Luis.

J. Salvaneschi: Una reciente encuesta de Bocio en la República Argentina.

C. Santillán: Parámetros de la función tiroideas en la zona de Bahía Blanca.

J. J. Staffieri: Información preliminar sobre la posible deficiencia ambiental de yodo en Rosario y su zona de influencia.

L. Staneloni: Hipertiroidismo yódico.

Sesión de Clausura

Palabras del Sr. Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Dr. GÜNTHER FROMM.

~~ACADEMIA~~

PALABRAS DEL SEÑOR PRESIDENTE DE LA COMISION
NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA, Ctte. Ing. OSCAR
A. QUIHILLALT

Ha sido una excelente idea de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear, la de promover el Primer Coloquio Argentino de Hormonas Tiroideas y sobre la importancia de los radioisótopos en su estudio.

El momento es bueno para evaluar el desarrollo alcanzado en el país por estas disciplinas y para establecer pautas de intercambio científico y colaboración entre los profesionales dedicados a las mismas.

La Comisión Nacional de Energía Atómica se halla particularmente interesada en la promoción del uso de los radioisótopos en todas las ramas actuales de aplicación: biología, medicina, agricultura e industria.

Este interés no nace de su condición de productora y proveedora de esos elementos, lo que sería una actitud meramente comercial ajena al espíritu del Organismo, sino de su total convencimiento de que son aún incalculables los beneficios que el empleo de las radiaciones puede aportar - como lo está haciendo ya - al progreso, la salud y el bienestar de la humanidad.

Gracias a estos beneficios y a los derivados de la producción de energía, la ciencia atómica ha ido perdiendo su imagen destructiva del comienzo y neutralizando los recelos que suscitaba en los hombres de paz.

La biología y la medicina son, sin duda, los campos en que el empleo de las fuentes de radiación y los radioisótopos han resultado más fecundos, en cuanto tienden a preservar la vida humana, el capital más valioso de cualquier país y de cualquier época y a ellas la Comisión Nacional de Energía Atómica se dedicó desde sus comienzos.

La tarea inicial consistió en formar un plantel de técnicos y científicos y en darles los instrumentos que necesitaban para su trabajo.

Podemos recordar, allá en el año 1951 el apoyo, a veces olvidado, que la Comisión Nacional de Energía Atómica brindó a los grupos norteamericano y argentino que realizaron en Mendoza un estudio sobre bocio endémico utilizando el isótopo I-131 y que constituyó una de las primeras experiencias de la aplicación de radioisótopos en la rama médica y biológica.

efectuadas en nuestro país, y luego, poco a poco, la Comisión Nacional de Energía Atómica pudo apoyar más y más y respaldar esta actividad, incorporándola como uno de los objetivos fundamentales de su labor.

El proceso de expansión toma desde entonces un ritmo acelerado, como lo demuestra el hecho de que, desde los muy escasos usuarios iniciales, se haya llegado en la actualidad a alrededor de un millar, entre Instituciones y profesionales. De esta cifra, 450 usuarios corresponden a los que hacen aplicaciones médicas y biológicas. El consumo de I-131 ha experimentado un incremento similar, alcanzando en estos momentos a más de 27 curies anuales.

La competencia del Organismo a mi cargo en estas actividades tiene dos aspectos: por un lado, la producción, distribución y fiscalización de los materiales radiactivos; y por el otro, la investigación, la capacitación y la difusión de sus aplicaciones.

Para producir radioisótopos sólo contábamos hasta hace poco con el reactor RA - 1, instalado en el Centro Atómico Constituyentes y con el sincrociclotrón que funciona en nuestra Sede Central.

Como es notorio, la producción conjunta de ambos aparatos es en mucho inferior a la demanda actual. Pero desde hace un mes hemos puesto en marcha en Ezeiza el nuevo reactor RA - 3, de mayor capacidad, que nos permitirá a breve plazo y cuando alcance su régimen óptimo, elaborar radioisótopos en escala comercial. Consecuentemente, lograremos disminuir en forma apreciable la importación de estos elementos y ponerlos en precios más accesibles para la comunidad.

En materia de investigación, en nuestros propios laboratorios trabajamos principalmente en el desarrollo y puesta a punto de técnicas nuevas para el diagnóstico, experimentación clínica y experiencias biológicas

Colaboramos también con otras entidades mediante el sistema de convenios. Muchos de ustedes conocen perfectamente - puesto que las comparten - las tareas que desarrollamos en cooperación con el Centro de Medicina Nuclear del Hospital-Escuela "José de San Martín", con el Instituto de Neurocirugía "Costa Boero", con el Servicio de Telecobaltoterapia del Hospital Rivadavia y con otros establecimientos médico-asistenciales.

En lo que hace a la enseñanza y la capacitación, dictamos anualmente dos cursos básicos, de seis semanas de duración cada uno, destinados al adiestramiento de profesionales en las técnicas de aplicaciones radioisotópicas en medicina, biología y agricultura y otro curso de dosimetría

en radioterapia, especialmente dedicado al perfeccionamiento de médicos radioterapeutas.

A partir de 1966 hemos agregado un tercer curso sobre manejo de radioisótopos, referido a sus usos en la ingeniería y en la industria. Al igual que los anteriores, este curso ha suscitado gran interés y merecido el más franco apoyo de los sectores involucrados.

En lo que se refiere a la difusión y promoción del empleo de las radiaciones en el ámbito médico y biológico, una de sus manifestaciones consiste en el suministro de material radiactivo con descuentos substanciales sobre los precios de catálogo, para favorecer a instituciones asistenciales nacionales, provinciales, municipales y privadas, donde se ofrecen servicios gratuitos de investigación, enseñanza o cuidado médico.

Por último, no podemos dejar de decir que la Comisión Nacional de Energía Atómica ha hecho todos los esfuerzos para capacitar cada vez más al grupo de profesionales involucrado, dándoles las mayores facilidades a su alcance, permitiéndoles el contacto con los medios extranjeros más avanzados, ya sea favoreciendo la venida de destacados expertos extranjeros o bien, enviándolos a los más famosos centros científicos del mundo, tratando siempre de solucionar sus problemas, de crearles el clima apto, con la menor burocracia posible, donde pudieren aprender más y enseñar mejor.

Señores investigadores, señores profesionales del arte de curar:

La Comisión Nacional de Energía Atómica se siente ahora orgullosa de esta nueva rama de la medicina que ha contribuido a formar, en la seguridad de que con ello efectúa una obra que beneficia al país.

Estamos firmemente decididos a intensificar ese apoyo y esa colaboración. De vosotros depende en gran parte que la labor en que nos hallamos empeñados sea llevada adelante y de que el notable instrumento que la energía nuclear ha puesto en vuestras manos rinda cada vez mayores servicios a la salud de nuestra comunidad.

Hago votos cordiales por el éxito de vuestras deliberaciones.

0168.104

PALABRAS DEL MIEMBRO DE LA COMISION ORGANIZADORA,
Dr. N. ALTSCHULER

Sr. Presidente de la Comisión Nacional de Energía Atómica

Dr. Leslie De Groot

Sr. Presidente de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Sr. Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

Sr. Director de la Comisión Nacional de Energía Atómica

Sr. Secretario Ejecutivo del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas
y Técnicas. -

Sras., Sres.

La endemia bociosa ha constituido un grave problema sanitario en nuestro país y por ello numerosos grupos de trabajo dedicaron sus esfuerzos al estudio de la misma, así como al de los problemas básicos relacionados con la función tiroidea.

Ello dió lugar al nacimiento de distintos centros dedicados a la investigación tiroidea, que se vieron estimulados por el apoyo brindado por la C. N. E. A. en su programa de aplicación de los radioisótopos. A este respecto podría decirse que el estudio de la función tiroidea puede dividirse en dos grandes épocas: antes y después de la aparición del yodo radiactivo. Todos Vds. conocen y aprovechan esta importante arma de trabajo, tanto para el estudio como para el tratamiento de las afecciones tiroideas.

Este Primer Coloquio Argentino de Hormonas Tiroideas ha sido organizado por la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear con el objeto de reunir a los investigadores de todo el país dedicados a esta especialidad para intercambiar ideas y conocer los resultados de los estudios que se están llevando a cabo en nuestro medio.

Consecuentes con su política de alentar este tipo de reuniones, la Secretaría de Estado de Salud Pública y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, nos han honrado con su auspicio y apoyo. La Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, institución madre de los endocrinólogos argentinos, también está presente con su auspicio a este Coloquio.

La Comisión Nacional de Energía Atómica nos ha brindado su Casa y la colaboración entusiasta de todos sus integrantes, cuya actividad ha resultado inestimable en la preparación de estas reuniones.

Distintas casas comerciales han contribuido económicamente para lograr la concreción de este Coloquio, realizado con la presencia de uno de los más activos investigadores en el campo de la tiroideología, cuyo nombre figura ya entre los de avanzada del mundo entero, me refiero al Dr. Leslie J. DeGroot, quien nos honra con su presencia.

Este Coloquio ha sido estructurado en tres sesiones dedicadas al estudio del metabolismo del yodo y la biosíntesis hormonal, a los mecanismos de regulación de la actividad tiroidea y a un frecuente común denominador en la patología tiroidea, el bocio.

Con estas palabras queremos agradecer a todas las instituciones y a todos aquellos que, de una u otra forma, han contribuido a la realización de esta reunión Científica. Asimismo deseamos dar la bienvenida a todos los distinguidos colegas que nos acompañarán en las sesiones, haciendo votos para que este intercambio de ideas contribuya a arrojar luz en el campo de la bioquímica, la fisiología y la clínica tiroideas.

Dr. DeGroot: The Argentine Association of Biology and Nuclear Medicine and the Argentine Society of Endocrinology and Metabolism, sponsors of the First Argentine Colloquia on Thyroid Hormones, thank you for the opportunity to be among us and to help us in the discussions to be held in these meetings.

"KINETICS OF IODINE METABOLISM"

Leslie J. DeGroot, M. D.

MIT Clinical Research Center

Unit of Experimental Medicine
Department of Nutrition and Food Science
Massachusetts Institute of Technology

Supported by USPHS Grant AM 11085 and ACS Grant P 298

" KINETICS OF IODINE METABOLISM"

A consideration of iodine kinetic often engenders apprehension among those who are not involved daily in such studies. This reaction, based on a belief that an extensive understanding of mathematics is required to comprehend the topic, is unfounded; since it is quite possible to appreciate the important aspects of iodide metabolism on an intuitive basis. Analysis of iodide kinetics has led to many new insights in disease etiology, and has provided much information on the pathogenesis of thyroid disease. An understanding of iodide kinetics is also basic to the logical application of thyroid function tests and to the preliminary study of all abnormal thyroid conditions.

This presentation will be divided into 1) some thoughts on the theoretical model of iodine metabolism, 2) a discussion of some kinetic studies performed by other investigators, and 3) the presentation of some observations conducted in our own laboratory.

Basic aspects of iodine metabolism are well documented. In areas of iodide sufficiency the normal diet contains approximately 150 micrograms of iodine each day. This iodide is almost completely absorbed from the gut within an hour and mixes with an iodide pool present in plasma, extra cellular space, gut secretions and elsewhere, that is equal in volume to about 40% of body weight. The concentration in plasma is roughly three micrograms per liter. Exit from the iodide pool is to the thyroid roughly $1/3$ of the ingested iodide, and directly to urine for the remaining $2/3$. The thyroid actively removes iodide from plasma, establishing a concentration that may be 20 fold the level in plasma (Thyroid tissue to serum ratio, T/S) if further processing of iodide in the thyroid is blocked by methimazole. Some iodide diffuses from the thyroid to plasma, but most is bound by iodide peroxidase and tyrosine iodinase to tyrosine present in the peptide linkage of thyroglobulin, forming iodotyrosines. Iodotyrosines are coupled to form thyroxine and triiodothyronine, while within the molecule of thyroglobulin. During this process newly formed and iodinated thyroglobulin progressively mixes with a large pool of storage iodinated thyroglobulin held in the colloid. Each day about 1% of the total stored colloid is degraded by proteases and peptidases to the single amino acid level. The iodotyrosines are deiodinated by a specific intra-thyroidal soluble deiodinase enzyme, and their iodide is in large part reutilized within the gland. The thyroxine and triiodothyronine are released to the blood stream, transported about while attached to proteins present in plasma, and eventually enter the somatic cells where they stimulate metabolism and are in turn deiodinated and degraded. The iodide freed from the iodotyrosines ~~returns~~ returns to the iodide pool and is recirculated. Thyroid hormone is conjugated in the liver to glucuronide and possibly sulfate, excreted in bile, and partially reabsorbed from the gastrointestinal tract,

thus forming an entero-hepatic circulation. About 20% of secreted hormone is eventually lost from the body in the feces. A small fraction of thyroxine and triiodothyronine are excreted in urine; the major route of iodine loss is as free iodide excretion in urine. Over the term of months, iodide intake and loss in feces and urine are, of course, in balance.

The actual control points in this process are by no means clear, although two major sites of control may regulate the whole cycle. These are 1) the level of iodide intake, and 2) the rate of hormone metabolism. In my concept the processes of trapping, binding, hormone turnover and release, and transport are in the normal individual probably relatively passive. Their actual rates may be determined by hereditary factors involved in the cytostructure of the thyroid gland and the characteristics of plasma proteins, modulated by a feedback mechanism involving thyroid stimulating hormone. TSH would serve to regulate the body machinery to use available iodide in a manner capable of producing the hormone lost via degradation each day.

The iodide transport process has been extensively studied by Halmi and co-workers,¹ Wollman² and Wolff.³ With binding of iodide blocked by methimazole or propylthiouracil, iodide is transported into the thyroid by an energy dependent process, and simultaneously passively diffuses out of the thyroid cell. The simplest model for the process consists of two departments, the thyroid cell and blood or incubating medium. When equilibrium between cell and medium has been obtained, the thyroid to medium ratio reflects the ratio of thyroid clearance to outward diffusion. Thus we have the relationship:

$$T/S \times [I^-] = \frac{C/m}{K_{TB}}$$

The fundamental equation for transport in the blocked gland is

$$\frac{(dL_t)}{dt} = C/m \left[I^-_B \right] - K_{TB} \left[I^-_T \right]$$

Using these formulae, it has been possible to analyze mathematically the iodide transport process in vivo and in vitro. Iodide transport is saturated by progressive increments in iodide content in the medium. Added stable

T/S equals TS ratio. C/m equals thyroid clearance in milliliters per minute. K_{TB} is the rate constant for passive diffusion from the thyroid to blood. I^- equals plasma iodide concentration. B and T refer to blood and thyroid compartments, respectively.

iodide and perchlorate depress thyroid unidirectional clearance. Oubain and dinitrophenol appear to augment outward diffusion. Thiocyanate is a competitive inhibitor of iodide transport, but also increases outward diffusion. Thyroid stimulating hormone primarily augments unidirectional intracellular clearance, although some studies suggest an increase in the exit rate constant as well.

The site of the active transport process is believed to be at the cell base, from the observation of Tong⁴ that isolated thyroid cells can actively accumulate iodide and form a concentration gradient. Studies of quick frozen thyroid slices suggest that free iodide is however, largely localized within the follicular lumen.⁵ Woodbury and Woodbury's observation of a negative membrane potential between interstitial space and cell, and between cell and colloid space, are compatible with an active iodide transports process at the cell base, and subsequent passive diffusion of iodide along an electrical gradient into the colloid.⁶

Accumulation of iodide is inhibited by agents such as phospholipase C that act to disrupt the cell membrane.⁷

It is possible that blood flow and the rate of the iodide transport are limiting to thyroid hormone formation. Thus Berson and Yallow⁸ found by kinetic analysis no excess of iodide trapping over iodide binding in the human thyroid gland. Ingbar,⁹ however, has observed an excess of iodide transport over binding in both man and animal and concludes that transport is not the rate limiting process. In the normal thyroid the amount of free iodide is extremely small, presumably because there is very rapid binding of transported iodide and because some of the transport iodide diffuses passively out of the cell.

In addition to newly transported iodide in the thyroid cell there is a second iodide pool derived from intrathyroidal iodotyrosine deiodination.¹⁰ The concentration of this iodide is considerably higher than newly transported iodide. It is not dischargable by potassium perchlorate but in some situations does mix with newly transported iodide.

In the normal gland within a short interval after isotope administration a major fraction of intracellular iodide is found bound to protein as iodotyrosine.¹¹ A characteristic ratio of diiodotyrosine to monoiodotyrosine is promptly formed,¹² probably depending on the availability of oxidized iodide and of receptor sites within thyroglobulin. With iodide deficiency there is an increase in the proportion of monoiodotyrosine.¹³ The newly formed iodotyrosine gradually mixes with stored iodotyrosine. By isotopic labeling techniques it can be determined that the speed of mixing is a function of the fractional turnover rate of stored thyroid iodine. The mixing

process is completed within days in the chick or rat but requires weeks or months in the human.

During the first hours after iodotyrosine formation occurs, synthesis of iodothyronine is observed via the coupling reaction. Complete equilibration of newly formed iodothyronine with stored thyroid hormone requires many months in the human.

Stored thyroglobulin is constantly being degraded and it has been shown that the most recently formed iodo amino acids are the first liberated.^{14, 15} This may occur because of proximity of the newly formed hormone to the apex of the cell. With degradation of thyroglobulin, iodotyrosines are released, deiodinated, and then their iodide is reused. The quantity of iodide traversing this intrathyroidal cycle is approximately 4 times that entering from outside. Efficient re-utilization is of prime importance to the gland. This iodotyrosine iodide is probably the source of the "second pool" iodide described above. As will be described later a significant proportion of the iodotyrosol iodide escapes from the thyroid gland in normal and abnormal glands.

In addition to thyroglobulin iodination, the thyroid iodinates particulate iodoproteins^{12, 16} of unknown nature that have heterogeneous rates of turnover, and the gland also iodinates plasma proteins including albumin.¹⁷

Quantitative Aspects of Iodine Metabolism

Quantitative studies of stable iodine metabolism have been most difficult because of the difficulty in obtaining during balance studies an iodine intake representative of "average" intake. Urinary iodine/creatinine ratios and fecal iodine/nitrogen ratios have been utilized and are appropriate for population studies.^{18, 19} During stable iodine balance studies it is common to find a negative iodine balance of significant proportion,²⁰ but this is probably due to skewness of dietary iodine intake. The typical cycle of iodine ingestion is one of many days of fairly low intake with occasional dietary supplements of great proportion coming from unusual foods or medications. Even in carefully conducted metabolic studies, on presumably iodide deficient goitrous children, poor correlation has been obtained between dietary and urinary iodine content.²¹

Small supplements of iodide (in the range up to 1 milligram daily) elevate plasma inorganic iodide and result in a fall of thyroid iodide clearance.²² However, there is incomplete compensation, so that over a short term (up to 12 weeks) marked retention of iodine occurs. Administration of progressive increments of iodide to man or animal there causes inhibition

of iodide organification and suppression of iodide binding to a low level (the Wolff - Chaikoff block). With moderate doses of iodide the thyroid accommodates for this by a depression in thyroïdal clearance, and escapes from the block.²³ However, massive doses of iodide prevent the escape phenomena by flooding the gland with iodide.²⁴

Adaptation of iodide metabolism to iodide deficiency has been extensively studied, beginning with the work of Stanbury and colleagues.²⁵ The major features observed are an augmentation of thyroid clearance, accelerated iodide disappearance from blood, elevated thyroid radioactive uptake and in some patients accelerated thyroid iodine turnover. Ermans, Dumont and co-workers²⁶ found in an African endemic two patterns of iodine metabolism. In one the gland contained low amounts of iodine, had a high $\frac{MIT}{DIT}$ ratio and little thyroxine. Here there appeared to be a retardation of hormonegenesis, for reasons unknown, in a second variety I^{131} turnover was accelerated, with high PBI¹³¹ levels. A feature of the second group was the apparent release of a large amount of iodide from the gland in a nonhormonal form. Weinstein and co-workers in Argentina²⁷ found a significantly low gland iodine content in endemic goiter, but believe that the method of analysis employed only recognized a fraction of the total organic iodine stored in the gland. Similar alterations in iodide metabolism have been reported in endemics in New Guinea and in Chile.

Iodide metabolism during adolescence has been evaluated by Malvaux et. al.²⁸ The authors found evidence for an hyperactive iodide pump with elevated radioactive uptake, but it is possible that iodine deficiency may have played a role in these observations.

In pregnancy renal iodide clearance is augmented, and in apparent compensation, thyroid iodide clearance is increased. Plasma inorganic iodide level tends to be lowered, so that absolute iodide uptake is normal.²⁹

During hyperthyroidism thyroid clearance and absolute iodide uptake are, of course, elevated.³⁰ Plasma inorganic iodide is significantly reduced.³¹ Slingerland and Burrows³² showed that the hyperthyroid gland secretes large quantities of nonthyroxine iodine. After prolonged antithyroid drug therapy thyrotoxic patients have clear evidence of iodine deficiency.³³

Kinetic Studies Employing Radioisotopes

We have performed kinetic studies on approximately 30 subjects with normal thyroids and a variety of thyroid diseases.³⁴ The concep-

tual model employed is the standard three compartment model with an iodide space, gland organic iodide pool, and body organic hormone pool. Fig. 1) After administration of a tracer dose of radioactive I^{131} serial measurements were made of plasma inorganic isotope content, urinary excretion of isotope, and thyroid isotope uptake. (Fig. 2) Stable plasma and urinary iodine was also analyzed. Employing the formulations developed by Riggs and Brownell, determination could be made of a number of aspects of iodine metabolism. These include iodide space, content, and turnover, thyroid and renal clearance, thyroid iodine turnover, and a number of measurements of absolute iodide uptake and thyroid iodine release.

Iodide space was approximately 23 liters in normal subjects, representing 39% of body weight. Stable iodide excretion and stable plasma iodide level correlated negatively with uptake, as would be expected if uptake was homeostatically adjusted to provide a constant absolute uptake in the presence of variable amounts of iodide in the diet. Thyroid uptake and clearance were strongly positively correlated with estimates of absolute iodide uptake.

Protein bound iodide was elevated in the four toxic patients. (Table 1) Urinary iodide secretion was in the range of 60 to 128 micrograms, typical of the New England area. In patients with thyrotoxicosis, and the congenital defect associated with butanol insoluble iodoprotein formation, thyroid uptake was elevated, as was thyroid clearance. Iodide distribution space varied from 16 to 29 liters, representing an average 34 to 48% of body weight. (Table 2) In the normal gland exchangeable iodide was approximately 10.7 milligrams in the thyroid and 560 micrograms in the body pool. (Table 3) Twice this amount was found in the thyroid of patients with multi-nodular goiter, but the thyroid iodine content of patients with Graves' disease was reduced to an average of 3 milligrams. Two patients with Hashimoto's thyroiditis also had a marked reduction in thyroid iodine content. Fractional turnover rate of thyroid iodine was approximately 1% per day in normal subjects and patients with multi-nodular goiter, but was accelerated in patients with thyrotoxicosis, the butanol insoluble iodoprotein syndrome, and in patients with Hashimoto's thyroiditis. (Table 4)

The thyroid of normal patients accumulated 54 micrograms of iodide per day. (Table 5) Patients with the stimulated gland of thyrotoxicosis, the NBEI syndrome and Hashimoto's thyroiditis had elevated absolute iodide uptakes.

In all instances calculated thyroid iodine secretion rate greatly exceeded calculated absolute iodide uptake rate, and urinary iodide specific activity remained higher than anticipated in relation to plasma iodide

PATHWAYS OF IODIDE METABOLISM

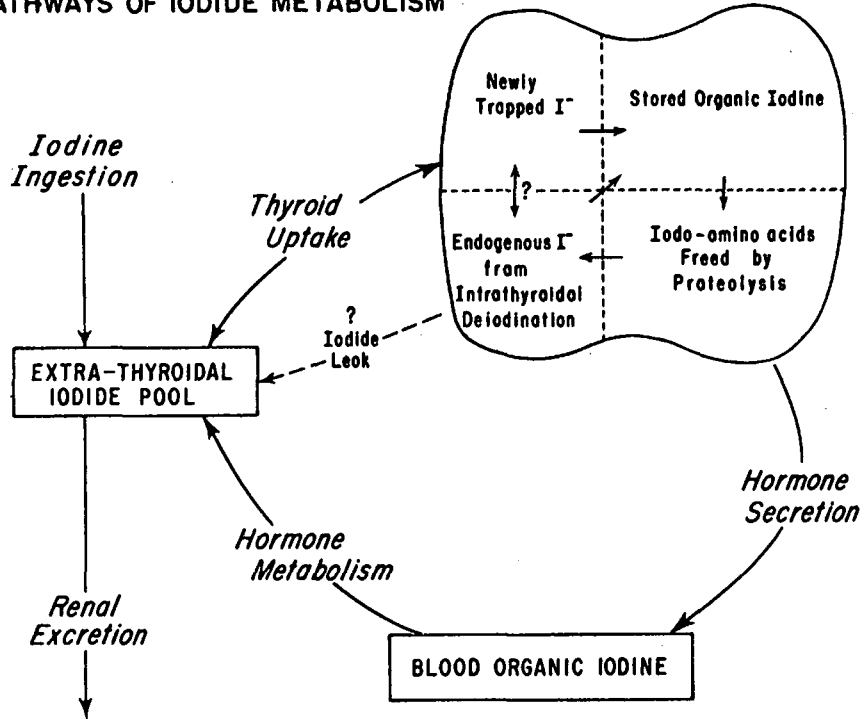


Fig. 1

Pathways of Iodide Metabolism

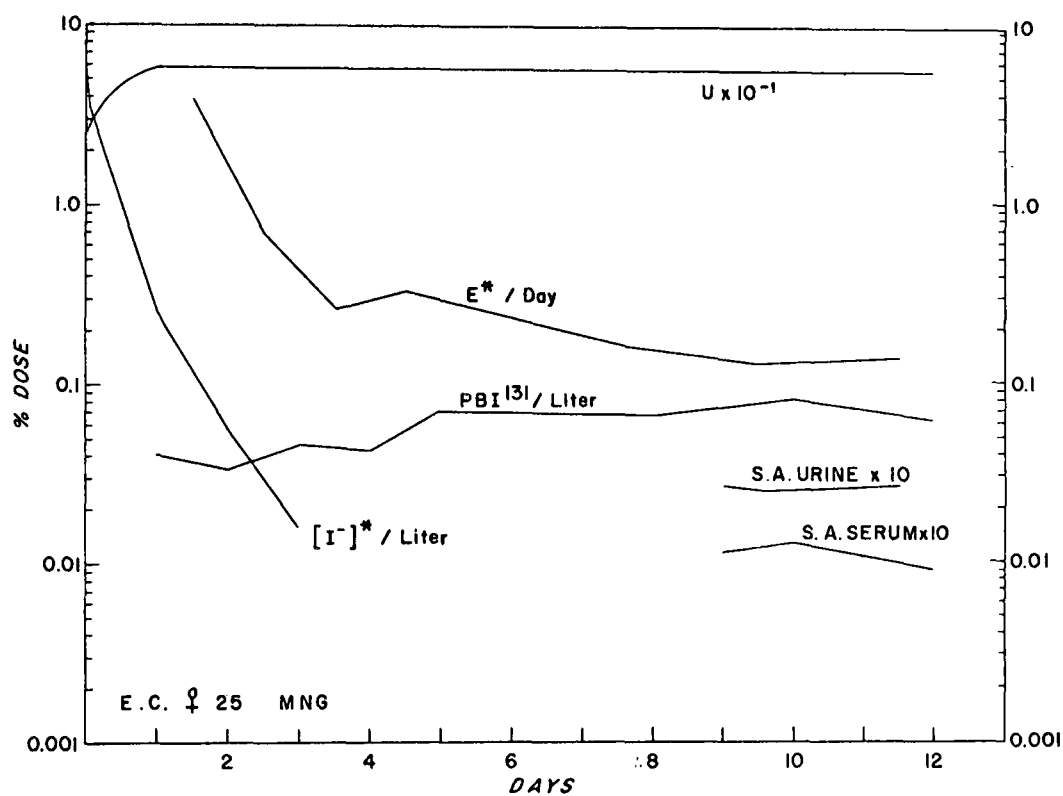


Figure 2. Iodide kinetic study of a patient with multi-nodular goiter. Thyroid uptake, urinary iodide excretion (E*), PBI¹³¹, and the specific activity (S. A.) of urine iodide and plasma protein bound iodide are graphed.

TABLE I
Stable Iodine Determinations and Isotope
Recovery

	Number of subjects	PBI ¹²⁷ μg/l	(I ⁻) μg/l	E μg/d	I ¹³¹ Recovery % of dose
Normal	4	62	3.5	128	96
MNG	8	51	3.0	121	96
Toxic	4	98	1.6	79	99
NBEI	4	40	1.4	62	96
Hashimoto's disease	2	64	2.3	96	107

MNG is multi-nodular goiter. Toxic refers to hyperthyroidism, and NBEI refers to the non-butanol extractable iodine syndrome. (I⁻) is plasma iodide. E is urinary iodide excretion.

TABLE II
Disposition of Iodide

		U* fr. dose	V _I l	V _I % B. W.	C _G ml/min	C _K ml/min	K _{IE} + IG fr/hr
Normal	(4)	0.29	23	39	10	26	0.12
MNG	(8)	0.41	23	37	14	33	0.14
Toxic	(4)	0.76	29	40	155	54	1.1
NBEI	(4)	0.79	20	48	161	30	0.70
Hashimoto's disease	(2)	0.46	16	34	12	30	0.28

U* is thyroid uptake fraction. V_I is volume of iodide space.

C_G is thyroid clearance and C_K is renal clearance.

K_{IE} + IG is plasma iodide disappearance rate.

TABLE III
Stable Iodine Compartments

		Exchangeable I ¹²⁷			Q ³ _G	Q ¹ _I
		Total μg	Body μg	Thyroid μg	μg	μg
Normal	(4)	11.250	560	10.690	10.400	74
MNG	(8)	24.700	500	24.200	22.540	69
Toxic	(4)	3.500	750	2.650	2.180	54
NBEI	(3)	5.290	270	5.030	3.800	18
	(1)	74.800	560	74.250	64.060	86
Hashimoto's disease	(2)	1.900	390	1.510	2.330	36

Q³_G is thyroid iodine content by an alternate calculation.
Q¹_I equals quantity of iodide in iodide pool.

TABLE IV
Thyroid Iodine Secretion Rates

		K_{GB}^2 fr/day (in vivo slope)	K_{GB}^3 fr/day (fractional urinary excretion)	K_{GB}^4 fr/day (PBI-131 appearance)
Normal	(4)	0.012	0.013	0.011
MNG	(8)	0.021	0.013	0.010
Toxic	(4)	0.267	0.408	0.299
NBEI	(3)	0.502	0.80	0.216
	(1)	0.028	0.025	0.002
Hashimoto's disease	(2)	0.13	0.085	0.056

$K_{GB}^2, K_{GB}^3, K_{GB}^4$ are three different calculations of thyroid iodine secretion rate.

TABLE V
Iodine Entering or Leaving the Thyroid

		<u>Iodide uptake rate</u>	<u>Iodine Secretion Rates</u>		
		<u>AIU 1</u> <u>µg/d</u>	<u>H 2</u> <u>µg/d</u>	<u>H 3</u> <u>µg/d</u>	<u>H 4</u> <u>µg/d</u>
		<u>UE</u> <u>1-u</u>	in vivo slope	fractional urinary excretion	PBI ¹³¹ appearance
Normal	(4)	54	119	130	107
MNG	(8)	74	259	161	140
Toxic	(4)	355	485	411	638
NBEI	(4)	355	2,477	678	361
Hashimoto's disease	(2)	100	346	214	87

AIU ¹ is absolute iodide uptake calculated by the formula $\frac{UE}{1-u}$

2, 3, 4
H are three methods of calculating iodine secretion rate using the decay constants given in Table IV.

specific activity. This suggests entry of highly labelled iodide from some other source than plasma PBI. Predicted urinary iodide excretion (on the basis of PBI¹³¹ turnover) was much less than the observed urinary iodide isotope excretion. (Table 6)

The observations in specific thyroid diseases support generally accepted concepts. Multi-nodular goiter was characterized by a very large thyroid iodine pool and normal turnover rates. These patients had on average a higher proportion of butanol and insoluble iodoprotein in plasma than the normal group. The thyrotoxic patients had vastly elevated thyroid clearance, including one whose initial clearance rate was two liters per minute, with a 70% uptake of tracer of 10 minutes. Thyroid iodine secretion rates were elevated to levels 20/100 times values obtained in normal subjects. Patients with the NBEI syndrome had on an average 30% of plasma iodide in the butanol-insoluble form. Their glands were hyperactive, with very high levels of thyroid iodine release, and evidence for iodide secretion much greater than thyroid iodide uptake. The two Hashimoto's patients had very low levels of thyroid iodine, and accelerated turnover, but also secreted a large portion of butanol insoluble protein.

One of the striking features of the studies was data suggesting a prominent release of iodide from the thyroid in a non-hormonal form. Thus in all instances the release of iodide calculated from determination of in vivo thyroid iodine content, fractional urinary iodide excretion, or appearance of PBI¹³¹ in plasma, exceeded the calculated absolute iodide uptake. Urinary iodide specific activity was higher than predicted on the bases of plasma iodide specific activity, suggesting an entry of highly labelled iodide from a source other than the plasma organic iodine pool. More isotope appeared in urine than would be predicted on the basis of breakdown of plasma labelled PBI¹³¹. In almost every instance the slope of the urinary iodide excretion curve paralleled that of thyroid iodine content, rather than the plasma PBI¹³¹ curve. This indicated a release of iodide directly from thyroid to urine without passage through the plasma organic iodine pool. Apparent thyroid iodide clearance was observed to fall from initial high levels, to stable values, in many of the subjects with hyperplastic thyroids, during the first three or four hours of study. A similar observation has subsequently been reported by Koutras.³⁵

It is suggested on the basis of these studies that a portion of the iodide entering the thyroid is bound to iodotyrosine, subsequently released by deiodination, and that a portion of this iodide leaves the thyroid gland without being re-utilized. This phenomena is thought to occur over a period of hours and days and is probably distinct from the early exchange of intrathyroidal iodide with plasma iodide during initial labeling of the thyroid iodide

TABLE VI
Iodide Kinetics

		<u>S. A. Urine I</u> <u>S. A. PBI</u>	Day of estimate	<u>Ratio of</u> <u>observed</u> <u>predicted</u> <u>urinary</u> <u>I¹³¹</u>	Serum %NBEI ¹³¹	<u>Fecal</u> <u>I-131</u> <u>% of total</u> <u>Released</u> <u>by thyroid</u>
Normal	(4)	0.8	12	2.3	6.3	9
MNG	(8)	1.1	10	3.3	14.5	9
Toxic	(4)	0.8	7	3.0	6.6	-
NBEI	(4)	1.7	11	4.2, 33	29	-
Hashimoto's disease	(2)	1.2	8	6.4	35	-

S. A. Urine and PBI refer to specific activity in percent dose I¹³¹ per microgram iodine. Serum % NBEI¹³¹ refers to the percent of serum labelled iodide that was insoluble in acidified butanol.

pool. Return of this iodotyrosine iodide to plasma, during determination of the thyroid clearance, reduces the observed unidirectional clearance value to a net "apparent" value that presumably is equal to the net clearance of stable iodide. The form in which this iodide is released is not clear. It may be as iodide, or perhaps iodotyrosines that can be rapidly degraded to iodide. In our subjects small amounts of MIT and DIT were consistently observed on plasma chromatograms, but the quantities, usually two to five percent of total isotope, were too small to be accurately assessed by the technique.

A similar release of glandular iodide was reported in man after administration of TSH³⁶, in hyperthyroidism³² and endemic goiter³⁷ and was previously reported by Nadler and Leblond³⁸ for the rat thyroid.

It was impossible to estimate accurately the proportion of iodide spilling from the thyroid but various evidence suggests that it may be in the order of 20 - 30% of total iodine release. It is, of course, interesting to speculate that this proportion may vary from subject to subject and in disease states, and that in fact a variation in the ability to re-utilize iodide may be a factor in the development of sporadic nodular goiter.

We have recently studied a patient with a massive hyperplastic thyroid recurring at age 21 after thyroidectomy at age 18. The patient's mother was goitrous, and a sister also had a massive recurring goiter and subsequently developed a metastatic papillary carcinoma. The subject had a radioactive uptake of 62% and thyroid clearance of 83 milliliters per minute. Thyroid iodide release rate was eight times normal. During administration of potassium perchlorate, there was a marked augmentation of iodide discharge from the thyroid and excretion in the urine, to the rate predicted on the basis of blocking recirculation of exogenous iodide into the thyroid gland. Following this methimazole was given, without further stimulation of thyroid iodine release. In normal subjects methimazole augments urinary iodide excretion to a level approximately 2.7 fold the rate stimulated by perchlorate, since methimazole causes the discharge of the intrathyroidal iodotyrosine iodide to the blood and urine. In our subjects no such increase was observed, suggesting that the iodotyrosine iodide was already completely spilling from his gland into the blood. Several interpretations of this defect can be offered. It may be that this is simply a characteristic of an hyperplastic thyroid. Perhaps in any hyperplastic gland large amounts of iodotyrosine iodide are discharged from the gland. A second possibility is that the patient had basically a defect in coupling of iodotyrosines leading to secondary hyperplasia and with this a discharge of iodotyrosine iodide. A third possibility, and one that is under consideration at this time, is that the patient has a complete lack, on a congenital basis, of the ability to re-utilize intrathyroidal iodotyrosine iodide. This could constitute a new variety of congenital metabolic defect.

R E F E R E N C E S

1. Scranton, J. R. and Halmi, N. S.
Thyroidal iodide accumulation and loss in vitro.
Endocrinol., 76: 441-453, 1965.
2. Wollman, S. H. and Reed, F. E.
Transport of radioiodide between thyroid gland and blood
in mice and rats.
Am. J. Physiol., 196:113-120, 1959.
3. Wolff, J.
Transport of iodide and other anions in the thyroid gland.
Physiol. Rev., 44:45-90, 1964.
4. Tong, W., Kerkof, P., and Chaikoff, I. L.
Iodine metabolism of dispersed thyroid cells obtained by trypsinization
of sheep thyroid glands.
Biochim. et Biophys. Acta, 60:1-19, 1962.
5. Doniach, I. and Logothetopoulos, J. H.
Radioautography of inorganic iodide in the thyroid.
J. Endocrinol., 13:65, 1955.
6. Halmi, N. A. , and Pitt-Rivers, R.
Iodide pools of rat thyroid.
Endocrinol., 70:660-668, 1962.
7. Larsen, P. R. and Wolff, J.
Iodide transport: Inhibition by agents reacting at the membrane.
Science, 155:335-336, 1967.
8. Berson, S. A. and Yalow, R. S.
Iodide trapping and binding functions of thyroid.
J. Clin. Invest., 34:186-204, 1955.
9. Ingbar, S. H.
Aimultaneous measurement of iodide-concentrating and protein-binding
capacities of normal and hyperfunctioning human thyroid gland.
J. Clin. Endocrinol., & Metab., 15:238-264, 1955.
10. Nagataki, S. and Ingbar, S. H.
Demonstration of a second thyroidal iodide pool in rat thyroid glands
by double isotope labeling.
Endocrinol., 73:479-487, 1963.

11. Pitt-Rivers, R., Niven, J. S. F., and Young, M. R.
Localization of protein-bound radioactive iodine in rat thyroid glands labelled with ^{125}I or ^{131}I .
J. Biochem., 90:205, 1964.
12. DeGroot, L. J. and Davis, A. M.
Early stage of thyroid hormone formation: Studies on rat thyroids in vivo.
Endocrinol., 69:695-705, 1961.
13. Bois, I., and Larson, L.
Effect of varying iodine supply on labeled iodine fractions in thyroid gland after ^{131}I administration.
Acta Endocrinol., 28:262-272, 1958.
14. Schneider, P. B.
Thyroidal iodine heterogeneity: "Last Come, first served" System of iodine turnover.
Endocrinol., 74:993-980, 1964.
15. Rosenberg, L. L., LaRoche, G. and Ehlert, J. M.
Evidence for heterogeneous turnover of iodine in rat thyroid glands,
Endocrinol., 79:927, 1966.
16. Boat, T. F. and Halimi, N. S.
Studies of particulate iodoproteins in the rat thyroid.
Endocrinol., 77:537-546, 1965.
17. Shimaoka, K. and Thompson, B. D.
Radioiodine labeling of serum albumin in vivo.
Endocrinol., 76:570-577, 1965.
18. Jolin, T. and Escobar del Rey, F.
Evaluation of iodine/creatinine ratios of casual samples as indices of daily urinary iodine output during field studies.
J. Clin. Endocrinol. and Metab., 25:540-542, 1965.
19. Dworkin, H. J., Chandier, H. P., and Beierwalters, W. H.
Estimation of fecal and urinary excretion of iodine.
J. Clin. Endocrinol. and Metab., 25:149-151, 1965.
20. Vought, R. L. and London, W. T.
Iodine intake and excretion in healthy nonhospitalized subjects.
Am. J. Clin. Nutrition., 15:124-132, 1964.

21. Vought, R. L., Maisterrena, J. A., Tovar, E., and London, W. T.
Lack of correlation between urinary iodine and dietary iodine
in goitrous children.
J. Clin. Endocrinol. and Metab., 25:551-554, 1965.
22. Koutras, D. A., Alexander, W. D., Harden, R. McG. and Wayne, E.
Effect of small iodine supplements on thyroid function in
normal individuals.
J. Clin. Endocrinol. and Metabolism., 9:857-862, 1964.
23. Braverman, L. E. and Ingbar, S. H.
Changes in thyroidal function during adaptation to large doses
of iodide.
J. Clin. Invest., 42:1216-1231, 1963.
24. Nagataki, S., Shizume, K. and Nakao, K.
Effect of chronic graded doses of iodide on thyroid hormone synthesis.
Endocrin., 79:667- 1966.
25. Stanbury, J. B. et al.
"Endemic Goiter: The adaptation of man to iodine deficiency".
Chambridge, Massachusetts: Harvard, 209, 1964.
26. Ermans, A. M. and Dumont, J. E.
Thyroid function in a goiter endemic: I. Impairment of hormone
synthesis and secretion in the goitrous gland.
J. Clin. Endocrinol. and Metab., 23:539-549, 1963.
27. Weinstein, M., Soto, R. J., Sartorio, G. and Codevilla, A. H.
Intrathyroidal exchangeable iodine in endemic goiter in Misiones,
Argentina.
J. Clin. Endocrinol. and Metab., 27:70-74, 1967.
28. Malvaux, P. and Beckers, C. and DeVisscher, M.
Dynamic studies on the inorganic iodine compartment and its
exchanges during adolescence.
J. Clin. Endocrinol. and Metab., 25:817-822, 1965.
29. Aboul-Khair, S. A. and Crooks, J.
A comparative study of iodine metabolism in pregnancy, sporadic goiter
and thyrotoxicosis.
Acta Endocrinol., 48:14-22, 1965.

30. Berson, S.A. and Yalow, R.S.
Quantitative aspects of iodine metabolism. The exchangeable organic iodine pool, and the rates of thyroidal secretion, peripheral degradation and fecal excretion of endogenously synthesized organically bound iodine. *J. Clin. Invest.*, 33:1533-1552, 1954.
31. Alexander, W.D., Papadopoulos, S., Harden, R. McG., MacFarlane, S. and Mason, D.K. and Wayne, E.
The plasma inorganic iodine concentration in thyrotoxicosis. *J. Laboratoty and Clin. Med.*, 67:808-816, 1966.
32. Slingerland, D.W. and Burrows, B.A.
A probable abnormality in intrathyroidal iodine metabolism in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*,
33. Harden, R. McG., Alexander, W.D., Koutras, D.A., Harrison, M.T. and Wayne, E.
Quantitative studies of iodine metabolism after long-term treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism.*, 26:397-401, 1966.
34. DeGroot, L.J.
Kinetic analysis of iodine metabolism. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 26:149-173, 1966.
35. Koutras, D.A. and Sfontouris, J.
Comparison of the early thyroidal iodide clearance with estimates obtained at later intervals. *J. Endocrinol.*, 35:135-143, 1966.
36. Welby, M.L. and Hetzel, B.S.
Nature, (London), 193:752, 1962.
37. Ermans, A.M., Dumont, J.E., and Bastenie, P.A.
J. Clin. Endocrinol., 23:550, 1963.
38. Nadler, N.J. and Leblond, C.P.
Endocrinol., 62:768, 1958.

DISCUSION DEL TEMA

SOTO: Dada la actividad en orina que Vd. obtiene y la gran diferencia en tiroiditis de Hashimoto con respecto a la descarga de yoduro de la tiroides hacia el plasma y la actividad específica del yoduro inorgánico, yo supongo que la actividad específica en sangre tendría que ser la misma que la de orina, mientras que en la tiroiditis de Hashimoto, siendo el yodo orgánico, no inorgánico, la actividad específica debería ser mayor en plasma que en orina.

DeGROOT: Dije que el yodo deja la tiroides de dos maneras, la forma hormonal y el yoduro (leak). El hormonal se mezcla en el gran espacio con un recambio lento y va a la orina, mientras que el yoduro sería rápidamente excretado en la orina. La actividad específica del yodo proteico total representa la secreción de varios días previos en adición a la secreción del día en estudio. La actividad específica sería la misma en sangre que en orina y representa el yoduro que es llevado a orina, porque hay poca demora en llegar a la misma.

Hay otra fuente de yoduro urinario, por ejemplo, la dieta. Hasta que el yoduro de la dieta llega a orina, la actividad específica del mismo en sangre debería ser menor que en orina y lo que hallamos en los pacientes con Hashimoto y en otros es que esta actividad específica es mayor, y nos hace pensar que el yoduro de la dieta entra, desde la tiroides, al espacio de yoduro y luego va directamente a la orina, no al espacio de PBI, aumentando la actividad específica.

WEINSTEIN: Cree, Dr. DeGroot, en la posibilidad de que exista una pérdi da de tirosina, aparte de la de yoduro, sea en condiciones normales o patológicas ?

DeGROOT: Creo que no tenemos ninguna idea acerca de esto. Vd. se refiere a tirosina o yodotirosinas ?

WEINSTEIN: MIT o DIT.

DeGROOT: Posiblemente parte de ese yodo sale en forma de yodotirosinas que son rápidamente metabolizadas, y por lo tanto, nunca vemos grandes cantidades de ellos en sangre. Ahora, si la tirosina deja la célula tiroidea, sería una interesante pregunta, pero yo no sé nada respecto a eso.

PISAREV: Quisiera preguntar al Dr. DeGroot, si conoce algún método para medir el segundo espacio de yoduro en la tiroides. Segundo, Vd. nos mostró que había diferencias entre la captación absoluta de yodo y la excreción urinaria en algunos pacientes. No piensa Vd. que el segundo espacio de yoduro intratiroideo pueda jugar algún papel para explicar este hecho ?

DeGROOT: No tenemos métodos para medir el llamado segundo espacio de yoduro. Creemos que este espacio representa el yodo proveniente de las yodotirosinas y puede ser la fuente de esta pérdida (leak), quizás juegue algún papel aunque no tenemos mediciones del mismo.

HECKER: Dr. DeGroot, tienen realizados estudios en mixedema ?

DeGROOT: No.

SOTO: Hay una diferencia entre sus pacientes en la fracción butanol insoluble. Por qué ?, ya que pertenecían a un mismo grupo.

DeGROOT: Quizá por pura taxonomía, nosotros tuvimos cuatro pacientes y tres de ellos eran muy similares y yo diría, primero, que todos ellos tenían una alta proporción de yodoproteína butanol-insoluble, Tres de ellos eran jóvenes y tenían glándulas hiperplásicas, el otro era mayor y tenía una histología de bocio multinodular. Yo presumo que el síndrome de la yodoproteína butanol-insoluble es una colección de varias anomalías bioquímicas y nosotros estudiamos dos tipos de enfermedades, probablemente.

6.68.66

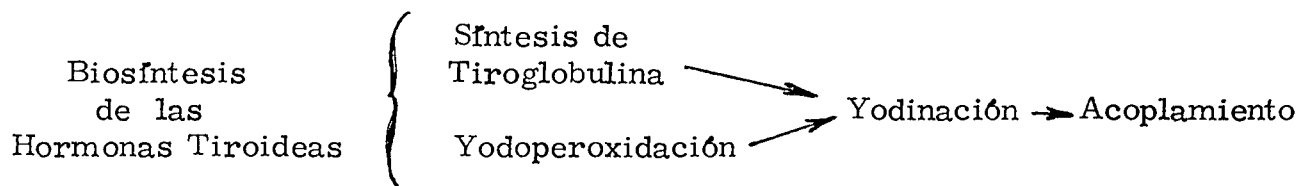
PEROXIDASAS TIROIDEAS

H. Niepomniszcze * y N. Altschuler **

Departamento de Aplicación - Gerencia de Energía

Comisión Nacional de Energía Atómica

El proceso de biosíntesis de hormonas tiroideas presenta varios aspectos, de ellos el más importante es la organificación del yodo, el cual puede clasificarse de la siguiente manera:



En este relato nos referiremos en particular a los procesos de yodoperoxidación, en el cual interviene una de las peroxidasas tiroideas, llamada yodinasa, y de acoplamiento, donde tal vez juega un papel preponderante un sistema peroxidásico aislado por nosotros y al cual denominamos tiroxidasa, para diferenciarlo del anterior(1). También haremos mención del proceso de yodinación.

A partir de homogenados de tiroides canina hemos podido separar ambos sistemas peroxidásicos, tal cual se puede observar en la figura 1. (2).

Ambas actividades enzimáticas son seguidas por espectrofotometría. En el caso de la yodinasa, los substratos básicos que se utilizan son el I^- y el H_2O_2 , y la cinética de la reacción es leída a 287.5 mμ (3), pues a esa longitud de onda se puede medir la formación de peryoduro I_3^- , que representa el producto de la reacción de la enzima cuando oxida al ión yoduro en presencia de H_2O_2 .

* Becario del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República Argentina.

** Miembro de la Carrera del Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República Argentina.

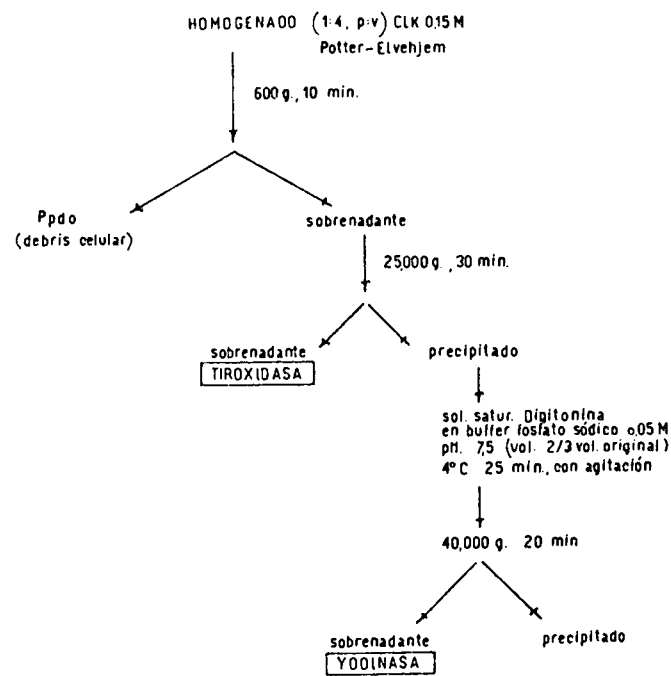


Fig. 1

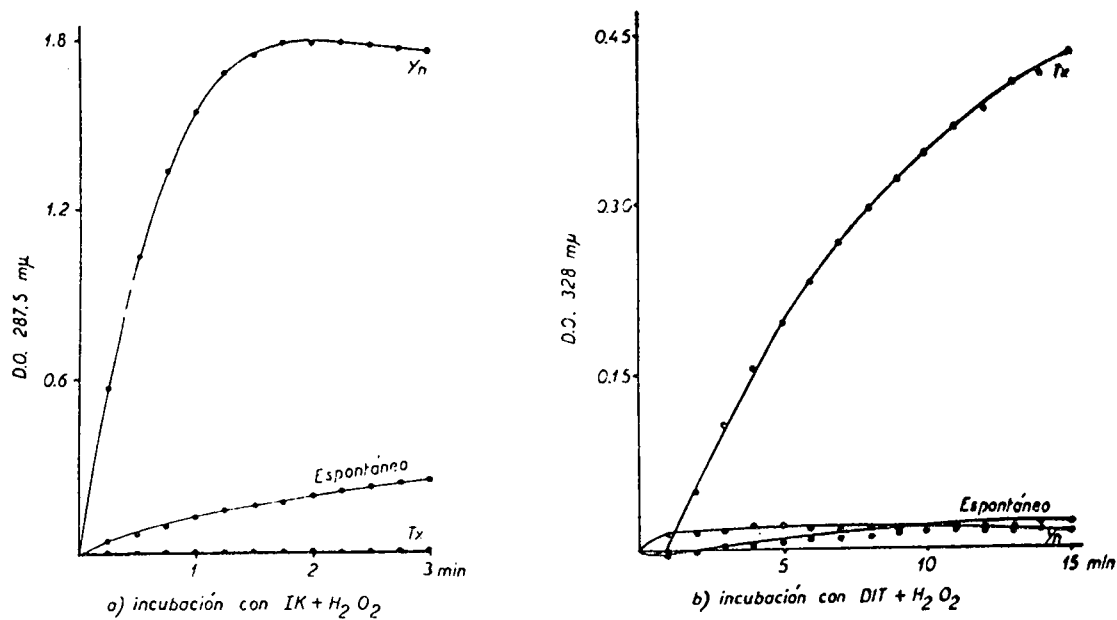


Fig. 2

En el caso de la tiroxidasa, los substratos son la monoyodotirosina (MIT) o la diyodotirosina (DIT) y el H_2O_2 ; la reacción se lee a 328 m μ , ya que a dicha longitud del espectro tienen absorción de luz ultravioleta los productos de la acción enzimática de la tiroxidasa sobre las yodotirosinas y el H_2O_2 .

La técnica de medición de las actividades consiste en leer el incremento de la densidad óptica, a las longitudes de onda antedichas, durante 3 minutos, cada 15 segundos, cuando se trabaja con yodinasa, y durante 15 minutos, cada minuto, en el caso de utilizar tiroxidasa. Se agrega el H_2O_2 a la mezcla de la enzima y los substratos, en ambos casos, a tiempo "cero".

En la figura 2a, podemos observar que en el proceso de yodoperoxidación, el preparado yodinasa posee una gran actividad si la comparamos con la reacción espontánea sin enzima, mientras que la tiroxidasa, no sólo carece de actividad, sino que inhibe la oxidación espontánea del yoduro, tal vez por competir con éste por el H_2O_2 .

En la figura 2b, vemos que sucede lo contrario, ya que la tiroxidasa es la que muestra actividad a 328 m μ con DIT y H_2O_2 como substratos y la yodinasa sólo tiene valores comparables con la oxidación espontánea de DIT.

Cuando se utilizan MIT y H_2O_2 como substratos de la tiroxidasa se comprueba (figura 3) que hay una gran actividad espectrofotométrica; sin H_2O_2 la actividad casi desaparece y sin enzima es mínima.

Por otra parte se observa que cuando la MIT es marcada simultáneamente con ^{131}I y ^{14}C y se efectúan luego de las incubaciones estudios cromatográficos de los dializados de las mezclas conteniendo tiroxidasa, solamente en el caso en que se encuentran la enzima, la MIT y el H_2O_2 , aparece, además de la MIT, un compuesto ninhidrino-positivo que está marcado simultáneamente con ^{14}C y ^{131}I , a dicha sustancia se la denomina D'.

En el caso de que se reemplace en la mezcla de la incubación la MIT por la DIT (4), se observa al efectuar los estudios cromatográficos que además de la DIT y de alguna contaminación de MIT, aparecen dos nuevos compuestos ninhidrinos positivos con radioactividad de ^{131}I , uno de ellos se comporta cromatográficamente como tiroxina (T_4), mientras que el otro no puede ser identificado, llamándosele en consecuencia, compuesto D.

Mediante sucesivas técnicas de cromatografías y recromatografías en papel en distintos medios de solvente, fue posible purificar en alto grado el compuesto D'.

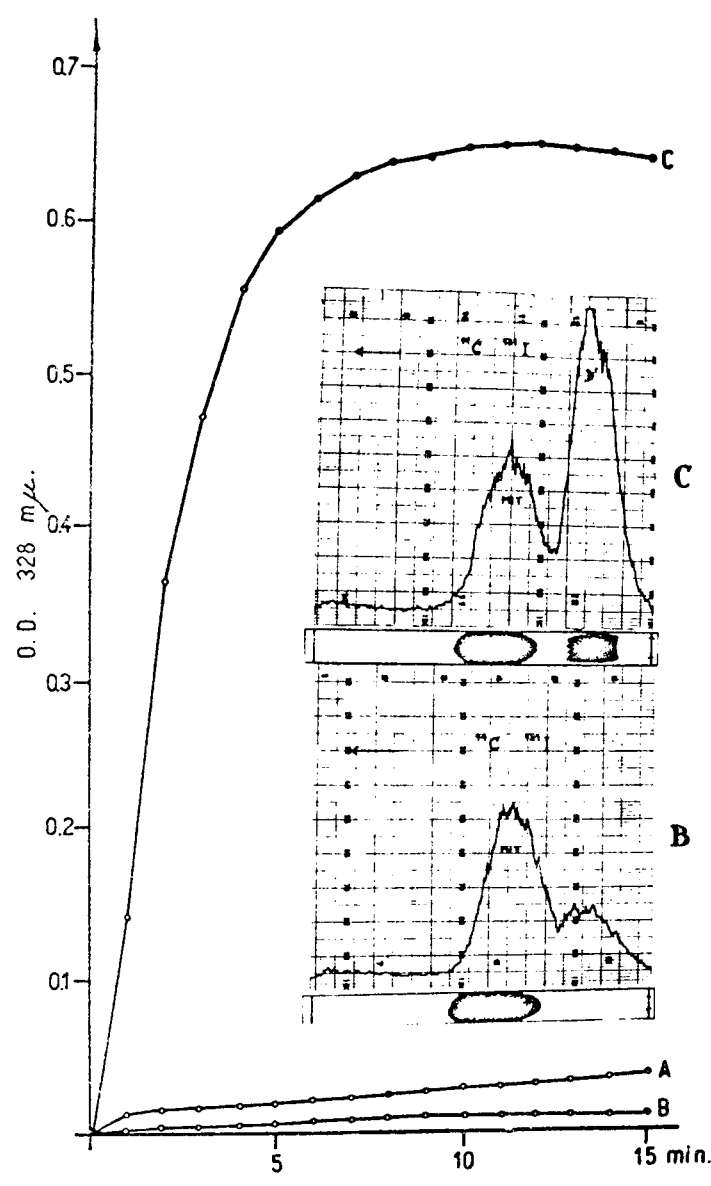


Fig. 3

Su análisis espectral se puede observar en la figura 4. En la parte superior se presenta el espectro infrarrojo, el cual es diferente de los espectros de la MIT y de las yodotironinas conocidas, mientras que en la parte inferior se comparan los espectros ultravioletas de MIT, D' y T₄. Como puede comprobarse el D' y la T₄ poseen un pico de absorción similar alrededor de los 330 mμ; a esa longitud de onda la MIT no presenta prácticamente absorción de luz, pero sí lo hace a los 285 mμ.

En el cuadro I se presentan los R_f comparativos de DIT, MIT, T₄, I⁻ y D', en cromatografías sobre papel.

Se observa que en los distintos medios de solvente empleados el D' tiene un R_f menor que la MIT, salvo cuando se utiliza MeOHNH₄, donde se observa que tanto D', MIT, DIT y T₄ poseen un mismo R_f.

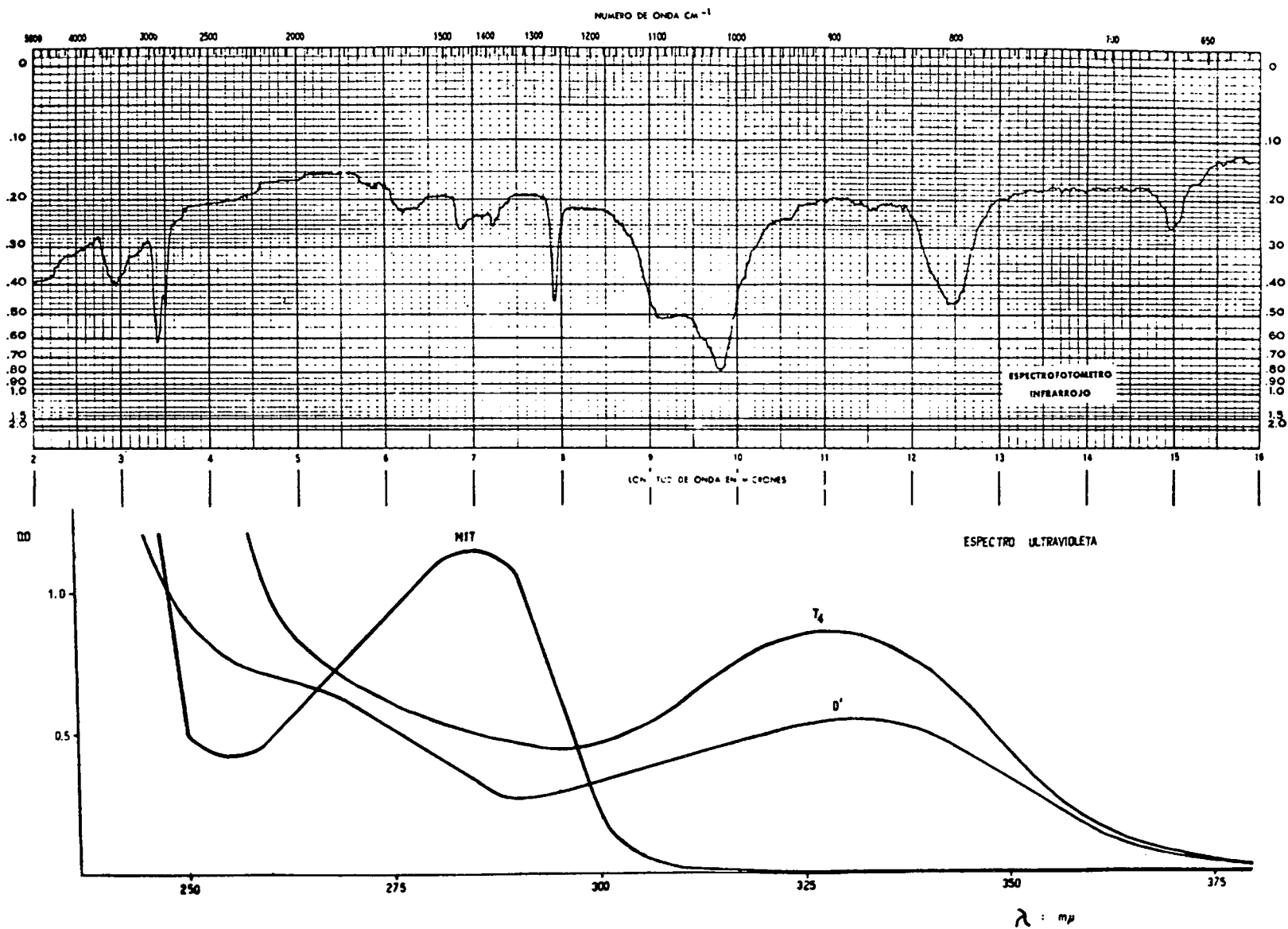
Si analizamos el comportamiento cromatográfico del D' observamos que guarda una relación directa con su precursor pero no con la T₄ y que cuando se utiliza un solvente incapaz de separar yodotirosinas de yodotironinas también resulta imposible separar al D'.

En la figura 5 se representa el porcentaje de inhibición de la reacción de yodoperoxidación del yoduro, cuando se emplea yodinasas como sistema enzimático, en presencia de drogas antitiroideas tales como la isoniazida (INH), el tiouracilo (TU) y el metimazol (MMI) (5). Este tipo de inhibición es por competencia con el I⁻ (5, 6), aunque cabe destacar que estas drogas también son capaces de reaccionar con el yodo elemental.

Recientemente Yip y Hadley (7), trabajando con un sistema peroxidásico tiroideo con actividad yodinásica, demostraron la formación de radicales libres de tirosina cuando se incubaba este aminoácido con dicha enzima y agua oxigenada. Concluyeron que tal vez esa yodinasas cumpliría en la célula dos funciones, una oxidar el yoduro a yodo elemental y otra activar a la molécula de tirosina para su posterior yodinación.

Es de sumo interés el estudio del proceso de acoplamiento de las yodotirosinas, sobre todo el posible papel de intermediarios. Con respecto a este tópico podemos recordar que desde el año 1942 en que Johnson y Tewkesbury (8) postularon un dímero de la diyodotirosina, con un anillo fenólico y otro quinónico, como intermediario en la biosíntesis de la tiroxina, hasta la fecha fueron varias las hipótesis emitidas sobre la posible estructura de estos supuestos compuestos. Por este motivo creemos de importancia nuestro hallazgo de los desconocidos D y D'. Aparentemente podría pensarse como muy factible el hecho que estas sustancias sean intermediarios, pues como ya hemos observado están emparentadas con las yodotirosinas por su origen y por su comportamiento cromatográfico y de las yodotironinas

Fig. 4



CUADRO I

	DIT	MIT	D'	T ₄	I ⁻
Metanol: Acetato de Amonio 0.2 N (1: 2, 5 v/v)	0.50	0.60	0.30	0.00	0.80
Metanol: Hidróxido de Amonio 2 N (1: 1 v/v)	0.64	0.64	0.64	0.64	0.75
n-Butanol: Etanol-H ₂ O de Amonio 2 N (5: 1:2 v/v)	0.12	0.20	0.07	0.37	0.30
Fenol: Agua (94: 6 v/v)	0.70	0.45	0.15	0.90	0.00
Etanol: Agua (77: 23 v/v)	0.55	0.55	0.18	0.60	0.65
n-Butanol: Ac. Acético glacial: H ₂ O ₂ (4: 1: 5 v/v)	0.70	0.60	0.25	0.90	0.20

por su espectro ultravioleta. Además por su reacción ninhidrina-positiva creemos que se tratan de aminoácidos, por ser difenilhidrazino-negativos que no poseen grupos cetónicos, por poseer radiactividad cuando sus precursores fueron marcados con I-131 se comprueban que son yodados y por tener el D' C14 en su molécula cuando la MIT es marcada con este isótopo una prueba concluyente de su origen.

En la figura 6 presentamos un esquema hipotético de la biosíntesis de las hormonas tiroideas y de la posible estructura de los compuestos D y D'. Además observamos las fórmulas de tres compuestos postulados como intermediarios. El primero de ellos, que fue estudiado por varios autores (9-11) posee una estructura química incompatible con nuestros desconocidos, ya que al carecer de grupo amino jamás puede dar positiva la reacción de la ninhidrina.

El segundo es el dímero postulado por Johnson y Tewkesbury el que plantea dos incógnitas si pretendemos correlacionarlo con los desconocidos. Una es el hecho que por poseer grupo quinónico debería dar tal vez positiva la reacción de la difenilhidrazina y la otra es que cuando se trataría de D', si asumimos que por provenir de MIT tendría un solo átomo de yodo por anillo, se formaría diyodotironina, la que se encuentra en cantidades insignificantes en la tiroides.

La tercer fórmula es la que postulamos nosotros para los desconocidos, la cual creemos no sería incompatible con los hallazgos obtenidos, aunque cabe destacar que no se han hechos estudios con esta sustancia, por lo tanto no sabemos si su comportamiento cromatográfico y espectrofotométrico es similar al de D y D'; sin embargo este compuesto cumpliría, siempre en el terreno hipotético, con una serie de hallazgos clínicos y experimentales (12, 13) de los cuales se deduce que los sistemas enzimáticos responsables de la biosíntesis de la tiroxina y de la triyodotironina son diferentes, además estaría de acuerdo con la formación de 3, 3', 5 triyodotironina, que es la que existe en tiroides y no con la 3, 3', 5' triyodotironina que prácticamente carece de actividad hormonal y que casi no se cuenta en la glándula.

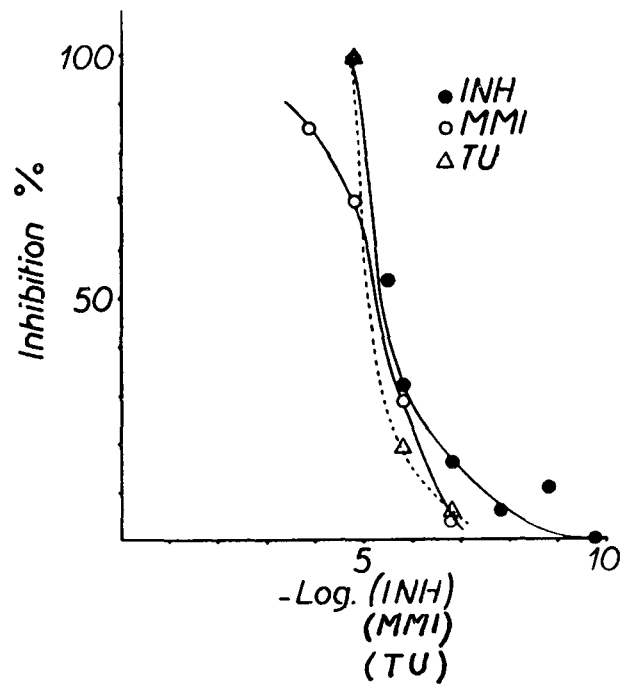


Fig. 5

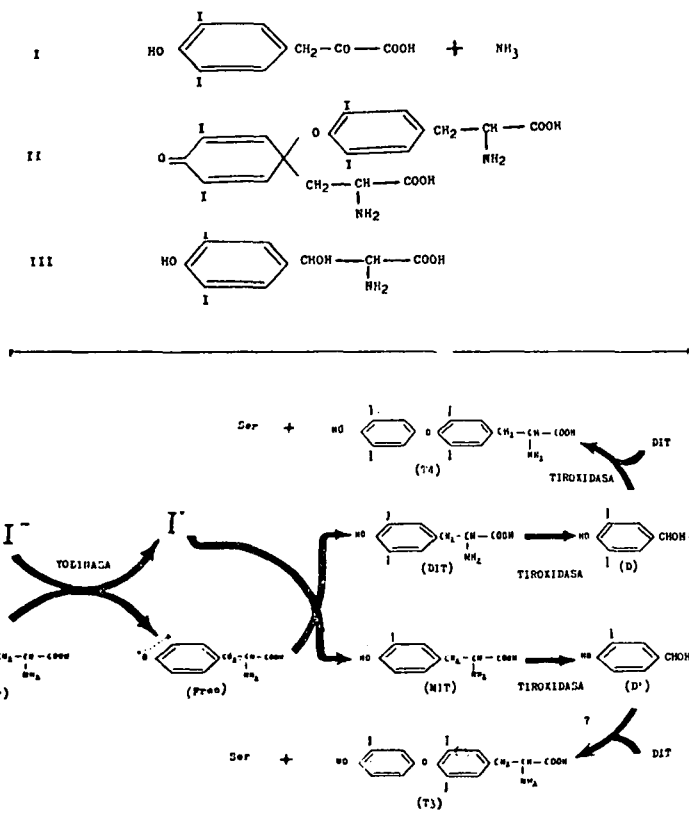


Fig. 6

S U M M A R Y

Two thyroidal peroxidasic-systems are described. One, IODINASE, has a iodide-peroxidase activity; the other one, THYROXIDASE, is able to form iodinated-compounds from iodotyrosines, not identified yet.

With iodinase, I^- and H_2O_2 are utilized as substrates. The enzymatic activity is measured by spectrophotometry at 287.5 m μ .

With thyroxidase, the substrates are MIT or DIT and H_2O_2 , the reaction is followed at 328 m μ .

By paper chromatography, with several solvent systems, are identified the thyroxidase reaction products.

An iodinated-compound which is ninhydrine-positive and dinitrophenylhydrazine-negative is found, when MIT and H_2O_2 are incubated with the enzyme. Furthermore, when it is used MIT- ^{14}C , the compound (D') is labeled with this isotope.

With DIT and H_2O_2 another compound (D) is obtained. This compound presents several similar characteristics to the above one. Previous chromatographic data indicated that thyroxine is formed, although, more studies are necessary to prove this observation.

The U. V. spectrum of D' is similar to the one of thyroxine and different to the one of MIT.

The action of TU, MMI and INH on iodinase iodide-peroxidation is demonstrated.

BIBLIOGRAFIA

1. Niepomniszcze H., Altschuler N. and Pisarev M. A. : Acta Physiol. Latino-am., 16: 366, 1966.
2. Altschuler N., Niepomniszcze H. y Pisarev M. A. : Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 13: 91, 1967.
3. Alexander N. M. : Analyt. Biochem., 4: 341, 1962.

4. Niepomniszcze H., Altschuler N. y Pisarev M. A. : Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 12: 173, 1966.
5. Altschuler N., Niepomniszcze H. y Houssay A. B. : Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 13: 20, 1967.
6. DeGroot L. J. and Davis A. M. : Endocrinology, 70: 492, 1962.
7. Yip C. C. and Hadley L. : Biochim. Biophys. Acta, 122: 406, 1966.
8. Johnson T. B. and Tewkesbury L. B. : Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 28: 73, 1942.
9. Toi K., Salvatore G. and Cahnmann H. J. : Biochim. Biophys. Acta, 97: 523, 1965.
10. Hillmann G. : Z. Naturforsch., 11(b): 424, 1956.
11. Meltzer R. J. and Stanaback R. J. : J. Org. Chem., 26: 1977, 1961.
12. Czerniak P. : Comunicación personal.
13. Pitt-Rivers R. : J. Endocrinol., 36: 203, 1966.

COMPARTIMIENTOS DE IODO

Manfredo Weinstein, Instituto Modelo, Htal. Rawson, Bs. Aires

En este tema el término compartimiento es intercambiado indistintamente con el término "pool" aunque ello no es del todo correcto. Se lo emplea en sentido amplio, ya sea para denotar dos masas de iodo distintas separadas por una membrana o para definir masas de iodo bioquímica o funcionalmente diferentes sin implicar separación física real. La figura 1 ejemplifica los distintos conceptos enunciados. El iodo se puede absorber en el intestino delgado tanto en forma inorgánica como en la orgánica pero para entrar en la glándula tiroides y metabolizarse lo tiene que hacer en la forma inorgánica. Una vez en la tiroides el iodo es organificado, acumulado y posteriormente liberado en forma de hormona tiroidea. El yoduro que recién ingresa en la glándula es el llamado yoduro atrapado o "Transportado" y se encuentra según la terminología de Halmi (1) en el "primer compartimiento de yoduro" según los trabajos de este y de otros (2,3) autores, existiría un "segundo compartimiento de yoduro" intratiroideo y sería el prove-niente de la dehalogenación de la monoyodo y diyodotirosina separadas previamente por la proteólisis de la tiroglobulina. El tamaño de este segundo compartimiento sería hasta 100 veces superior al primero, no sería miscible con aquél y no sería desplazable por el perclorato (1). Los estudios de Halmi y Pitt-Rivers fueron hechos en la rata en equilibrio isotópico luego de la administración continua de I-131.

El yoduro del primer compartimiento es intercambiable con el yoduro circulante y es fácilmente puesto en evidencia en el sujeto bloqueado con drogas del tipo del propiltiouracilo ya que en tales circunstancias el perclorato lo desplaza hacia la circulación. La existencia de yoduro dentro de la glándula en un compartimiento aislado ha sido puesto en duda por Wollman (4) quien pensó que pudiera tratarse de un artefacto resultante de la metodología empleada. Sin embargo los trabajos de Rosenberg y col (5) han demostrado fehacientemente la existencia real de yoduro proveniente de la dehalogenación de tirosinas así como su salida a la circulación. Estos autores difieren con Halmi únicamente sobre la justificación de considerar a este yoduro como separado del correspondiente al primer compartimiento (yoduro transportado) pues piensan que ambos yoduros son miscibles y tienen un destino común que es la organificación. Esta tesis parece actualmente la más aceptable.

Rosenberg y col. (5) trabajaron con perros y usaron la doble marcación isotópica y la canulación de arteria y vena para la toma de muestras. Es decir fueron experiencias in vivo que no alteraron la integridad

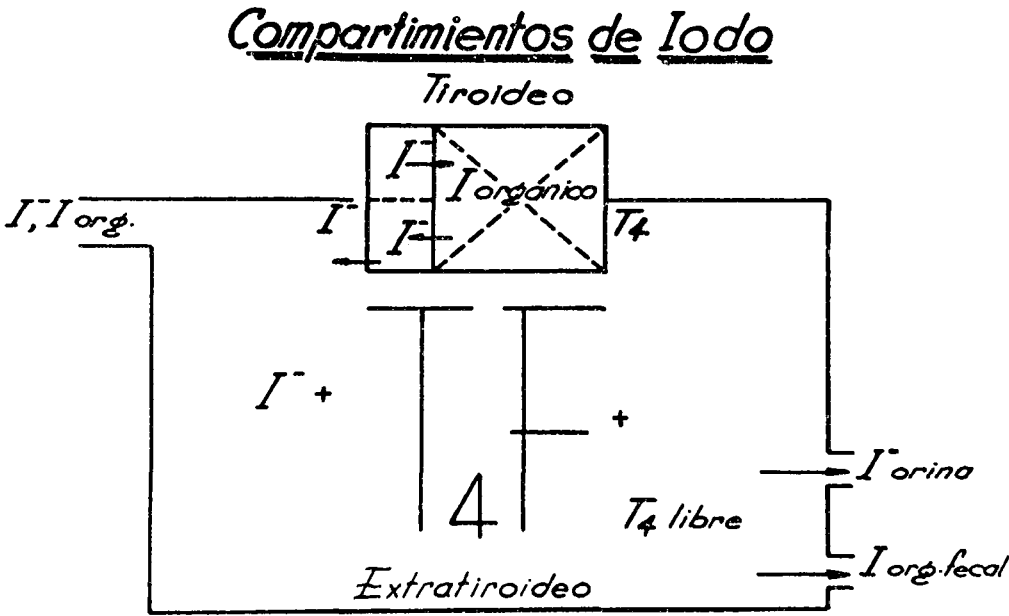


Fig. 1

anat6mica de la gl6ndula. Los perros reciben en el primer dfa de la experiencia una dosis de I-131. Este iodo va a marcar el compartimiento org6nico intratiroideo. Siete dfas despu3s y dos horas antes de la canulaci3n de los vasos, el animal recibe una dosis de I-125 y en seguida una dosis de mercaptoimidazol que va a impedir que el I-125 se organifique. Si en estas condiciones el perro es estimulado con TSH se encontrar6n en la sangre arterial y venosa tres tipos de iodo marcado:

1. Iodo org6nico marcado con I-131 (que se identifica porque se lo encuentra en la parte precipitable con ac. tricloroac3tico (PBI-131).
2. Iodo inorg6nico marcado con I-131 que queda en la parte no precipitada con TCA (I-131 TCA sol).
3. Iodo marcado con I-125 que siempre es inorg6nico.

Con estos tres elementos se puede calcular la fracci3n de iodo inorg6nico proveniente de la dehalogenaci3n del iodo org6nico intratiroideo (I-131 d). Se puede apreciar la cronologfa y magnitud de la aparici3n de los distintos tipos de iodo en la circulaci3n de perros que tienen sus arterias y venas canalizadas y que son estimulados con TSH primero y con perclorato una hora despu3s. Inmediatamente despu3s de la administraci3n de TSH aparece I. 125 es decir ioduro transportado. Este pico se incrementa bruscamente con la administraci3n de perclorato y coincidiendo con 3l aparece el correspondiente al I-131 TCA soluble parte del cual representa I-131 d, la curva de este 3ltimo es paralela a aquella pero n3tese que cuantitativamente no alcanza su mismo nivel.

El fen3meno del escape de ioduro tiroideo a la circulaci3n fue sospechado por diversos autores (6, 7, 8) en base a evidencias indirectas tales como: discrepancia entre la captaci3n absoluta de ioduro y secreci3n hormonal, radioactividad urinaria real superior a la te3rica, actividad especfca de iodo urinario superior a la A. E. plasm6tica etc. En lo que no hay acuerdo es sobre el origen preciso de este ioduro. Todos convienen en que proviene de la dehalogenaci3n de tirosinas. Riviere y col (7) concluyen pero no demuestran que el ioduro proviene de un compartimiento de tiroglobulina de recambio r6pido. Basan su hip3tesis en un concepto de Lissitzky (9) que sostiene la existencia de una tiroglobulina de recambio r6pido destinado a la dehalogenaci3n y otro de recambio lento destinado a la producci3n de hormona tiroidea. La heterogeneidad funcional de la gl6ndula tiroidea ya habfa sido demostrada por Triantaphyllidis (10) en animales y en el hombre y en el bocio end3mico por Stanbury y col (11), Ermans y col (12) y nuestro grupo (13).

En resumen, están aceptados actualmente 4 compartimientos de iodo, dos intratiroideos y dos extratiroideos (Fig. 1). El inorgánico intratiroideo se podría dividir en dos subcompartimientos: a) ioduro atrapado y b) ioduro dehalogenado. El orgánico extratiroideo también se puede subdividir en c) iodo hormonal fijado a proteínas portadoras y d) iodo hormonal libre. El iodo inorgánico extratiroideo, aunque tiene tres fuentes distintas (absorción intestinal, dehalogenación periférica y glándula tiroides) debe considerárselo como un compartimiento único.

BIBLIOGRAFIA

1. Halmi, N. S., Pitt-Rivers, R. *Endocrinology* 70: 660, 1962
2. Slingerland, D. W. *Endocrinology* 73: 115, 1963
3. Nagataki, S., Ingbar, S. H. *Endocrinology* 73: 479, 1963
4. Wollman, S. *Am. J. Phys.* 202: 189, 1962
5. Rosenberg, I. N. Athans, J. C. e Isaacs, G. H. *Rec. Prog. Horm. Res.* 21: 33, 1965
6. Ermans, A. M., Dumont, J. E. y Bastenie, P. A. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 23: 550, 1963
7. Riviere, R., Comar, D. y Kellersohn, C. *Proceedings of the 5 th International Thyroid Conference, Roma.* 1965
8. DeGroot, L. J. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 26: 149, 1966
9. Lissitzky, S. citado por Riviere, referencia num. 7
10. Triantaphyllidis E. *Arch. Sci. physiol.* 12: 245, 1958
11. Stanbury, J. B., Brownell, G. L., Riggs, D. S., Perinetti, H., del Castillo, E. e Itoiz, J. *The Adaptation of Man to Iodine deficiency*, Harvard University Press. Cambridge, Mass., 1954
12. Ermans, A. M., Dumont, J. E. y Bastenie, P. A. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 23: 539, 1963
13. Weinstein, M., Soto, R. J., Sartorio, G., Codevilla, A. H. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 27: 70, 1967

BOMBAS EXTRATIROIDEAS DE YODO

Alberto B. Houssay y Halina M. Curbelo

Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología

Universidad de Buenos Aires, Argentina

Además de la tiroides hay otros tejidos capaces de captar yoduro del líquido extracelular. Entre ellos tenemos las glándulas salivares (7; 27; 49), la mucosa gástrica (14; 27; 49), el intestino delgado (45), la glándula mamaria lactante (27; 41), el cuello uterino (44; 54) y la placenta (39). Se dice que estos órganos poseen "bombas extratiroides de yoduro".

El yoduro captado por la tiroides es luego "organificado", es decir fijado a aminoácidos con el fin de utilizarlo en la síntesis de tiroxina y triyodotironina. En cambio las salivares (21; 37; 52) y mucosa gástrica (14; 27; 38) e intestinal (27) no organifican el yoduro captado, es decir no lo fijan a sustancias orgánicas. La glándula mamaria produciría diyodotirosina pero no tiroxina o triyodotironina (23; 47).

Otra diferencia sería la sensibilidad a la tirotrofina hipofisaria. La tiroides aumenta marcadamente la concentración de yoduros por acción de la tirotrofina, en cambio las bombas extratiroides de yoduro no son afectadas por la tirotrofina (43; 52).

Las bombas extratiroides de yodo se asemejan a la de la tiroides en otras propiedades. Así la captación de yoduros por las salivares y en estómago, igualmente que en la tiroides, es inhibida por ciertos iones, especialmente perclorato (16; 24; 48) y tiocianato (16; 22; 48). Pero mientras que las salivares concentran el perclorato (16) y salivares y estómago el tiocianato (21; 37; 38), la tiroides concentra al perclorato tanto como al yodo, pero no concentra al tiocianato (55).

El significado fisiológico de estos mecanismos extratiroides de concentración de yoduros es desconocido. Si bien se ha demostrado que en ausencia de la tiroides se puede formar algo de tiroxina (51), la cantidad formada es insuficiente para evitar el cuadro clínico del hipotiroidismo.

El objeto de esta presentación consiste en discutir algunas propiedades de las bombas salivares de yodo, tema sobre el cual hemos trabajado en los últimos ocho años.

Captación de yodo por las salivares: Las glándulas salivares son capaces de captar el yoduro del líquido extracelular, de manera que esté más concentrado en la saliva y el tejido glandular que en el plasma (7; 27; 49). Esta propiedad varía según las glándulas y la especie zoológica. Así en los ratones hay una gran captación de I-131 por las submaxilares (9; 31; 52), una captación menor por las sublinguales (31) y no lo captan las parótidas (9; 31). En los hamsters captan I. 131 las submaxilares (9; 17), pero tienen escasa captación las retrolinguales y parótidas (17). En las ratas ninguna de las glándulas salivares capta I-131 (9). En el perro la parótida, pero no la submaxilar captan I-131 (4). En el ser humano hay una marcada concentración de I-131 tanto en la saliva submaxilar, como en la parótidea, con respecto al plasma (9; 20; 27).

Estudios cromatográficos han demostrado, en diferentes especies animales, que tanto el I-131 concentrado en la saliva, como el concentrado en las salivares, se halla todo como yoduro (9; 21; 52). Si bien estudios in vitro han mostrado biosíntesis de MIT por homogenatos de salivares (19), se considera que no existen "in vivo" las mismas condiciones y que el yoduro captado por las salivares no es organificado (43).

Empleando métodos autorradiográficos se ha demostrado, en las submaxilares de ratones y hamsters, que el I-131 es concentrado por los tubos estriados, pero no por los acinos (8; 37; 43). Los tubos estriados alcanzan un desarrollo considerable en las submaxilares de ratones y hamsters, que concentran I-131 y en los de las ratas, que no concentran el I-131. Además, las parótidas de los perros y el hombre y las sublinguales del ratón, cuyos tubos estriados no tienen dicho desarrollo especial, también captan I. 131.

Comparación entre las bombas tiroidea y submaxilar: Una diferencia sexual en la captación de I-131 por las submaxilares, siendo mayor en los machos, fue encontrada por Houssay y colab. (31; 34) en ratones A₂G y por Llach y colab. (40) en ratones C₃H. Fue también encontrada en otras razas de ratones (53) y en hamsters (17).

A continuación presentamos estudios quinéticos, realizados empleando el isótopo I-131, comparando el comportamiento de las bombas tiroidea y submaxilar en ratones A₂G machos y hembras (11; 32).

En la Tabla I se presentan los resultados en ratones A₂G machos y en la Tabla II en ratones A₂G hembras. La relación submaxilar/plasma es elevada en ambos, con máximo a las cuatro horas, pero es mayor en los machos que en las hembras. La relación retrolingual/plasma, es mucho más baja, con máximo a las cuatro horas, semejante en machos y hembras. La captación por la tiroides sube gradualmente hasta las 24 y 48 horas en ambos, siendo mayor en las hembras, mientras que la captación

TABLA I

8

CAPTACION DE I-131 POR TIROIDES Y SUBMAXILARES EN RATONES A₂G MACHOS

Tiempo después del tracer (horas)	1	4	8	24	48
Número de animales	10	10	10	10	10
<u>Captación I-131 (%)</u>					
Tiroides	3.51 ± 0.30	6.01 ± 0.61	7.02 ± 0.62	7.12 ± 0.30	7.91 ± 0.42
Submaxilares	6.07 ± 0.42	6.25 ± 0.39	3.12 ± 0.49	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.01
Retrolinguales	0.11 ± 0.014	0.06 ± 0.003	0.03 ± 0.004	0.0025 ± 0.0004	0.0026 ± 0.0004
<u>Relación órgano/plasma</u>					
Submaxilares	13.58 ± 0.91	35.43 ± 4.05	24.30 ± 3.80	8.75 ± 2.06	3.61 ± 0.60
Retrolinguales	1.97 ± 0.10	2.52 ± 0.34	1.43 ± 0.16	0.82 ± 0.12	0.76 ± 0.14

TABLA II

CAPTACION DE I-131 POR TIROIDES Y SUBMAXILARES EN RATONES HEMBRAS A₂G

Tiempo después del tracer (horas)	1	4	8	24	48
Número de animales	10	10	10	10	10
<u>Captación I-131 (%)</u>					
Tiroides	3.4 $\pm$ 0.6	8.1 $\pm$ 1.2	8.8 $\pm$ 1.5	11.6 $\pm$ 1.9	12.5 $\pm$ 1.4
Submaxilares	1.8 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 0.1	0.01 $\pm$ 0.001	0.01 $\pm$ 0.003
Retrolinguales	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.001	0.002 $\pm$ 0.0001	0.0011 $\pm$ 0.0002
<u>Relación órgano/plasma</u>					
Submaxilares	4.4 $\pm$ 0.7	8.5 $\pm$ 1.0	6.7 $\pm$ 1.4	0.7 $\pm$ 0.03	0.7 $\pm$ 0.1
Retrolinguales	1.1 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.05

por las submaxilares tiene su máximo a las 1 y 4 horas y es mayor en los machos que en las hembras.

La tiroides es capaz de concentrar otros aniones. De los otros halógenos no concentraría fluor, ni cloro, y lo haría ligeramente con el bromo (3) y concentraría bastante astatio (15; 25). Concentra también al manganeso, tecnecio y renio (3).

En la Tabla III se presentan los resultados de administrar Br-82 a ratones machos A₂G. Podemos observar que ni la tiroides, ni las submaxilares, ni las retrolinguales concentran al Br-82. Comparando con los datos de la Tabla I vemos la diferencia entre las relaciones submaxilar/plasma y retrolingual/plasma para el I-131 y aquellas para el Br-82.

En la Tabla IV se presentan los resultados de administrar Tecnecio-99 a ratones machos A₂G. Las relaciones Tc-99 órgano/plasma demuestran marcada concentración del isótopo por la tiroides y las submaxilares, siendo mayor en la primera. El aumento de dichas relaciones a las 24 horas, se debe a que la caída de la actividad en dichos órganos es más lenta que en el plasma, e implicaría una retención relativa del isótopo en dichos órganos. La baja relación retrolingual/plasma a las 1 y 4 horas implicaría que dicho órgano no concentraría tecnecio, pero el que entra por difusión se eliminaría más lentamente. Llama la atención la elevada captación de Tc-99 por las submaxilares con máxima a las 4 horas, con la escasa captación por la tiroides, a pesar de que la bomba tiroidea parece concentrar el doble de tecnecio que la bomba submaxilar. Esto se explicaría al suponerse que ambas glándulas captan Tc-99 pero no lo organifican y la diferencia estaría en el tamaño respectivo.

Acción de factores hormonales: La castración disminuye la captación de I-131 por las submaxilares en ratones A₂G machos, pero no la altera en las hembras (31). Lo mismo ocurre en los hamsters (17). Los resultados aparentemente varían según la especie de ratones, la aumenta en algunas y la disminuye en otras (53).

En ratas y ratones machos la castración produce atrofia de los tubos estriados, tan desarrollados en dichos animales, sin afectar los acinos (33; 35; 36). Las submaxilares de los machos castrados son semejantes histológicamente a las de las hembras normales o castradas. El diferente desarrollo de los tubos estriados, señalados como el lugar probable donde existe la bomba de yodo (43), explicaría la diferente concentración de I-131 por las submaxilares entre los ratones A₂G machos y hembras y la acción de la castración sobre los primeros (6; 31).

TABLA III

CAPTACION DE BROMO-82 POR TIROIDES Y SUBMAXILARES EN RATONES MACHOS A₂G

Tiempo después del tracer (horas)	1	4	8	24
Número de animales	10	10	10	10
<u>Captación Br-82 (%)</u>				
Tiroides	0.006 $\pm$ 0.0006	0.007 $\pm$ 0.0003	0.008 $\pm$ 0.0007	0.005 $\pm$ 0.0008
Submaxilares	0.5 $\pm$ 0.03	0.5 $\pm$ 0.03	0.6 $\pm$ 0.02	0.3 $\pm$ 0.02
Retrolinguales	0.07 $\pm$ 0.003	0.06 $\pm$ 0.005	0.08 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.004
<u>Relación Br-82 órgano/plasma</u>				
Tiroides	0.6 $\pm$ 0.05	0.7 $\pm$ 0.08	0.6 $\pm$ 0.03	0.6 $\pm$ 0.05
Submaxilares	0.5 $\pm$ 0.03	0.4 $\pm$ 0.03	0.5 $\pm$ 0.02	0.4 $\pm$ 0.01
Retrolinguales	0.6 $\pm$ 0.04	0.5 $\pm$ 0.07	0.5 $\pm$ 0.02	0.4 $\pm$ 0.01

CAPTACION DE TECNECIO-99 POR TIROIDES Y SUBMAXILARES EN RATONES MACHOS A₂G

Tiempo después del tracer (horas)	1	4	8	24
Número de animales	10	10	10	10
<u>Captación Tc-99 (%)</u>				
Tiroides	0.42 ± 0.04	0.30 ± 0.05	0.24 ± 0.04	0.03 ± 0.003
Submaxilares	6.19 ± 0.51	10.31 ± 2.23	4.73 ± 0.86	0.63 ± 0.19
Retrolinguales	0.06 ± 0.007	0.03 ± 0.005	0.03 ± 0.007	0.01 ± 0.005
<u>Relación Tc-99 órgano/plasma</u>				
Tiroides	52.94 ± 7.59	59.24 ± 6.95	55.45 ± 10.50	319.24 ± 90.80
Submaxilares	9.80 ± 0.92	24.54 ± 6.12	22.25 ± 5.14	42.99 ± 9.60
Retrolinguales	0.72 ± 0.04	0.56 ± 0.08	1.04 ± 0.04	5.70 ± 1.22

En la Tabla V se presentan los resultados obtenidos con I-131 en ratones A₂G machos castrados, que debemos comparar con las de las Tablas I y II. La relación submaxilar/plasma es muy elevada, con máximo a las 4 horas, más baja que en los machos enteros, pero mucho más alta que en las hembras normales. La relación retrolingual/plasma es semejante a los machos normales. La captación de I-131 por la tiroides es mayor que en los machos normales, en cambio la captación de I-131 por las submaxilares es menor que en los machos norm ales. A pesar de que la bomba submaxilar de yodo de los machos castrados concentra menos que en los machos normales, es más semejante a la de ellos, que a la de las hembras normales, mientras que por el contrario la estructura histológica de la submaxilar de los machos castrados es semejante a la de las hembras normales. Esta discordancia entre las modificaciones bioquímicas y estructurales, arroja dudas sobre la explicación anterior del mecanismo de acción de la castración sobre la bomba submaxilar de yodo.

En cambio la administración de propionato de testosterona aumenta la concentración de yodo por las submaxilares de ratones A₂G castrados (31). La testosterona hipertrofia los tubos estriados de dichas submaxilares pero no afecta los acinos (35; 36). Otros esteroides androgénicos y anabólicos comparten con la testosterona la propiedad de hipertrofiar los tubos estriados de las submaxilares de ratones castrados, sin afectar los acinos (33). Muchos de ellos aumentan la captación de I-131 por las submaxilares de ratones A₂G castrados, entre ellos la androstanolona (30), el fenilpropionato de nandrolona (10) y la noretandrolona (5).

En la Tabla VI pueden observarse los efectos de la administración de diferentes dosis de fenilpropionato de nandrolona, durante 1 mes, a ratones machos castrados A₂G. Los estudios con I-131 fueron realizados 4 horas después de la administración de una dosis tracer de 4 microcuries de I-131. La droga produjo aumento del tamaño de las submaxilares y de la relación submaxilar/plasma, que llega a ser muy elevada (51.8 ± 4.9). No afecta el tamaño de la tiroides y las retrolinguales, ni su captación de I-131. En los animales que recibieron 30 a 100 µg. diarios de la droga, la captación de I-131 por las submaxilares a las 4 horas, era sensiblemente mayor que aquella de la tiroides. El fenilpropionato de nandrolona, cuya acción hipertrofiante de las submaxilares es algo menor que la del propionato de testosterona (33), tiene mayor acción que ésta sobre la bomba submaxilar de yoduros (10).

Las suprarrenales también regularían la captación de I-131 por las submaxilares. La suprarrenalectomía aumenta la relación submaxilar/plasma en ratones machos A₂G. Por otra parte la administración de acetato de cortisona disminuye la relación submaxilar/plasma elevada de los ratones machos A₂G suprarrenoprivos, mientras que la aldosterona no las

TABLA V

45

CAPTACION DE I-131 POR TIROIDES Y SUBMAXILARES EN RATONES MACHOS CASTRADOS A₂G

Tiempo después del tracer (horas)	1	4	8	24	48
Número de animales	10	10	10	10	10
<u>Captación I-131 (%)</u>					
Tiroides	5.1 $\pm$ 0.8	8.7 $\pm$ 0.7	17.9 $\pm$ 2.3	14.8 $\pm$ 1.8	13.8 $\pm$ 1.5
Submaxilares	3.0 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.01
Retrolinguales	0.2 $\pm$ 0.03	0.2 $\pm$ 0.005	0.06 $\pm$ 0.01	0.005 $\pm$ 0.0001	0.005 $\pm$ 0.0005
<u>Relación I-131 órgano/plasma</u>					
Submaxilares	9.7 $\pm$ 0.7	23.3 $\pm$ 2.7	10.9 $\pm$ 1.7	4.2 $\pm$ 1.1	1.6 $\pm$ 0.2
Retrolinguales	1.5 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.07

TABLA VI

ACCION DEL FENILPROPIONATO DE NANDROLONA (*) SOBRE LA CAPTACION DE I-131 POR LAS
SUBMAXILARES EN RATONES MACHOS CASTRADOS A₂G

<u>Dosis</u> (µg. /día)	0	10	30	100
<u>Animales</u> (Número)	12	10	11	10
Peso (g)	23.4 $\pm$ 0.6	23.9 $\pm$ 0.9	24.0 $\pm$ 1.0	24.0 $\pm$ 0.7
<u>Submaxilares</u> Peso (mg)	86.3 $\pm$ 2.8	85.2 $\pm$ 3.9	99.4 $\pm$ 5.0	100.3 $\pm$ 2.8
Relación SM/plasma	25.6 $\pm$ 3.3	40.1 $\pm$ 4.1	48.7 $\pm$ 8.6	51.8 $\pm$ 4.9
Captación I-131 (%)	5.2 $\pm$ 0.6	9.6 $\pm$ 1.2	11.2 $\pm$ 1.5	14.7 $\pm$ 1.6
<u>Retrolinguales</u> Peso (mg)	14.1 $\pm$ 0.5	13.9 $\pm$ 0.5	14.5 $\pm$ 0.8	14.9 $\pm$ 0.7
Relación RL/plasma	2.1 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.2	2.2 $\pm$ 0.1	2.1 $\pm$ 0.3
<u>Tiroides</u> Peso (mg)	1.8 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.3
Captación I-131 (%)	7.1 $\pm$ 0.6	7.7 $\pm$ 0.6	6.8 $\pm$ 0.6	6.4 $\pm$ 0.4

(*) Administrada durante 1 mes.

altera (2). Las hormonas glucocorticoides tienen una acción parecida sobre la tiroides, ya que la suprarrenalectomía aumenta la captación de I-131 por la tiroides (50), mientras que los glucocorticoides la disminuyen (26; 28; 42).

En cambio la bomba submaxilar de yoduros de diversas especies de ratones no sería afectada por la hipofisectomía, ni por la administración de tirotrofina (52). Tampoco la relación I-131 saliva mixta/plasma en seres humanos sería alterada por la administración de tirotrofina (43).

Acción de factores nerviosos: Con el objeto de comprobar si la innervación autonómica de las glándulas regularía o no la concentración de I-131 por las submaxilares, realizamos estudios de denervación parasimpática y simpática en hamsters, que vamos a exponer ahora.

En los hamsters las submaxilares concentran I-131 y hay una diferencia sexual en la relación submaxilar/plasma, la que es mayor en los machos que en las hembras (17). La relación submaxilar/plasma de los hamsters es bastante menor que en los ratones A₂G.

En la Tabla VII, vemos el resultado de la denervación parasimpática, por sección del nervio cordal lingual izquierdo. Llámase así a la parte del nervio lingual que contiene las fibras de la cuerda del tímpano. Los animales fueron estudiados 60 días después de la operación y 4 horas después de la administración de una dosis tracer de 4 microcuries de I-131. Se produjo marcada atrofia de las submaxilares y retrolinguales del lado denervado. Hubo aumento de la relación submaxilar/plasma del lado denervado, pero no se alteró la relación retrolingual/plasma (1).

En la Tabla VIII vemos el resultado de la resección del ganglio cervical superior simpático, del lado izquierdo. Los animales fueron también estudiados 60 días después de la operación y 4 horas después de la administración de la dosis tracer. No hubo atrofia de las glándulas denervadas, pero sí una disminución de la relación submaxilar/plasma del lado denervado (46).

Estos resultados sugieren que la innervación simpática y parasimpática interviene en la regulación de la concentración de I-131 por las submaxilares.

Acción de la ligadura del conducto de Wharton: La ligadura del conducto de Wharton produce marcada atrofia de las submaxilares y retrolinguales. En las ratas y hamsters hay una marcada atrofia de dichas glándulas con desaparición de la mayor parte de los acinos. Los tubos glandulares están conservados pero presentan imágenes de hiperplasia y estratificación del epitelio (13).

TABLA VII

ACCION DE LA SECCION DEL NERVIO CORDALINGUAL SOBRE LA CAPTACION DE I-131 POR LAS
SUBMAXILARES EN HAMSTERS

<u>Animales</u>		SECCION CORDALINGUAL IZQUIERDO	TESTIGOS
Número		6	7
Peso (g)		108.1 $\pm$ 6.1	110.2 $\pm$ 7.9
<u>Submaxilares</u>			
Peso (mg)	Derecha	177.3 $\pm$ 11.2	186.0 $\pm$ 7.4
	Izquierda	86.0 $\pm$ 3.7	186.1 $\pm$ 6.9
Relación SM/plasma	Derecha	4.85 $\pm$ 0.52	4.60 $\pm$ 0.55
	Izquierda	10.76 $\pm$ 1.81	4.54 $\pm$ 0.58
<u>Retrolinguales</u>			
Peso (mg)	Derecha	28.0 $\pm$ 3.0	26.7 $\pm$ 1.2
	Izquierda	16.8 $\pm$ 2.6	25.4 $\pm$ 1.0
Relación RL/plasma	Derecha	1.32 $\pm$ 0.40	1.26 $\pm$ 0.31
	Izquierda	1.38 $\pm$ 0.49	1.28 $\pm$ 0.30

ACCION DE LA RESECCION DEL GANGLIO CERVICAL SUPERIOR (*) SOBRE LA CAPTACION DE
I-131 POR LAS SUBMAXILARES EN HAMSTERS

<u>Animales</u>		RESECCION GANGLIO CERVICAL SUPERIOR IZQUIERDO	TESTIGOS
Número		8	8
Peso (g)		108.2 $\pm$ 3.0	113.1 $\pm$ 3.1
<u>Submaxilares</u>			
Peso (mg)	Derecha	187.1 $\pm$ 7.3	182.1 $\pm$ 6.3
	Izquierda	179.2 $\pm$ 8.3	182.2 $\pm$ 8.4
Relación SM/plasma	Derecha	3.61 $\pm$ 0.4	3.68 $\pm$ 0.61
	Izquierda	1.84 $\pm$ 0.2	3.55 $\pm$ 0.42
<u>Retrolinguales</u>			
Peso (mg)	Derecha	22.1 $\pm$ 1.3	22.2 $\pm$ 1.4
	Izquierda	23.0 $\pm$ 1.2	23.1 $\pm$ 1.1
Relación RL/plasma	Derecha	0.62 $\pm$ 0.06	0.57 $\pm$ 0.09
	Izquierda	0.59 $\pm$ 0.02	0.62 $\pm$ 0.10

(*) 60 días después de la operación.

TABLA IX

ACCION DE LA LIGADURA DEL CONDUCTO DE WHARTON SOBRE LA CAPTACION DE I-131 POR
LAS SUBMAXILARES EN HAMSTERS (")

Animales		LIGADURA CONDUCTO IZQUIERDO	TESTIGOS
Número		6	7
Peso (g)		105.3 $\pm$ 5.0	110.2 $\pm$ 7.9
<u>Submaxilares</u>			
Peso (mg)	Derecha	181.8 $\pm$ 7.2	186.0 $\pm$ 7.4
	Izquierda	57.5 $\pm$ 5.7	186.1 $\pm$ 6.9
Relación SM/plasma	Derecha	7.57 $\pm$ 1.04	4.60 $\pm$ 0.55
	Izquierda	0.41 $\pm$ 0.13	4.54 $\pm$ 0.58
<u>Retrolinguales</u>			
Peso (mg)	Derecha	25.0 $\pm$ 1.3	26.7 $\pm$ 1.2
	Izquierda	13.5 $\pm$ 3.0	25.4 $\pm$ 1.0
Relación SM/plasma	Derecha	0.96 $\pm$ 0.14	1.26 $\pm$ 0.31
	Izquierda	0.58 $\pm$ 0.14	1.28 $\pm$ 0.30

(") 60 días después de la operación.

Se realizó la ligadura unilateral izquierda del conducto de Wharton en un grupo de hamsters. Este grupo y sus testigos fueron estudiados 60 días después, 4 horas después de recibir la dosis tracer. Los resultados se presentan en la Tabla IX. La ligadura del conducto produjo marcada atrofia de las submaxilares y retrolinguales del lado operado. La submaxilar atrofica ha perdido su capacidad de concentrar el I-131 y hay en cambio un aumento compensador de la concentración de I-131 por la submaxilar contralateral (12).

S U M M A R Y

Besides the thyroid there are several organs which have the ability to concentrate iodine in greater amounts than plasma, namely the salivary glands, the gastric mucosa, the small intestine the mammary glands, the uterine cervix glands and the placenta. Several differences between the thyroidal and extrathyroidal iodide pumps are pointed out. The iodide is apparently not organified in most of extrathyroidal iodide pumps and these are insensitive to the administration of thyrotropin.

The ability of the salivary glands to concentrate iodine varies with each gland and with the species. Thus, none of these glands concentrate iodine in the rat, whereas in mice there is a marked concentration in the submaxillaries, a slight in the retrolinguals and none in the parotids. In hamsters only the submaxillaries concentrate iodine.

A comparison between the thyroid and submaxillary iodide pumps has been made in A₂G mice. There was a marked sexual difference in the submaxillary I-131 uptake being greater in males than in females. The submaxillary plasma ratios were very high, the highest values were found 4 hours after the tracer dose had been given. The thyroid I-131 uptake was greater in females than in males, the highest values being obtained 24 and 48 hours after the tracer dose. The 4 hours submaxillary I-131 uptake is nearly as great as the 24 hours thyroid I-131 uptake in males but it was much lower in females.

The thyroid and submaxillaries of A₂G mice did not concentrate Bromine-82 but they did concentrate technetium-99. The thyroid/plasma Tc-99-ratio was higher than the submaxillary/plasma Tc-99-ratio. The submaxillary Tc-99 uptake (%) is very high with a peak at 4 hours after the tracer dose. The 4 hours submaxillary Tc-99 uptake was higher than the 24 and 48 hours thyroid I-131 uptake in male A₂G mice.

Castration decreased submaxillary I-131 uptake and increased thyroid I-131 uptake in normal male A₂G mice. The submaxillary/plasma ratios were lower than in normal males but much higher than in normal

females, with a peak 4 hours after the tracer dosis. The administration of testosterone propionate, norethandrolone and nandrolone phenylpropionate increased the submaxillary/plasma ratio in castrated male A₂G mice. The highest values were obtained with the nandrolone phenylpropionate. The effect of other endocrine glands, such us, adrenals, thyroid and pituitary upon submaxillary I-131 uptake in mice is discussed.

The effect of parasympathetic and sympathetic denervation upon submaxillary I-131 uptake was studied in hamsters. The sectioning of the left chordalingual nerve increased the I-131 submaxillary/plasma ratio in the atrophic denervated gland. The resection of the left superior cervical ganglia, decreased the I-131 submaxillary/plasma ratio, without significant atrophy of the denervated gland. The ligation of the Wharton's duct on the left side produce great submaxillary atrophy and the gland lost the ability of concentrating I-131.

REFERENCIAS

1. ALVAREZ UGARTE, C.; D'ALVIA, R. E.: Acción de la sección del lingual sobre la captación de I-131 por las submaxilares en hamsters. 5a. Reunión Anual, Sociedad Argentina de Investigación Odontológica, 1966. Rev. Asoc. Odont. Argent., 1967, 55, 92 (Abstract).
2. BARRIO RENDO, M. E.; CURBELO, H. M.; BOZZOLO, E.: Papel de las suprerrenales en la captación de I-131 por las glándulas submaxilares en ratones A₂G. 4a. Reunión Anual, Sociedad Argentina de Investigación Odontológica, 1965. Rev. Asoc. Odont. Argent., 1966, 54: 58 (Abstract).
3. BAUMANN, E. J.; SEARLE, N. Z.; YALOW, A. A.; SIEGEL, E.; SEIDLIN, S. M.: Behaviour of the thyroid toward elements of the seventh periodic group. Amer. J. Physiol., 1956, 185: 71.
4. BAZERQUE, P. M.; CATANZARO, O. L.; MARTINEZ, M. S.: Eliminación de I-131 en la saliva submaxilar y parotídea de perros hipotiroideos e hipofisoprivos. Rev. Soc. Argent. Biol., 1963, 39: 51.
5. BOZZOLO, E.; CURBELO, H. M.; ARRIGO, D.: Acción de la noretandrolona y la testosterona sobre la captación de I-131 por las submaxilares. IV Sesiones Científicas de Biología, Corrientes, 1967, pág. 148 (Abstract).

6. BOZZOLO, E. ; CURBELO, H. M. ; ARRIGO, D. ; TERRADAS, S. : Acción de la castración sobre la captación de I-131 por submaxilares y tiroides en ratones A₂G. 5a. Reunión Anual, Sociedad Argentina de Investigación Odontológica, 1966, Rev. Asoc. Odont. Argent., 1967, 55: 92 (Abstract).
7. BRUGER, M. ; MEMBER, S. : On the excretion of iodine in the saliva. Amer. J. Physiol., 1943, 139: 212.
8. COHEN, B. , LOGOTHETOPOULOS, J. H. ; MYANT, N. B. : Autorradiographic localization of iodine-131 in the salivary glands of the hamster. Nature, 1955, 176: 1268.
9. CHOEN, B. ; MYANT, N. B. ; Concentration of salivary iodide, a comparative study. J. Physiol. (London), 1959, 45: 595.
10. CURBELO, H. M. ; BOZZOLO, E. : Acción del fenilpropionato de nandrolona sobre la captación de I-131 por las submaxilares en ratones A₂G. VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas, Mar del Plata. Acta physiol. lat. amer., 1966, 16 supp. 1: 34 (Abstract).
11. CURBELO, H. M. ; BOZZOLO, E. ; BORELLI, A. M. ; MEER, J. : Comparación entre la captación de I-131 por la submaxilar y tiroides en ratones A₂G. 5a. Reunión Anual, Sociedad Argentina de Investigación Odontológica, 1966. Rev. Asoc. Odont. Argent. 1967, 55: 91 (Abstract).
12. D'ALVIA, R. E. ; ALVAREZ UGARTE, C. : Acción de la ligadura del conducto de Wharton sobre la captación de I. 131 por las submaxilares en hamsters. 5a. Reunión Anual, Sociedad Argentina de Investigación Odontológica, 1966. Rev. Asoc. Odont. Argent., 1967, 55: 92 (Abstract).
13. D'ALVIA, R. E. ; DAVISON, T. A. : Acción de la ligadura del conducto de Wharton sobre las submaxilares de la rata. VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas, Mar del Plata. Acta physiol. lat. amer., 1966, 16 supp. 1: 36 (Abstract).
14. DAVENPORT, H. W. : The secretion of iodide by the gastric mucosa. Gastroenterology, 1943, 1: 1055.
15. DURBIN, P. W. ; HAMILTON, J. G. ; PARROTT, M. W. : Effect of pretreatment with propyl thiouracil on accumulation of astatine-211 by thyroid gland of the rat. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 1954, 86: 369.
16. EDWARDS, D. A. W. ; FLETCHER, K. ; ROWLANDS, E. N. : Antagonism

between perchlorate, iodide, thiocyanate and nitrate for secretion in human saliva. *Lancet*, 1954, 266: 498.

17. EPPER, C. E. ; CATANZARO, O. L. ; HOUSSAY, A. B. : Sexual difference in the I-131 uptake by the salivary glands in the hamster. *Acta physiol. lat. amer.*, 1964, 14: 269.
18. EPPER, C. E. ; CATANZARO, O. L. ; HOUSSAY, A. B. : Acción de la testosterona y la androstanolona sobre la captación de I-131 por las glándulas submaxilares en hamster. 3a. Reunión Anual, Sociedad Argentina de Investigación Odontológica, 1964. *Rev. Asoc. Odont. Argent.*, 1965, 53: 55 (Abstract).
19. FAWCETT, D. M. ; KIRKWOOD, S. : Role of the salivary glands in extra-thyroidal iodine metabolism. *Science*, 1954, 120: 547.
20. FELLINGER, K. ; HOFFER, R. ; VETTER, H. : Salivary and thyroidal radiiodide clearances of plasma in various states of thyroid function. *J. Clin. Endocrinology, Metab.*, 1956, 16: 449.
21. FLETCHER, K. A. ; HONOUR, A. J. ; ROWLANDS, E. N. : Studies on the concentration of radiiodine and thiocyanate by slices of the salivary gland. *Biochem. J.*, 1954, 63: 194.
22. FREINKEL, N. ; INGBAR, S. H. : Concentration gradients for inorganic I-131 and chloride in mixed human saliva, *J. Clin. Invest.*, 1953, 32: 1077.
23. FREINKEL, N. ; INGBAR, S. H. : The metabolism of I. 131 by surviving slices of rat mammary tissue. *Endocrinology*, 1956, 58: 51.
24. HALMI, N. S. ; STUELKE, R. G. ; SCHNELL, M. D. : Radioiodide in the thyroid and in other organs of rats treated with large doses of perchlorate. *Endocrinology*, 1956, 58: 634.
25. HAMILTON, J. G. ; DURBIN, P. W. ; PARROTT, N. W. : Accumulation of astatine-211 by thyroid gland in man. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1954, 86: 366.
26. HILL, S. R. ; REISS, R. S. ; FORSHAM, P. H. ; THORN, G. W. : The effect of adrenocorticotrophin and cortisone on thyroid function. *Thyroid-adrenocortical interrelationships. J. Clin. Endocrinol.* 1950, 10: 1375.

27. HONOUR, A. J. ; MYANT, N. B. ; ROWLANDS, E. N. : Secretion of radio iodine in digestive juices and milk in man. Clin. Sci., 1952, 11: 447
28. HOUSSAY, A. B. : Acción de la adrenocorticotrofina y de la cortisona sobre la función tiroidea. Rev. Asoc. méd. argent., 1952, 66: 132.
29. HOUSSAY, A. B. : Nervous and hormonal control of the structure and I-131 uptake by the submaxillaries. Alabama, J. med. Sci. 1966, 3: 312.
30. HOUSSAY, A. B. ; ALBERTI, F. R. ; PISAREV, M. A. : Acción de la androstanolona sobre la captación de I-131 por las submaxilares en ratones A₂G. Rev. Argent. Endocrinol. Metab., 1965, 12: 84.
31. HOUSSAY, A. B. ; ALBERTI, F. R. ; SLATOPOLSKY CANTIS, M. ; THIERER, E. ; ROSNER, J. M. : Sexual difference in the I-131 uptake by the submaxillary glands in A₂G mice. Acta physiol. lat. amer. 1961, 11: 190.
32. HOUSSAY, A. B. ; BOZZOLO, E. ; CURBELO, H. M. : Captación de I-131 por la submaxilar y tiroides en ratones A₂G machos y hembras 4a. Sesiones Científicas de Biología, Corrientes, pág. 147 (Abstract).
33. HOUSSAY, A. B. ; HARFIN, J. F. ; MONTUORI, E. ; EPPER, C. E. : Effects of anabolic steroids upon submandibular glands in C₃H/Ep mice. Acta physiol. lat. amer., 1966, 16: 52.
34. HOUSSAY, A. B. ; ROSNER, J. M. ; THIERER, E. ; ALBERTI, F. R. : Acción de las gonadas sobre la concentración de I-131 de las glándulas submaxilares de ratones A₂G. Ias. Sesiones Científicas de Biología, Mendoza, 1960, pág. 45 (Abstract).
35. LACASSAGNE, A. : Dimorphisme sexual de la glande sousmaxillaire chez la souris. C. R. Biol. (París), 1940, 133: 180.
36. LACASSAGNE, A. : Mesure de l'action des hormones sexuelles sur la glande sousmaxillaire de la souris. C. R. Biol. (París) 1940, 133: 227.
37. LOGOTHETOPOULOS, J. H. ; MYANT, N. B. : Concentration of radioiodide and S-35 thiocyanate by the salivary glands, J. Physiol. (London), 1956, 134: 189.

38. LOGOTHETOPOULOS, J. H. ; MYANT, N. B. : Concentration of radioiodide and S-35 thiocyanate by the stomach of the hamster. *J. Physiol.* (London), 1956, 133: 213.
39. LOGOTHETOPOULOS, J. H. ; SCOTT, R. F. : Active iodide transport across the placenta of the guinea-pig, rabbit and rat. *J. Physiol.* (London), 1956, 132: 365.
40. LLACH, J. L. ; TRAMEZZANI, J. H. ; CORDERO FUNES, J. R. : A sexual difference in the concentration of iodine-131 by the submaxillary gland of mice. *Nature*, 1960, 188: 1204.
41. MILLER, H. ; WEETCH, R. S. : The excretion of radioactive iodine in human milk. *Lancet*, 1955, 264: 1013.
42. MONEY, W. L. ; KRAINTZ, L. ; FAGER, J. ; KIRSCHNER, L. ; RAWSON, R. W. : The effect of various steroids on the collection of radioactive iodine by the thyroid of the rat. *Endocrinology*, 1951, 48: 682.
43. MYANT, N. B. : Iodine metabolism of salivary glands. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, 85: 208.
44. PARISIER, H. E. ; HOUSSAY, A. B. ; ZAPATA, A. C. ; VALERGA, A. C. ; CORDERO, FUNES, J. F. : I-131 uptake in cervical mucus during the menstrual cycle. *Fertil. Steril.*, 1964, 15: 433.
45. PASTAN, I. : Absorption and excretion of iodide by the intestine of the rat. *Endocrinology*, 1957, 61: 93.
46. PERONACE, A. A. V. ; HOUSSAY, A. B. : Acción de la resección del ganglio cervical superior sobre la captación de I-131 por las submaxilares en hamsters (datos no publicados).
47. POTTER, G. D. ; TONG, W. ; CHAIKOFF, I. L. : The metabolism of I-131 labelled iodine, thyroxine and triiodothyronine in the mammary gland of the lactating rat. *J. Biol. Chem.*, 1959, 234: 350.
48. ROWLANDS, E. N. ; EDWARDS, D. A. W. ; HONOUR, A. J. : Study of effect of perchlorate and thiocyanate on salivary iodide. *Clin. Sci.*, 1953, 12: 399.
- 49- SCHIFF, L. ; STEVENS, C. D. ; MOLLE, W. E. ; STEINBERG, H. H. ; KUMPE, C. M. ; STEWART, P. : Gastric (and salivary) excretion of radioiodine in man. (preliminary report). *J. Nat. Cancer Inst.*, 1943, 7: 349.

50. SOFFER, L. J.; GABRILOVE, J. L.; JAILER, J. W.: Role of the adrenal in uptake of I-131 by the thyroid following parenteral administration of epinephrine. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, N. Y., 1949, 71: 117.
51. TAUROG, A.; EVANS, E. S.: Extrathyroidal thyroxine formation in completely thyroidectomized rats. *Endocrinology*, 1967, 80: 915.
52. TAUROG, A.; POTTER, G. D.; CHAIKOFF, I. L.: The effect of hypophysectomy and of TSH on the mouse submaxillary iodide pump. *Endocrinology*, 1959, 64: 1038.
53. TRAMEZZANI, J. H.; LLACH, J. L.; JOST, L. J.; EPPER, C. E.: Influencia de la cepa sobre la concentración del I-131 por la glándula submaxilar del ratón. *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1962, 38: 1.
54. VON KAULA, K. N.; AIKAWA, J. K.; BRUNS, P. D.; WIKLE, W. T.: Secretory function of the human uterine cervix. Studies with radioisotopes. *Fertil. Steril.*, 1957, 8: 444.
55. WOLLMAN, S. H.; REID, J. C.; REED, F. E.: Nonconcentration of thiocyanate C-14 by the thyroid gland of the mouse. *Amer. J. Physiol.*, 1958, 193: 83.

METABOLISMO DE YODO EN INVERTEBRADOS

S. STUDENETZKY y N. ALTSCHULER *

(Comisión Nacional de Energía Atómica)

Dada la diversificación de especies en las que se han efectuado estudios sobre el metabolismo del yodo, se presentará un panorama simplificado de los principales tipos vivientes del reino animal.

En la Figura 1 se observan las grandes ramas que surgen del tronco principal representando las dos categorías en que se divide a los animales pluricelulares que poseen un verdadero celoma. El esquema permite tener una idea de la complejidad anatómica de estas divisiones. Se puede decir que, en primera aproximación, ésta aumenta en sentido vertical ascendente.

Así pues se puede establecer que los corales son organismos de estructura relativamente sencilla. No obstante, poseen la capacidad de acumular selectivamente el yoduro disuelto en el medio ambiente y organizarlo con rapidez. El primer compuesto yodado descubierto en el reino animal, fue la diyodotirosina, hallada por Drechsel en la escleroproteína de un coral del género GORGONIA, en 1896. Posteriormente, Fromageot, Roche y col. encuentran monoyodotirosina en Gorgonia verrucosa. Ese mismo año, efectúan el hallazgo de tiroxina en tres especies de corales del género Eunicella. En 1956, en Eunicella verrucosa, Roche y Jouan descubren la 3, 5, 3' triyodotironina.

Por otra parte se encontraron tirosinas yodadas en los siguientes grupos: Poríferos (esponjas), Briozoos, Anélidos (oligo y poliquetos), Moluscos (gastropodos y pelecípodos), Artrópodos (insectos) y Equinodermos (asteroideos).

En el gastrópodo Planorbis se encontró, además, di y triyodotironinas. Por otra parte, en 1957, Limpel y Casida publicaron el hallazgo de yodo elemental, 2 ó 4 monoyodohistidina, tiroxina y compuestos no identificados en varios insectos. Otros autores ponen en duda estos resultados.

Finalizando la reseña histórica, queda por decir que en los uro y Céfalocordados (los grupos más relacionados con los vertebrados) se estableció la existencia de: mono y diyodotirosina, tri y tetrayodotironina y los ácidos tri y tetrayodotiroacético. La organización del ion yoduro en estos animales fue estudiada por varios autores, entre ellos Barrington, Roche, etc.

* Miembro de la Carrera del Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

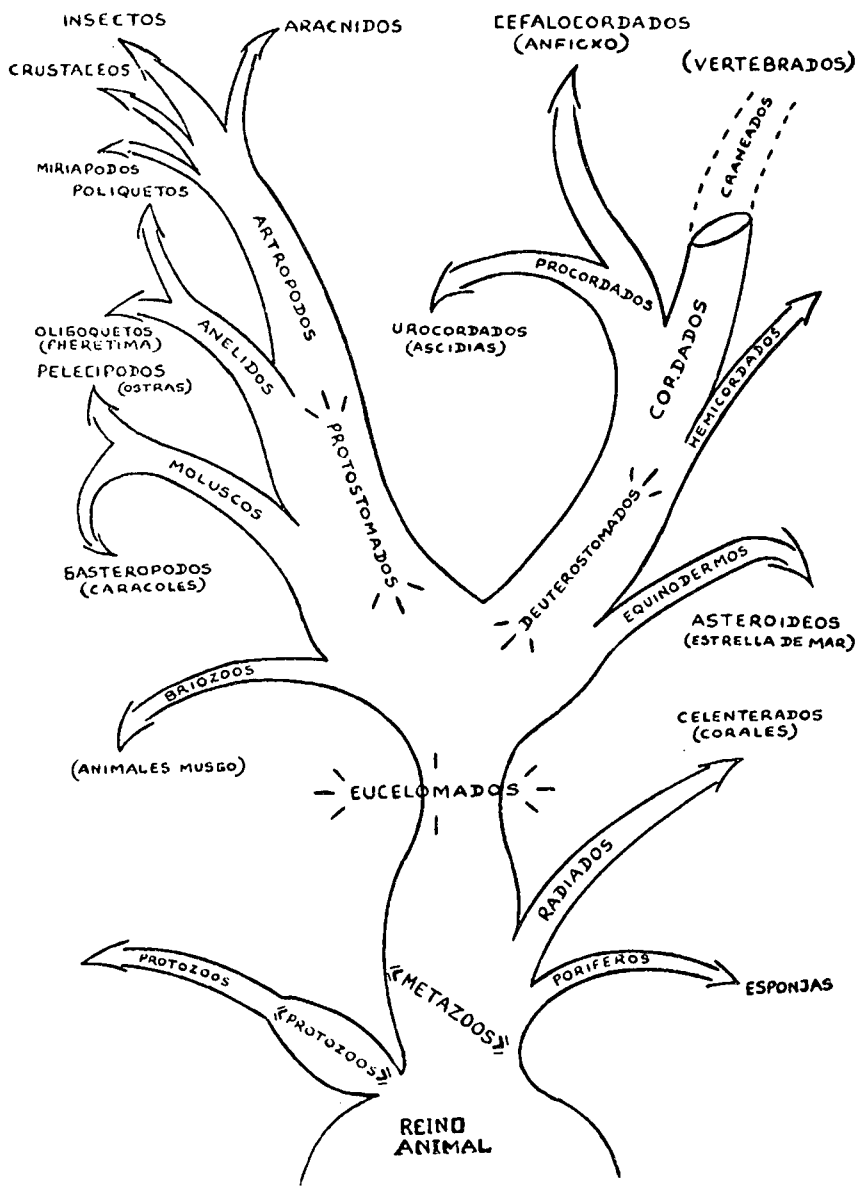


Fig. 1

En lo expuesto, se ha hecho mención hasta el momento de la capacidad de distintos organismos para la síntesis de compuestos yodados con las hormonas tiroideas.

Las curvas de captación de yoduro en algunos invertebrados depende del grupo y, posiblemente, de la especie utilizada. Los antitiroideos producen alteraciones reversibles en la acumulación del yodo marcado, similares a las observadas en vertebrados. Por ello, Roche supone un mecanismo de biosíntesis de compuestos yodados, semejante o quizás idéntico en los invertebrados.

Corresponde destacar ahora que, según Roche, la gorgonina (escleroproteína de los corales) no se sintetiza a partir de aminoácidos yodados, sino que se halogena la proteína ya existente. De manera similar en los urocordados, la incorporación del yodo se efectúa en una proteína. Sin embargo, parte de esta se hidroliza, liberándose tri y tetrayodotironina. Las proteínas de sostén se enriquecen en cambio, en mono y diyodotirosina.

Es un hecho importante que también, en anfioxo las yodotironinas se hallan libres en el organismo; lo mismo puede decirse de sus catabolitos derivados, los ácidos yodotiroacéticos.

En resumen, se puede afirmar que muchos invertebrados son capaces de metabolizar yoduros, a pesar de que en ellos no ha sido demostrada hasta el momento la existencia de estructuras análogas a la tiroides. No obstante, puede hablarse de tejido tirogénico, vale decir, capaz de sintetizar compuestos relacionados con las hormonas tiroideas. El mecanismo de formación de éstos parece consistir, en casi todos los grupos, en una oxidación del ión yoduro seguida por la halogenación del aminoácido incorporado a la proteína, sea de sostén, como en los corales, artrópodos, esponjas, etc, sea la tiroglobulina de los vertebrados, o bien, que participe del carácter de ambas como en el caso de los tunicados.

Es muy posible que las yodotironinas cumplan la función de hormonas en los procordados puesto que, como se mencionó anteriormente, no sólo se sintetiza con rapidez y se hallan libres en los tejidos del organismo, sino que se ha demostrado la existencia de sus productos de degradación. Así pues, todo parecería dar a entender que la aparición de la función tiroidea en la escala evolutiva, precede a la aparición de la tiroides.

La presencia de yodotironinas en las fibras escleroproteicas de los restantes invertebrados estaría desprovista de significación endocrina. Sin embargo, en la hemolinfa de un insecto Rodnius prolixus, se ha demostrado al parecer la presencia de tiroxina libre y aún no hay datos suficientes para establecer su existencia o la de compuestos relacionados en otros insectos; demostrada ésta, quedaría por verificar si realmente éstas sustancias tienen algún papel en la economía de estos organismos.

En nuestro laboratorio se está estudiando el metabolismo del yodo en anélidos oligoquetos, en especial Pheretima hawayana.

Se administró I^{131} por inyección intracelómica a algunos ejemplares, mientras que a otros se le ofreció "ad libitum" en la cápsula que los contenía. En este último caso, se ha podido establecer sin lugar a dudas que el anión ingresa al organismo tanto a través de la pared del cuerpo como por absorción intestinal. Pero a diferencia de otros invertebrados la acumulación es lenta y la concentración en el organismo, es menor que en el medio ambiente.

En la Figura 2 se observa la curva de retención de I^{131} post-inyección intracelómica. Al principio cae rápidamente, luego a medida que disminuye la concentración del isótopo en el animal la pendiente disminuye. A partir de las 48 horas el valor de la radiactividad retenida tiende a estabilizarse. Si el animal recibe el yoduro en el medio ambiente se observa una curva descendente similar. La forma de la curva depende de la edad del ejemplar utilizado. En los especímenes jóvenes parece tender a una exponencial; en los adultos es una función complicada. Para standardizar, se utilizan ejemplares de unos 8 cm de largo.

En la Figura 3 puede verse que el yodo inyectado se distribuye inicialmente de acuerdo a una curva de difusión, cuyo pico coincide con la zona inyectada. Posteriormente, este pico desaparece y la concentración aumenta en la zona anterior del animal, preferentemente en la región delimitada por los somitos 21 al 50.

En la Figura 4 se observa que a las 48 horas post-inyección la radiactividad se distribuye en forma homogénea en la pared del cuerpo, a lo largo del animal. El tubo digestivo muestra en cambio un pico de concentración entre los somitos 21 al 50 coincidente con el hallado al determinar la radiactividad total del animal. Puede afirmarse que este pico es un reflejo del mencionado en primer término.

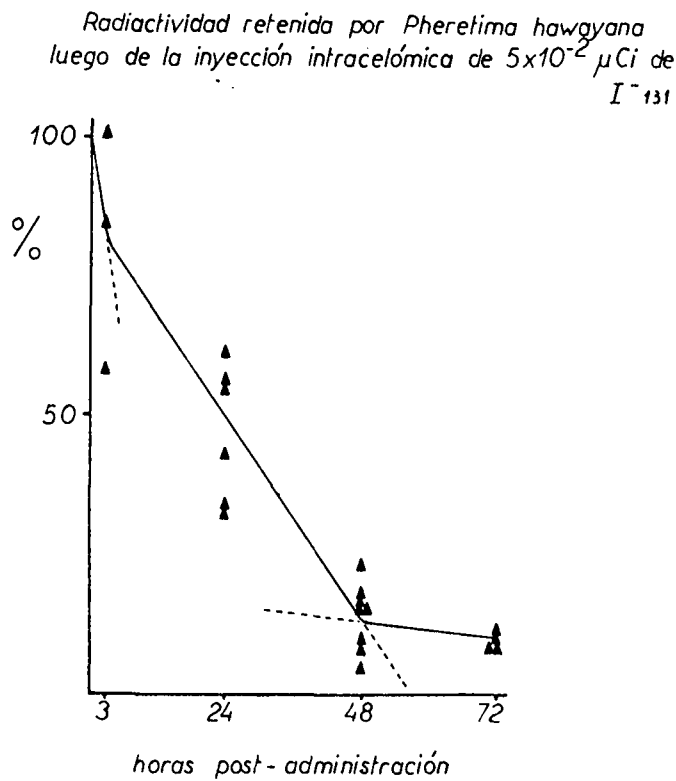


Fig. 2

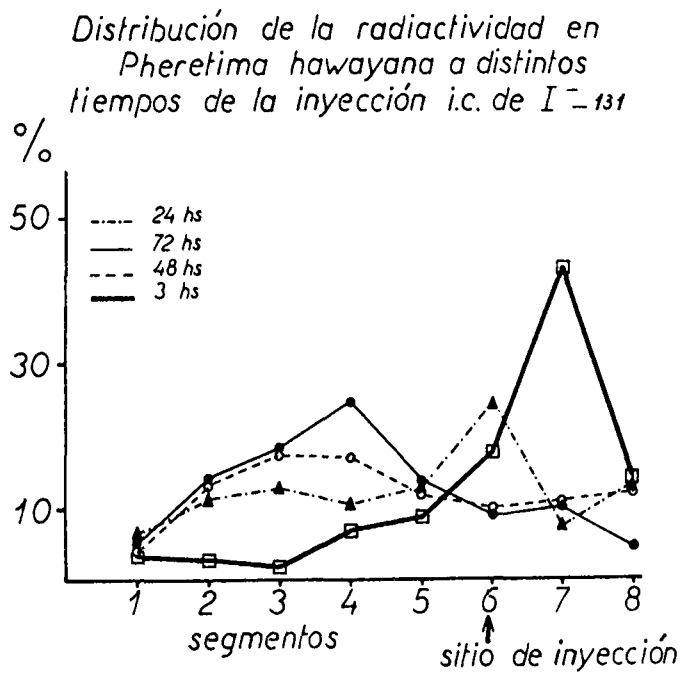


Fig. 3

*Distribución topográfica de la radiactividad
luego de 48 hs de inyección intracelómica de I^{131}*

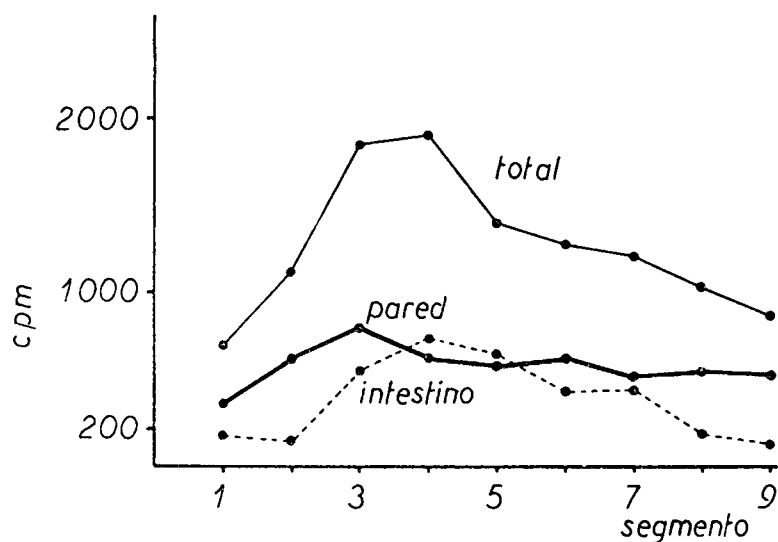


Fig. 4

Por cromatografía en distintos sistemas de solventes se ha podido demostrar que el animal sintetiza diiodotirosina. Pero esta síntesis, no tiene lugar hasta después de un tiempo largo del orden de 24 hrs. No fue posible hallar monoyodotirosina. Además, el animal es incapaz de halogenarla. Si se le ofrece monoyodotirosina marcada con I^{131} la degrada rápidamente, eliminando el yoduro (cabe agregar que el animal no excreta compuestos yodados).

Estos resultados han dado lugar a problemas que están en la actualidad en proceso de estudio.

TRANSPORTE Y METABOLISMO PERIFERICO DE LAS HORMONAS

TIROIDEAS

Angel A. Zaninovich * Centro de Medicina Nuclear, Instituto Modelo,
Hospital Rawson, Buenos Aires

El estudio del transporte y metabolismo periférico de las hormonas tiroideas se hizo intensivo después que Gordon y colaboradores (1) en 1952, demostraron que la tiroxina (T_4) se fija en el plasma a una globulina, que fue llamada luego thyroxine-binding globulin (TBG).

Las primeras observaciones de la asociación de tiroxina con TBG fueron realizadas por medio de electroforesis en papel de filtro y usando buffer veronal que también muestra a la albumina como portadora de tiroxina.

En 1958, Ingbar (2) utilizando buffer tris-maleato pudo demostrar otra importante proteína portadora de tiroxina, la prealbumina, también llamada thyroxine-binding prealbumin (TBPA). En esos mismos buffers se comprobó que la otra hormona tiroidea, la triiodotironina (T_3) se une in vitro a la TBG y albumina, pero no a la TBPA. La TBG y la TBPA tienen una capacidad limitada de fijar tiroxina, que puede medirse. En buffer veronal, Robbins (3) demostró que la de TBG es de 20 microgramos por 100 ml de plasma. Cifras similares fueron encontradas por Ingbar con buffer tris-maleato (4) mientras que en glicina acetato es de 24 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (5). La capacidad de TBPA es de 120 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ en tris-maleato (4) y de 250 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ en glicina acetato (5).

Del pool plasmático de tiroxina y triiodotironina una pequeña fracción se encuentra al estado libre, no fijada a proteínas. Su medición se hace actualmente por métodos de dialisis que permiten a la fracción libre atravesar la membrana de celofán (6, 7). Por estos métodos se encontró que la tiroxina libre del plasma es aproximadamente 0.05 % de la fijada a proteínas, es decir, del PBI.

* Miembro de la Carrera del Investigador, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

Tabla I

Algunos parámetros del metabolismo periférico de T₄ y T₃

	Vida Media	k	Espacio de distribución	Degradación diaria	Pool Extratiroideo
	días	%	litros	µg	µg
T ₄	6.8	10	10	50	500
T ₃	1.6	45	45	?	?

En cambio, la triiodotironina libre del plasma es aproximadamente 0.5 % del pool de esa hormona. Estas cifras reflejan la gran avidéz de la tiroxina por TBG y la débil asociación de la triiodotironina con sus proteínas portadoras.

Después de la inyección intravenosa de una pequeña dosis de tiroxina o triiodotironina marcadas con iodo 131, ambas hormonas desaparecen rápidamente de la sangre para equilibrarse en su espacio de distribución en 24 a 48 horas; luego, la salida se hace lentamente y en forma exponencial simple. Esta porción de la curva, que es lineal, representa el metabolismo de la hormona inyectada. (8, 9). Usando el principio de dilución de isótopos se pueden calcular varios parámetros del metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. La tabla 1 muestra los más importantes, calculados con la técnica de extrapolación. La vida media plasmática de tiroxina es de 6 a 7 días. En nuestro laboratorio fue de 6, 8 días. Su volumen de distribución es de 10 litros; el pool extratiroideo es de 500 μ g medido como iodo; 10 % de este pool se renueva diariamente, que es el recambio, o "k" (fractional turnover rate), de lo que se desprende que la degradación diaria de tiroxina es de 50 μ g por día, medido como iodo. Debe recordarse que el iodo forma el 65 % de la molécula de tiroxina.

Los datos sobre metabolismo periférico de triiodotironina son menos precisos. Esto es debido en parte a que no se conoce con exactitud la concentración plasmática de esta hormona. La mayoría de los estudios cinéticos publicados presentan solo la curva de desaparición plasmática. La vida media oscila de 1.3 a 1.6 días; (10, 11); en nuestro laboratorio fue de 1.60 días en un grupo de 20 sujetos. El recambio fraccional (k) es de 44 a 56 % por día; es decir, que la mitad del pool extratiroideo de T_3 se renueva diariamente. Los datos sobre volumen de distribución son marcadamente contradictorios; así, fue estimado en 53 litros por Robbins (12) 12 litros por Ingbar (7), 18 litros por Gregerman (11) y 45.0 litros en nuestro laboratorio. Parte de esta discrepancia es debida a la excesiva contaminación plasmática con iodo 131 que sigue a la inyección intravenosa de Triiodotironina. La mayor fuente de este iodo es el que proviene de la rápida degradación periférica de la hormona. Se ha observado que 20 a 40 % de la radioactividad plasmática después de la administración de triiodotironina, es debida a iodo (13). En un trabajo reciente (11) se demostró que el volumen de distribución medido en plasma total es aproximadamente 25 % más bajo que medido en plasma previamente filtrado en resina de intercambio iónico, que retiene el iodo inorgánico. Es interesante destacar que la contaminación con iodo 131 no modifica la pendiente producida por la desaparición de triiodotironina de la circulación (12), (11). En consecuencia, la vida media calculada en sangre, plasma total o fraccionado, es similar.

Los parámetros arriba mencionados son controlados en gran parte por las proteínas portadoras; el aumento en la capacidad de fijación de TBG producido por estrogénos es seguido de una marcada retención de tiroxina en la circulación (14) y el efecto opuesto se observa después de deprimir dicha globulina (15). Efectos similares se observaron en personas con aumento congénito (16) y con disminución congénita de TBG (17). Asimismo, se demostró que la administración de salicilatos, que inhiben la fijación de T_4 a TBPA, produce cambios similares en el metabolismo de Tiroxina (18).

Existe en consecuencia, correlación entre los cambios en la capacidad de fijación de TBG observados in vitro y las alteraciones cinéticas de T_4 in vivo. No obstante, tal correlación parece no existir en lo que respecta a T_3 y TBG. Todos los estudios efectuados en diferentes sistemas electroforéticos mostraron que el aumento en la capacidad de saturación de TBG va seguido de un incremento en la proporción de T_3 fijada a dicha globulina, similar a lo que sucede con T_4 (19). Esto se ve gráficamente en la Figura 1, que muestra radioautogramas de la distribución de T_4 y T_3 en sueros normal, de embarazada y de un sujeto con falta congénita de TBG; la electroforesis fue realizada en papel de filtro, buffer trismaleato, pH 8.6. Este aumento en la fijación de T_3 a TBG in vitro no produjo cambios en la velocidad de desaparición de T_3 de la circulación en la primera hora de la inyección intravenosa de esta hormona (19); esto se ve en la Figura 2. Estudios similares efectuados en la fase final de la curva de desaparición plasmática mostraron que la administración de estrógenos, con el aumento consiguiente de la capacidad de fijación de TBG, aceleraron la salida de T_3 de la circulación, mientras que los andrógenos prolongaron la vida media de dicha hormona (20).

Estos hallazgos son difíciles de explicar sobre la base de una asociación de T_3 y TBG semejante a la que existe entre esta globulina y T_4 . El estudio de los hallazgos aquí presentados, mas otros obtenidos por otros investigadores indicaban que la salida de T_3 de la circulación se haría en función del ritmo de metabolismo de T_4 y no sería controlada por su posible asociación con TBG. La existencia de sitios de fijación de T_4 y T_3 en los tejidos explicaría los fenómenos aquí descriptos; en tal sistema, T_3 estaría disponible para compensar rápidamente en caso de deficiencia en la concentración tisular de T_4 motivado por un aumento de la TBG sérica, (21).

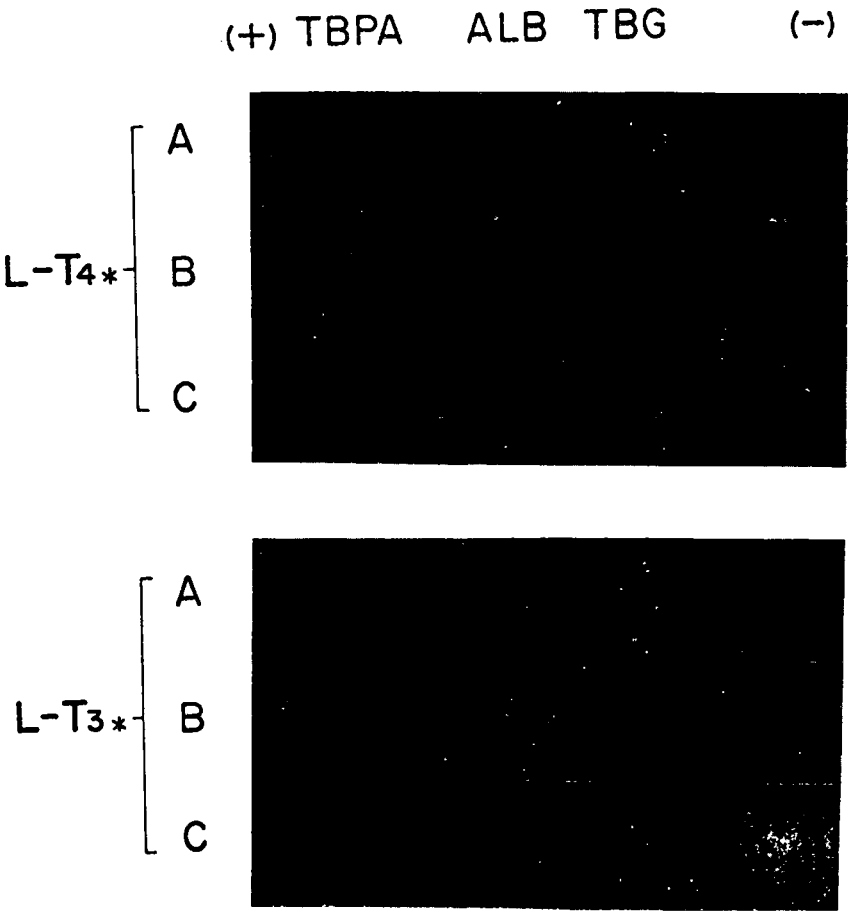


Fig. 1

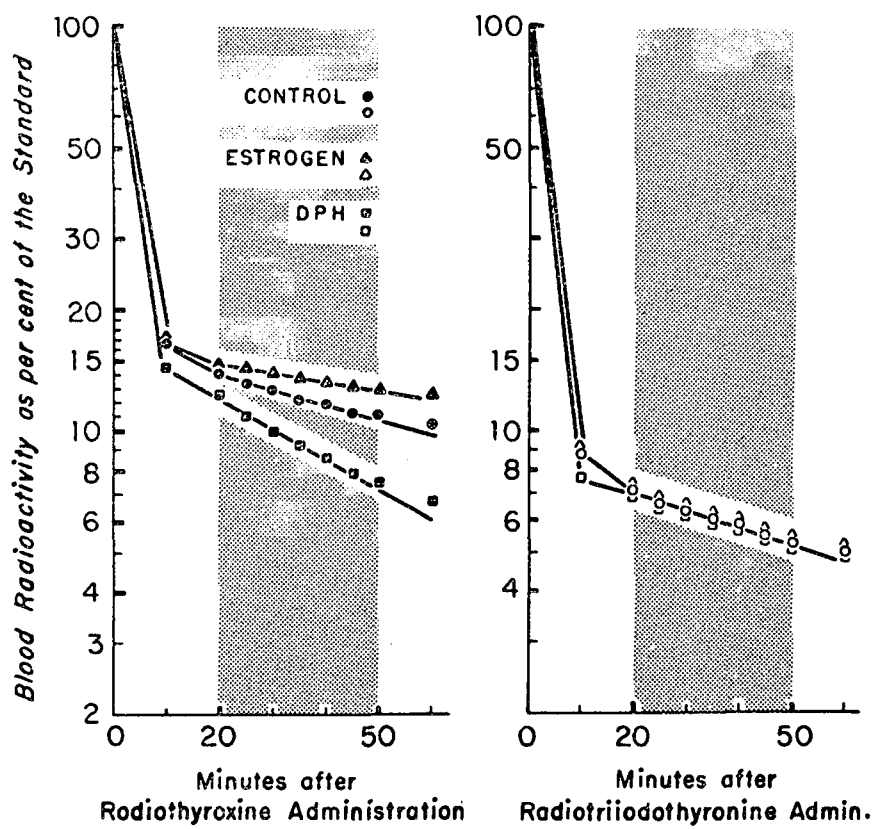


Fig. 2

REFERENCIAS

1. Gordon, A. H.; J. Gross, D. O'Connor, and R. Pitt-Rivers. Nature (Lond.) 1952, 169, 19.
2. Ingbar, S. H. Endocrinology 1958, 63, 256.
3. Robbins, J.; and J. E. Rall. Recent Progress in Hormone Research 1957, 13, 161.
4. Ingbar, S. H.; and N. Freinkel. Recent Progress in Hormone Research 1960, 16, 353.
5. Oppenheimer, J. A.; R. Squef; M. I. Surks, and H. Hauer. J. Clin. Investi. 1963, 42, 1769.
6. Sterling, K.; and M. A. Brenner. J. Clin. Invest. 1962, 41, 1031.
7. Ingbar, S. H.; L. E. Braverman; N. A. Dawber, and G. Y. Lee. J. Clin. Invest. 1965, 44, 1679.
8. Ingbar, S. H.; and N. Freinkel. J. Clin. Invest. 1955, 34, 808.
9. Sterling, K.; J. C. Lashof, and E. B. Man. J. Clin. Invest. 1954, 33, 1031
10. Wiswell, J. G., and V. Coronho. J. Clin. Endocr. 1962, 22, 657.
11. Gregerman, R. I., and N. Solomon. J. Clin. Endocr. 1967, 27, 93.
12. Rall, J. E., J. Robbins, and C. G. Lewallen. The Thyroid in The Hormones, New York Academic Press, 1964, V. 5, pág. 335.
13. Ruegamer, W. H., and R. B. Chodos. Clin. Res. 1956, 4, 145.
14. Dowling, J. T.; N. Freinkel, and S. H. Ingbar. J. Clin. Invest. 1960, 39, 1119.
15. Federman, D. D.; J. Robbins, and J. E. Rall. J. Clin. Invest. 1958, 37, 1024.
16. Beierwaltes, W. H., and J. Robbins. J. Clin. Invest. 1959, 38, 1683.
17. Ingbar, S. H. J. Clin. Invest. 1961, 40, 2043.

18. Woeber, K. A., and S. H. Ingbar. J. Clin. Invest. 1964, 43, 931.
19. Zaninovich, A. A.; H. Farach; C. Ezrin, and R. Volpe. J. Clin. Invest. 1966, 45, 1290.
20. Zaninovich, A. A.; R. J. Soto; R. Volpe, and C. Ezrin. Amer. Thyroid Association Meeting, Ann Arbor, Michigan, 1967.
21. Zaninovich, A. A.; R. J. Soto; R. Volpe, and C. Ezrin. Canadian Society for Clin. Invest. Meeting, Ottawa, 1967.

DISCUSION DEL TEMA

N. ALTSCHULER: A manera de síntesis y antes de comenzar la discusión diré que el primer expositor presentó sus estudios sobre dos peroxidasa tiroideas, productos de la reacción y posibles mecanismos de la biosíntesis hormonal; el segundo expositor, estudios sobre compartimientos de yodo en experimentos combinados de ^{131}I y de ^{125}I con relación a los espacios intratiroideos de yoduro; el tercero, bombas de yodo y de tecnecio en glándulas salivales en ratones y Hamster, influencia de la castración, esteroides, tiroidectomía, adrenalectomía, amputación de incisivos y factores nerviosos en ambos sexos; el cuarto expositor, revisión del metabolismo del yodo en distintas especies animales, especialmente en el anélido Pheretima hawayana, y su distribución después de la administración de ^{131}I por distintas vías, con la demostración de síntesis de DIT; y el último expositor, sobre transporte y metabolismo periférico de hormonas tiroideas con T_3 y T_4 marcados, acción de estrógenos y difenilhidantoina sobre la primera parte de la curva de desaparición de sangre en distintos pacientes, así como de andrógenos y estrógenos sobre la vida media suérica.

SOTO: Al Dr. Houssay: yo estoy interesado por los niveles de captación de yodo por la tiroides. Veo la relación baja de captación de tiroides con respecto a la captación por salivar. Quisiera preguntar si eso es lo que habitualmente se observa.

HOUSSAY: Las ratas tienen captación baja, pero es mayor que la de los ratones. Las ratas no tienen trampa submaxilar de yodo. Una rata puede captar un 20 %, pero esta cepa A_2G tiene evidentemente captación muy baja.

SOTO: La segunda pregunta es la siguiente: Qué valor puede dar, teniendo la submaxilar una trampa de yodo tan grande en los ratones, después de dosis terapéuticas para una tiroidectomía, que eventualmente también van a promover, posiblemente, una lesión salivar ?

HOUSSAY: Sí, esa posibilidad existe en los experimentos de tiroidectomía, por eso ahora se va a hacer la quirúrgica.

SOTO: La tercera sería una pregunta por curiosidad. Ha analizado si la submaxilar organifica de alguna manera ? Porque la cosa pragmática indica que una bomba de yodo en esa glándula puede tener algún objeto.

HOUSSAY: Los trabajos que se encuentran en la literatura indicarían de que, aparentemente, la submaxilar no organifica.

PISAREV: Yo quisiera preguntar al Dr. Houssay algo de índole general, es decir, Vd. nos ha mostrado las variaciones en la captación por las glándulas salivales luego de la tiroidectomía; yo no sé si hay estudios hechos sobre el control que puede tener la hipófisis sobre la captación y qué sucede luego de la administración de hormonas tiroideas.

HOUSSAY: La hipofisectomía, según trabajos de Taurog (Taurog A., Potter G. D., and Chaikoff I. L., Endocrinology, 64, 1038, 1959), no alteraría la bomba de yodo de las submaxilares y con respecto a hormonas tiroideas no tengo experiencia.

DeGROOT: Dr. Houssay. Porqué la relación salivar/plasma de yoduro disminuyó en el período de 2 a 8 horas de su estudio ? La relación era alta en las primeras horas y luego disminuyó.

HOUSSAY: Eso siempre sucede en nuestros estudios.

DeGROOT: Porqué ?

HOUSSAY: Bueno, yo no sé porqué, pero si administramos Tc^{99m} sucede lo mismo con las tiroides y salivales, probablemente cuando el yoduro no es organificado el pico está a horas más tempranas, de 1 a 4 horas.

DeGROOT: Yo no tengo explicación, simplemente fue una curiosidad. Quisiera preguntar al Dr. Niepomniszcze si realmente tiene una evidencia de acoplamiento o es todavía indirecta. Tiene pruebas de que obtiene acoplamiento de yodotirosinas ?

NIEPOMNISZCZE: Nosotros hemos incubado "in vitro" enzimas de tejido tiroideo con los que creemos son sus sustratos naturales, es decir, mono y diiodotirosina que se encuentran en la glándula y obtuvimos en el caso de la diiodotirosina, tiroxina. Creemos que es una prueba directa porque hemos identificado cromatográficamente la formación de tiroxina, pero creo que debemos hacer la salvedad, como bien comentó el Dr. Yip, de Canadá; al leer nuestro trabajo, que es posible también que haya mecanismos de transyodación que puedan dar lugar al intercambio de I^{131} con tiroxina del preparado enzimático, dando origen a tiroxina marcada. En estos momentos estamos estudiando con $DIT-^{14}C$, para ver si realmente obtenemos tiroxina- ^{14}C , en forma similar a como lo hicimos con $MIT-^{14}C$.

DeGROOT: No recuerdo haber visto en los diapositivos evidencias de biosíntesis de tiroxina.

NIEPOMNISZCZE: En el diapositivo en que se muestra el desarrollo cromatográfico en BEA-14 hrs., se observó, en Rf 0.34, una mancha ninhidrino-positiva correspondiente al Rf de la tiroxina, además, es de interés hacer notar que en Rf 0.80 aparece otra mancha ninhidrino-positiva, que nuestra experiencia indica como muy factible, sea un éster butanólico de tiroxina.

SOTO: Yo quisiera preguntar, porqué lo que me preocupa es posiblemente la existencia de estos dos compuestos desconocidos. No recuerdo si se ha mostrado un cromatograma con todos los componentes del sistema que usan, menos, por ejemplo, agua oxigenada y si había aparición de esos compuestos en ese caso.

NIEPOMNISZCZE: Cuando trabajamos en ausencia de agua oxigenada no aparecían dichos compuestos y cuando incubamos, durante 15 minutos, en ausencia de enzima, tampoco los hemos encontrado. Asimismo hallamos muy baja actividad espectrofotométrica a 328 m μ .

SOTO: Una última pregunta; yo no estoy al tanto de como se podría identificar espectrofotométricamente monoyodohistidina, es una pregunta que le había hecho al Dr. Altschuler y quería saber si Vds. descartaron terminantemente la existencia de este compuesto, que es común encontrarlo en tiroides.

NIEPOMNISZCZE: Claro, yo creo que se puede descartar fácilmente, porque la única forma de aparición de monoyodohistidina sería como contaminante del sistema enzimático. Nosotros hemos efectuado varios estudios cromatográficos de nuestro sistema enzimático y de los aminoácidos libres que podrían estar presentes en la suspensión de tiroxidasa.

Vimos que no había monoyodohistidina, más aún, llamaba la atención, que las cantidades de contaminantes de tiroxina eran bastante pequeñas y en algunos casos no las obteníamos. Además, hemos mostrado en uno de los diapositivos un cromatograma luego de análisis y si había monoyodohistidina libre, ésta pasaría a través de la membrana y la hubiésemos identificado, sin embargo, no apareció bajo ningún concepto.

DEGROSSI: Al Dr. Houssay; me llamó la atención igual que al Dr. DeGroot la concentración de tecnecio en la glándula submaxilar, que después de hacer un pico muy rápido descendiera rápidamente. Porque nosotros vimos en tiroides humana una concentración que ascendía y que después descendía, cuando descendía la actividad plasmática, pero no disminuía tan rápido como la plasmática, es decir, el incremento se mantenía o tenía tendencia a aumentar y recientemente estudiando la relación de la bomba mamaria hemos observado una concentración alta en leche con respecto a plasma de 5-6 : 1, que aumentaba con el tiempo en el lapso de 2-3 horas que lo hemos seguido. También me llamó la atención la captación alta de tecnecio que se produce a las 48 horas, que no tiene aparente relación con la de las primeras horas o de las 24 horas.

HOUSSAY: Claro, hay dos datos diferentes, uno es la captación total de tecnecio por ciento y otro es la relación entre la captación de tiroides y la captación de plasma. La captación total de tecnecio tiene su pico en las primeras horas y luego cae, pero obviamente la del plasma cae más rápido, por eso aumenta la relación entre la glándula y el plasma.

DEGROSSI: En eso estamos de acuerdo, pero me llama la atención la captación a las 48 hrs. en que la relación tiroides/plasma es 365.

HOUSSAY: Eso es lo que me llama la atención.

TRAMEZZANI: Al Dr. Houssay; nosotros tenemos alguna experiencia en glándula submaxilar, trabajamos en una cepa diferente a la que trabajó el Dr. Houssay, él trabajó con A₂G, nosotros con C₃H, sin embargo, tenemos algunas diferencias importantes, por ejemplo, no tenemos relación submaxilar/plasma o submaxilar/sangre alta después de las 12 ó 18 hrs. en ninguna de todas las condiciones experimentales en que hemos trabajado, ni en los animales normales ni en los experimentales. A las 24 hrs. la concentración de yodo es prácticamente cero. Segundo punto, la relación submaxilar/plasma es un cociente, por lo tanto puede variar el numerador o el denominador; el numerador puede variar por numerosos factores: es la cantidad de yodo que hay en un momento dado en la submaxilar, nosotros vimos de que con pruebas farmacológicas y

con una serie de experimentos, que todos los factores que aumentaban la excreción de saliva disminuían la relación submaxilar/plasma y a su vez, todos los factores que disminuían la secreción de saliva, aumentaban la relación submaxilar/plasma. Quería preguntar al Dr. Houssay si comparte este punto de vista.

HOUSSAY: Es evidente que la relación submaxilar/plasma, especialmente tomada como parámetro de glándula, comparando mgrs. de glándula por μ l de plasma, está sometido a varios factores. De cualquier manera lo interesante que tienen los ratones A2G es la enorme concentración, comparado con otros roedores, siendo la más alta y que lo curioso es saber para que tienen una trampa de yodo tan alta y no lo tienen, por ejemplo, las ratas.

TRAMEZZANI: Quisiera hacer un comentario al Dr. Pisarev que creo preguntó si la hipofisectomía alteraba la relación submaxilar/sangre. A pesar que se dice en la bibliografía que la hipófisis no altera la relación submaxilar/sangre, creo que el trabajo más importante es el de Chai-koff (Endocrinology, 1959) quien dice que no se altera, pero si se analizan las cifras que da Chai-koff es evidente que sí se altera y disminuye la secreción salival también.

CARNEIRO: Al Dr. Studenetzky, creo que en los equinodermos encontraron DIT y T₃, ahora, Los autores postulan alguna teoría para la formación de T₃ ?, desde que se sabe que se acopla una molécula de MIT y una de DIT para la formación de T₃, y en este caso no se encontró MIT, o se desyoda una molécula de T₄, que tampoco se encontró.

STUDENETZKY: No tengo referencias de que se hayan hecho estudios profundos al respecto.

PISAREV: Yo quisiera hacer un comentario al respecto; el problema es el siguiente: hemos visto, como dijo recién el Dr. Carneiro, que en algunos invertebrados inferiores existe la capacidad de sintetizar T₃ y no T₄, y recientemente Pitt Rivers (J. Endocrinol. 36, 203, 1966) y también un trabajo de Shimoda y Greer (Endocrinology 78, 715, 1966) han mostrado en diferentes condiciones experimentales, tanto "in vivo" como "in vitro" que la formación de T₄ guarda relación en la glándula tiroides con la cantidad de DIT presente, mientras que la formación de T₃ no guarda relación ni con la cantidad de DIT ni con la cantidad de MIT. De esos trabajos y de los que comentó el Dr. Niepomniszcze hoy, podría concluirse al igual que lo que postuló Czerniak, que los sistemas enzimáticos responsables de la formación de T₄ y T₃, serían diferentes.

NIEPOMNISZCZE: Yo quería preguntarle al Dr. Weinstein si el segundo pool de yoduro no es miscible con el primero, como hay autores que lo postulan y lo mencionó el Dr. Weinstein, ¿Cuál sería el papel que desempeñaría en la glándula este compartimiento de yoduro y cuál es la posibilidad de que sea oxidado por la yodinasa como lo postuló Astwood ya hace mucho tiempo ?

WEINSTEIN: Bueno, tanto el grupo de Halmi como el de Rosemberg está de acuerdo en que el destino de este yoduro es la reorganificación, y si para reorganizarse necesita una yodinasa, me imagino que. . . .

NIEPOMNISZCZE: entonces no es compatible con una no miscibilidad, salvo, que tengamos dos sistemas yodinásicos diferentes, uno en un polo de la célula y el otro, en el otro polo, pero si es el mismo sig tema yodinásico, por supuesto que ahí debe ir tanto yoduro del primer compartimiento como del segundo.

WEINSTEIN: Bueno sí, la tesis de Rosemberg es la más aceptada.

NIEPOMNISZCZE: Sí, creo que tienen que ser miscibles.

Quería hacer, además, una acotación al Dr. Houssay; es muy interesante la correlación entre una bomba de yoduro en la glándula salival y la presencia de yodoperoxidasa y la ausencia de organificación de yodo en la glándula, lo que haría pensar en la posibilidad de que en tiroides, buscando una analogía, haya en realidad una yodoperoxidasa in dependiente de la tirosina-yodinasa. Se discute mucho si en tiroides hay en realidad una o dos enzimas, encargadas de la oxidación del yoduro y de la yodinación. En mi exposición presenté la teoría de Yip y Hadley, que en trabajos muy recientes encontraron la presencia de radicales libres de tirosina en presencia de yodinasa, pero si buscamos una analogía de este tipo podemos encontrar alguna objeción a esa hipótesis. Deseo hacer otra acotación con respecto a la hipótesis de Roche, enunciada por el Dr. Studenetzky, según la cual el mecanismo de biosíntesis en invertebrados sea similar al de los vertebrados. Con respecto a ello tenemos una experiencia. Hemos tratado, tomando zonas de intestino de Pheretima hawayana, de darle un proceso similar al que le hacemos a los homogenados tiroideos caninos con el fin de obtener una yodinasa en la fracción del sobrenadante a 40.000 g luego del tratamiento con digitonina. Cuando hicimos este estudio observamos que no teníamos una peroxidasa en esa fracción, pensamos entonces que tal vez la ubicación intracelular, si es que existe una peroxidasa para oxidar yoduro en el intestino, sea diferente, entonces tomamos un homogenado total de intestino, pensando que si había una peroxidasa la íbamos a detectar, pero, nos encontramos con una actividad catalásica tan grande que creo ilustrativo citar el siguiente ejemplo: en una

cubeta de 3 ml colocamos apenas 20 μ l de H_2O_2 0,8 M con unas 200 lambdas del homogenado de intestino y fue tal el desprendimiento de oxígeno por esa actividad catalásica que subió una espuma que desbordó la cubeta, de manera que es un poco difícil, creo, que haya algún sistema peroxidásico que pueda oxidar el yoduro, habiendo una catalasa de tal intensidad, tal vez haya algún mecanismo diferente. Creo, entonces, que hay que tomar con reserva la hipótesis de que la biosíntesis en invertebrados sea igual a la de los vertebrados.

STUDENETZKY: Cuando Roche postuló esta teoría lo hizo, primeramente, en base a los animales que él estudió, es decir, celenterados y sobre todo procordados, en especial, anfioxos y ascidias.

"MECHANISM OF ACTION OF THYROID STIMULATING HORMONE"

Leslie J. DeGroot, M. D.

MIT Clinical Research Center

Unit of Experimental Medicine
Department of Nutrition and Food Science
Massachusetts Institute of Technology

Supported by USPHS Grant AM 11085 and ACS Grant P 298

The low level of thyroid activity in the hypophysectomized animal and hypopituitary patient indicates that Thyroid Stimulating Hormone is indeed a "trophin" required for normal thyroid function. In the absence of the pituitary, the thyroid retains some ability to respond to iodide deficiency by augmentation of iodide trapping, but this auto-regulation is limited, and a goitrogenic response is impossible. Whether, in addition to a long term tonic influence on thyroid activity, TSH alters the minute to minute or hour to hour metabolism of the gland, is not clear. The rapid half-time of TSH in plasma (in the order of 20 minutes), and rapid alterations in thyroid hormone release associated with the fever of pneumonia, suggest this may be true (1). A large bibliography can be easily assembled to demonstrate the multitude of information known about TSH effects on the thyroid, but a clear understanding of its action has so far escaped observation. This paper will be devoted to an analysis of the mechanism of some actions of TSH on the thyroid.

It is of interest to classify the proposed modes of action of TSH according to some logical scheme, such as:

- 1) action on the cell membrane allowing penetration of ions or metabolites into the cell,
- 2) action on an aspect of intermediary metabolism that might provide energy for synthetic processes involved in hormone synthesis,
- 3) action on the DNA or RNA of the cell, accelerating DNA transcription or RNA translation and thus providing more synthetic units in the cell,
- 4) direct action on hormone synthesis, or
- 5) augmenting delivery of hormone from the cell.

In fact, evidence for each one of these possibilities can be found. Thus, TSH has been shown to augment the entry of water, ions, amino acids, and glucose into the cell, and it has been suggested that the basic action is to alter the activity of a membrane bound ATPase. TSH has been shown to stimulate the oxidation of glucose, the formation of phospholipids, and to augment the activity of a number of oxidative enzymes in the cell. TSH stimulates thyroid protein synthesis, RNA synthesis, RNA polymerase activity, and in time, DNA synthesis. Numerous studies attest to a stimulatory effect on thyroxine biosynthesis, and it is well documented that TSH augments colloid phagocytosis, thyroglobulin proteolysis, and the release of thyroid hormone from the gland. Each of these actions will be reviewed subsequently.

Another approach to the study of TSH action on the thyroid is to analyze the speed of action of TSH on various parameters of thyroid function. As Dumont has pointed out (2), very rapid effects are discernable upon water and electrolyte transport into the thyroid, colloid droplet formation, hormone release, hexosemonophosphate shunt activity, phospholipid synthesis, and on DNA dependent RNA polymerase activity. These effects occur within five or ten minutes. After two or three hours there is evidence for increased protein synthesis, increased iodide binding, and a stimulation of iodide transport into the thyroid. At later intervals, TSH induces augmented activity of a number of oxidative enzymes and of DNA synthesis. So far a study of the time co-ordinates has not allowed characterization of a single "initial" action of the hormone. Although it is tempting to assume that TSH manifests its stimulation of thyroid activity through one single site of action, it is possible that the hormone may induce several specific realignments of cell metabolism independently and with differing time co-ordinates.

Cell Membrane Actions

Thyroid stimulating hormone appears to act while on the cell surface to stimulate intracellular metabolic activities. Pastan (3) has shown that the action of TSH to stimulate thyroid slice glucose metabolism during incubation in vitro can be reversed by the addition of TSH anti-sera during the initial 10 to 20 minutes of incubation. After this period the TSH stimulation of glucose metabolism can no longer be inhibited by TSH anti-sera, indicating that the TSH has 1) induced a sequence of metabolic activities that has subsequently become autonomous or 2) that TSH has penetrated into the cell during the interval.

With the administration of TSH in vivo, there is a marked augmentation of PBI¹³¹ and iodide release by the dog thyroid gland. Histologic evidence for an early action on proteolysis is also visible, through the development of a convex apical border to the cell, and the formation of intracellular colloid droplets. As will be discussed later, glucose metabolism is stimulated during this early phase of TSH activity. The thyroid secretory process doubtless involves pinocytosis of colloid, and this could act to alter intracellular metabolism as does the process of phagocytosis in polymorphonuclear leukocytes. However, degradation of thyroglobulin does not seem to be a necessary feature of the TSH action, since isolated cells, apparently free of thyroglobulin, respond to TSH. (5, 6)

Thyrotrophin rapidly augments blood flow in some species. Soderberg (7) found an immediate stimulation of thyroidal blood flow in the rabbit, but Solomon (8) found in the chick thyroid gland that TSH augmented blood flow only after an hour. More recently Clayton and Szego (9) observed

thyroid hyperemia within 30 seconds of TSH injection in the rat, and found increased blood flow (Rubidium ⁸⁶) method) within five minutes. Associated with this was a decrease in thyroid serotonin content. The authors believe that serotonin may play a role in regulation of the thyroid microcirculation.

Sodium uptake is enhanced within 20 minutes of injection of TSH in the chick thyroid; this effect preceded stimulation of water uptake. (10)

A possible stimulation by TSH of thyroid slice uptake of amino acids has been discussed by many authors, including Debons and Pittman (11), who detected a stimulation of thyroid slice uptake of α -amino isobutyric acid. However Segal et al (12), who studied a number of amino acids, found that only uptake of non-metabolizable AIB was stimulated by TSH. While these studies seem to mitigate against a direct stimulation of amino acid uptake by TSH, Segal and co-workers recognize the difficulty of interpreting this type of experiment. If TSH augments thyroglobulin proteolysis (13, 14) flooding of tissues with free amino acids could obscure unidirectional intracellular transport. Since AIB is not a natural amino acid an effect on its transport might be more clearly demonstrable than an action on any other amino acid.

The thyroid cell contains an $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ requiring Ouabain sensitive adenosine triphosphatase (ATPase), that may be present in the cell membrane and may be related to iodide transport. Turkington (15) reported a direct stimulation of this ATPase by TSH and suggested this stimulation could account for the augmented sodium uptake reported by Solomon. Turkington also reported that thyrotrophin stimulated respiration of thyroid slices was inhibited by Ouabain (16). The specificity of this reaction was refuted by Stanbury (17) who found Ouabain caused a similar reduction in unstimulated and TSH stimulated thyroid slice respiration. Stanbury also found that Ouabain had no effect on the relative stimulation of glucose-1-C¹⁴ metabolism by TSH. More recently the role of the Ouabain sensitive ATPase in relation to the iodide pump has been questioned by Brunberg and Halmi (18) who found in many conditions a discordance between iodide transport capacity of thyroid tissue and the Ouabain sensitive ATPase. These authors believe ATPase may be a prerequisite for iodide transport, but that accelerated iodide transport activity is not secondary to stimulation of ATPase. For the moment it may be concluded that a direct effect of TSH on ATPase is of uncertain importance in thyroid physiology.

Actions of TSH on Cell Energy Supply

Field and co-workers (19) and Dumont (20) recognized a stimulation of glucose-1- C^{14} oxidation by thyroid slices in vitro within five minutes of addition of TSH. Because of the speed of the response, the possible analogy to the metabolic affects induced during polymorphonuclear phagocytosis, and the role of NADPH in cell synthetic processes, this action of the thyrotrophic hormone has been extensively studied. The action of TSH on glucose-1- C^{14} oxidation, which can be attributed to hexosemonophosphate shunt activity, occurs rapidly, and preceeds a subsequent stimulation of glucose-6- C^{14} stimulation. The effect on the thyroid requires whole thyroid cells. Despite some initially confusing data, it does not occur in homogenized tissue. (21) The effect of TSH is proportional to the logarithm of TSH concentration. The trophic hormone stimulates oxidation of glucose-1- C^{14} in thyroid slices from man, dog, pig, horse, ox and sheep, but does not modify oxidation of glucose by liver, kidney, heart or testis. (22) It should be noted that at the amount of glucose metabolized by the hexosemonophosphate shunt pathway is probably small, amounting to about 2 percent of total glucose metabolized to lactate via the Embden Myerhoff pathway. Nevertheless, the striking increase in the hexosemonophosphate shunt activity means a much larger amount of NADPH is provided to the cell. (24)

Hexosemonophosphate shunt activity is thought to be controlled by the availability of $NADP^+$. Thus, for increase HMP activity, more $NADP^+$ must be formed or NADPH must be reoxidized at an accelerated rate. Pastan and co-workers (25) have examined the various possibilities for increased synthesis of $NADP^+$ since they have observed increased levels of $NADP^+$ in the TSH stimulated thyroid slice. TSH was reported to increase the concentration of $NADP^+$ and decrease the concentration of NAD^+ , suggesting increased activity of a kinase converting NAD^+ to $NADP^+$. No correlation was found (26) between ATP level, and thyroid slice glucose-1- C^{14} oxidation, suggesting that the ATP substrate of NAD^+ kinase was not limiting. No net synthesis of $NADP^+$ by NAD^+ kinase could be demonstrated in thyroid slices followed TSH stimulation (27). Further, NAD^+ concentration is apparently not rate limiting in $NADP^+$ production within the thyroid cell. (28) Dumont is of the opinion that an accelerated turnover via reoxidation of NADPH may be more important in regulation of the hexosemonophosphate shunt than is an augmented intracellular level of $NADP^+$.

It is of interest that epinephrine, serotonin, acetylcholine, and menadione also increase the oxidation of glucose in the thyroid (29). Epinephrine and serotonin seem to act by augmenting reoxidation of NADPH, acetylcholine may augment intracellular $NADP^+$ concentration, while menadione has both actions. TSH stimulation of the hexosemonophosphate shunt

is not dependent upon formation of new nucleic acid or protein since actinomycin and puromycin failed to block the effect (30). Mitochondrial function is presumed to be necessary since cyanide and anoxia inhibit the TSH response, as does antimycin A. Parahydroxy mercurobenzoate is also inhibitory, suggesting an SH grouping is necessary. Inhibition of the TSH response by phospholipase suggests membrane phospholipids may also be a required element. The TSH action can go on during blockade of ion transport by Ouabain, and during blockade of iodide binding by methimazole. It is obviously not secondary to an action on mitochondria or on glycolysis since fluoroacetate and iodoacetate do not inhibit the response. Sodium iodide stimulates hexosemonophosphate shunt activity in some species, but not all (31), suggesting the TSH stimulatory effect could be secondary to augmented thyroglobulin proteolysis and iodotyrosine deiodination. Dumont and Van Sand, (32) have conducted a careful study of the effect of conditions of incubation on hexosemonophosphate shunt activity, and observed that marked alterations in slice content of potassium and sodium or omission of calcium and magnesium had little effect. These observations proved that a primary stimulation of the thyroid ATPase is not required for increased HMP activity. Increasing potassium concentration in the medium stimulate HMP activity; this effect could be due to a stimulation of thyroid cell secretory activity. The lack of requirement for calcium is not incompatible with this hypothesis, since calcium is not required for the effect of insulin on adipose tissue or for the effect of adrenaline on the secretion on the parotid. Stimulation by potassium, inhibition of shunt activity by medium hyperosmolarity, and the previously noted inhibition by phospholipase, all are compatible with the hypothesis that the primary effect of TSH is on the secretory activity of the cell. Further evidence that the absolute level of intracellular NADP and NADPH may not be of crucial importance in cell activity may be taken by analogy, from the work of Harding and Nelson on the adrenal (33). These workers found in the hypophysectomized rat, steroid secretion fell to a very low level within one half-hour, while no change was observed in the content of NADP or NADPH for three days.

A possible relation of the hexosemonophosphate shunt to thyroid hormone biosynthesis has been suggested by Schussler and Ingbar⁽³⁴⁾ and by DeGroot and Davis⁽³⁵⁾. Both groups found stimulation of tyrosine iodination by addition of NADPH to in vitro iodinating system.

It has been proposed⁷ that some trophic hormones act by stimulating formation of cyclic 3'-5' AMP leading to increased intracellular generation of glucose-6-phosphate, and eventually, to an increase supply of NADPH. Recently Pastan has observed that an analogue, dibutyryl cyclic 3'-5' AMP stimulates hexosemonophosphate shunt activity and P³² incorporation in thyroid slices (36). Cyclic 3'-5' AMP does not do this, apparently

because it is less able to penetrate the thyroid cell. Of course a similarity of action does not prove that TSH acts on the cyclic nucleotide, although the trophic hormone is reported to increase the level of cyclic 3'-5' AMP in thyroid homogenates (37).

Phosphate uptake by the thyroid is rapidly stimulated by the trophic hormone. Freinkel and co-workers (38) have shown that TSH stimulates P32 incorporation into thyroid phospholipids. Over several hours there is stimulation of turnover of monophosphatidyl inositol and phosphatidic acid. The same lipids are rapidly labelled after two to ten minutes exposure to TSH. Freinkel believes the effect of TSH may represent an action on intracellular membrane structures. It is of interest that TSH also stimulates lipolysis in the rat epididymal fat pad (also in the absence of calcium) and enhances oxygen uptake, of glucose-uptake and oxidation (39). No other extrathyroidal action of TSH has been so clearly documented.

In our laboratory we have observed that addition of 5 µgm catalase per ml to the incubation medium depresses basal and TSH stimulated glucose-1-C¹⁴ oxidation in thyroid slices. This implies that catalase acts by destroying intracellular H₂O₂, which may be involved in reoxidation of NADPH, and thus in regulation of HMP shunt activity. A NADPH peroxidase is present in thyroid tissue (41) also, addition of H₂O₂ to a thyroid homogenate augments HMP activity (40) IT IS REPORTED THAT H₂O₂ generation is augmented in polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis, and by analogy one might speculate that thyroid cell pinocytosis of colloid results in H₂O₂ generation. This observation would again support a primary action of TSH on thyroid cell membranes leading ultimately to increase HMP shunt activity.

A direct action of TSH on the energy generating structures of the thyroid cell does not seem to be evident, although TSH stimulation of the thyroid results in gradually increasing oxidative capacity in concordance with increased cell size and metabolic activity. DeGroot and co-workers (42) (43) found that propylthiouracil administration for 3 weeks increased rat thyroid protein, DNA and RNA content, and with this augmented succinate dehydrogenase, dichlorophenol-indophenol, diaphorase, and glucose-phosphate dehydrogenase activity. Thyroxine administration caused opposite changes in the enzyme activities. Injection of TSH into rats resulted in increased activity of NADPH cytochrome reductase, isocitric dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and dichlorophenolindophenol reductase within 24 hours, and increased total gland activity of these enzymes by 72 hours (44). The response in enzyme activity did not occur as rapidly as changes in other metabolic parameters (see above) suggesting the changes in oxidative enzymes were secondary to cell growth, or to TSH induced changes in energy utilization. (DeGroot and Dunn 1966). The res-

piratory activity of thyroid mitochondria has been studied by DeGroot et al (45), Gonze (46), and Lamy (47), with essentially the same results. Thyroid mitochondria showed the respiratory control and stimulation by ADP typical of liver mitochondria and are impermeable to reduced pyridine nucleotides. TSH added directly did not augment respiration with succinate, alphaketoglutarate, or pyridine nucleotides, with or without cytochrome C. Thus TSH produces no discernable effect on the mitochondria; suggesting the primary site of action is not a direct stimulation of oxidative-phosphorylation.

Effect of TSH on Protein and Nucleic Acid Metabolism

In 1963 Hall reported a stimulation of purine synthesis *in vitro* in calf thyroid slices upon addition of thyroid stimulating hormone (48) (49). He attributed this to an action of TSH on the HMP pathway, which could increase the supply of available ribose. Creek (50) observed a stimulation of uridine- C^{14} incorporation into chick thyroid nucleic acids, within 2 hours of administration of TSH. Total RNA was not augmented until 12 hours after hormone treatment. TSH stimulates incorporation of tyrosine in the chick thyroid *in vivo* (51) and augments incorporation of arganine. The trophic hormone has a similar stimulating effect on the *in vitro* incorporation of various amino acids in thyroid slices (52, 53, 54). More recently an elegant study of the effect of TSH on thyroid nucleic acid metabolism has been presented by Dorothy Begg in her Doctoral Thesis (55) and in papers in conjunction with H. N. Munro (56, 57). The authors observed stimulation of uptake of adenine- C^{14} by RNA of thyroid slices after one hour. The increased labelling caused by TSH occurred first in nuclear RNA. Inhibition of this reaction by puromycin suggested that a preliminary formation of protein was required for the action of TSH on RNA synthesis. On the theory that the protein might be an DNA-dependent RNA-polymerase, isolated nuclei were incubated with adenine- C^{14} . TSH was found to stimulate incorporation of the purine. Again the action was inhibited by puromycin. Preincubation of the nuclei with actinomycin prevented the TSH effect. The authors hypothesized that the first effect of TSH, observable within 10 minutes, is a stimulation of actinomycin-sensitive messenger-RNA directing production of a specific nuclear polymerase. Since TSH has been localized over the thyroid cell nuclei after injection, it is attractive to suggest that this may be an early site of trophic hormone. Nevertheless, it must be remembered that the effects of TSH on glucose metabolism and on hormone release are not inhibited by actinomycin or puromycin.

Effects of TSH on Thyroid Hormone Formation and Release

Thyroid stimulating hormone is reported to have an initially depressing effect on thyroid accumulation of iodide (58), with a reduction in T/S ratio at three hours, and only at 8 to 24 hours does the trophic hormone stimulate thyroid iodide accumulation. The depression of T/S ratio may be due to augmented thyroid iodide release, but this possibility is not proven. (59) Thyrotrophin also has a rapid effect stimulating thyroid hormone formation (60). Thus, in the rat, TSH induces at 30 minutes a depression of labelled DIT concentration and stimulation of thyroxine formation, possibly by augmenting the coupling of freshly iodinated iodotyrosines to form iodothyronines. Similarly, TSH stimulates thyroxine synthesis in isolated cells within one hour, and a stimulation of thyroid iodination in the rat is seen five hours after administration of TSH. Actinomycin D fails to prevent TSH induced stimulation of the rat thyroid iodide transport or iodide binding process in in vivo (61) experiments lasting up to 15 hours. A curious enhancement of T/S ratio was observed in certain circumstances suggesting that actinomycin may block the formation of an antagonist to the thyroid iodide pump.

A dramatic stimulation by TSH of release of inorganic iodide and PBI from the thyroid gland is seen within 10 minutes (62). The protein bound iodide release from the thyroid after TSH stimulation consists of thyroxine and triiodothyronine, with a possible small contribution by iodotyrosines (63, 64). The augmented thyroxine release from the thyroid is not inhibited by puromycin, suggesting that protein synthesis is not required for this hormone action (65).

Powell and Diess and co-workers have studied in vitro proteolysis in the thyroid following thyrotrophin stimulation (14, 66, 67, 68). Beef thyroid slices incubated with thyrotrophin were found to release inorganic iodide into the incubation mixture at a greater rate than controls. Deiodination was not stimulated. Incubation was conducted at pH 7.4. With the administration of TSH in vivo or in vitro rat thyroid minces in vitro released more thyroxine, triiodothyronine, iodotyrosine and iodide, after exposure to TSH. Beef thyroid slices had augmented release of α -amino nitrogen and tyrosine during similar incubations. It must be noted that the changes detected were very small but were statistically significant. Other trophic hormones failed to have a similar effect. Diess and co-workers have also studied a fraction of prelabelled dog thyroid tissue believed to contain colloid droplets and lysosomes, obtained by centrifugation of homogenates between 800 and 15,000 times gravity. Iodoprotein is present in this material and remains particle bound when incubated in the pH range of 3.6-8.5. Particles derived from TSH treated dogs contain more iodoprotein than do control

tissues and show a greater proportion of release during incubation as well as an apparently higher $pH_{optimal}$ for the release. The optimal pH for release changes from 3.5 to 5. Their study suggests that the release of thyroid hormone induced by TSH occurs in intracellular particles containing substrate and protease. These observations would, of course fit with electron microscopic observations of Wollman and co-workers (69) showing fusion of colloid droplets and lysosomes into phagosomes. Seljelid has provided conclusive evidence that colloid droplets originate by pinocytosis of colloid. After injection of ferritin into the follicle lumen, the material can be visualized by electron micrography and is found present in colloid droplets. (70)

It should be noted that Irie (71) failed to find stimulation of *in vitro* proteolysis at pH 3 to 5.5 following administration of TSH *in vivo* or *in vitro*, and *in vitro* incubation of thyroid glands.

Conclusion

To return to the theme presented in the opening section of this paper, it may be seen that TSH stimulates all facets of thyroid cell metabolism. Actions on phosphorous metabolism, glucose oxidation, colloid droplet formation and hormone release occur within minutes after administration of TSH and perhaps as early as can be measured by available techniques. Thus these reactions may be essentially immediate. It would be in keeping with current biochemical interest to hypothesize that TSH acts primarily on the cell nucleic acid or protein synthetic apparatus, and it must be accepted that TSH has such an action. Primacy cannot be claimed for this site of action, however, since certain important aspects of thyroid metabolism as TSH stimulation of the HMP shunt and augmentation of thyroid hormone formation and release are insensitive to actinomycin or puromycin. It is tempting to speculate that a very early site of TSH action is at the apical cell membrane, where it may somehow induce augmented colloid pinocytosis. This process could in turn lead to a stimulation of glucose metabolism and oxygen consumption, augmented synthesis of the phospholipids and proteins in cell membranes, increase in thyroid cell water space, and augmented hormone release. Such a sequence might not initially be dependent on new formation of nucleic acid or protein, but could secondarily stimulate these processes. Such a formulation cannot encompass 1) the direct effects of TSH noted on thyroid cell nuclear RNA synthesis, 2) the postulated direct effect of TSH on thyroid membrane ATPase, or 3) the availability of TSH present on slice membranes to neutralization by antisera. It must be concluded that a satisfactory unitary hypothesis is still lacking.

REFERENCES

1. Gregerman, R. I. and Solomon, N.
Acceleration of thyroxine and triiodothyronine turnover during bacterial pulmonary infections and fever: Implications for the functional state of the thyroid during stress and in senescence.
J. Clin. Endocrinol. & Metab., 27:93-105, 1967.
2. Dumont, J. E. and Rocmans, P. A.
Effects of TSH on isolated thyroid preparations and in the whole dog.
Excerpta Medica International Congress of Endocrinol., London, 1964.
3. Pastan, I., Roth J. and Macchia, V.
Binding of hormone to tissue: The first step in polypeptide hormone action. *Proc. Nat. Acad. Sci. (N. Y.)* 56: 1802, 1966.
4. Dumont, J. E. and Rocmans, P. A.
In vivo effects of thyrotropin on the metabolism of the thyroid gland.
J. Physiol., 174:26-45, 1964.
5. Tong, W., Kerkof, P., and Chaikoff, I. L.
Iodine metabolism of dispersed thyroid cells obtained by trypsinization of sheep thyroid glands.
Biochim. et Biophys. Acta, 60:1--19, 1962.
6. Pastan, I.
Certain functions of isolated thyroid cells.
Endocrinol., 68:924-931, 1961.
7. Soderberg, U.
Short term reactions in the thyroid gland.
Phys. Rev., 39: 777, 1959.
8. Solomon, D. H., Prujan, R. L., and Triplett, H. W.
Effect of thyrotropin on fractional blood flow of chick thyroid gland.
Am. J. Physiol., 205:549-554, 1963.
9. Clayton, J. A. and Szego, C. M.
Depletion of rat thyroid serotonin accompanied by increased blood flow as an acute response to thyroid-stimulating hormone.
Endocrinol., 80:689-698, 1967.

10. Solomon, D. H.
Enhancement of thyroidal water content and uptake of ^{24}Na after TSH administration.
Biochin. Biophys. Acta, 43:346-347, 1960.
11. Debons, A. F. and Pittman, J. A.
Effect of hormones on aninoisobutyric acid uptake by bovine thyroid slices.
Am. J. Physiol., 210:395-398, 1966.
12. Segal, S., Roth, H., Blair, A., and Bertoli, D.,
Accumulation of amino acids by thyroid gland slices.
Endocrinol., 79:675-680, 1966.
13. Sasson, C. Y. and Rosenberg, I. N.
Depletion of thyroid glandular iodine after administration of thyrotropin.
Endocrinol., 73:155-164, 1963.
14. Poffenbarger, P. L., Powell, R. C. and Deiss, W. P.
In vitro thyrotropin-induced proteolysis in the thyroid gland.
J. Clin. Invest., 42:239-248, 1963.
15. Turkington, R. W.
Thyrotropin-stimulated adenosine triphosphatase in isolated thyroid cell membranes.
Biochm. Biophys. Acta, 65:386-388, 1962.
16. Turkington, R. W.
The effect of ouabain on thyrotropin-stimulated respiration of thyroid slices.
J. Biol. Chem., 238:3463-3465, 1963.
17. Stanbury, J. B.
Thyrotropin stimulation of respiration and glucose-I-C oxidation by thyroid slices as influenced by ouabain and sodium ion.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch, exp. Path. u. Pharmak. 248:279-286, 1964.
18. Brunberg, J. A. and Halmi, N. S.
The role of ouabain-sensitive adenosine triphosphatase in the stimulating effect of thyrotropin on the iodide pump of the rat thyroid.
Endocrinol., 79:801-807, 1966

19. Field, J. B. , Pastan, R. , Johnson, P. and Herring, B.
Stimulation in vitro of pathways of glucose oxidation in thyroid by thyroid stimulating hormone.
J. Biol. Chem. , 235:1863-1866, 1960.
20. Dumont, J. E.
Hexose monophosphate pathway in thyroid tissue.
Biochim. Biophys. Acta, 40:354-355, 1960.
21. Jarrett, R. J. , Epstein, S. M. , Remer, A. and Field, J. B.
Pyridine nucleotides in the thyroid. V. An artifactual effect of thyroid stimulating hormone in thyroid homogenate.
Endocrinol. , 77:290-294, 1965.
22. Dumont, J. E.
Action de l'hormone thyreotrope sur le metabolisme energetique du tissu thyroidien: I. Effects in vitro de l'hormone.
Bulletin de la Societe de Chimie biologique, XLVI, 1131-1144, 1964.
23. Dumont, J. E. and Rodesch, F.
Pathways of glucose metabolism in thyroid tissue: Effect of TSH.
"Current topics in thyroid research", Proc. of fifth international conf. , 550-554, Acad. Press. Inc. , New York, 1965.
24. Menlevede, W. , Weaver, G. , and Landau, B. R.
Effects of thyrotropic hormone on carbohydrate metabolism in thyroid slices.
J. Clin. Invest. , 42:1160, 1963.
25. Pastan, I. , Herring, B. and Field, J. B.
Changes in diphosphopyridine nucleotide and triphosphopyridine nucleotide levels produced by thyroid-stimulating hormone in thyroid slices in vitro.
J. Biol. Chem. , 236:25, 1961.
26. Ohta, M. and Field, J. B.
Pyridine nucleotides in the thyroid gland: VII. Effect of thyroid stimulating hormone on ATP concentration in dog thyroid slices.
Endocrinol. , 79:732-736, 1966.
27. Field, J. B. , Epstein, S. M. , Remer, A. K. and Boyle, C.
Pyridine nucleotides in the thyroid: VI. DPN kinase activity of thyroid homogenate obtained from slices incubated with and without thyroid stimulating hormone
Biochim. Biophys. Acta, 121:241-249, 1966.

28. Field, J. B., Remer, A. K. and Epstein, S. M.
Pyridine Nucleotides in the thyroid. IV. The effect of reduction of di-phosphopyridine nucleotide by carzinophilin on Stimulation of glucose oxidation and triphosphopyridine nucleotide by thyroid-stimulating hormone.
J. Biol. Chem., 240:883-887, 1965.
29. Pastan, I., Johnson, P., Kendig, E. and Field, J. B.
Pyridine nucleotides in the thyroid: II. The effect of thyroid-stimulating hormone, epinephrine, serotonin, acetylcholine, menadione, and glucose concentration on the levels of TPN and TPNH.
J. Biol. Chem., 238:3366-3368, 1963.
30. Dumont, J. E. and Burelle, R.
Inhibiteurs metaboliques et action de la thyrotropine in vitro. Comptes rendus des seances de la Societe de Biologie., 158:2500, 1964.
31. Jarrett, R. J. and Field, J. B.
A comparison of the effects of thyrotropin and sodium iodide on the oxidation of Glucose-I-¹⁴C and the levels of triphosphopyridine nucleotides in thyroid slices from several species.
Endocrinol., 75:711-715, 1964.
32. Dumont, J. E. and Van Sande, J.
Action de l'hormone thyreotrope sur le metabolisme energetique du tissu thyroïdien: II. Influence des conditions d'incubation sur l'action de l'hormone thyreotrope.
Bull. Soc. Chim. Biol., 47:321-341, 1965.
33. Harding, B. W. and Nelson, D. H.
Effect of hypophysectomy on NADP and NADPH concentration and corticosteroid secretion in the rat adrenal.
Endocrinol. 75:501-505, 1964.
34. Schussler, G. C. and Ingbar, S. H.
The role of intermediary carbohydrate metabolism in regulating organic iodinations in the thyroid gland.
J. Clin. Invest., 40:1394-1412, 1961.
35. DeGroot, L. J. and Davis, A. M.
Studies on the biosynthesis of iodotyrosines.
J. of Biol. Chem., 236:2009-2014, 1961.

36. Pastan, I.
The effect of dibutyryl cyclic 3', 5'-AMP on the thyroid.
Biochem. and Biophys. Research Communications, 25:14-16, 1966.
37. Klainer, L. M., Chi, Y. M., Freidberg, S. L., Rall, T. W. and Sutherland, E. W.
J. Biol. Chem., 237:1239, 1962.
38. Scott, T. W., Jay, S. M. and Freinkel, N.
Further studies on the action of pituitary thyrotropin on the individual phosphatides of thyroid tissue.
Endocrinol., 79:591-600, 1966.
39. Freinkel, N.
Extrathyroidal actions of pituitary thyrotropin: Effects on the carbohydrate, lipid and respiratory metabolism of rat adipose tissue.
J. Clin. Invest., 40:476-489, 1961.
40. Personal observation
Benard, B. and DeGroot, L. J.
41. DeGroot, L. J. and Davis, A. M.
Studies on the biosynthesis of iodotyrosines
Reduced pyridine nucleotide peroxidation by a thyroidal-iodinating enzyme.-Biochim. Biophys. Acta 59:581-88, 1962
42. DeGroot, L. J. and Dunn, A. D.
Electron-transport enzymes of calf thyroid.
Biochim. Biophys. Acta, 92:205-222, 1964.
43. DeGroot, L. J., Dechene, R. and Thompson, J.
Thyroid "DT Diaphorase".
Biochim, Biophys. Acta, 92:223-232, 1964.
44. DeGrott, L. J. and Dunn, A. D.
Response of rat thyroid oxidative enzymes to TSH.
Endocrinol. 78:1032-1036, 1966.
45. DeGroot, L. J. and Dunn, A. D. and Jaksina, S.
Thyroid mitochondrial respiration.
Endocrinol. 79:28-37, 1966.

46. Gonze, J. and Tyler, D. D.
Respiratory activity of Beef thyroid mitochondria.
Johnson Research Foundation, University of Pennsylvania, 1965.
47. Lamy, F., Rodesch, F. and Dumont, J. E.
Contrôle respiratoire dans la mitochondrie thyroïdienne.
Comptes rendus des seances de la Societe de Biologie., 158:2504, 1964.
48. Hall, R.
Stimulation of purine synthesis in vitro in the calf thyroid by
thyroid-stimulating hormone.
J. Biol. Chem., 238:306-310, 1963.
49. Hall, R. and Tubmen, J.
Further studies on effects of thyroid-stimulating hormone on thyroid
nucleotide biosynthesis.
J. Biol. Chem., 240: 3132-3135, 1965.
50. Creek, R. O.
Effect of thyrotropin on the weight, protein, ribonucleic acid, and the
radioactive phosphorus uptake of chick thyroids.
Endocrinol., 76:1124-1133, 1965.
51. Klitgaard, H. M., Meade, R. C., Trocke, D. K., Palay, H. J. and
Lorscheider, F. L.
Effect of thyrotrophin on in vivo thyroid uptake of labelled tyrosine
arginine and iodine in the chick.
Exper. Biol. and Med., 119:334-337, 1965.
52. Klitgaard, H. M., Palay, H., Meade, R. C.
Fed. Proc., 22:622, 1963.
53. Raghupathy, E., Tong, W., Chaikoff, I. L.
Endocrinol., 72:620, 1963.
54. Tong, W., Raghupathy, E., Chaikoff, I. L.
Fed. Proc., 22:563, 1963.
55. Begg, D. J.
Protein biosynthesis in the thyroid gland.
Thesis
The University of Glasgow, 1966.

56. Begg, D. J. and Munro, H. N.
Action of thyroid stimulating hormone on ribonucleic acid synthesis in thyroid slices and in isolated thyroid nuclei.
Nature, 207:483-485, 1965.
57. Begg, D. J., and Munro, H. N.
Site of action of thyroid stimulating hormone on RNA metabolism in the thyroid gland.
Proc. Biochem. Soc., J. Biochem., 96:33-34, 1965.
58. Shimoda, S., Kendall, J. W., and Greer, M. A.
Acute effects of thyrotropin on thyroid hormone biosynthesis in the rat.
Endocrinol., 79:921-926, 1966.
59. Isaacs, G. H., Athans, J. C. and Rosenberg, I. N.
Effects of thyrotropin upon thyroidal iodide: studies using thyroid venous cannulation and two radioiodine isotopes.
J. Clin. Invest., 45:758-767, 1966.
60. Rosenfeld, P. S. and Rosenberg, I. N.
Early enhancement by thyrotropin of thyroid organification of circulating iodide.
Endocrinol., 78:621-627, 1966.
61. Halmi, N. S., Westra, J. P. and Polly, R. E.
Some effects of actinomycin D on iodine metabolism in the rat thyroid.
Endocrinol., 79:424-431, 1966.
62. Rosenberg, I. N., Ahn, C. S. and CHalfen, M. H.
Effect of thyrotropin upon release of iodide from human and rat thyroid.
J. Clin. Endocrinol., & Metab., 21:554-568, 1961.
63. Taurog, A., Porter, J. C. and Thio, D. T.
Nature of the ¹³¹I compounds released into the thyroid veins of rabbits, dogs, and cats, before and after TSH administration.
Endocrinol., 74:902-913, 1964.
64. Matsuda, K., and Greer, M. A.
Nature of thyroid secretion in the rat and the manner in which it is altered by thyrotropin.
Endocrinol. 76:1012-1021, 1965.

65. Taurog, A. and Thio, D. T.
TSH-induced thyroxine release from puromycin-blocked thyroid glands of intact rabbits.
Endocrinol., 78:103-110, 1966.
66. Powell, R. C., Rahman, M. A. and Deiss, W. P.
Studies on the stimulation of thyroidal inorganic ¹²⁷Iodide release in vitro by thyrotropin.
Endocrinol., 74:395-407, 1964.
67. Deiss, W. P., Balasubramaniam, K., Peake, R. L., Starrett, J. A. and Powell, R. C.
Stimulation of proteolysis in thyroid particles by thyrotropin.
Endocrinol., 79:19-27, 1966.
68. Balasubramaniam, K., Deiss, W. P., Tan, W. C. and Powell, R. C.
effect of thyrotropin on iodoprotein of thyroid cell fractions.
Endocrinol., 77:54-60, 1965.
69. Wetzel, B. K. and Spicer, S. S., and Wollman, S. H.
Changes in fine structure and acid phosphatase localization in rat thyroid cells following thyrotropin administration.
J. Cell Biol., 25:593-618, 1965.
- 70- Seljelid, R.
On the origin of colloid droplets in thyroid follicle cells.
Exper. Cell Res., 41:688, 1965.
71. Irie, M.
The effect of thyrotropin on the hydrolysis of thyroglobulin.
Endocrinol., 70:603-605, 1962.

DISCUSION DEL TEMA

SOTO: Quisiera preguntar al Dr. DeGroot, pues en el primer diapositivo se observa que el fósforo aumenta y en el momento en que la mitosis comienza el fósforo no aumenta al mismo tiempo. Tiene Vd. alguna explicación para este fenómeno ?

DeGROOT: Los estudios de captación de fósforo sólo han sido realizados en los primeros minutos. Yo pienso que es cierto, que cuando la mitosis comienza sería captado más fósforo, lo cual no se muestra en es

tos estudios. El hecho es que realmente sólo la incorporación de fósforo y la estimulación y formación de fosfolípidos ocurre dentro de los primeros minutos, mucho antes de que comience la mitosis.

SOTO: Piensa que la estimulación "in vitro" produce la liberación de aminoácidos yodados en el buffer que Vd. usa? Obtiene MIT y DIT?

DeGROOT: Estos estudios fueron realizados por Deiss y col. (Endocrinology 77, 54, 1965 y 79, 19, 1966). Pienso que deberíamos observar esos trabajos y aceptarlos. Ellos informaron la liberación de MIT y DIT, identificados cromatográficamente, la liberación de α -aminonitrógeno y de yoduro. En todos estos estudios las cantidades liberadas fueron muy pequeñas, del orden del 1 al 2 % del total, con diferencia estadística entre los tratados con T. S. H. y los no estimulados, con lo cual demuestran en realidad la liberación de aminoácidos yodados.

CARNEIRO: En la última reunión de la Sociedad de Endocrinología (U. S. A.) algunos autores presentaron trabajos acerca de la acción de T. S. H. y L. A. T. S. sobre la oxidación de la glucosa. Tiene Vd. alguna idea si la velocidad de reacción fue la misma?

DeGROOT: Existen trabajos no publicados sobre la acción del L. A. T. S. y muchos aspectos del metabolismo de hormonas tiroideas en cortes de tejido tiroideo, en todos los casos la acción del L. A. T. S. era un poco más retardada con respecto a la acción de T. S. H.

NIEPOMNISZCZE: El Dr. DeGroot ha mostrado que en presencia de T. S. H. se estimula la fosforilación por la vía de la hexosa monofosfato. Nosotros sabemos que esa vía produce TPNH, quisiera preguntar al Dr. DeGroot si cree que esa acción podría estar relacionada con la producción de H_2O_2 por la célula, lo cual sería muy importante por ser ésta, sustrato de ambas peroxidasas.

DeGROOT: Yo pienso que es muy posible que el H_2O_2 pueda ser producida por reoxidación de algunas flavinas que podrían ser reducidas por el TPNH. Otros autores han sugerido que cuando los leucocitos fagocitan bacterias, forman cantidades aumentadas de H_2O_2 en la célula. Pero creo que el mecanismo para esto es todavía desconocido. Nosotros tenemos alguna evidencia que el H_2O_2 puede estar involucrada en la oxidación del TPNH, podría ser un fenómeno cíclico, ya que cuando nosotros agregamos catalasa a cortes de tejido tiroideo, podemos inhibir la oxidación de glucosa en el C^1 en una proporción del 30 %. El H_2O_2 generada dentro de la célula podría estar involucrada en la reoxidación del TPNH.

HECKER: Recientemente el Dr. Szego reportó la depleción de serotonina por T. S. H. Tiene Vd. alguna idea del significado de esto?

DeGROOT: Creo que no sé más que Vd. acerca de este tópico. He leído el trabajo y es interesante que ellos hayan encontrado que la T. S. H. produce un aumento del flujo sanguíneo tiroideo en la rata a los pocos minutos y parece haber una variación de especie, pues en el perro y en el pollo esto no es significativo, pero podría ser cierto en la rata y en el conejo. Si la depleción de serotonina es primaria o secundaria o importante sólo el Dr. Szego y sus colaboradores lo saben.

WEINSTEIN: En el primer diapositivo Vd. mostró un estudio de Dumont, me llamó la atención que la captación de yodo era más bien tardía, ocurriendo ello alrededor de las 10 hrs. o cerca de 24 hrs. antes que los otros parámetros aparezcan.

DeGROOT: Hay muchos estudios que muestran que en las primeras horas, luego de la administración de T. S. H., hay una depresión de la relación tiroides/sangre, que podría ser debido a la liberación de yoduro estable en la célula tiroidea, produciendo una inhibición de la captación de nuevo yoduro, y no se observa hasta las 8 hrs. el efecto sobre la estimulación de la captación. Por otro lado, hay varios estudios que lo mencionan y otro que no, los cuales muestran un efecto temprano sobre la biosíntesis de hormonas tiroideas, separado del efecto estimulante sobre la captación, que parece ser más tardío.

WEINSTEIN: Se realizó esto en sistemas "in vivo"? Pues iría en contra de las observaciones clínicas, ya que primero se observa un temprano aumento de las captaciones de yoduro.

DeGROOT: Yo no creo, supongo que hay aumento de la captación hasta las 8-12 hrs.

PISAREV: Me gustaría preguntar al Dr. DeGroot si cree que toda la molécula de T. S. H. entra a la célula tiroidea.

DeGROOT: Greenspan inyectó T. S. H. a ratas y la encontró en el núcleo celular y creo que hay muchos ejemplos de la penetración de moléculas de este tamaño a las células. El túbulo renal, por ejemplo, toma peroxidasa de rabanito (HRPO), albúmina y muchas otras proteínas y yo creo que probablemente pueda entrar dentro de la célula tiroidea.

PISAREV: En segundo término, quisiera comentar uno de los últimos trabajos de Tong (Endocrinology 74, 304, 1964) que muestra que la biosíntesis de hormonas tiroideas es en alguna forma, independiente de la captación tiroidea de yodo.

DeGROOT: Cómo lo demostró?

PISAREV: Creo que tomó células tiroideas aisladas por tripsinización y las incubó con metilmercaptoimidazol y perclorato, demostrando que cuando se inhibe la incorporación del yodo hay todavía formación de yodotirosinas y yodotironinas.

DeGROOT: Sí, él mostró que la reacción de acoplamiento podría ser estimulada por T. S. H. aún en ausencia de estimulación de la captación tiroidea de yoduro.

SOTO: Contestando la pregunta del Dr. Pisarev, el Dr. DeRobertis presentó hace unos años en Rfo de Janeiro (Coloquio sobre hormonas tiroideas, 1961) un trabajo que no ha sido publicado, en el cual, cuando se marcaba T. S. H. con ferritina, se demostraba con ultramicroscopía electrónica, que la T. S. H. marcada con ferritina entra a la célula. Quizás Vd. no recuerda ese trabajo.

PISAREV: Sí yo recuerdo ese trabajo, pero, Vd. debe recordar el último trabajo de Ira Pastan (J. Biol. Chem. 242, 1864, 1967) en que remarca que él piensa que la TSH realmente no entra a la célula tiroidea. Esa fue la razón por la que hice esa pregunta.

DeGROOT: Sí, mencioné este trabajo de Pastan en la primera parte de mi exposición, parece que la TSH estimula la oxidación de la glucosa sin haber entrado a la célula y puede ser neutralizada en la superficie celular por antisueros. Esa es una observación, pero hay otras que indican que la TSH parece entrar a la célula.

NIEPOMNISZCZE: Quería recordar acerca del comentario del Dr. Soto que en ese trabajo de DeRobertis, en 1961, no se había utilizado ferritina sola, como control, justamente era uno de los comentarios que se habían hecho al respecto.

DeGROOT: Creo que el Dr. DeRobertis mostró una acción sobre las gotas de coloide hace unos 26 años. Es evidente que éste es uno de los primeros efectos de la TSH que ocurren dentro de los 6-8 minutos. Es una acción morfológica y es llamativo que la hormona produzca un cambio físico que es visible en tan corto período.

ALTSCHULER: Yo quisiera mostrar algunos experimentos que hemos hecho con T. S. H. de procedencia del N. I. H., de una actividad específica de 4 UI/mg, marcada con ^{131}I , sobre la captación por la tiroides de la rata. En este experimento se observa un estudio comparativo de la captación por tiroides entre ^{131}I y T. S. H. ^{131}I , a través del tiempo. Vemos que evidentemente las dos curvas de captación son completamente distintas. Pensamos nosotros que la entrada de la T. S. H. ^{131}I en la célula tiroidea sea, posiblemente, a través de un mecanismo de tipo de gradiente, aunque todavía estos estudios están en proceso de desarrollo.

SOTO: Es recomendable, Dr. Altschuler, marcar TSH con ^{131}I , o conviene usar otro tipo de marcación?, ya que existe la posibilidad de que la marcación con yodo sea poco estable una vez administrada.

ALTSCHULER: Nosotros hemos hecho varios estudios de tipo cromatográfico e inmunológico en los cuales hemos demostrado que la pureza del producto marcado con ^{131}I está en el orden del 95-98 %. Además, por estudios inmunológicos, hemos demostrado que no se ha desnaturalizado la molécula de la proteína, por lo tanto consideramos que estamos trabajando con una hormona comparable con la fisiológica y que el proceso de intercambio que, posiblemente es el que tiene en mente el Dr. Soto, no ocurriría, ya que con estudios posteriores de cromatografía en el suero de estos animales hemos encontrado fracciones proteicas independientemente del yoduro.

REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA POR EL SISTEMA NERVIOSO

J. H. Tramezzani

Instituto de Neurobiología, Obligado 2490, Buenos Aires

Existen numerosas evidencias que prueban que el sistema nervioso de algún modo controla y regula la función tiroidea. Este control se realiza a través de la regulación de la secreción de TSH y muy probablemente también a través de otros mecanismos como podría ser la variación de la irrigación de la glándula tiroides. Se admite generalmente que la glándula tiroides, al igual que la mayoría de las glándulas de secreción interna no tienen innervación propia, sin embargo no deseamos aquí hacer una revisión de la abundante literatura sobre el tema ya que muy buenas puestas al día podrán encontrarse en los libros recientemente publicados por Ganong y Martini y por Harris y Donovan. En esta presentación trataremos de llamar la atención del auditorio sobre algunos experimentos cuya interpretación puede llevar a conclusiones erróneas si al analizar los resultados se aceptan como probados hechos que realmente constituyen hipótesis de trabajo.

Así, en 1951, Greer demostró que lesiones en el hipotálamo anterior podían impedir la hipertrofia tiroidea que sigue a la administración de PTU. Este fenómeno fue confirmado por varios autores y es generalmente considerado como uno de los hechos importantes sobre el cual se base el concepto nervioso de la TSH. El área lesionada fue considerada por algunos como el lugar donde las hormonas tiroideas podrían ejercer su feed-back negativo. Este hecho, el bloqueo de la hipertrofia tiroidea después de la administración de PTU ha sido ampliamente usado en investigaciones sobre el control nervioso de la TSH y varios autores que usaron el método del bloqueo bociógeno combinado con lesiones cerebrales concluyeron que el hipotálamo anterior juega un papel importante en el control de la secreción de TSH.

Durante algunos experimentos llevados a cabo en nuestro laboratorio por el Dr. Voloschin sobre la participación del sistema nervioso central en la secreción de TSH en los cuales se implantaban en el cerebro cánulas que contenían hormonas o aún cánulas vacías un hecho nos llamó la atención: la glándula submaxilar se atrofiaba en todos los animales a los cuales se les había implantado cánulas cerebrales con técnicas estereotáxicas y segundo en todos estos animales había una disminución del uptake tiroideo de I^{131} in-vivo. Estos dos hechos se observaban cualquiera fuera el lugar de la implantación de la cánula. La primera hipótesis para explicar la disminución de uptake de I^{131} fue la de asumir que lesión cerebral, cualquiera fuera su localización, podría tener un efecto inespecífico sobre la

liberación de tirotrofina. Para tratar de valorar la liberación de TSH se eligió el método de bloqueo bociógeno combinado con las lesiones cerebrales. Se revisaron lesiones electrolíticas con electrodos de acero de inoxidable usando el aparato estereotáxico La Precisión Cinematographique.

Una semana después se administró PTU y los animales se autopsiaron a los 15 días del tratamiento. Cualquiera sea la localización de la lesión cerebral los animales tienen una menor hipertrofia tiroidea que los controles.

Nuestros animales tanto los lesionados como los que sufrieron una operación simulada aumentaron del tamaño de sus tiroides después de la administración de PTU pero el aumento fue menor que aquel de los animales control. El hecho que los animales con operación simulada mostraran el mismo bloqueo bociógeno que los animales lesionados y la observación que los animales con operación simulada tenían una atrofia submaxilar llamó nuestra atención hacia la destrucción del oído medio causada por los ear-plug. En el primer paso de la técnica estereotáxica cuando se insertan los ear-plug se produce un cierto daño del oído medio y de las regiones vecinas. Para tratar de ver qué papel jugaba el oído medio en la producción del bloqueo bociógeno hemos operado especialmente animales en los cuales se destruían quirúrgicamente el oído medio mientras que en otro grupo se hacía una alcoholización del oído medio llenando esta cavidad con alcohol absoluto inyectado a través de la membrana timpánica. Después de una semana se administró PTU a los animales durante 15 días. Nuestros experimentos mostraron que la simple destrucción o alcoholización del oído medio producía una menor hipertrofia tiroidea. al PTU. De este modo demostramos que el bloqueo bociógeno observado en los animales con lesiones cerebrales no era realmente debido a las lesiones cerebrales sino a la lesión del oído medio. En otro experimento comparamos animales con lesiones hipotalámicas realizadas con la técnica estereotáxica clásica con animales en los cuales la cabeza se fijaba al aparato evitando el uso de los ear-plug. Nuestros resultados mostraron que los animales con estas lesiones hipotalámicas mostraban una disminuida hipertrofia tiroidea al PTU solamente cuando se usaban ear-plug. Sin embargo, está disminuida hipertrofia tiroidea observada como consecuencia de la lesión del oído medio no era igual a la primitiva lesión descrita por Greer puesto que mientras los animales de Greer no hipertrofiaban nada sus tiroides, los nuestros hipertrofiaban la tiroides pero su hipertrofia era menor que la de los controles. Para ello realizamos experimentos en los que hicimos lesiones hipotalámicas en el mismo lugar en que Greer observó el bloqueo bociógeno y obtuvimos el mismo resultado que Greer: un real bociógeno. Sin embargo, en nuestros experimentos observamos que ese real bloqueo bociógeno solo se obtenía cuando un granuloma rodeaba la zona lesionada envolviendo el sistema porta. Es un hecho bien conocido que las lesiones en el sistema porta alteran la circulación hipofisaria, Cuando se usa estas

lesiones es difícil aclarar el significado del bloqueo bociógeno puesto que puede interpretarse como causa del resultado: la alteración circulatoria hipofisaria, la destrucción de una región sensible a las hormonas tiroideas envueltas en el feed-back de estas hormonas, la destrucción de lesiones del hipotálamo que podrían producir un TRF o la alteración en el transporte de este TRF, pero es muy difícil demostrar cualquiera de estas hipótesis con este tipo de experimento. En 1958 Szenthagotai había señalado las lesiones de la eminencia media y sus regiones vecinas debido a la alteración que causa en la circulación porta no son convenientes para un análisis más fino de la regulación nerviosa de las funciones del lóbulo anterior. De nuestros experimentos surge claro que bajo nombre común el bloqueo bociógeno puede envolverse dos conceptos diferentes: 1) la inhibición del bocio inducido por el PTU por lesiones hipotalámicas 2) una disminución del bocio por PTU debido a la lesión del oído medio. Si se analizan con cuidados los datos de los autores que, han usado lesiones cerebrales y el bloqueo bociógeno no se observa que también ellos han obtenido dos tipos de resultados. Así los resultados obtenidos por Greer son un buen ejemplo del primer tipo y en cambio los obtenidos por van der Werff ten Bosch y Swanson constituyen un buen ejemplo del segundo tipo. Todos los autores que hicieron lesiones extrahipotalámica observaron realmente una hipertrofia disminuida al PTU pero nunca una inhibición o gran disminución de respuesta tiroidea al PTU. Sin embargo todos los autores usaron un término común Goiter-block- Bloqueo bociógeno y con ello se creó una confusión. Así mientras Greer en animales con lesiones de amígdala hipotálamo y ratas decorticadas sostiene que no existe bloqueo bociógeno; Mess con resultados absolutamente similares dice que las lesiones de la hipófisis producen bloqueo bociógeno. La discrepancia entre los autores que establecieron o negaron el bloqueo bociógeno radica en el significado que le dieron a esta palabra, mientras para unos indicaba inhibición o gran disminución de la hipertrofia tiroidea al PTU, para otros solo significaba toda disminución estadísticamente significativa en el peso de las tiroides.

INFLUENCIA DE LA TIROIDES SOBRE LA DIFERENCIACION DEL SISTEMA NERVIOSO

Carlos J. Gómez, Carlos García Argiz y Juana M. Pasquini

Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y
Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Durante la maduración del sistema nervioso central, ocurren normalmente una serie de cambios morfológicos, fisiológicos y bioquímicos. Estas variaciones pueden alterarse en casos en que se retarde la diferenciación post-natal. En los individuos cretinos existen fallas que ponen en evidencia un retardo en la maduración y como los trabajos de Eayrs (1) han demostrado que el hipotiroidismo neonatal en rata produce marcadas alteraciones en el desarrollo de la corteza cerebral y los de Legrand (2) sugieren que también es influido el cerebelo, consideramos que este es el modelo de elección para el estudio de la diferenciación bioquímica del sistema nervioso ya que en este animal están bien estudiadas la morfología, histología y comportamiento de este tejido y sus relaciones recíprocas durante la maduración.

El hipotiroidismo se provocó en las ratas por inyección intraperitoneal de ^{131}I en las primeras horas de vida.

La concentración de ácido desoxiribonucleico (DNA) (Figura 1) es influida de forma distinta en corteza cerebral y cerebelo por la ausencia de función tiroidea desde el nacimiento. Mientras que en el cerebelo las modificaciones son menores y sólo se observan a los 5 días de edad, en corteza cerebral esta condición induce un significativo aumento que es más marcado entre los días 20 y 40. Este aumento no significa necesariamente la existencia de un mayor número de células en la corteza de la rata cretina, sino que refleja el aumento del volumen proporcional del núcleo como consecuencia de la falta de crecimiento del área dendrítica como lo ha demostrado Eayrs.

Los cambios en la concentración de ácido ribonucleico (RNA) si se expresan en base a peso fresco no parecen ser influidos por la tiroidectomía neonatal, pero si se expresan en función de DNA puede observarse una significativa disminución (Figura 2). Esto coincide con los hallazgos histológicos; diversos autores han encontrado que la relación RNA/DNA, aumenta durante la maduración cerebral, consideran estos cambios consecuencia del aumento del volumen del pericario y de la arborización dendrítica; en el hipotiroidismo neonatal Eayrs (1) ha observado además de una dendrogénesis defectuosa, una disminución del tamaño del pericario. En el cerebelo la concentración de RNA está disminuida tanto se refiera a peso fresco como a DNA.

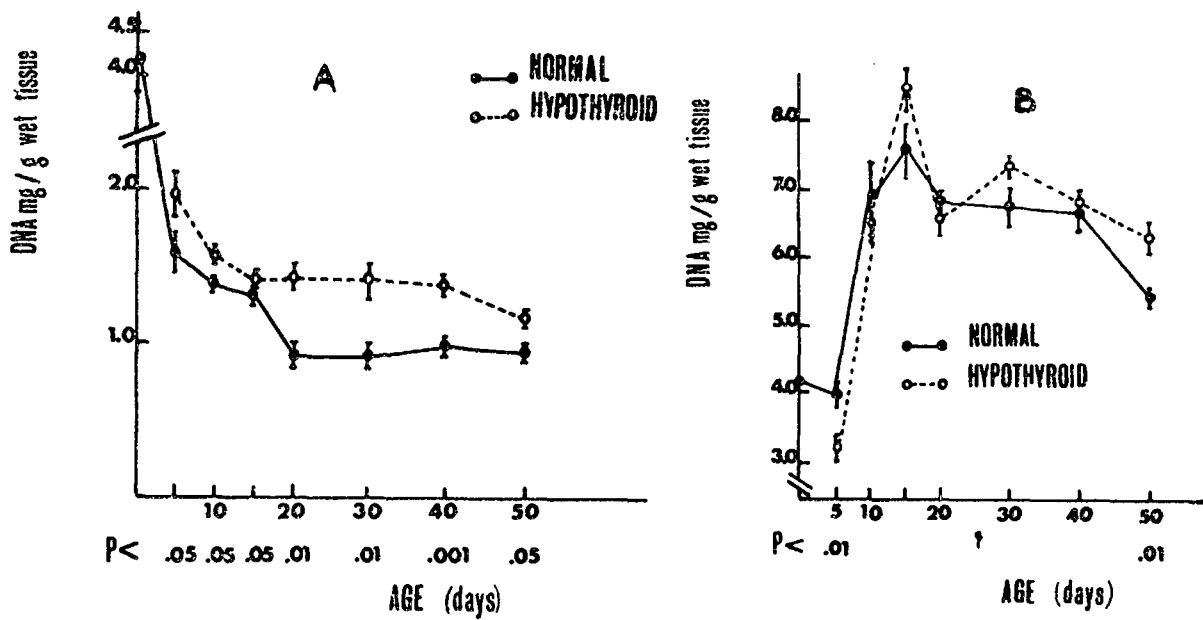


Figura 1. Contenido de DNA por g de tejido fresco. A) Corteza cerebral. B) Cerebelo.

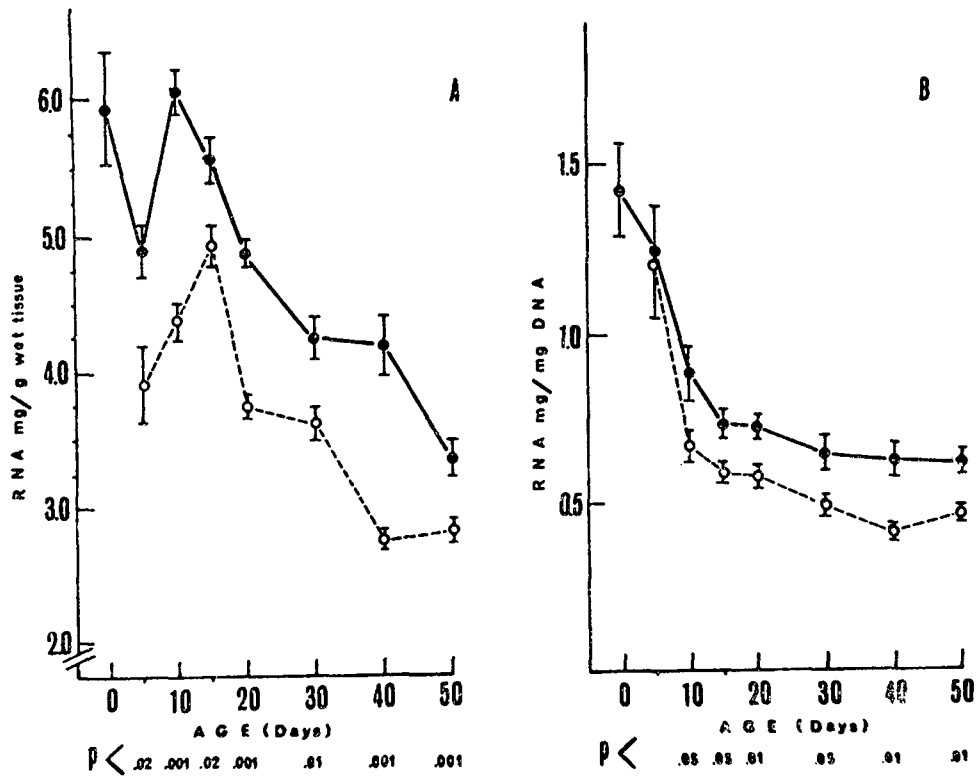


Figura 2. Contenido de RNA en corteza cerebral de rata. A) en base a peso fresco. B) en base a DNA. ●—● Ratas normales. ○---○ Ratas hipotiroideas.

Es necesario hacer un comentario acerca de la expresión de los resultados; la base de referencia más usada es la de peso fresco, pero Sperry (3) considera que esto no es lo correcto ya que la cantidad de agua en el encéfalo disminuye durante el desarrollo y entonces sería más correcto expresar los resultados en base a peso seco.

Uzman y Rumley (4) en cambio consideran mejor la expresión en base a peso húmedo ya que la disminución del contenido de agua es directamente proporcional a la disminución de la concentración del DNA durante la maduración. Como la célula está constituida en gran parte por proteínas o sus derivados, podrían expresarse los resultados en base a proteínas.

Por fin, Mc Caman y Aprison (5) y Mandel y Edel Hart (6) sostienen que el mejor parámetro de referencias es el uso de la concentración de DNA por ser el que mejor indica los cambios que ocurren durante la maduración y además permanecer prácticamente constante para cada célula durante toda la vida.

El hipotiroidismo produce también una disminución del contenido de proteínas que en cerebro es más marcada si se refiere a DNA, mientras que en el cerebelo de ratas cretinas la concentración está disminuida cualquiera sea la forma de expresión de los resultados como lo demostraron Pasquini y col. (7).

La falta de tiroides desde el nacimiento también produce alteraciones en el desarrollo de la actividad de diversas enzimas, así la succinato dehidrogenasa (SDH) (Figura 3) se encuentra notablemente disminuida en corteza cerebral, cambio que es más notable si los resultados se expresan en función del contenido de DNA. Esta disminución aparece a partir del 10º día. En cerebelo la alteración es sólo transitoria ocurriendo desde el 15 al 30º día.

También se altera desde el día 20 la concentración de aspartato amino transferasa (AAT) mitocondrial, siendo los valores de la corteza cerebral de ratas cretinas de sólo un 30 % de los de las ratas controles y estas diferencias son más notables si los resultados se relacionan al DNA! (Figura 4).

La AAT latente cerebelar es igualmente influida por la tiroidectomía neonatal. Por el contrario, la AAT soluble tanto cortical como cerebelar no se afecta por el hipotiroidismo neonatal.

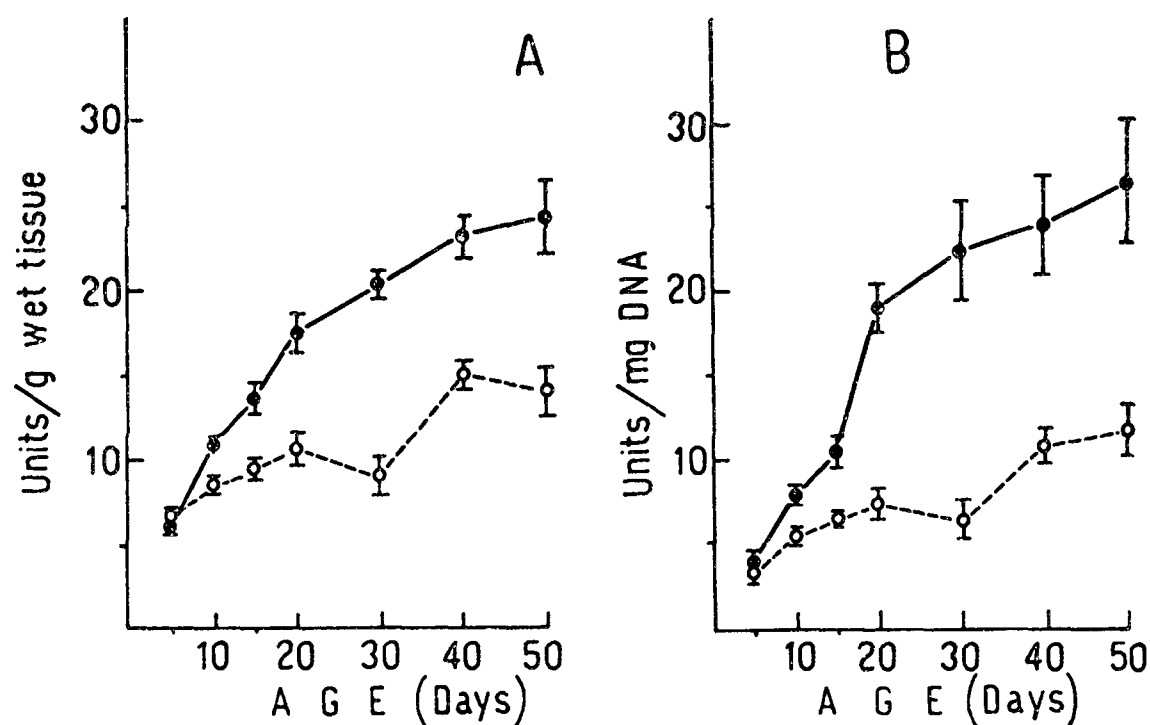


Figura 3. Actividad de SDH en corteza cerebral de ratas. Referencias como en Figura 2.

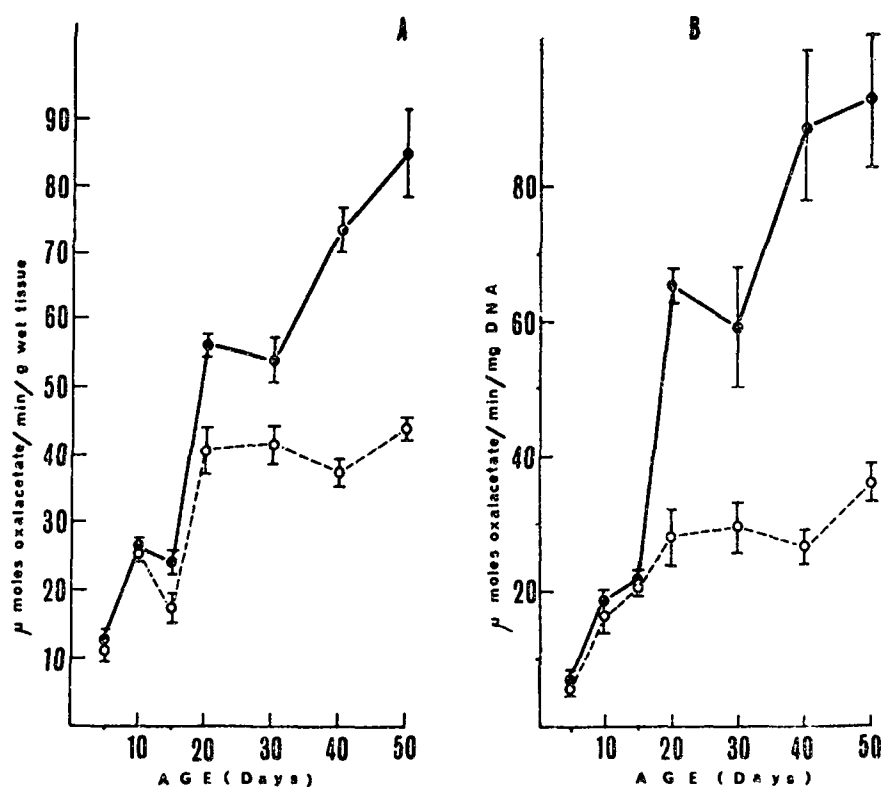


Figura 4. Actividad de AAT en corteza cerebral de ratas. Referencias como en Figura 2.

La falta de tiroides influye notablemente sobre otra enzima mitocondrial la Gaba-Transaminasa (GABAT), en corteza cerebral la disminución es más notable cuando los resultados se relacionan a DNA y en cualquier caso aparece a partir del 10º día (Figura 5). En cerebelo también es tá disminuida desde el 15º.

La Glutámico Decarboxilasa (GAD) en corteza cerebral está afectada más notablemente cuando los resultados se expresan en base a DNA (Figura 6). Por el contrario, en cerebelo la alteración es sólo transitoria ocurriendo del 20 al 30 días.

La actividad de la ATPasa activada por Na^+ y K^+ se altera en corteza cerebral desde el 30º día en base a peso fresco y desde el 20º en base a DNA (Figura 7). En cerebelo la alteración aparece a los 30 días, cualquiera sea el parámetro de referencia que se use.

Por fin la Aspartato-Transcarbamilasa (ATC) sólo se afecta levemente por falta de tiroides, desde el nacimiento siendo la diferenciación más marcada en cerebelo que en corteza cerebral (Figura 8 y 9). Con tra lo que podría esperarse, la actividad de esta enzima, que disminuye durante la maduración, aumenta en el tejido de los animales cretinos. Este aumento, aunque significativo es de poca monta, entre 10 y 20 %.

La alta actividad de ATC durante el período que coincide con el momento de más activa síntesis de proteínas es lógica y concuerda con observaciones del grupo de Cohen (8) en hígado en regeneración.

Toda la evidencia disponible nos lleva a pensar que los trastornos en el desarrollo del cerebro del animal cretino, podrían deberse a un defecto en la síntesis de proteínas. El aumento en el caso de la ATC coincide con esto y podría ser explicado por un efecto de inducción o de depresión, ya que esta enzima es clave en la producción de pirimidinas y por lo tanto de proteínas.

Cabe señalar que en general las alteraciones en la actividad en zimática se hacen evidentes en el momento en que en el animal normal, dicha actividad comienza a aumentar rápidamente.

Algunas diferencias como la alteración en SDH y GABAT, que parecen ser más precoces que las de AAT, GAD y ATPasa activada por Na^+ y K^+ no pueden ser explicadas todavía. Tampoco pueden serlo las diferencias entre corteza cerebral y cerebelo con relación a SDH y GAD que son permanentes en corteza cerebral y transitorias en cerebelo.

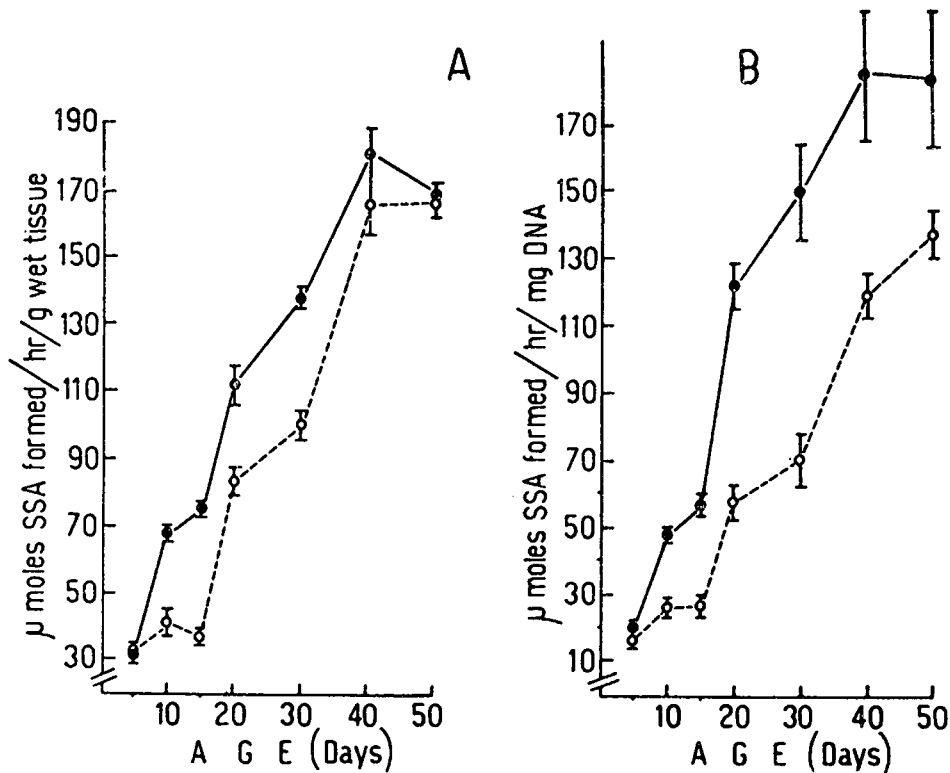


Figura 5. Actividad de Gabat en corteza cerebral de ratas. Referencias como en Figura 2.

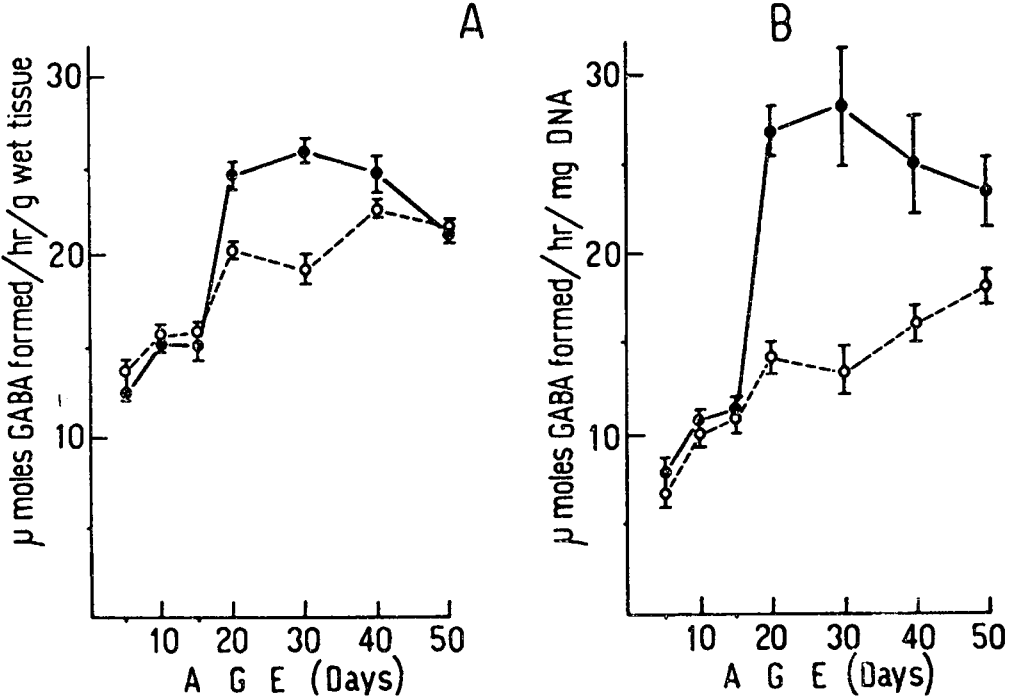


Figura 6. Actividad de GAD en corteza cerebral de ratas. Referencias como en Figura 2.

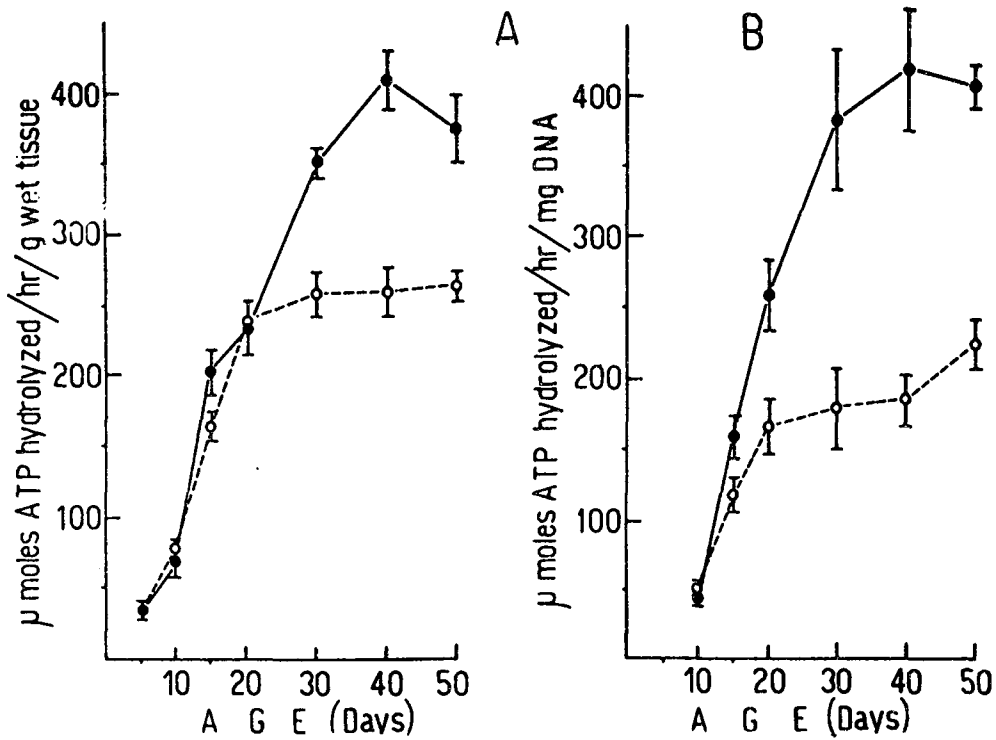


Figura 7. Actividad de ATPasa activada por Na-K en corteza cerebral de ratas. Referencias como en Figura 2.

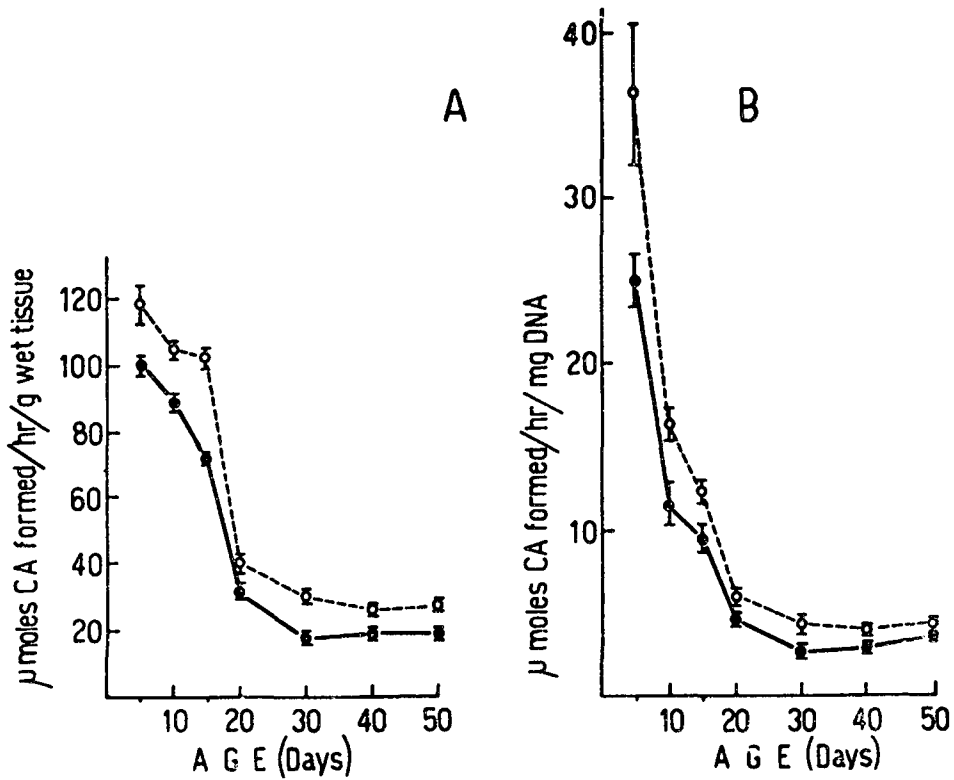


Figura 8. Actividad de ATC en corteza cerebral de ratas. Referencias como en Figura 2.

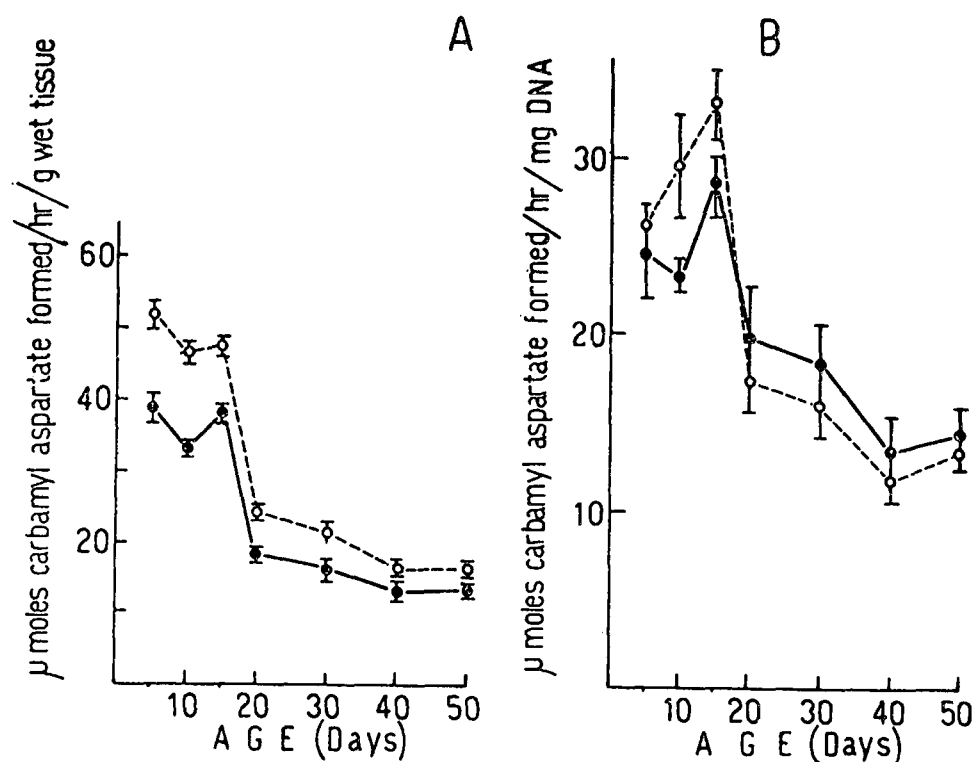


Figura 9. Actividad de ATC en cerebelo. Referencias como en Figura 2.

A pesar de las diferencias y hechos que aún no tienen explicación, nuestros resultados hacen pensar que la falta de función tiroidea desde el nacimiento produce alteraciones en el incremento de la actividad de algunas enzimas asociadas a diferentes tipos de membranas, como mitocondrias, terminales sinápticos y dendritas. Si a esto se agrega las alteraciones en RNA y proteínas se puede pensar que como lo sugieren los trabajos del grupo de Sokoloff (9), el papel de la tiroides sobre la maduración cerebral sería una consecuencia del efecto que posee la hormona sobre la síntesis de proteínas en el cerebro inmaduro.

BIBLIOGRAFIA

1. EAYRS, J. T. and GOODHEAD, B. Postnatal development of the cerebral cortex of the rat. *J. Anat.* 29: 241, 1959.
2. LEGRAND, J. Influence de l'hypothyroidisme sur la maturation du cortex cérébelleux. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 261: 544, 1965.
3. SPERRY, W. M. The biochemistry of the brain during early development en: *Neurochemistry* (Editado por K. A. C. Elliott, I. H. Page y J. H. Quastel). C. C. Thomas, Springfield, pag. 55, 1962.
4. UZMAN, L. y RUMLEY, M. Changes in the composition of the developing mouse brain during early myelinization. *J. Neurochem.* 3: 170, 1958.
5. McCAMAN, R. E. y APRISON, M. H. The synthetic and catabolic enzyme systems for acetylcholine and serotonin in several discrete areas of the developing rabbit brain en: *The developing Brain, Progress in Brain Research vol. 9* (Editado por W. A. Himwich y H. C. Himwich). Elsevier, Amsterdam, pag. 220, 1964.
6. MANDEL, P. y EDEL-HART, S. Free nucleotides in the rat brain during postnatal development. *J. Neurochem.* 13, 591, 1966.
7. PASQUINI, J. M., KAPLUN, B., GARCIA ARGIZ, C. A. y GOMEZ, C. J. Hormonal regulation of brain development. I. The effect of neonatal thyroidectomy upon nucleic acids, protein and two enzymes in developing cerebral cortex and cerebellum of the rat. *Brain Research*, (1967). En prensa.
8. CALVA, E. and COHEN, P. P. Carbamyl phosphate-aspartate trans-carbamylase activity in regenerating rat liver. *Cancer Res.* 19, 679, 1959.
9. GELBER, S., CAMPBELL, P. L., DEIBLER, G. E. y SOKOLOFF, L. Effects of L-thyroxine on amino acid incorporation into protein in mature and immature rat brain. *J. Neurochem.* 11: 221, 1964.

6.68.73

TIROTROFINA Y FACTOR OFTALMOTROPO

M. A. Pisarev* y N. Altschuler**

Comisión Nacional de Energía Atómica

Se ha descrito una sustancia productora de exoftalmos (exophthalmos producing substance, EPS) o factor oftalmotrope (FO) en el suero (1-3) y en la hipófisis (4, 5) de pacientes con exoftalmía endocrina. Este factor también se encontró en algunas preparaciones comerciales de tirotrófina (TSH) bovina y humana (6, 7). Dobyns y Steelman (8) publicaron la separación de ambas actividades biológicas, pero Winand (6) no pudo repetir estos experimentos. Este último autor, al igual que Morris (7), no logró separar estas actividades biológicas utilizando diferentes procedimientos de fraccionamiento proteico. Morris (7) ha postulado que las acciones tiroestimulante y exoftalmiante son propiedad de una misma molécula.

Brunish (9) mostró que mediante el tratamiento de preparados tirotróficos con pepsina se altera la capacidad tiroestimulante pero no la oftalmotropía. Este mismo autor (10) relató la purificación de una proteína con actividad oftalmotropa, pero este preparado aún retenía actividad tiroestimulante.

Con la idea de que la única manera de establecer la exacta relación entre estas actividades es la determinación de su relación estructural decidimos realizar, como primer paso, los siguientes estudios.

Por los trabajos de Wegelius y col. (11) y de Schwarz y col. (5) se sabía que el preparado de tirotrófina Ambinon (Organon, Holanda)^x poseía ambas actividades biológicas. Comenzamos incubando TSH-Ambinon con pepsina en medio ácido y controlando la proteólisis mediante reacción con ninhidrina y lectura espectrofotométrica a 570 mμ. La cinética de la reacción puede verse en la figura 1.

* Becario del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República Argentina.

** Miembro de Carrera del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República Argentina.

x: Los Autores agradecen a Laboratorios Organon la generosa provisión de Ambinon para la realización de este trabajo.

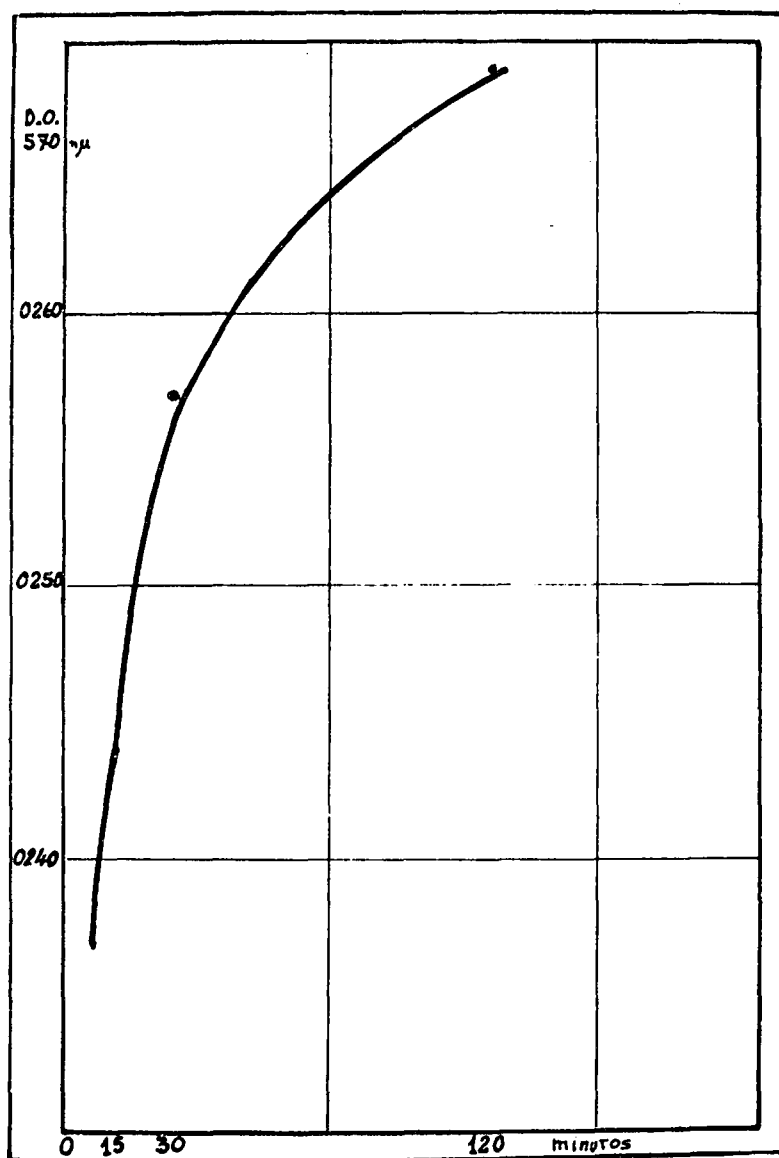


Fig. 1

Se determinó la actividad oftalmotropa de la TSH-Ambinon y de su digesto enzimático, al que se denomina factor oftalmotropo (FO). El método utilizado se basa en la captación de ^{35}S por la glándula de Harter del cobayo (11). La acción biológica tiroestimulante se valoró mediante el incremento de la captación de ^{131}I por la tiroides de ratas y ratones pretratados con tiroxina. Pudo observarse que el tratamiento con pepsina determina la desaparición de la actividad tiroestimulante, conservándose la oftalmotropía. (12)

Una vez obtenido el preparado libre de acción tiroestimulante pero con actividad oftalmotropía consideramos de interés realizar estudios inmunológicos con el objeto de determinar si había, entre estas dos actividades, componentes antigénicos comunes. Utilizamos para este fin tres preparados; la TSH-Ambinon, el FO y un preparado de TSH altamente purificado que nos facilitó el National Institutes of Health. (NIH). Se obtuvieron antisueros tanto en cobayos como en conejos.

Los estudios de hemaglutinación de glóbulos rojos tanados y sensibilizados nos mostraron la existencia de reacción cruzada entre el preparado de FO y ambas preparaciones de TSH. (12).

Cuando los estudios se realizaron en agar (12) observamos que el suero anti FO precipitaba con TSH-NIH, pero que no se producía banda entre FO y el suero anti TSH-NIH o su propio antisuero. Podrían aventurarse varias explicaciones para este fenómeno. Una causa sería el bajo título del suero anti FO, como se vio por hemaglutinación. Sin embargo, este antisuero precipitó con TSH-NIH, lo que sugiere que el problema está en el antígeno y no en el anticuerpo. Recordemos que la reacción de precipitación se produce en dos etapas. En la primera se combinan el antígeno y el anticuerpo y en una segunda etapa se produce la precipitación visible. Esta reacción se realiza entre el anticuerpo y ciertas partes de la molécula antigénica llamadas grupos determinantes antigénicos. Si por alguna causa disminuye la cantidad o se alteran los grupos antigénicos la molécula resultante puede llegar a realizar la etapa de combinación pero no forma el enrejado necesario para que la precipitación se haga visible. Es muy probable que el proceso de digestión con pepsina haya determinado este tipo de alteración en la molécula de TSH. (13).

Se realizaron luego una serie de estudios analíticos mediante cromatografía en columna del FO. En la figura 2 se observa el diagrama de elución obtenido luego de diferentes desarrollos cromatográficos con resinas del tipo Sephadex. En todos los casos el FO mostró un solo pico de elución medido espectrofotométricamente. Dado este alentador resultado decidimos re-cromatografiar el material obtenido luego de Sephadex G-75.

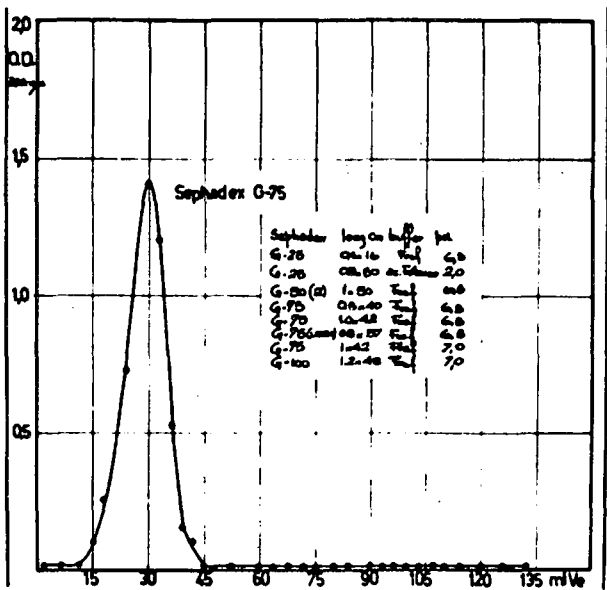


Fig. 2

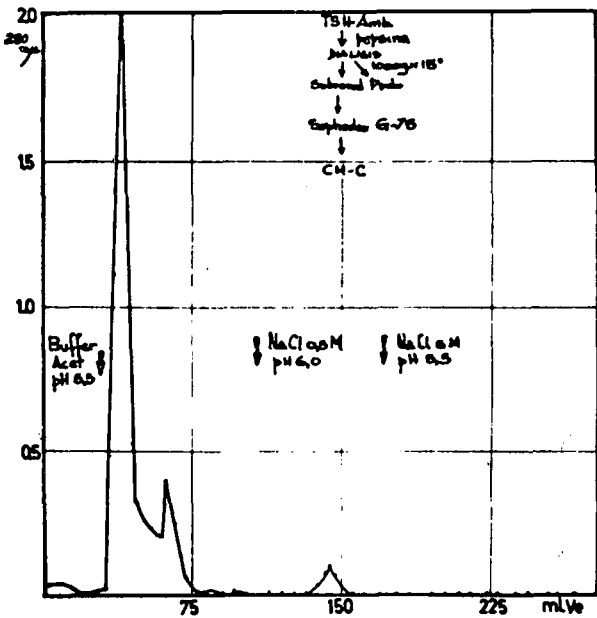


Fig. 3

Para ello utilizamos carboximetil-celulosa (CM-C) en medio ácido. Como se observa en la figura 3 se obtuvo nuevamente el 95 % del material en un solo pico. Vale decir, que estos procedimientos mostraron que el FO era cromatográficamente homogéneo.

Andrews (14) demostró que en columnas de Sephadex el volumen de elución guarda relación con el logaritmo del peso molecular de proteínas esféricas. (globulares). La aplicación de este hecho nos permitió hacer la estimación del peso molecular (PM) del FO. Utilizamos columnas de Sephadex G-75 y G-100. Para calibrarlas utilizamos diferentes preparaciones proteicas y purificadas de PM conocido. Como se ve en la figura 4 el FO mostró valores de volumen de elución coincidentes con un PM de 22-23.000. Es posible que el PM real sea menor ya que la molécula de FO tiene una porción carbohidrática. (10).

Realizamos también estudios mediante electroforesis en disco de acrilamida de preparaciones correspondientes al FO y a los materiales obtenidos luego de la cromatografía en Sephadex G-75 y recromatografía en CM-C (Figura 5). El primer preparado mostró la existencia de un componente principal de alta movilidad y otros de escasa movilidad electroforética. Estos últimos componentes disminuyeron luego del pasaje por Sephadex G-75 y desaparecieron luego de CM-C. En este último preparado se observó la aparición de una segunda banda muy móvil cercana a la primera.

Vale decir que los resultados obtenidos por nosotros indican que el llamado FO correspondería a una parte de la molécula de TSH. Los valores estimados de PM coinciden con esta hipótesis ya que la TSH tiene un PM de 28-30.000 (15). Los trabajos de Winand (6) y de Morris (7) apoyan esta idea ya que ambos no pudieron separar estas actividades biológicas utilizando diferentes procedimientos cromatográficos. Brunish (10) también encontró que TSH y FO tienen una composición similar de hidratos de carbono y Haynie y col. (16) mostraron parecida sensibilidad de ambas actividades a diferentes tratamientos bioquímicos.

Esto significa que en la hipófisis ambas actividades están ligadas a estructuras similares o a la misma molécula. Sin embargo es un hecho aceptado que en los enfermos de Graves-Basedow los niveles séricos de TSH son normales (17, 18) y hay aumento de FO (1-4). Es decir, que en el suero existe una disociación de actividades biológicas. En la figura 6 se han esquematizado los hechos con relación a la fisiopatología del hipertiroidismo y la exoftalmía. Se sabe que en la hipófisis las actividades TSH y FO están juntas. Por otra parte, recientemente (19) se ha demostrado que la TSH existente en el lóbulo anterior hipofisario de enfermos de Graves es inmunológicamente diferente de la TSH "normal". Los trabajos de Ellis

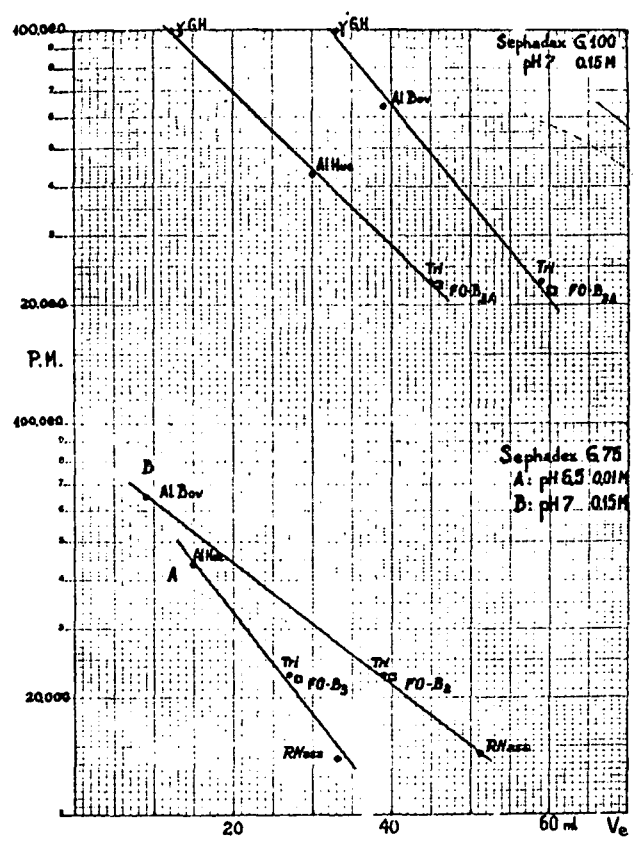


Fig. 4



Fig. 5

- a) FO post Sephadex y CM-C
- b) FO post Sephadex
- c) FO original

(20) y de Padayathy y van Kley (21) han demostrado la existencia de pepsina en la hipófisis. También se ha descrito la existencia de un inhibidor de la pepsina (22). Sin embargo todavía no se ha aclarado el papel que estas sustancias podrían jugar en el desarrollo del hipertiroidismo y la exoftalmía.

La exoftalmía es debida a un aumento de los mucopolisacáridos en el tejido retro ocular. (23, 24). Este aumento sólo ha sido reproducido experimentalmente mediante la inyección de TSH (25) o de FO (26). Por otra parte, se ha valorado FO en suero (1) y se observó una buena correlación entre la evolución de la exoftalmía y los niveles de FO.

En los últimos años se ha descrito un estimulador tiroideo de acción prolongada (ETAP o LATS) (27). Este factor es una gama globulina (28), se producirla en los linfocitos (29) e interactuaría con los microsomas tiroideos (30) como si fuese un anticuerpo. No se conocen las relaciones e interacciones entre FO y ETAP, y tampoco se sabe qué tipo de acción ejerce, si alguna, el ETAP sobre el conectivo retro ocular. Tampoco debe olvidarse que en la génesis del hipertiroidismo juega su papel el sistema nervioso central (31), aunque no está aclarado de qué manera. Como puede apreciarse el esquema nos plantea numerosos interrogantes que habrá que dilucidar para establecer claramente la fisiopatología del hipertiroidismo.

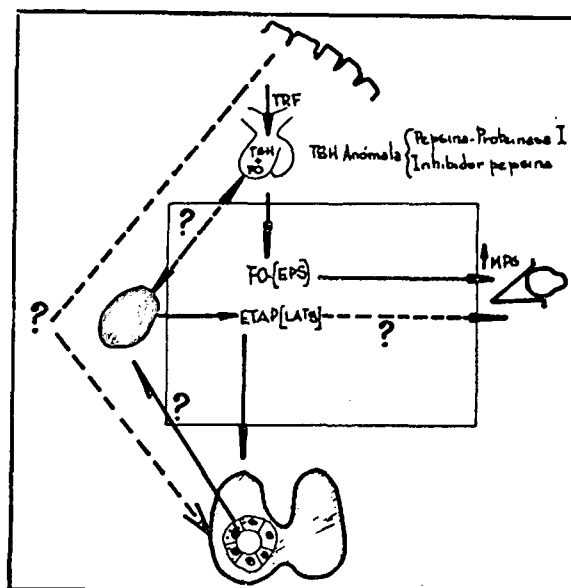


Fig. 6

S U M M A R Y

An exophthalmos producing substance (EPS) or ophthalmotropic factor (OF) has been found in the sera and in the pituitary of patients with endocrine exophthalmos. Dobyns and Steelman (8) related that this compound is different from TSH. However recent works (6, 7) showed that exophthalmogenic and thyroidstimulating activities could not be separated by different chromatographic procedures.

By pepsin treatment of TSH a preparation which had only ophthalmotropic activity was obtained, the thyroidstimulating being destroyed. This preparation (OF) shared common antigenic groups with purified TSH (N. I. H.) as judged by immunologic studies. (12).

Partial purification of OF was obtained by column chromatographic developments using Sephadex and CM-C. This was controlled by gel acrylamide electrophoresis.

Analytic studies of OF in different types of Sephadex showed chromatographic homogeneous behaviour. An estimation of its molecular weight was done in columns with Sephadex G--75 and G-100 according to Andrews (13). OF's molecular weight was around 22-23,000.

Our results indicate that OF might be a part of TSH's molecule, thus giving support to Morris' hypothesis (7) in the sense that ophthalmotropic and thyroidstimulating activities are concerned to the same molecule.

The significance of these findings in relation to the pathogenesis of Graves disease are discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. DOBYNS, B. M., WRIGHT, A., WILSON, L. J. Clin. Endocr. Metab. 21: 648, 1961.
2. SCHWARZ, F., der KINDEREN, P. J., HOUSTRA LANZ Marfa, Acta Endocr. (Copenhagen) 51: 359, 1966.

3. HORSTER, F. A., KLEIN, E. Acta Endocr. (Copenhagen) 46: 95, 1964.
4. PIMSTONE, B. L., HOFFEMBERG, R., BLACK, E. J. Clin. Endocr. Metab. 24: 976, 1964.
5. SCHWARZ, F., der KINDEREN, P. J., HOUSTRA LANZ Marfa, J. Clin. Endocr. Metab. 22: 718, 1962
6. WINAND, R. C. R. Soc. Biol. (Paris) 158: 1953, 1964.
7. MORRIS, C. J. O. R. Comunicación personal.
8. DOBYNS, B. M., STEELMAN, S. L. Endocrinology 52: 705, 1953.
9. BRUNISH, R. Endocrinology 62: 437, 1962.
10. BRUNISH, R., HAYASHI, K., HAYASHI, J. Arch. Biochem. Biophys. 98: 135, 1962.
11. WEGELIUS, O., NAUMANN, J., BRUNISH, R. Acta Endocr. (Copenhagen) 30: 53, 1959.
12. PISAREV, M. A., ALTSCHULER, N., DEGROSSI, O. J. Acta Physiol. Lat. Amer. 17: 182, 1967.
13. CROWLE, A. J. "Immunodiffusion", Acad. Press, N. Y. p. 12, 1961.
14. ANDREWS, P. Biochem. J. 96: 595, 1965.
15. PIERCE, J. G., CARSTEN, M. E. in "Thyrotropin", S. C. Werner ed., Ch. C. Thomas, III, U. S. A. p. 216, 1963.
16. HAYNIE, T. P., WINZLER, R. J., MATOVINOVIC, E. A., CARR (Jr.), BEIERWALTES, W. H. Endocrinology 71: 782, 1962.
17. VANNOTTI, A., LAMARCHAND Beraud Th. -Vth. Intern. Thyroid Conf., 1965.

18. EL KABIR, D. J. -in "Thyrotropin" ob. cit. p. 253.
19. KUMAHARA, Y., YWATSUBE, H., MIYAI, K., FUKUCHI, M., ABE, H. J. Clin. Endocr. Metab. 27: 333, 1967.
20. ELLIS, S., PERRY, M. J. Biol. Chem. 241: 3679, 1967.
21. PADAYATHY, J. D., van KLEY, H. Endocrinology 80: 782, 1967.
22. HILLIARD, J., WEST, P. M. Endocrinology 60: 797, 1957.
23. LUDWIG, A. W., BOAS, N. F., SOFFER, L. J. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 173: 137, 1950.
24. WEGELIUS, O., ASBOE-HANSEN, G., LAMBERG, B. A. Acta Endocr. (Copenhagen) 25: 452, 1957.
25. ASBOE-HANSEN, G., INVERSEN, K. Acta Endocr. (Copenhagen) 8: 90, 1951.
26. BRUNISH, R., SRENSEN, B. Acta Endocr. (Copenhagen) 44: 606, 1963.
27. ADAMS, D. D., PURVES, H. D. Proc. Univ. Otago. Med. School 34, 11, 1956.
28. McKENZIE, J. M. J. Clin. Invest. 42: 955, 1963.
29. McKENZIE, J. M., GORDAN, A. Vth. Internat. Thyroid Conf., Roma 1965.
30. EL KABIR, D. J., BEUHAMEU, N., GLYNN, I., DONIACH, D., ROITT, I. M. - Nature (London) 210: 319, 1966.
31. LIDZ, T., WHITEHORN, J. C. Psychosomat. Med. 12: 184, 1950.

ESTIMULADOR TIROIDEO DE ACCION PROLONGADA (LATS)

Dr. Laureano Carneiro

Luego del descubrimiento por Adams y Purves en 1956 de una sustancia anormal en la sangre de pacientes con bocio difuso tóxico un interés renovado se despertó en torno a la etiopatogenia de la enfermedad de Graves y sus complicaciones.

A esta sustancia se le dió el nombre de estimulador tiroideo de acción prolongada "LATS" (Long Acting Thyroid Stimulator) por ser su efecto más tardío y sostenido que el rápido y breve que produce la tirotrofina en el método de McKenzie (1) comúnmente utilizado para el estudio de ambas.

Los primeros trabajos demostraron que el LATS se encontraba en el suero unido o formando parte de las gama-globulinas del mismo, más específicamente con las 7S, gama 2 ó gama G (2, 3, 4); al llegar a este punto se trató de determinar su posible relación con la tirotrofina proveniente de la hipófisis, desde que se pensó podría tratarse de una tirotrofina anormal o unida a las proteínas del suero de una manera distinta a la habitual, lo que explicaría su comportamiento anómalo. Los experimentos llevados a cabo en ese sentido demostraron la no identidad inmunológica de ambas sustancias. Es así como suero anti-LATS fue incapaz de anular la acción de la tirotrofina y suero anti-TSH no produjo disminución alguna en la capacidad estimuladora de la tiroides del LATS.

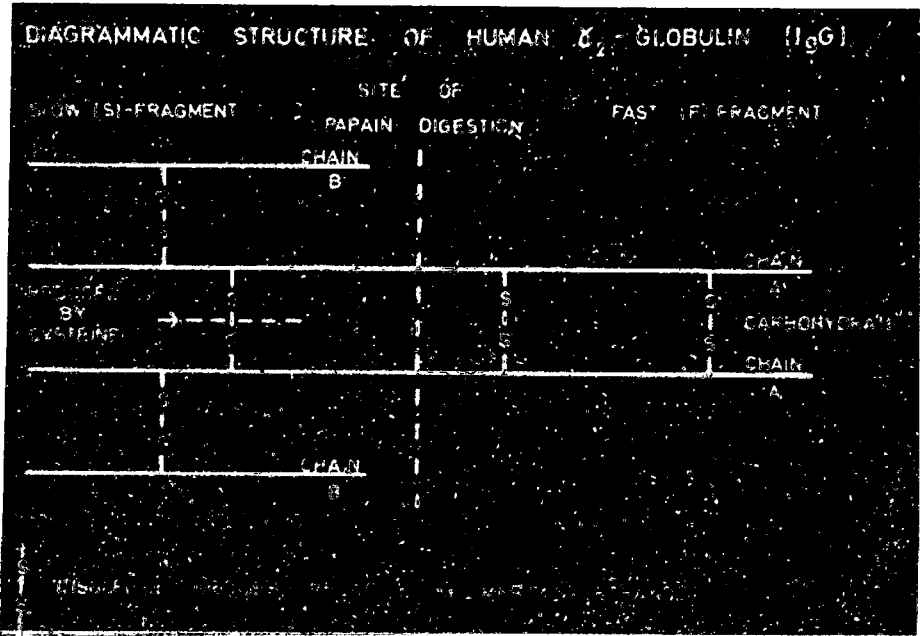


Fig. 1

Se pudo demostrar también que el LATS era capaz de estimular no solo la salida de I^{131} de la tiroides, sino también la captación del mismo, así como de alterar la histología de la tiroides en una forma similar a la que produce la tirotrofina; recientemente se ha demostrado también una acción similar a la tirotrofina en cuanto a su capacidad de aumentar la oxidación de la glucosa por el tejido tiroideo. Esta capacidad de estimulación de la función tiroidea se ha comprobado en diversas especies animales y lo que es más importante que también se ejerce sobre la tiroides humana. Experimentos realizados en animales hipofisectomizados permitieron comprobar que su acción sobre la tiroides es directa, es decir, que no se produce por intermedio de la hipófisis.

Algunas de las técnicas de fraccionamiento utilizadas por Porter en los estudios que lo llevaron a proponer una estructura de cuatro cadenas pépticas unidas por cinco puentes de disulfuro para la gama 2 globulina (Fig. 1) han sido utilizadas para investigar la distribución de la actividad estimuladora de la tiroides en las gama 2 globulinas de sueros activos.

Los experimentos que se relatan a continuación muestran los resultados obtenidos por nuestro grupo de trabajo. El primer paso consistió en obtener gama 2 globulinas purificadas partiendo de sueros con alto contenido de LATS. Este aislamiento o purificación se llevó a cabo en dos etapas, la primera consistió en una precipitación con sulfato de amonio 1.6 M con lo que se obtuvo un aumento de alrededor de cinco veces en la actividad específica, si bien las gama 2 globulinas obtenidas se encontraban contaminadas con otras proteínas plasmáticas (Fig. 2). Este precipitado fue luego disuelto en agua y dializado sucesivamente contra agua destilada y posteriormente contra buffer de fosfato pH 6.6, molaridad 0.01 antes de ser aplicado a una columna de DEAE celulosa, en estas condiciones la elución con buffer de fosfato dió un primer pico conteniendo solamente gama 2 globulinas, como se pudo comprobar por medio de la inmunoelectroforesis obteniéndose al final un aumento de la actividad estimuladora de la tiroides de 10 veces; en la ultracentrífuga esta preparación mostró un coeficiente de sedimentación de 6.6 S.

Ha sido demostrado que los cinco puentes de disulfuro de las gama 2 globulinas pueden ser reducidos con cierta facilidad de manera tal que se pueden obtener las cadenas pépticas A y B separadas. Nosotros aplicamos este método al estudio de gama 2 globulinas con actividad estimuladora de la tiroides. Las gama 2 globulinas fueron reducidas con 2-mercaptoetanol 0.7 M a pH neutro y los grupos sulfidrilos resultantes alquilados con iodoacetamida en exceso. Este tratamiento no disminuyó la actividad LATS de las gama 2 globulinas, ni alteró su tiempo de respuesta en el ensayo de McKenzie. Se produjo sin embargo una llamativa pérdida de actividad cuando las ca

denas A y B fueron separadas por filtración en Sephadex G-75 en buffer de ácido acético 1 N. Solamente se encontró un pequeño nivel de actividad unido a las cadenas A y su tiempo de respuesta fue de larga duración (pico a las 10 horas) como en la gama globulina original. Se estableció que esta pérdida de actividad se produjo por la exposición de las gama 2 globulinas reducidas a condiciones ácidas previa a la cromatografía. De estos resultados se concluyó que los puentes de disulfuro tienen un efecto estabiliza-dor sobre la molécula en condiciones que pueden desnaturalizarla. En vista de la inestabilidad del LATS cuando se lo somete a las condiciones necesarias para separar las cadenas A y B luego de la reducción, se decidió examinar los efectos de las enzimas proteolíticas.

Se intentó entonces la digestión de la gama 2 globulina por medio de papaina activada con cisteína. La incubación de gama 1 globulina con papaina produce tres fragmentos de aproximadamente igual tamaño. Dos de esos fragmentos son similares y se denominan fragmentos S (slow), el tercero es completamente diferente y se conoce como fragmento F (fast).

Después de la digestión de gama 2 globulina-LATS con papaina al 1 % en buffer de fosfato cisteína-EDTA a pH 7.0 la constante de sedimentación en la ultracentrífuga cayó de 6.6 S a 3.2 S. Esta reducción en tamaño molecular estuvo asociada con un cambio en el tiempo de respuesta en el ensayo de McKenzie. El pico máximo de respuesta fue a las 3 horas despúes de la inyección, es decir similar al dado por la tirotrofina.

La gama 2 globulina digerida fue luego dializada contra buffer de fosfato 0.005 M pH 7 y cromatografiada luego en DEAE-celulosa equilibrada con el mismo buffer, en estas condiciones se eluyó primero un pico de proteína conteniendo los fragmentos S y aumentando luego la molaridad del buffer hasta llegar a 0.5 M se obtuvo otro pico conteniendo el framento F. La actividad estimuladora de la tiroides se encontró localizada enteramente en los fragmentos S, estando el fragmento F desprovisto por completo de actividad. La digestión de la gama 2 globulina-LATS resultó en una disminución del tamaño molecular de 150.000 a aproximadamente 50.000. El cambio en el tiempo de respuesta en el ensayo de McKenzie puede haber sido dado por esta disminución del tamaño molecular, lo que provocaría un acortamiento de la vida media en plasma de esta molécula más pequeña. El efecto de la proteólisis sobre la gama 2 globulina-LATS fue estudiado por medio de inmunoelectroforesis. La línea de precipitación característica de la gama 1 se convirtió en dos líneas después del tratamiento con papaina demostrando una separación de los determinantes antígenicos correspondientes a los fragmentos S y F.

Con el objeto de estudiar la relación entre tamaño molecular y tiempo de respuesta se estudió luego el efecto de la pepsina sobre la gama 2 globulina-LATS. El lugar de acción de la pepsina parece ser similar al de la papaina pero en ausencia de cisteína produce solamente un fragmento de aproximadamente 100.000 de peso molecular y un coeficiente de sedimentación de 5 S. Las evidencias que se tienen indican que este fragmento consiste en los fragmentos S unidos, siendo el fragmento F completamente proteolizado por la acción de la pepsina. La reducción posterior de estos fragmentos S unidos, por acción de la cisteína dá dos piezas con un coeficiente de sedimentación de 3.5 S equivalentes a los fragmentos S obtenidos por la digestión con papaina.

Cuando gama 2 globulina-LATS fue tratada con pepsina al 3% a Ph 4 el tiempo de respuesta en el ensayo de McKenzie fue similar al de la molécula original, es decir dió un pico a las 10 horas. Los dos fragmentos obtenidos luego de la reducción por cisteína dieron sin embargo su pico máximo a las 3 horas, es decir similar al obtenido luego de la digestión por papaina. Estos resultados apoyan la idea de que el tamaño molecular tiene importancia en cuanto al pico máximo de respuesta en el ensayo de McKenzie. (Fig. 3).

Como la respuesta en el ensayo fue similar para tirotrofina hipofisaria y para los fragmentos S obtenidos de la gama 2 globulina-LATS, (pico máximo de acción a las 3 horas), se decidió estudiar la relación entre ambos por métodos inmunológicos; para esto se prepararon antisueros esp^ecíficos en conejos contra a) Gama 2 globulina-LATS, b) Fragmento S c) Fragmento F d) Tirotrofina humana.

La actividad LATS de la gama 2 globulina fue efectivamente neutralizada por antisueros contra a) Gama 2 globulina b) Fragmento S ó c) Fragmento F; pero no fue afectada por antisuero contra tirotrofina humana. La actividad del fragmento S fue neutralizada por antisueros contra gama 2 globulina y contra fragmento S, pero no fue afectada por los antiseros contra fragmento F o contra tirotrofina humana.

La actividad de tirotrofina humana fue solamente neutralizada por antisuero contra tirotrofina, no siendo afectada por los demás antisueros. De estos experimentos de reacción cruzada se concluye que la tirotrofina y los fragmentos S no se encuentran relacionados antigenicamente a pesar de su acción similar en el animal de ensayo.

Los experimentos de reducción con mercaptoetanol mostraron que la integridad de los puentes de disulfuro no era esencial para la actividad estimuladora de la tiroides de la gama 2 globulina-LATS, pero que cumplía un papel importante en estabilizar la molécula. Es importante seña-

lar que la sensibilidad para el ácido demostrada por la gama 2 globulina-LATS reducida se puede encontrar también en gama 2 globulinas-anticuerpos. La asociación específica de la actividad estimuladora de la tiroides con los fragmentos S puede ser de significación, desde que el sitio de combinación de los anticuerpos con los antígenos específicos está localizado en este fragmento. Los resultados obtenidos evidencian que la actividad estimuladora de la tiroides es una propiedad de ciertos fragmentos pepticos dentro de moléculas de gama 2 - globulinas específicas.

Sobre la base de estos resultados no es posible afirmar que el LATS es un anticuerpo, no obstante otros estudios llevados a cabo robustecen esta hipótesis; se ha demostrado por ejemplo que linfocitos tomados de pacientes con bocio difuso tóxico y cultivados en presencia de fitohemoaglutinina son capaces de producir gama 2 globulina-LATS pudiendo demostrarse la actividad estimuladora de la tiroides en el ensayo de McKenzie. Tomando como base de que se trata de un anticuerpo se llevaron a cabo estudios tendientes a determinar el antígeno responsable de la aparición del mismo, y el órgano al que se dirigió la atención fue por supuesto la tiroides; diversas investigaciones ya publicadas parecen confirmar el hecho de que los microsomas de la células tiroideas son el antígeno buscado y que microsomas provenientes de otros órganos no tienen acción alguna sobre el LATS como lo demuestran los experimentos de absorción llevados a cabo.

El hallazgo en casos de tirotoxicosis congénita de LATS en la sangre de los recién nacidos y su desaparición gradual coincidente con la mejoría clínica se ha tomado como ejemplo de transferencia pasiva de la enfermedad, es decir se postula un mecanismo autoinmune para el bocio difuso tóxico, esto se ha visto apoyado por la reciente comunicación de McKenzie quien ha podido producir LATS en conejos mediante la inmunización con extractos tiroideos, si bien faltan por contestar una serie de interrogantes; la cantidad e intensidad de los esfuerzos que se llevan a cabo en la actualidad, en relación a este problema, permite anticipar que en un futuro muy próximo tendremos las respuestas adecuadas.

DISCUSION DEL TEMA

SOTO: Al Dr. Pisarev. Creo que no vi bien, en uno de los dispositivos que pasó, pero me quedó la impresión y quisiera corregirla, que el FO tenía mayor actividad tiroestimulante que la misma TSH.

PISAREV: Tenemos dos curvas, una correspondiente a dosis-respuesta para TSH típica, y otra curva, plana, que no tenía diferencia significativa con la captación de animales pre-tratados con T₄, contrales. En ninguna de las tres dosis del digesto, FO, utilizadas se observó una respuesta mayor que la de los animales contrales. Es decir que no había en absoluto actividad tiroestimulante.

SOTO: Qué dosis de TSH se usaron?

PISAREV: En los estudios realizados en ratas se inyectaron 0.5, 1.0 y 2.0 mg de TSH-Ambinon, pero posteriormente se utilizó un esquema similar de inyecciones en ratones con lo cual aumentamos la sensibilidad del método, y pudimos demostrar el mismo efecto inyectando cantidades muchísimo menores de TSH y del FO.

SOTO: Y obtuvieron resultados similares?

PISAREV: Exactamente, sí.

SOTO: Porque las cantidades señaladas en el diapositivo fueron bastante más elevadas que las que pueden considerarse fisiológicas.

PISAREV: Exactamente, por eso nosotros cambiamos luego por los ratones y obtuvimos la misma respuesta.

SOTO: Hay alguna explicación porqué no se obtiene una banda de precipitación entre el antígeno, FO, y el suero anti-FO?

PISAREV: En mi exposición cité palabras de Crowle ("Immunodiffusion", Acad. Press, New York) donde dice que: la reacción antígeno-anticuerpo de precipitación tiene dos etapas, la primera es la combinación del antígeno con el anticuerpo, la segunda es la formación de un precipitado visible para lo cual se requiere, de acuerdo con la teoría más aceptada hasta ahora, un enrejado. Esa reacción se debe a los grupos determinantes antigénicos de la molécula del antígeno inyectado y si, por alguna causa, se alteran esos grupos determinantes antigénicos o disminuye su número, la molécula puede ser capaz de dar la primera parte de la reacción, o sea la combinación con el anticuerpo, pero no forma el enrejado necesario para que la precipitación sea visible. Nosotros pensamos que esa explicación, que da Crowle, es perfectamente aplicable a lo que nosotros hemos obtenido luego de la digestión con pepsina de la molécula de TSH, vale decir, que el tratamiento enzimático ha alterado o disminuido, no lo sabemos aún, los grupos determinantes antigénicos, de manera tal que sean capaces de dar bajo título de hemaglutinación pero no de dar una reacción de precipitación.

SOTO: Sobre esa bisagra gira la gran puerta del trabajo, posiblemente la demostración de hemaglutinación es importante, y posiblemente o aumentando la cantidad o haciendo un test de Boyden hubiera con seguido.

PISAREV: Bueno, nosotros hemos realizado la reacción de doble difusión en agar utilizando concentraciones de FO que llegaron a 60 mg/ml, que son concentraciones bastante importantes, y en nin gún caso, ya sea cuando el agar era suspendido en solución salina o en buffer veronal pH 8.6, para ver si cambiando de pH obtenfa-mos un pH óptimo para que la precipitación se hiciera visible, en ninguno de esos experimentos obtuvimos bandas de precipitación. Evidentemente eso llama la atención, pero nosotros hemos hecho todos estos controles y en ningún caso, ni aún aumentando la con-centración del Factor, pudimos obtener bandas de precipitación.

SOTO: Gracias. Una última pregunta sería qué recuperación tenían con las columnas de Sephadex, porque aparecen más fracciones, gene-ralmente cuando corren el total en gel de acrilamida, que no son fraccionadas por las columnas de Sephadex.

PISAREV: Evidentemente. Vd. no debe olvidar que el Sephadex actúa por gel filtración, es decir, simplemente separa sustancias de peso molecular diferente o, si se quiere, moléculas cuyo radio de Stokes es diferente. Eso quiere decir que mediante otros procedi-mientos de separación proteica nosotros podemos obtener resolu-ciones que las columnas de Sephadex no nos dan.

SOTO: Perdón. El dato de recuperación de la columna cuál fue?

PISAREV: Nosotros obtenemos recuperaciones del 80 al 90%, práctica-mente.

CARNEIRO: a Pisarev, con motivo de una de las preguntas de Soto. El he-cho de obtener un antisuero, si es posible demostrarlo, es muy importante saber si reacciona con el antígeno que han inyectado. Vds. trataron de ver si era capaz de neutralizar la actividad bio-lógica, es decir, si uniendo el antisuero con el FO eran capaces de demostrar que no producía la captación de 35--S por la glándula de Harder?

PISAREV: Bueno, nosotros hemos hecho eso parcialmente, la segunda par-te está ahora en realización. Nosotros hemos estudiado la neutralización de la actividad tiroestimulante y ahora vamos a estudiar la actividad exoftalmizante. Obtuvimos neutralización de la actividad TSH. El método que nosotros utilizamos es el de la inyección simul

tánea "in vivo" que han seguido Turner y Pandra (Metabolism 15, 1104, 1966) últimamente y que obtiene resultados similares a los obtenidos mediante la incubación a 4°C, centrifugación y recepción después la inyección de la mezcla. Prácticamente puede decirse que los resultados son los mismos.

CARNEIRO: Perfectamente, eso comprobaría que es un antisuero.

PISAREV: Sí. Este trabajo se publicará próximamente en Acta Physiologica Latinoamericana.

CODEVILA: Quería preguntarle al Dr. Tramezzani si efectuó trabajos lesionando los núcleos paraventriculares. Y hago la pregunta pensando en aquellos trabajos, ya no tan modernos, que afirmaban que la ocitocina tendría cierta acción sobre el TRF.

TRAMEZZANI: No buscamos especialmente los núcleos paraventriculares. Pero es perfectamente posible esto, especialmente, pues tanto la ocitocina como la hormona antidiurética (HAD) tendrían alguna importancia en la liberación de la TSH, y creo que hay un trabajo bastante importante publicado creo que por Rosner y gente del Centro de Endocrinología () en el que habían observado que un paciente con mixedema tenía al mismo tiempo diabetes insípida, y que cuando curaba la misma al dar HAD, curaba el mixedema, y que, cuando le interrumpían el tratamiento, volvía su mixedema, y en 3 ó 4 veces observaron lo mismo. De modo que es evidente que hay probablemente una relación entre las hormonas neurohipofisarias y la liberación de TSH. Lesión específica de paraventricular no hemos realizado y no conozco a nadie que lo haya hecho y estudiado los parámetros tiroideos.

CODEVILA: En ese trabajo costaba aceptar que inyectando HAD se pudiera estimular los centros del TRF cuando se suponía que el tumor estaba en la hipófisis anterior y provocaba un mixedema hipofisario.

TRAMEZZANI: Claro. El problema de interpretación es otra cosa. Por de pronto habría que admitir los centros del TRF, si bien hay gente que los admite, inclusive hay que admitir la existencia del TRF. Si bien Schiwizaba y Guillemin () describieron TRF hay mucha gente que duda todavía de la existencia real de un TRF, y más todavía la existencia de un centro productor de TRF. Cada uno de los experimentos que lleva a la conclusión de la existencia de un TRF y de un lugar productor de TRF puede ser interpretado de otro modo. Ese, quizás es el punto en el que yo quise hacer énfasis hoy, que un mismo experimento puede ser interpretado de dos modos totalmente diferentes.

HECKER: Quisiera preguntar al Dr. Carneiro si tiene experiencia en el dosaje de LATS en la exoftalmía sin hipertiroidismo y si hay diferencia entre aquellos que frenan con T_3 y aquellos que no.

CARNEIRO: Sí. Hay pacientes con exoftalmía maligna que tienen LATS presente en sangre y el estudio de la tiroides de estos enfermos demuestra que el metabolismo tiroideo está muy acelerado, pero evidentemente hay algún otro factor que ha actuado previamente y que hace que esa glándula esté actuando a un máximo estímulo y no sea capaz de producir la suficiente cantidad de T_4 como para producir hipertiroidismo clínico, es decir que todos los parámetros de la función tiroidea, la captación, por ejemplo, la vida media efectiva, el PBI-131, son todos elevados y esto no se puede inhibir mediante la clásica prueba de Werner con T_3 -. Es relativamente común encontrar este tipo de pacientes.

HECKER: En este tipo de pacientes; qué niveles de LATS encontraron?

CARNEIRO: Bueno, son variables.

HECKER: Pues hay algunos que presentan exoftalmía, que no se frenan a la administración de T_3 y que después de un período variable desarrollan hipertiroidismo.

CARNEIRO: Nosotros y otros autores hemos tratado este tipo de pacientes con corticosteroides y se ha demostrado que la mejoría clínica de la exoftalmía maligna coincide con la disminución de los niveles de LATS en sangre, lo que estaría de acuerdo quizás con el hecho de que el LATS fuera un anticuerpo.

HECKER: Con respecto al trabajo de Werner en el Lancet?

CARNEIRO: Bueno, ese es un trabajo en el que él trata una serie de pacientes con hipertiroidismo, pero no sé hasta qué punto se puede tener en cuenta porque el LATS existe en uno solo de los pacientes en un nivel relativamente bajo en sangre y hay una contradicción en el hecho de que los pacientes mejoran desde el punto de vista clínico al mismo momento en que aumenta la concentración de T_4 libre en sangre, lo cual es una cosa difícil de explicar.

DeGROOT: Piensa el Dr. Pisarev que el FO produce cambios en otros tejidos, por ejemplo en tiroides o en otras glándulas?

PISAREV: El FO produce un aumento de la captación de 35-S por la tiroides. Esto significaría que hay una disociación entre la capacidad de aumentar la captación tiroidea de 131-I y la de 35-S. El destino final de ese 35-S no es todavía bien conocido, y estaría dirigido a diversas sustancias, por ejemplo, los mucopolisacáridos, como indirectamente lo demostró Bollet (J. Clin. Endocr. Metab.) (19, 257, 1959).

DeGROOT: Me pregunto si Vd. tiene idea de la fracción en que está el sulfato.

PISAREV: No hemos realizado hasta ahora estudios de fraccionamiento, por ejemplo cromatografías, para ver dónde se localiza el 35-S.

DeGROOT: Sabe si esta acción es bloqueada por actinomicina y puromicina?

PISAREV: No lo hemos estudiado todavía.

DeGROOT: Al Dr. Carneiro, obtiene Vd. LATS en personas normales?

CARNEIRO: Nunca hemos obtenido LATS en personas normales.

PISAREV: Yo creo que, de acuerdo a mi última figura, es evidente que hay varios factores que deben tenerse en cuenta. Por un lado el LATS que estimula la función tiroidea y es un anticuerpo, como lo demostró el Dr. Carneiro, y que correlaciona con el hipertiroidismo y, en algunos casos, con la exoftalmía. Todavía no se ha estudiado el papel del LATS en la exoftalmía ni si este papel es directo o indirecto. Recientemente Kriss y col. (J. Clin. Endocr. Metab. 1967, 27, 582) estudiaron los niveles de LATS antes y después del tratamiento del hipertiroidismo. Uno de esos pacientes muestra una evolución llamativa, pues mientras la exoftalmía progresa los niveles de LATS van disminuyendo. Dr. Carneiro, ¿Qué explicación da Vd. a este fenómeno?

CARNEIRO: Evidentemente es un fenómeno difícil de explicar si uno piensa que el LATS es el productor de la exoftalmía. Kriss trabaja muy seriamente y utiliza siempre un standard para evitar los problemas de variación de grupo a grupo de animales de modo que el hecho que una exoftalmía empeore mientras que los niveles de LATS disminuyen no es muy fácil de explicar si uno piensa que el LATS sólo es el que actúa produciendo el hipertiroidismo. De cualquier manera no cabe duda que la mayoría de los pacientes con exoftalmía maligna presenta LATS, y el problema de la insen-

sibilidad del método de McKenzie para la detección del LATS hace muchas veces que esos resultados deban tomarse con cautela. No olvidemos que en seres humanos normales existe TSH circulante y que con el método de McKenzie es imposible medirla, de modo que el no encontrar niveles de LATS en el ensayo puede a veces no reflejar la realidad. Por otra parte los métodos de radioinmunoensayo permiten demostrar que en los pacientes con enfermedad de Graves la tirotrofina está ausente o muy por debajo de los niveles normales, lo que haría difícil postular, si uno piensa que el FO forma parte de la molécula de TSH, uno tendría que pensar que si en el método de radioinmunoensayo se utiliza un suero anti TSH tendría que precipitar el TSH junto con el FO y, de existir TSH en niveles muy bajos tendríamos que pensar que el FO también se encuentra en niveles muy bajos o ausentes. De modo que yo creo, quizás, que el problema de la fisiopatología del hipertiroidismo es una cosa difícil, quizás no tanto como el esquema presentado, que era como para pensar que el problema no se va a resolver en mucho tiempo.

PISAREV: Yo pienso que todavía queda mucho por decir sobre el FO. Los trabajos de Schwarz y col. (Acta Endocrinol. 1966, 51, 359) serían muy convincentes, porque en un grupo de 60 pacientes, al igual que en los trabajos de Horster y Klein (Acta Endocrinol. 46, 95, 1964), demuestran una buena correlación entre los niveles de FO circulantes y la evolución de la exoftalmía, e inclusive demuestran que la exoftalmía de origen no tiroideo, o no concomitante con una tiroideopatía, como la que se observa a veces en la acromegalia o en el síndrome de Cushing, también demuestran niveles altos de FO que disminuyen luego de la irradiación hipofisaria. Con respecto a la posible etiopatogenia autoinmune de la exoftalmía y del hipertiroidismo, quisiera presentar estudios previos que hemos realizado sobre la posibilidad de que la autoinmunidad juegue algún papel en el génesis de la exoftalmía. Aclaro que con estos resultados mostramos sólo lo que sucede en el cobayo. Recordemos que ya anteriormente se había postulado que diversas hormonas (cortisona, ACTH, etc) podían producir exoftalmía experimental y que, sin embargo, ese hecho no tiene vinculación con la exoftalmía humana. Tomamos un grupo de cobayos y medimos la distancia inter-corneal previamente al tratamiento. Posteriormente fueron inmunizados con glándula de Harder homóloga en coadyuvante de Freund, y continuamos las mediciones luego del tratamiento. Los controles inyectados con coadyuvante sólo, o sin tratamiento, no mostraron variaciones. En todos los animales inmunizados se produjo exoftalmía, que en algunos casos fue transitoria. Histológicamente se observó una intensa infiltración celular entre los acinos glandulares, completa destrucción de la arquitectura celular.

ENRIORI: Yo quisiera preguntar al Dr. Carneiro cuánto se ha avanzado desde aquéllos trabajos de McKenzie y Gorden (V Congreso de Tiroides, Roma, mayo 1965) sobre el cultivo de linfocitos en la enfermedad de Graves?

CARNEIRO: Bueno, el primer trabajo que apareció fue el de McKenzie y le siguieron algunos otros. Se ha demostrado que linfocitos cultivados "in vitro" en presencia de fitohemaglutinina son capaces de producir gama globulina normal. Cuando se toman linfocitos de pacientes con enfermedad de Graves es posible encontrar la producción de gama globulina con todas las características capaces de estimular la tiroides. Hay un trabajo reciente de Miyai y col. J. Clin. Endocrin. Metb. 27, 855, 1967 quienes utilizan leucocitos de pacientes con enfermedad de Graves, toman el medio de cultivo, realizan cromatografía en Sephadex y demuestran una proteína con las características de la 7 S o gama 2, capaz de estimular la tiroides del ratón. Nunca la obtuvieron en personas normales. Eso es lo que se sabe hasta el momento.

INMUNIDAD Y TIROIDEOPATIAS

Prof. Dr. Roberto J. Soto

1) MECANISMO NATURALES DE DEFENSA

El ser vivo desarrolla en su evolución mecanismos que lo defienden de agresiones exteriores y que están a diferentes niveles.

Estructuras óseas contra agresiones físicas, eliminación de las noxas o neutralización de las mismas, reacciones inflamatorias o destrucciones por fagocitosis serían ejemplos de la diversidad de manejo de los agentes nocivos externos.

La inmunidad está comprendida dentro de estos mecanismos.

EL MECANISMO INMUNITARIO:

El mecanismo inmunitario es tal que posibilita neutralizar mediante un aprendizaje previo o no, noxas introducidas en el organismo generalmente de carácter protéico, o por lo menos complejo desde el punto de vista de su estructura molecular, el antígeno, por medio de la producción de sustancias protéicas, anticuerpos, generalmente de gran especificidad.

Así enunciado, el complejo problema de inmunidad agrada a nuestra concepción teleológica de la constitución del ser vivo, y se identifica con otros mecanismos de adaptación o defensa conocidos en él. Para ser más explícito, es un mecanismo que contribuye a la supervivencia de la especie. Toda la constitución del ser vivo está orientada en esa dirección de donde el reconocimiento de algún mecanismo propio que tienda en sentido aparentemente opuesto se hace objeto de análisis crítico y evaluación cuidadosa.

En 1911 Papázolu refiere haber obtenido consumo de complemento al enfrentar suero de tirotóxicos con extractos tiroideos totales. Este hecho se oponía a la concepción pragmática de la inmunidad y como tal fue calificado como horror autotóxico por Erlich y abandonado más por su oposición a lo conceptual que por su posibilidad de ser criticado como experimento. Recién en 1927 nuevamente Hektorn retoma la idea y demuestra que el extracto salino de tiroides (Tg) tenía propiedades inmunológicas de desarrollar anticuerpos precipitantes en conejos que recibieron extractos tiroideos de otras especies.

Pero nadie hasta la fecha menciona la posibilidad de que un mecanismo adaptado a la defensa de noxas externas pueda aplicarse para la destrucción o neutralización de componentes propios de ese organismo.

Deben pasar aún más de 30 años para que en base al hallazgo de nuestros compatriotas Fromm y colaboradores de alteraciones proteicas en la tiroiditis crónica, Doniach demuestra en 1956 la presencia de anticuerpos a la Tiroglobulina y Witebsky reproduzca la enfermedad en conejos mediante la inyección de extractos totales de tiroides de ese mismo animal.

Sea o nó de esa manera los hechos nos evidencian que como causa o como consecuencia de una enfermedad, nuestro organismo es capaz de desarrollar anticuerpos o antígenos propios y la primer enfermedad estudiada con esa característica es la tiroiditis crónica o struma linfomatosa o enfermedad de Hashimoto.

Estamos en Medicina ante un descubrimiento que revoluciona muchos conceptos surgiendo un nuevo enfoque fisiopatológico, concepción que permite hablar ya de numerosas enfermedades autoinmunes. La anemia perniciosa, la colitis ulcerosa, algunas formas de la enfermedad de Addison, la miastenia gravis, la esclerosis múltiple, algunas azoospermias, algunas formas de nefritis pertenecerían al grupo de enfermedades autoanticuerpos órganos específicos. Las collagenopatías en cambio pertenecen al grupo de enfermedades autoinmunes en las cuales el anticuerpo no es específico al órgano sino común a constituyentes de tejidos como DNA, las histonas, proteínas nucleares o del nucléolo: dermatomiositis, esclerosis progresiva sistémica, y lupus eritematoso. Se han demostrado también autoanticuerpos para el tejido hepático, la paratiroides, pancreas, corazón, y glándulas lagrimales.

Estas afecciones enumeradas comprenden lo que actualmente conforma el grupo de enfermedades autoinmunes, definidas por lesiones histológicas típicas y aparición de anticuerpos específicos en circulación. Pero no sabemos si son en realidad verdaderos anticuerpos ya que es tos son determinados en un sistema ajeno al organismo afectado. Ambos requisitos, la lesión histológica y la aparición de anticuerpos son indispensables pues la existencia de anticuerpos sin lesión celular o tisular específica no se demuestra enfermedad.

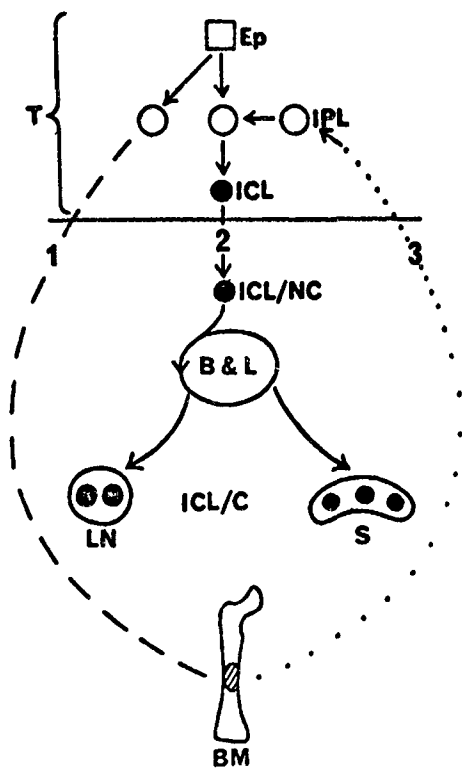
Se usan para definir en conjunto estas enfermedades el término de autoinmunes o de autoagresión. Para ambos existen aún objeciones pero el segundo sobretodo debemos tratar de desterrarlo ya que conceptualmente no se adapta a ninguna situación real.

Mismo para usar el primer término se deben cumplir 4 condiciones de Witebsky y un postulado de Alvord que si bien no excluyen totalmente las enfermedades mencionadas les impone exigencias que no todas alcanzan a cumplir.

- 1º Demostración de anticuerpos circulantes mediante métodos directos o indirectos como el aumento de la gama globulina y las pruebas de flo-culación positivas.
- 2º Comprobación de la existencia de un antígeno específico contra el cual está dirigido ese anticuerpo.
- 3º Posibilidad de producir anticuerpos contra el mismo antígeno en anima-les de experimentación.
- 4º Los animales activamente sensibilizados deben presentar lesiones his-tológicas idénticas a las de la enfermedad humana.
- 5º Requisito de Alvord: que la enfermedad puede ser producida mediante la transmisión pasiva de los anticuerpos específicos.

Otros aspectos de la inmunidad que se refiere a la hi-persensibilidad retardada, o al rechazo de los homoinjertos por ejemplo, son también respuestas del sistema inmune que no describiremos, pero todas, implican un estímulo de las células mesenquimáticas con capacidad inmunológica. Los órganos involucrados en este proceso son el bazo y los ganglios linfáticos asiento de linfocitos que proliferan al estímulo antigéni-co, o más específicamente de los pequeños linfocitos o células redondas. Pero es el timo el órgano más específicamente involucrado en la inmuni-dad. Ratas timectomizadas al nacimiento disminuyen su población total de linfocitos. En estos mismos animales las gamma globulinas no descienden marcadamente pero su recambio está muy acelerado. Desaparece el fenó-meno de hipersensibilidad retardada a la tuberculina, y rechazan tardífa-mente los homoinjertos etc. (Wasting).

La manera en que el timo interviene en éstos procesos está explicada por Miller en 1963 quién sostiene que las células espi-tetiales del timo producen células linfáticas con potencial inmunológico algunas de las cuales, antes del nacimiento migran fuera del órgano tímico y se instalan en diferentes partes del organismo. Otras en cambio se diferencian y se tornan inmunológicamente competentes y en el momento de nacimiento migran fuera del timo y circulan en sangre y linfa. Estas son células o lin-focitos comprometidos que al estímulo antigénico se instalan en el bazo y ganglios y se tornan capaces de producir el proceso inmune. Las que tienen potencial inmunológico pueden reactivarse mediante un retorno al timo y re-iniciar el proceso. (Cuadro 1).



Cuadro 1

N° DE CASOS	DIAGNOSTICO	% DE OUCHTERLONY	
		NEGATIVO	POSITIVO
47	T. HASHIMOTO	34.0	66.0
42	M. DEL ADULTO	88.1	11.9
280	B. TOXICOS DIFUSOS	97.0	3.0
85	B. TOXICOS NODULARES	93.2	6.8
63	T. SUBAGUDA	98.4	1.6
113	POST I-131	94.6	5.4
333	B. NO TOXICOS	93.4	6.6
195	NORMALES	100.0	-
37	CANCER DE TIROIDES	91.9	8.1

1195

Cuadro 2

Burnet, en 1962 desarrolla su teoría de la selección clonal por la cual sostiene que existirían grupos de células, clon, capaces de sintetizar hasta 3 anticuerpos diferentes. Dichos clones estarían predeterminados y tendrían la capacidad de ofrecer al organismo una serie de módes-anticuerpos que le permitirían reaccionar específicamente contra todos los determinantes antigénicos posibles. La selección se produciría mediante la destrucción prenatal de todos aquellos clones en contacto con los autoantígenos. Los clones prohibidos no se destruyen en éste momento pero si en algún otro de la vida post natal contacta el antígeno con el clon prohibido, se produce el proceso autoinmune, Vemos que para éste autor el sistema inmune está en iguales condiciones de actividad tanto en el individuo sano como en el que porta una enfermedad autoinmune.

A esta teoría de la selección clonal, Irvine opone su idea de que para la existencia de un proceso autoinmune es necesaria la alteración o hiperactividad de este sistema. La coexistencia de anticuerpos a más de un autoantígeno apoyaría esta teoría.

La tiroiditis de Hashimoto está comprendida dentro del grupo de enfermedades autoinmunes. Cumple con los postulados 1, 2, 3 de Witesky. Se discute el 4º y no ha demostrado cumplir el 5º.

Mucho es lo que se ha avanzado en el conocimiento de esta enfermedad. La clínica la presenta como muy poco definible y a veces imposible siquiera de presumir durante el interrogatorio o el examen. Nuestra experiencia nos lleva a decir que cualquier bocio puede ser una enfermedad de Hashimoto, pese a que lo descrito clásicamente es el bocio multinodular, duro y doloroso. Es una enfermedad de lenta evolutividad a veces con mucha repercusión sobre el estado general y otros con muy escasa o nula. Se puede asociar con otras de las calificadas como enfermedades autoinmunes y la hemos visto con artritis reumatoidea y Sjorgren puede aparecer con un cuadro clínico de hipo o hipertiroidismo. Pero no es el objeto de esta exposición el describir la enfermedad de Hashimoto ni su forma clínica sino analizar todos los procesos autoinmunes de tiroides, y no es de la evolución clínica de donde obtendremos datos para presentar nuestra problemática. Tampoco lo es a nivel del laboratorio que determina la actividad tiroidea ya que las alteraciones de los estudios realizados con ese fin serán variadas. Las captaciones de I-131, los PBI 131 y 127, las captaciones absolutas, y el clearance tiroideo, etc, variarán de acuerdo al estado histológico del parénquima y a la preservación o no de tejido sano funcional. Posi**ble**mente dos determinaciones fuera de las de inmunidad sean de utilidad no discutible para sospechar o reafirmar la existencia de una tiroiditis de Hashimoto. Son los BEI y la determinación de los iodoaminoácidos circulantes. Es por todos conocida la existencia de tiroglobulina circulante en el plasma así como el pasaje de MIT y DIT al mismo ya sea como producto de desdoblamiento de la tiroglobulina o por pérdida de éstos iodoaminoácidos intratiroides tanto una como los otros evidenciables por métodos cromotográficos.

Que nos lleva pues al diagnóstico de una tiroiditis de Hashimoto?

No es ninguno de éstos elementos aislados. El estudio histológico de la glándula por biopsia es oportunamente característico pero también sujeto a críticas. Doniach menciona cuatro estudios de la histología que van desde la infiltración linfocitaria hasta la fibrosis.

- 1° Típico: existencia de folículo linfoides, metaplasia eosinófila difusa del epitelio tipo Azkenazy, fibrosis moderada y poca infiltración plasmocitaria. Cuadro que concuerda con la descripción original de Hashimoto.
- 2° Tiroiditis linfocítica en la cual hay menor infiltración linfocitaria, metaplasia eosinófila ausente o pobre, poca fibrosis, escasa rotura de acinos, hiperplasia celular y abundante coloide. Este cuadro se observa en individuos eutiroideos jóvenes.
- 3° Tiroiditis crónica no específica en la cual se observa una mayor desorganización de la arquitectura tiroidea, con acinos tiroideos pequeños, escaso coloide, invasión linfocitaria difusa, aumento de células plasmáticas y gran fibrosis. Este cuadro se observa en viejos mixedematosos.
- 4° Tiroiditis fibrosa en la cual prima la fibrosis tipo Ridel con pequeños grupos de epitelio entre el tejido fibroso.

Cualquiera de ellos es compatible con la tiroiditis crónica siempre y cuando existan anticuerpos antitiroideos en circulación. Pero no es la infiltración linfocitaria de por sí lo que determina la enfermedad. Ya veremos como son numerosas las tiroideopatías que histológicamente muestran infiltración linfocitaria y no por ello son Hashimotos.

La evidencia inmunológica es tan importante que se acepta el diagnóstico de enfermedades de Hashimoto cuando hay niveles de anticuerpos circulantes en cantidades suficientes. Ej. $1/1 \times 10^6$ para la prueba de Boyden.

Posiblemente a nivel histológico la discusión se hace más ardua para aceptar la teoría de la identidad de la tiroiditis de Hashimoto humana con la experimental ya que hay diferencias entre ambas. Así la metaplasia eosinófila o fenómeno de Askenazy no aparece en la tiroiditis experimental. Además ésta no es de naturaleza progresiva.

Hay infiltración linfocitaria en el Hashimoto y en gran cantidad de patologías que no son tiroiditis de Hashimoto. Así: hay títulos de anticuerpos anti Tg y A anti FM en el Hashimoto y en el mixedema espontáneo del adulto. En otras puede haber fenómenos autoinmunes no como enfermedad autoinmune sino como manifestación de un proceso en el que juega un papel importante el TSH, la Hiperplasia, la neoplasia, etc.

En el Hashimoto al igual que en la tiroiditis experimental se ha visto la desaparición de la estructura acinar normal, la extravasación de tiroglobulina, y la aparición de una proteína similar a la Tg en la sangre.

Nivel Químico

Pero cual es la validez real de los métodos que usamos para detectar anticuerpos antitiroideos. Son varios los que se han usado.

La inmunodifusión enfrenta el suero enfermo con una tiroglobulina extraída de una glándula normal o tirotóxica. Es más, algunos autores inclusive no usan siquiera tiroglobulina humana. El enfrentamiento da una o más bandas de precipitación determinada por la unión antígeno anticuerpo.

Pero estamos acaso seguros que hemos enfrentado el suero que contiene o no anticuerpos con el antígeno específico. Si podemos asegurar, que a pesar de la gran modificación estructural, en la tiroiditis de Hashimoto que éste tejido persiste en formar tiroglobulina normal, entonces si estaremos en la realidad. De no ser así, quien nos asegura que haya anticuerpos a estructuras alteradas de Tg y que no sean detectables con la tiroglobulina normal? No podrá ser la causa por la cual en algunos casos no obtenemos positividad en esas reacciones? Quién nos asegura que las reacciones positivas no sean sólo reacciones comunes a componentes antigénicos comunes de una tiroglobulina normal y otra anormal?

Lo mismo podemos decir respecto a la determinación de Boyden en la cual el hecho es similar aunque la sensibilidad de la misma sea 1.000 veces mayor.

Muchas enfermedades de Hashimoto dan reacciones positivas a la Tg, otras, con cuadros clínicos e histológicos típicos no la dan. Si realmente son tres los componentes antigénicos de la tiroides, la tiroglobulina, los microsomas y una proteína que no es Tiroglobulina pero que se ubica en el coloide, por diferencias entre las tres, podríamos determinar si existe autoinmunización a una o más de estas fracciones.

El mejor ejemplo para explicar esto sería la positividad en la prueba de inmunodifusión y de fijación de complemento al mismo tiempo.

Esta última se mide mediante el consumo de complemento y sabemos que la reacción antígeno-anticuerpo a Tg consume poco o nada de complemento al reaccionar, de donde es probable que en este caso sean dos las autoinmunizaciones sufridas por tejido tiroideo una a nivel coloide

y la otra a nivel celular. La absorción de Tiroglobulina de la muestra para desechar los anticuerpos antitiroglobulina no modifica la reacción de fijación de complemento.

Las pruebas de inmunofluorescencia. Detectan los tres distintos tipos de anticuerpos tiroideos, Tg, FMS, CA₂ y revelan la localización histológica de los antígenos. Es una de las pruebas más sensibles y específicas para FMS y CA₂. Con ellos pueden detectarse inclusive anticuerpos específicos a más de un tejido en el mismo suero. El CA₂ es sólo detectable por inmunofluorescencia.

Los anticuerpos a la Tg más solubles, son mejor detectados por las pruebas de hemoaglutinación. Los menos solubles por inmunofluorescencia. Este método puede también detectar anticuerpos a factores nucleares en los cuales el DNA actúa como antígeno.

Respecto a estas reacciones de autoinmunidad debemos considerar algunos conceptos.

Aunque la tiroiditis autoinmune experimental ha sido reproducida en numerosas especies de animales, la Tiroiditis crónica en el hombre es diferente por una serie de razones inmunológicas.

La tiroiditis crónica tiene por lo menos dos componentes antigénicos conocidos: Tiroglobulina y fracción microsomal. Hay un tercer componente un coloide no tiroglobulina mal definido.

Los hallazgos de anticuerpos en los animales con tiroiditis experimental, no tienen las mismas propiedades del factor citotóxico que da la Tiroiditis de Hashimoto.

El efecto citotóxico del suero de pacientes con Tiroiditis de Hashimoto no mostró capacidad citolítica cuando fue inyectado a animales, inclusive a aquellos más sensibles como el Macaco Rhesus. Si, fueron efectivos en el cultivo de células tiroideas, provocando la lisis celular como era de esperar antes de las 36 hs.

Este efecto citotóxico se ha obtenido de sueros de pacientes con Hashimoto en los cuales la determinación de anticuerpos a la tiroglobulina y a la fracción microsomal eran negativos. Esto podría significar que el factor citotóxico es diferente a estos anticuerpos. El suero de pacientes con enfermedad de Hashimoto pocas veces tiene consumo de complemento importante cuando reacciona con la tiroglobulina pero si fija complemento con extractos de tiroides tirotóxicas posiblemente dirigidos hacia un antígeno microsomal. Los anticuerpos que se forman son del tipo 7S ó 19S.

Sueros con Hashimoto dan a veces doble banda en el agar, lo que puede implicar la existencia de dos especies moleculares en la tiroglobulina, con determinantes antigénicos en común.

Hay evidencia de otro antígeno coloide que no es la tiroglobulina, pero un factor no excluye al otro; pueden tener anticuerpos contra uno solo o contra dos o más. La absorción de los anticuerpos a Tg con Tg no disminuye los títulos de Complemento. Son factores independientes. La conjugación de suero de Hashimoto con fluoresceína agregado a un preparado de tiroides del paciente o de otro paciente se distribuye por el coloide en forma de glóbulos redondeados en la células epiteliales. Esto permitió demostrar la extravasación de Tg de folículos dañados. Cuando precipita en el citoplasma corresponde a anticuerpos celulares que fijan complemento. Se puede inhibir la reacción mediante el tratamiento del suero con microsomas pero no se modifica con el agregado de Tg. Hay más fracciones microsomales en tiroides hiperplásicas y tirotóxicas. En un paciente con 1 lóbulo hiperactivo y otro inhibido el primero tenía mucho más actividad microsomal.

Son sólo estos los anticuerpos encontrados en las tiroiditis experimentales. En la humana existen anticuerpos contra un antígeno citoplasmático que dan reacciones cruzadas con tiroides de Mono rhesus.

También hay reacciones cruzadas cuando se enfrentan anticuerpos obtenidos de monos, por inyección de tiroides de mono, con tiroides humana. También se ha reproducido la Enfermedad de Hashimoto en animales mediante inyección de linfocitos comprometidos. Porque no hay más tiroiditis autoinmunes en los operados y en los casos de dosis terapéuticas de I 131 si las condiciones glandulares son las ideales, ya que en ambos casos existe agresión parenquimatosa y extravasación de coloide. Qué falta?

La alteración autoinmune como lo requiere Irvine o estamos en presencia de una teoría cautivante pero irreal?

Existe acaso un factor genético en todos estos aspectos llamados autoinmunes?

La experiencia parece señalar que es así ya que la frecuencia con que se hallan tiroideopatías en parientes de pacientes con enfermedad de Hashimoto es mayor que la que el azar podría determinar y el número de parientes directos de éstos enfermos con títulos de autoinmunidad altos es también mayor que el de las poblaciones no preseleccionadas.

Aparentemente los pacientes tirotóxicos con exoftalmía maligna tienen una proporción alta de pruebas de inmunidad positivas.

Las tiroideopatías que más comunmente se asocian a los Hashimotos son Tirototoxicosis, Mixedema primitivo y bocio difuso no tóxico.

Es bastante frecuente la tirototoxicosis con anemia perniciosa y/o asociación de anticuerpos a tiroides y a células de estómago. La positividad inclusive puede adelantarse en mucho tiempo a la aparición clínica de la anemia perniciosa.

De 10 casos de cariotipo en Hashimoto, 7 tenían algún tipo de alteración del mismo. Pero no se sabe si la alteración cromosómica provoca la alteración autoinmune o vice versa.

Ya hemos dicho que existen numerosas afecciones tiroideas que demuestran alguna evidencia de lesión similar a la autoinmune: ya sea por el cuadro histológico o por la existencia de anticuerpos antitiroideos.

Pero aunque histológicamente la infiltración linfocitaria sea común a muchas tiroideopatías no se acompaña de títulos de autoinmunidad o cuando los tiene son significativamente diferentes así por ejemplo en la reacción de Boyden no sobrepasan los 1/100.000, permitiendo el diagnóstico diferencial (Cuadros 2, 3, 4 y 5).

Como se ha visto hasta ahora no quedan muchas dudas de que la enfermedad de Hashimoto pueda ser una enfermedad autoinmune, tampoco hay serias objeciones a considerar, el Mixedema espontáneo del adulto como consecuencia de esta enfermedad de Hashimoto, a involucrar a esta entidad en ese mismo grupo. Pero ya hemos dicho que más allá, aún debe considerarse que prácticamente todas las tiroideopatías pueden tener títulos de autoinmunidad que aunque en baja escala sean positivos, en un grado tal que los diferencie de los estrictamente normales. De ahí que deba considerarse ahora las otras afecciones tiroideas a la luz de los fenómenos autoinmunes. El 33% de los tirotóxicos tienen anticuerpos anti mucosa gástrica y se asocian también a otras enfermedades autoinmunes. En oportunidades se ha podido determinar reacciones de fijación de complemento antes del comienzo de la tirototoxicosis. Los pacientes con tirototoxicosis dan frecuentemente títulos altos de inmunodifusión y sobre todo de fijación de complemento.

Cuando estos enfermos son tratados con I^{131} los que eran negativos, seguan siendo negativos, pero los que tenían determinaciones de diversos grados de positividad aumentaron sus títulos después del tratamiento. Se ha correlacionado también el tiempo de duración de la enfermedad tirotóxica con los títulos y se observó que cuanto mayor tiempo la enfermedad había evolucionado mayor era la tasa de anticuerpos hasta un límite de 4 años a partir de los cuales los títulos comenzaban a bajar. En todas las

Cuadro 3

Nº DE CASOS	DIAGNOSTICO	NEGATIVA	% BOYDEN DEBIL	FUERTE
47	T. HASHIMOTO	17.0	23.3	59.7
42	M. DEL ADULTO	15.2	82.4	2.4
280	B. TOXICOS DIFUSOS	51.5	38.9	9.6
85	B. TOXICOS NODULARES	56.8	33.1	9.1
63	T. SUBAGUDA	49.2	42.9	7.9
135	POST I-131	53.6	37.9	8.5
355	B. NO TOXICOS	55.6	37.5	6.8
37	CANCER DE TIROIDES	62.2	29.7	8.1
195	NORMALES	56.9	43.1	-
1239				

Cuadro 4

N° DE CASOS	DIAGNOSTICO	% DE FIJAC. DE COMPLEMENTO	
		NEGATIVOS	POSITIVOS
13	T. SUBAGUDA	76.9	23.1
11	T. HASHIMOTO	18.2	81.8
7	M. DEL ADULTO	57.1	42.9
7	CANCER DE TIROIDES	85.7	14.3
39	NORMALES	100.0	-
32	B. NO TOXICOS	81.2	18.7
22	B. TOXICOS	63.6	36.4
71	POST I-131	78.9	21.1
202			

TABLA DE SIGNIFICACION

	BOYDEN	OUCHTERLONY	FIJACION DE COMPLEMENTO
T. HASHIMOTO	$p \ll 0.005$	$p \ll 0.005$	$p \ll 0.005$
M. DEL ADULTO	N. S.	$p < 0.005$	
B. TOXICOS	$p < 0.005$	N. S.	$p < 0.005$
T. SUBAGUDA	$p < 0.005$	N. S.	N. S.
POST I 131	N. S.	N. S.	$p < 0.005$
B. NO TOXICOS	$p < 0.005$	N. S.	N. S.
C. DE TIROIDES	$p < 0.005$	$p < 0.005$	

formas de tirotoxicosis con bocios de histología de carácter folicular la tasa de anticuerpos era más alta. Todos éstos hechos nos acompañan para incluir la tirotoxicosis dentro de las enfermedades autoinmunes aunque aún queda mucho por aclarar en ese sentido. Los estudios llevados a cabo hasta la fecha con LATS han demostrado que se encuentra en suero asociado a las gama globulinas del mismo, más específicamente a las gama-G-globulinas.

Se demostró que la actividad residía en una porción de la cadena péptica (a) dentro del Fragmento S. Esta asociación es importante ya que es en esa zona donde se localiza la unión de los anticuerpos específicos. Estudios posteriores demostraron que la acción de este probable anticuerpo estaba dirigida contra microsomas de la tiroides no siendo absorbidos por microsomas provenientes de otros órganos.

Ha sido demostrado que linfocitos periféricos son capaces de producir G-globulinas cuando son cultivados con fitohemaglutinina y de esta manera se ha podido demostrar la producción de gama G-globulinas con capacidad de estimular la tiroides por linfocitos provenientes de pacientes afectados de la enfermedad de Graves, esto no ocurre con linfocitos provenientes de personas normales. La posibilidad de reproducir tirotoxicosis con inyección de LATS está demostrada.

Haciendo tomas biópsicas de timo durante la cirugía de tiroides se pudo correlacionar en pacientes con títulos de inmunidad positivos la existencia de centros germinales tímicos activos. Un intento similar mediante a la Rx contrastada con aire del timo permitió demostrar hiperplasia de este órgano acompañando a pruebas de inmunidad positivas.

También en el cáncer de tiroides, la experiencia orienta a aceptar que existen fenómenos autoinmunes.

Hemos dicho que en todas las otras tiroideopatías también se han encontrado niveles de anticuerpos por encima de los normales, pero también los normales en oportunidades dan reacciones de inmunidad positiva.

Posiblemente en un cuadro podríamos expresarlo mejor. El hecho es que si bien no puede negarse la existencia de estos títulos es evidente que no por ello se trata de enfermedades autoinmunes sino de fenómenos de autoinmunidad en estas enfermedades. (Tabla 6).

PORCENTAJE DE TITULOS TRA POSITIVOS EN 83 SUJETOS NORMALES

NEGATIVO.....	58.8 %
1/10.....	24.8
1/100.....	10.8
1/1.000.....	2.4
1/5.000.....	1.6
1/10.000.....	1.6

Cuadro 6

PORCENTAJE DE PRUEBAS AGID Y TRA POSITIVAS EN INDIVIDUOS BOCIOSOS

TRA		AGID	
NEGATIVO		NEGATIVO	
15.98 %		43.67 %	
47 CASOS		139 CASOS	
POSITIVO	HASTA 1/10.000	20.7 %	79.3 %
	51 CASOS		
	HASTA 1/100.000	23.8 %	
	59 CASOS		
POSITIVO	MAS DE 1/100.000		55.5 %
	137 CASOS		
84.02 %	(26 % CON TITULOS		
247	MAYORES DE 1/1.000.000)		
CASOS			
		POSITIVO	
		56.33 %	
		177 CASOS	

Cuadro 7

Aparte de las ya mencionadas los hechos que pueden llevar a la aparición de fenómenos autoinmunes en esta patología tiroidea son de carácter anatómico, la rotura de los folículos tiroideos por destrucción en el cáncer, hiperemia, necrosis celular, aumento de TSH etc.

Sólo un aspecto referente a un estudio realizado por nosotros pone algunos interrogantes en este concepto y se refiere al hallazgo de títulos y porcentajes de pruebas autoinmunidad muy altos en una población residente en una zona de endemia bociosa con carencia de iodo (Tabla 7).

Ya Milku publicó dos hechos que son de interés: la inmunización de animales que previamente habían estado sometidos a una dieta pobre en iodo daba un cuadro histológico similar al de la tiroiditis de Hashimoto con, infiltración, citolisis, aparición de células plasmáticas etc en mayor grado que cuando los animales no estaban sometidos a esta dieta pobre en I. La inyección de 100 uI de TSH agravaba estas lesiones.

DISCUSION DEL TEMA

PISAREV: Es muy interesante su última figura donde existe una correlación entre el aumento de captación y altos títulos de anticuerpos circulantes. Sería de interés saber si Vds. valoraron LATS en esos pacientes.

SOTO: Cuando uno comienza con el estudio de una zona endémica le pasan dos cosas: o tiene ganas de terminarlo pronto o surgen una serie de problemáticas tan enormemente grandes que, por suerte, serían motivo para unos 120 años de trabajo, que me gustaría vivirlos. Esa fue una de las preguntas que nos hicimos y que coincidió con el regreso del Dr. Carneiro y lamentablemente esto se hizo en 1964, no podíamos dosar LATS, pero prometo hacerlo en el próximo estudio de endemia.

ENRIORI: Solamente para una aclaración. En el primer trabajo que hicimos con el Dr. Fromm, en el año 1950, no utilizamos fraccionamiento electroforético, sino, salino con sulfato de sodio.

Y una pregunta: Ha hecho, Dr. Soto, ó sabe que se haya hecho electroforesis en poliacrilamida para ver si hay en la enfermedad de Hashimoto alguna banda característica?

SOTO: Yo pido perdón a los autores por la incorrección. Evidentemente uno a veces, aplica un nombre genérico a las cosas y termina siendo mal usado. Nosotros no hemos hecho estudios en gel de acrilamida.

COMPARACION DE PARAMETROS DE FUNCION TIROIDEA ENTRE BUENOS AIRES Y MAR DEL PLATA*

J. M. Estévez Poggi

Es evidente que el contenido en yodo del agua de consumo de la ciudad de Buenos Aires, se encuentra dentro de los rangos correspondientes a los de las zonas de endemia bociosa, con un promedio de 1,8 microgramos por litro; por el contrario la concentración del yodo del agua de consumo de Mar del Plata es de 90 microgramos por litro. Además hay que considerar el coeficiente $\frac{Na + K}{Ca + Mg}$ que en el caso de la Capital Federal es

de 0,7 y de 6,69 en Mar del Plata, se ha observado que siempre que esta relación es menor de 1 el contenido de yodo en el agua es menor de 5 microgramos por litro. Salas S. y Amato, F. D. han tratado de explicar en parte la falta de endemia bociosa en la Capital Federal, al dosar el contenido de yodo en la leche de consumo de la ciudad de Buenos Aires, encontrando un promedio de 54 microgramos por litro, así como 23 microgramos por kilogramos de mastuerzo seco.

Soto y col. en distintas oportunidades han comunicado la presencia de pacientes con bocio difuso simple; residentes de mucho tiempo en Buenos Aires; que no tienen como antecedentes la ingesta de bociógenos conocidos; con captaciones de I^{131} elevadas; similares a las descritas por Stanbury y col. en Mendoza, en pacientes con bocio endémico; y con cifras bajas de yoduria con un promedio de 50 microgramos en las 24 horas. Esto hizo considerar de interés, calcular los valores de khi cuadrado de la proporción de bocios difusos y nodulares no tóxicos en Mar del Plata, en relación a los grupos similares de las comunicaciones de Buenos Aires.

La comparación con los datos de Soto y col. da un valor de khi cuadrado para un grado de libertad de 22,9 y en lo referente a Houssay, A. B. y col. de 48,25. Es decir que la diferencia es altamente significativa $p < (0,001)$ y que existe un contraste marcado entre la proporción de bocios difusos y nodulares de Mar del Plata (4 bocios puberales sobre un total de 44 bocios no tóxicos); y Buenos Aires (57 bocios difusos, con exclusión de puberales, sobre un total de 133 bocios no tóxicos para la serie de Soto; 173 bocios difusos, no aclara si excluye o no los bocios puberales, para un total de 272 bocios no tóxicos en la casuística de Houssay, A. B.

* Trabajo realizado en el consultorio de Endocrinología del Hospital Mar del Plata.

Es de hacer notar que el Servicio de Radioisótopos de Mar del Plata concentra la mayoría de la patología tiroidea de la ciudad, por ser el único; a su vez los servicios en los cuales fueron realizadas las comunicaciones de Buenos Aires, afluyen un gran caudal de pacientes portadores de tiroideopatías y en las mismas sólo se consideraron los valores correspondientes a residentes de la Capital Federal.

Diferencias similares se observan con los valores publicados por Oñativia, A., para la ciudad de Salta y por Perinetti, H. para la ciudad de Mendoza.

Bishopric, G. A. y col. encuentran en pacientes eutiroideos que siguen una dieta de arroz (dieta de Kempner) durante largo tiempo; una frecuencia alta de valores elevados de captación de I^{131} . Consideran que esto es debido al bajo contenido de yodo de la misma, y se hace evidente recién después del tercer mes de dieta. No encontraron por otra parte bocio asociado a este fenómeno. Esto concuerda con lo descripto por Roche, M. en la región del Alto Ventuari, territorio del Amazonas, Venezuela; lugar en el que cabe esperar una carencia de yodo, en la cual el promedio de captación entre indios sin bocio de esta zona es de 70,8%, similar al promedio de 74% observado por el mismo autor en Bailadores, (región con una incidencia alta de bocio endémico). Estos resultados y los de Bishopric, G. A. hacen presumir que una captación de I^{131} elevada significaría una carencia de yodo, y que ésta podría existir sin dar origen necesariamente a un bocio.

Los resultados del análisis estadístico de los valores de Mar del Plata comparados con los de la Capital Federal, están de acuerdo con lo expuesto anteriormente. Los valores de z correspondientes a la captación de I^{131} , al yodo proteico radiactivo y a la relación de conversión ya sea de los eutiroideos, o del grupo de pacientes con bocio nodular no tóxico, son muy significativas ($p < 0,001$).

No ocurre lo mismo con la captación I^{131} a las 24 y 48 hs. de los hipertiroideos, en los cuales no hay diferencias significativas, así como en la relación de conversión. En la captación a las 3 hs. del mismo grupo, se encuentra un valor de z de 2,60, que sería significativo a un nivel de $p < 0,01$ (como el resultado obtenido). Pero en la comunicación del yodo proteico radiactivo la diferencia es estadísticamente significativa a un nivel de $p < 0,001$. Se puede esto explicar si se tiene en cuenta que un paciente como el hipertiroideo con un "turn over" del yodo aumentado, al tener un menor aporte de yodo se vería obligado a secretar una hormona con una mayor actividad específica.

McClendon, J. F. (citado por Brush) y Brush, B. E.; Perinetti, H., Saxen, E. A., Rundle, F. F., Campbell, J. M. y (todos ellos citados por Clements, F. W.) y Clements, F. W. insisten en una mayor

T A B L A I
E U T I R O I D E O S

D E T E R M I N A C I O N	No. PACIENTES	T. M.	D. S.	E. S.	VAL. MEDIOS	VAL. EXTREMOS
Captación I ¹³¹ a las 3 hs.	107	11,7 o/o	4,47	0,43	7 o/o - 17 o/o	5 o/o - 24 o/o
Captación I ¹³¹ a las 24 hs.	107	31,2 o/o	9,32	0,90	40 o/o - 21 o/o	12 o/o - 64 o/o
Captación I ¹³¹ a las 48 hs.	106	31,2 o/o	9,32	0,90	40 o/o - 21 o/o	12 o/o - 55 o/o
P. B. I ¹³¹	103	0,04 o/o l. pl.	0,03	0,003	0,02 o/o - 0,08 o/o l. pl.	0,01 - 0,17 o/o l. pl.
Relación de conversión	102	17,9 o/o	14,8	1,48	3 o/o - 30 o/o	2 o/a - 66 o/o

TABLA II
H I P E R T I R O I D E O S

DETERMINACION	No. PACIENTES	T. M.	D. S.	E. S.	VAL. MEDIOS	VAL. EXTREMOS
Captación I ¹³¹ a las 3 hs.	36	54,6 o/o	20,7	3,45	25 o/o - 75 o/o	11 o/o - 97 o/o
Captación I ¹³¹ a las 24 hs.	40	69,7 o/o	15,4	2,44	54 o/o - 85 o/o	43 o/o - 94 o/o
Captación I ¹³¹ a las 48 hs.	37	65,2 o/o	33,16	5,48	45 o/o - 85 o/o	43 o/o - 94 o/o
P. B. I ¹³¹	28	0,37 o/o L. pl.	0,27	0,05	—	0,11 o/o - 1,9 o/o L. pl.
Relación de conversión	26	85 o/o	22,7	4,4	—	53 o/o - 99 o/o

TABLA III
BOCIO NODULAR NO TOXICO

DETERMINACION	No. PACIENTES	T. M.	D. S.	E. S.	VAL. MEDIOS	VAL. EXTREMOS
Captación I ¹³¹ a las 3 hs.	36	14,5 o/o	3,9	0,65	10 - 20 o/o	5 - 36 o/o
Captación I ¹³¹ a las 24 hs.	40	33,9 o/o	10,7	1,68	23 - 45 o/o	18 - 67 o/o
Captación I ¹³¹ a las 48 hs.	40	34,6 o/o	7,8	1,4	26 - 43 o/o	18 - 58 o/o
P. B. I ¹³¹	39	0,06 o/o l. pl.	0,06	0,009	0,02 - 0,10 o/o l. pl.	0,01 - 0,30 o/o l. pl.
Relación de conversión	39	21,4 o/o	16,4	2,6	5 - 38 o/o	4 - 58 o/o

T A B L A I V
E U T I R O I D E O S
VALORES DE LA CAPITAL FEDERAL

DETERMINACION	No. PACIENTES	T. M.	D. S.	E. S.	VAL. MEDIOS	VAL. EXTREMOS
Captación I ¹³¹ a las 3 hs.	48	24,9 o/o	9	1,31	15 - 33 o/o	1 - 60 o/o
Captación I ¹³¹ a las 24 hs.	48	44,6 o/o	10,3	1,49	34 - 55 o/o	10 - 70 o/o
Captación I ¹³¹ a las 48 hs.	48	45,1 o/o	10,5	1,51	34 - 55 o/o	10 - 70 o/o
P. B. I ¹³¹ a las 24 hs.	133	0,06 o/o L pl.	0,03	0,003	0,03 - 0,10 o/o L pl.	0,01 - 0,17 o/o L pl.
Relación de conversión	133	26 o/o	15,1	1,3	10 - 45 o/o	1 - 81 o/o

T A B L A V
H I P E R T I R O I D E O S
VALORES DE LA CAPITAL FEDERAL

DETERMINACION	No. PACIENTES	T. M.	D. S.	E. S.	VAL. MEDIOS	VAL. EXTREMOS
Captación a las 3 hs.	68	64,36 o/o	13,70	1,62	50 - 78 o/o	25 - 98 o/o
Captación a las 24 hs.	68	71,28 o/o	12,54	1,53	58 - 83 o/o	30 - 90 o/o
Captación a las 48 hs.	68	65,80 o/o	11,51	1,40	59 - 77 o/o	15 - 95 o/o
P. B. I ¹³¹	115	0,94 o/o L. pl.	0,66 o/o	0,06 o/o	0,20 - 2,0 o/o L. pl.	0,22 - 3,82 o/o L. pl.
Relación de conversión	115	86 o/o	10,9	1	70 - 99 o/o	38 - 100 o/o

T A B L A V I

BOCIO NODULAR NO TOXICO

VALORES DE LA CAPITAL FEDERAL

DETERMINACION	No. PACIENTES	T. M.	D. S.	E. S.	VAL. MEDIOS	VAL. EXTREMOS
Captación a las 3 hs.	76	29,16 o/o	11,82	1,39	17 - 40 o/o	1 - 70 o/o
Captación a las 24 hs.	76	48,63 o/o	15,04	1,72	33 - 63 o/o	10 - 90 o/o
Captación a las 48 hs.	76	49,88 o/o	13,76	1,56	36 - 63 o/o	10 - 90 o/o
P. B. I ³¹	89	0,12 o/o L pL	0,15	0,01	—	—
Relación de conversión	88	38 o/o	23,2	2,4	—	—

incidencia de hipertiroidismo (no sólo de bocio difuso y nodular no tóxico) en las zonas de endemia bociosa. Además McClure, R. D. (citado por Brush) y Lowenstein, F. W. describen la disminución de la morbilidad tiroidea (inclusive hipertiroidismo) en las regiones en las cuales se hace la profilaxis con sal yodada.

Por todo lo expuesto se cree justificado pensar en un insuficiente aporte de yodo en la población de Buenos Aires, que se refleja: 1) En valores más en los parámetros del ciclo del yodo con respecto a los de la población de Mar del Plata y 2) en posiblemente una mayor incidencia de bocios difusos.

Si este posible déficit de yodo tiene o no influencia en una mayor incidencia de patología tiroidea sólo será posible verificarlo a través de estudios adecuados realizados en una y otra ciudad y en forma conjunta.

R E S U M E N

Se determinaron los valores normales de captación de I^{131} a las 3, 24 y 48 hs. de la población de Mar del Plata, así como el yodo proteico radiactivo (PBI 131) y la relación de conversión. El correspondiente análisis estadístico entre los distintos grupos (eutiroideos, bocios nodulares no tóxicos); indicó la utilidad y las limitaciones de cada una de las técnicas, para el diagnóstico de hipo o hiperfunción tiroidea.

La comparación de iguales determinaciones en grupos similares de pacientes de la Capital Federal, indica la existencia de diferencias significativas, con respecto a Mar del Plata.

Se pone en evidencia la mayor incidencia de bocios difusos en las series de pacientes correspondientes a Buenos Aires, comparable a las proporciones encontradas en Mendoza, en relación a la muestra perteneciente a Mar del Plata.

Se confirman los hallazgos de Bishopric, G. A. y col. y de Roche, M. en lo referente a que un promedio de captación de I^{131} elevado, aún en ausencia de bocio, hallado al estudiar una población puede significar un insuficiente aporte de yodo.

En base a todo lo expuesto se supone un insuficiente aporte de yodo en la población de Buenos Aires, que explicaría las diferencias encontradas; cuya importancia desde el punto de vista de la profilaxis de las tiroideopatías, sólo se hará evidente con la realización de estudios adecuados en la Capital Federal y en una ciudad del interior tomada como testigo, en la cual no se observe carencia de iodo.

EL NODULO TIROIDEO

Dres. Jorge Marcelo Martín; Federico R. Pilheu y Heraldo Gagliardi

El estudio del nódulo tiroideo único o múltiple ha sido motivo de numerosos trabajos por parte de patólogos, internistas y cirujanos. El interés ha radicado siempre en la determinación clínica de la naturaleza del nódulo, en el estudio de su fisiopatología y en la conducta terapéutica adecuada en cada caso.

En el caso del bocio multinodular son muchas las comunicaciones referentes a la conveniencia del tratamiento médico y/o quirúrgico. En cuanto al nódulo tiroideo solitario surge siempre la duda de si se trata de una tumoración benigna o maligna. Los estudios con radioyodo han contribuido considerablemente a dilucidar muchos misterios de esta común afección.

Material y Método

Se estudiaron 114 enfermos portadores de bocio nodular. El estudio anatomopatológico efectuado a 110 casos demostró que 93 eran benignos y 17 carcinomas. Desde el punto de vista funcional, 75 eran eutiroideos y 39 hipertiroideos.

Aparte del prolijo examen clínico y exámenes complementarios de rutina -laboratorio químico y radiológico-, se efectuó captación de yodo radiactivo- I^{131} - en dosis que nunca superaron los 20 microcuries, con determinaciones a las 3, 24 y 48 horas con un equipo Tracerlab con cabezal de centelleo provisto de un cristal de yoduro de sodio activado con talio de 2" y un escalímetro automático. También se practicó a los pacientes sendos centellogramas empleando un explorador automático de centelleo con inscripción gráfica Tracerlab, provisto de un cabezal de centelleo con un cristal colimado de yoduro de sodio activado con talio de 2". Para esta última investigación se suministró a los pacientes una dosis de I^{131} de 70 microcuries veinticuatro horas antes del trazado. El paciente fue colocado en decúbito dorsal con el cuello en hiper extensión a 40 centímetros del cabezal.

Los pacientes no eran portadores de otra afección concomitante en el momento del estudio, ni estaban recibiendo tratamiento alguno.

Resultados

Antes de entrar a considerar en detalle las comprobaciones realizadas, creemos de interés consignar el hecho que con frecuencia los hallazgos semiológicos en cuanto a uni o multinodularidad no se ven corroborados por la observación directa de la glándula, sea en el acto quirúrgico o en el estudio anatomopatológico.

Tabla N° 1

Semiológica y patológicamente uninodulares.	48 casos
Semiológicamente uninodulares, patológicamente multinodulares	22 "
Semiológica y patológicamente multinodulares	19 "
Semiológicamente difusos, patológicamente multinodulares . . .	4 "

De lo consignado en la Tabla 1 se deduce que entre 70 enfermos con nódulo tiroideo único semiológicamente considerados, sólo 48 eran realmente uninodulares y los 22 restantes multinodulares, es decir que registramos un error de 31,4%. Se concluye de esta observación que la uni o multinodularidad no puede basarse solamente en observaciones clínicas.

BOCIO NODULAR EUTIROIDEO: Se estudiaron 58. En las Tablas 2, 3 y 4 se exponen la edad, sexo y localización de los nódulos.

<u>Tabla N° 2</u>	<u>Tabla N° 3</u>	<u>Tabla N° 4</u>
Edad	Sexo	Localización
- de 20 años: 2 enf.	Masc.: 6 enf.	Derecho. 24 enf.
21 a 30 " : 15 "	Fem. : 52 "	Izquierdo 15 "
31 a 40 " : 10 "	Relac. 8/1	Cervicoto- rástico. 4 "
41 a 50 " : 15 "		Bilateral 6 "
51 a 60 " : 13 "		Istmico 7 "
61 a 70 " : 3 "		Derecho e istmo 2 "

El paciente más joven tenía 13 años y el más anciano 65 años. En 26 enfermos logramos indagar su procedencia o residencia habitual: 14 de ellos habían nacido y/o vivido en regiones donde el bocio es endémico: Mendoza, Salta, Misiones, provincias montañosas de España e Italia.

El tiempo que los pacientes manifestaron tener tumores en la glándula tiroidea está referido en la Tabla 5. Es de hacer notar que 18 pacientes -33%- presentaron el

Tabla N° 5

Tiempo de evolución

- de un año.	19 enf.
1 a 3 años	15 "
3 a 5 años	6 "
+ de 5 años	18 "

nódulo por lapsos superiores a los 5 años. Uno de ellos con un nódulo cervicotorácico lo tenía desde hacía 41 años; provenía de Lugo (España) y la madre y dos hermanos también presentaban bocio. Otra paciente oriunda de Trieste, llevaba un nódulo tiroideo desde hacía 50 años.

Cuatro enfermos habían sido ya operados de su glándula tiroidea. Uno de ellos en dos oportunidades. Una tenía 46 años de edad y había sido intervenida cuando tenía 14 y 39 años respectivamente, aparentemente con cuadros de hipertiroidismo. Cuando fue intervenida por nosotros tenía dos nódulos, uno en el vértice del lóbulo piramidal y otro en el polo inferior del lóbulo derecho.

El tamaño de los nódulos fue muy variable. En la Tabla 6 mostramos las dimensiones aproximadas de nuestros casos, excluidos los cervicotorácicos y algunos multinodulares. El de mayor tamaño medía 15 x 12 cm. Es de hacer notar que casi todos los de menos de 2 cm de diámetro se localizaban en el istmo.

Tabla N° 6

Tamaño

2 x 2 cm ó menos.	8 enf.
4 x 4 cm	11 "
+ de 4 cm	23 "

De los 58 enfermos de este grupo, 47 no manifestaron sintomatología alguna relacionada con el nódulo tiroideo. Cuatro pacientes manifestaron leves grados de nerviosismo, palpitaciones e insomnio, pero por ser normales los datos de laboratorio, no consideramos pertinente incluirlos

en el grupo de hipertiroideos. Otro enfermo presentó parálisis recurrente homolateral, no pudiéndose descubrir su causa, aún luego de la exéresis del nódulo que resultó ser un adenoma coloideo. Dos enfermos portadores de nódulos cervicotorácicos, acusaron sintomatología atribuible a los mismos; uno de ellos un síndrome mediastinal y el otro disnea, tos y disfonía -sin parálisis de cuerda vocal-.

A todos los enfermos con bocio nodular le efectuamos entre otras cosas radiografías de torax y de cuello, y a todos los pacientes de más de 50 años de edad, un electrocardiograma. Los estudios con I^{131} mostraron la normalidad de la función tiroidea.

BOCIO NODULAR HIPERTIROIDEO: Se estudiaron 39 pacientes hipertiroideos con bocio nodular. En las tablas siguientes se consignan los datos relativos a edad, sexo y localización.

<u>Tabla Nº 7</u> Edad	<u>Tabla Nº 8</u> Sexo	<u>Tabla Nº 9</u> Localización
- de 20 años : 1 enf.	Fem. : 33 enf.	Derecho. . . . 12 enf.
21 a 30 " : 7 "	Masc. : 6 "	Izquierdo . . . 6 "
31 a 40 " : 11 "		Bilateral . . . 17 "
41 a 50 " : 8 "	Relac. 5.5/1	Istmico. . . . 2 "
51 a 60 " : 10 "		Derecho e istmo 1 "
61 a 70 " : 2 "		Izquierdo e istmo. 1 "

El enfermo más joven tenía 17 años de edad y el mayor 64.

En 27 enfermos se indagó su procedencia. Diecisiete de ellos venían de zonas donde existe bocio endémico.

Cuatro pacientes habían sido previamente operados de su glándula tiroidea; uno de ellos veinte años atrás, reapareciendo un nódulo diez años después y la sintomatología de hipertiroidismo hace un año. En otro paciente se había efectuado una tiroidectomía hacía 12 años y los síntomas reaparecieron 7 años después. En los dos restantes la recidiva del hipertiroidismo databa de seis meses, habiéndose operado por primera vez 5 años atrás en ambos casos.

En la Tabla 10 mostramos el tiempo de evolución de la enfermedad.

Tabla Nº 10

<u>Tiempo de evolución</u>	
- de un año	4 enf.
1 a 3 años	14 "
3 a 5 "	12 "
+ de 5 "	19 "

Es notable el número de enfermos tan elevado con prolongadas evoluciones, algunos de ellos con 20, 30 y 40 años de sintomatología.

También en este grupo de pacientes, los errores semiológicos de la uni o multinodularidad. De un total de veintiseis enfermos a quienes clínicamente se les diagnosticó un nódulo único, ocho resultaron ser multinodulares (30%), porcentaje elevado y similar al observado en los nódulos eutiroides.

Tabla Nº 11

Bocios nodulares hipertiroideos

Clínica y anatomopatológicamente uninodulares.	18 enf.
Clínicamente uninodulares y anatomopatológicamente multinodulares.	8 "
Clínica y anatomopatológicamente multinodulares	9 "
Clínicamente difusos y anatomopatológicamente multinodulares.	4 "

De los estudios realizados que confirmaron la naturaleza hipertiroidea de la glándula, el centellograma ofreció datos de mucho valor que permitieron clasificar estos pacientes en dos grupos, que como veremos, constituye un importante aporte al considerar la conducta terapéutica.

- a) Hipertiroideos con nódulos caliente y el resto de la glándula normofuncionante o hiperfuncionante.
- b) Hipertiroidismo con nódulo caliente y el resto de la glándula con captación nula o muy escasa.

CANCER TIROIDEO. Nuestra experiencia se refiere a 17 enfermos con bocios nodulares que anatomopatológicamente resultaron ser carcinomas tiroideos.

En las tablas 11', 12 y 13 se consignan los datos relativos a edad, sexo y localización.

<u>Tabla N° 11'</u> Edad	<u>Tabla N° 12</u> Sexo	<u>Tabla N° 13</u> Localización
21 a 30 años. 1 enf.	Fem. 14 enf.	Lob. Der. . . 11 enf.
31 a 40 " 2 "	Masc. 3 "	Lob. Izq. . . 4 "
41 a 50 " 6 "		Bilateral . . 2 "
51 a 60 " 3 "		
61 a 70 " 3 "		
+ de 70 " 2 "		

Todos los pacientes presentaban un nódulo tiroideo solitario. Por la Tabla 14 puede observarse que sobre los 17 casos, solamente uno fue intervenido con diagnóstico positivo de cáncer.

Tabla N° 14

Correlación Clínico Patológica

Nódulo tiroideo solitario, asintomático.	14 enf.
Nódulo tiroideo solitario asintomático, sospechoso de Ca.	2 "
Nódulo tiroideo solitario con diagnóstico clínico de Ca	1 enf.

Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, practicando en seis de ellos biopsia intraoperatoria, con los siguientes resultados: En dos casos el diagnóstico fue adenocarcinoma; en otros dos casos el informe era dudoso para cáncer y en los dos restantes fue falso negativo. El posterior exámen por inclusión estableció la naturaleza cancerosa en todos los casos. De ellos, 7 fueron adenocarcinomas papilíferos, 6 adenocarcinomas foliculares, 1 adenoma angioinvasos, 1 tumor a células de Hürtle, un carcinoma anaplásico, un caso en el que en la misma pieza operatoria se presentó un carcinoma papilífero, folicular y anaplásico simultáneamente.

Tratamiento del nódulo tiroideo solitario

El nódulo tiroideo solitario no posee una unidad etiológica ni anatomopatológica, pues se trata de una expresión semiológica y no de una enfermedad. Por este motivo tampoco tiene un tratamiento único.

La carencia hasta la fecha, de un procedimiento rigurosamente objetivo que nos indique las características anatomopatológicas de la lesión, hace que la elección del tratamiento sea a menudo difícil.

El principal problema que se plantea ante el tratamiento es determinar cual es la incidencia de malignidad en el nódulo tiroideo. Las estadísticas de importantes centros, que incluyen elevado número de casos, registran resultados muy diferentes. Esta diversidad obedece fundamentalmente a la disparidad de criterios empleados.

Básicamente existen dos posibilidades de evaluación:

- a) Operar sistemáticamente todos los nódulos tiroideos solitarios y determinar el porcentaje de malignidad.
- b) Operar sólo aquellos nódulos en que exista sospecha de malignidad.

Es fácil advertir, que por pobre que resulte nuestro criterio selectivo, en el caso (b) obtendremos un porcentaje de malignidad más elevado que en (a); y esto sólo está condicionado por la pauta con que se realizó la estadística y no por la afección en sí.

Argumentos en favor de la extirpación rutinaria de todo nódulo tiroideo solitario no tóxico:

- 1) Importantes estadísticas muestran que 4 a 7 % de los nódulos tiroideos solitarios operados son malignos (Sokal, 1959).

Adviértase que para valorar esta cifra es necesario conocer el criterio con que se indicó la operación, de acuerdo a lo antes señalado.

- 2) Es imposible la diferenciación preoperatoria entre nódulo tiroideo solitario no tóxico benigno y maligno.

De acuerdo a los conocimientos actuales, sólo podemos considerar dos grupos de nódulos tiroideos solitarios no tóxicos:

- a) sospechosos de Ca
- b) no sospechosos de Ca

basándonos exclusivamente en las características palpatorias y en el examen funcional de la lesión.

Operando sistemáticamente enfermos de ambos grupos, se observó que aún en el grupo (b), el cáncer aparecía en el 3 a 7 % de los casos (Sokal, 1959). Nuestras observaciones señalan el mismo porcentaje.

Si agregamos que el grupo (b) es numéricamente mayor, llegaremos a la interesante conclusión que el grupo "no sospechoso" incluye la mayoría de los cánceres tiroideos.

No olvidemos que los signos fehacientes de malignidad -consistencia leñosa, fijación, metástasis, etc- aparecen en un período en que el enfermo es ya inoperable.

- 3) Si bien el nódulo puede ser benigno en el momento del exámen, es factible su posterior transformación maligna. Por lo tanto será indispensable su extirpación como profiláctica del cáncer tiroideo. La morbilidad y mortalidad post-operatoria del nódulo tiroideo solitario no tóxico, son insignificantes.

Argumentos contra la extirpación rutinaria de todo nódulo tiroideo solitario no tóxico:

Una conducta intervencionista como la antes propuesta ha sido seriamente objetada en base a los siguientes criterios:

- 1) La estadística de los centros quirúrgicos se originan en núcleos selectos de enfermos y no son representativas de la población general.
- 2) El nódulo tiroideo solitario no tóxico es relativamente frecuente, mientras que el cáncer tiroideo es raro. Si a esto agregamos que no todos los cánceres tiroideos se manifiestan semiológicamente como nódulos tiroideos solitarios, deduciremos que sólo un pequeño porcentaje de estos serán malignos.

A este respecto disponemos de las siguientes estadísticas:

- a) exámenes catastrales de salud practicados en pobladores de zonas no bociosas, indican que el 4% de los mismos presentan nódulo tiroideo solitario no tóxico (Vandor y col., 1954).
- b) el exámen necrópsico de la tiroides en habitantes de zona bociosa endémica, muestra una incidencia de nódulo tiroideo solitario en 57% de los casos (Rice, 1932).

Basándonos en los datos citados, podemos inferir que la incidencia de nódulos tiroideos solitarios no tóxicos, es significativa. Por otra parte, Mustacchi y Cuttler (1956) establecieron que la incidencia anual de cáncer tiroideo diagnosticado, es de 25/millón de población en EE. UU. . En consecuencia, y aunque los datos disponibles no son comparables, podemos deducir que sólo una mínima proporción de nódulos tiroideos solitarios no tóxicos serán malignos.

- 3) El nódulo tiroideo solitario no tóxico maligno puede ser diferenciado clínicamente del benigno con un aceptable margen de seguridad.

En tal sentido abona la opinión de Crile y Dempsey (1949) y Sokal (1957). . . "los enfermos primariamente seleccionados -por métodos clínicos- para la cirugía, demostraron alta incidencia de malignidad, mientras que en los inicialmente seleccionados para tratamiento médico y que luego fueron operados para valorar la estadística anterior, la incidencia fue mínima (Greer y Astwood, 1953). Esto significa que la experiencia del examinador, sumada a los criterios clínicos de malignidad o benignidad que luego explicaremos, ofrecen una satisfactoria seguridad en lo que a selección post-operatoria se refiere.

- 4) El nódulo tiroideo solitario no tóxico, raramente sufre transformación maligna. Por lo tanto la tiroidectomía profiláctica no estaría indicada.

Además, una hemitiroidectomía no previene el desarrollo de un cáncer en el tejido restante. Huder, P. -citado por Sokal, 1959-, encontró 17% de hemitiroidectomías previas por bocio nodular benigno en un grupo de pacientes operados por cáncer tiroideo.

- 5) Una moderada dilación en la intervención quirúrgica no perjudica apreciablemente al enfermo con nódulo tiroideo solitario no tóxico sospechosos de cáncer.

A este criterio lo consideramos criticable. Ante la sospecha de un cáncer, debe procederse de inmediato.

Hipertiroidismo y malignidad

El concepto sostenido por algunos autores de que los nódulos con actividad secretora, más aún los hiperactivos difícilmente son malignos, ha sido abandonado.

Todo lo expuesto hasta aquí, demuestra la gran controversia existente para determinar la conducta a seguir frente al paciente con nódulo tiroideo solitario. De lo dicho y de la experiencia acumulada, creemos poder extraer algunas conclusiones importantes:

A. - El nódulo tiroideo solitario no tóxico, es una afección frecuente, pues el 10% la padecen en algún momento de su vida (Sokal, 1959).

El cáncer tiroideo es una enfermedad poco frecuente, ya que la incidencia es del 0.15% de los pacientes según Mostacchi y col. (1956). Como no todo cáncer tiroideo se origina en un nódulo tiroideo solitario, estas estadísticas demuestran que el riesgo de malignidad para un paciente con nódulo tiroideo solitario durante toda su vida, es apenas de 1%.

B. - Creemos que el estado actual de los conocimientos, permite una selección adecuada para clasificarlos en dos grupos: los necesariamente quirúrgicos, y los no necesariamente quirúrgicos. Al decir "no necesariamente quirúrgicos" queremos significar que llegado el caso, la atención quirúrgica sería sólo temporaria.

Nódulos necesariamente quirúrgicos:

- a) Todo nódulo de consistencia dura o leñosa.
- b) Cuando existen signos de compresión sobre los órganos vecinos, en especial la traquea, no importa cuales sean las características palpatóricas del nódulo.
- c) Cuando existen razones estéticas derivadas del tamaño de la tumoración.

Aunque no hacemos hincapié en la actividad funcional, la experiencia acumulada revela una elevada incidencia de malignidad en los nódulos fríos; 17% según Perlmutter y Slater.

Nódulos no necesariamente quirúrgicos;

Cuando las características señaladas para el grupo anterior no existen, los pacientes pueden ser controlados periódicamente, pudiéndose ensayar un tratamiento médico. La evolución del nódulo establecerá la conducta definitiva, pudiéndose llegar al caso de tener que intervenir quirúrgicamente al nódulo que no responde al tratamiento médico.

B I B L I O G R A F I A

ASTWOOD, E. B. ; CASSIDY, C. E. and AURBACH, C. D. Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid hormone. J. A. M. A. 174: 459-1960.

ATRIA, A.. Los Bocios Ed. Universidad de Chile. Santiago 1956.

COLE, W. H. ; SLAUGHTER, D. P., ROSSITER, L. J. Potential dangers of montoxic nodular goiter. J. A. M. A. 127: 883, 1945.

COPE, O. The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid. Surg. Gynec. Obst. 84: 415, 1947.

CRILE, G. Jr., DEMPSEY, W. S. Indications for removal of nontoxic nodular goiters. J. A. M. A. 139: 1947, 1949.

DOBYNE, B., LENNON, B. A study of the histopathology and physiologic function of thyroid tumors using I^{131} and autoradiography, J. Clin. End. 8: 732, 1948

EINHORN, J.; LARSON, L. C. Studies of the effect of thyrotrophin on human thyroid function. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 19: 26, 1959.

GREEN, R. Discrete nodules of the thyroid gland, with special reference to carcinoma. Ann. Royal Coll. Surgeons. 21: 73, 1957.

LAHLEY, F. H. HARE, H. P. Malignancy in adenomas of the thyroid. J. A. M. A. 145: 689: 1951.

MARTIN, J. M. El centellograma con yodo radiactivo en patologia tiroidea. Prensa Méd. Argent. 47: 57, 1960.

MUSTACCHI, P. & CUTTIER, S. J. Some observations of the incidence of thyroid cancer in United States. New Eng. J. Med. 255: 889, 1956.

PERLMUTTER, M. & SLATER, S. L. Therapeutic implications of the avidity of solitary nodules for I^{131} , J. Clin, Endocrinol & Metab. 15: 835, 1955.

PERLMUTTER, M. & SLATER, S. L. Which nodular goiter should be removed? Physiologic plan for diagnosis and treatment of nodular goiter. New Engl. J. Med. 255: 65, 1956.

PILHEU, F. R., MARTIN, J. M. El centellograma en el diagnóstico de las tiroideopatías. Bol. Trab. Soc. Cir. B. Aires. 47: 120, 1963.

RICE, C. O. Incidence of nodules in thyroid. Arch. Surg. 24: 505, 1932.

SHEELINE, C. & MacCORMAK, E. Solitary hyperfunctioning thyroid nodule. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 10: 1401, 1960.

SOKAL, J. E. Long term follow-up of nontoxic nodular goiter: effect of clinical selection on observed incidence of malignancy. J. A. M. A. Arch. Int. Med. 99: 60, 1957.

SOKAL, J. E. The problem of malignancy in nodular goiter. Recapitulation and a challenge J. A. M. A. 170: 405, 1959.

TAYLOR, S. The evolution of nodular goiter. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13: 1232, 1953.

VANDER, J. B., GASTON, B. A. & DOWEER, B. N. Significance of solitary nontoxic thyroid nodules. New England J. Med. 251: 970, 1954.

LEGISLACION DEL BOCIO ENDEMICO

Arturo Oñativia

Se sabe perfectamente que la endemia bociosa tiene una profilaxis efectiva ya demostrada por una larga experiencia en distintos paises del mundo, pero desgraciadamente también el polo opuesto de esta experiencia es bastante demostrativo. A pesar de contarse con un medio de profilaxis fácil de realizar y económico en la mayoría de los paises este problema no ha sido resuelto en una forma definitiva. Este problema es el que plantea el país, y yo creo que fundamentalmente esto se debe a una falta de conciencia sanitaria respecto de la profilaxis de la endemia en las autoridades y también en los médicos que trabajan en las zonas de endemia. Es por eso que en 1965, junto con la Oficina Sanitaria Panamericana, se realizó en Salta una reunión que trató de reactualizar este problema en latinoamérica. El resultado de ésta fue que casi todos los paises tenían las mismas dificultades en cuanto a la solución definitiva de la profilaxis del bocio endémico con sal yodada.

Simultáneamente realizamos la Primer Reunión Nacional para considerar los problemas del país y surgieron una serie de iniciativas que han encontrado vía de cristalización en estos momentos. Indudablemente, si se mantenía el problema de que cada una de las provincias hiciera sus respectivas leyes de acuerdo a criterios propios que trajeran como consecuencia la aplicación de concentraciones de sal de distintos niveles, crearía uno de los inconvenientes para poder generalizar la profilaxis en todo el país, que era el problema que se le planteaba a la industria, que indudablemente sales de distinta concentración yodada podían entonces originar la introducción transgrediendo las normas dadas por cada una de las legislaciones provinciales.

Creo yo que puede considerarse el panorama del bocio endémico en todo el país, salvo algunas excepciones, en todas las provincias a lo largo de la cordillera de los Andes como con una idéntica endemia, y que pueden haber diferencias que en estos momentos se están estudiando.

Como lo acaba de mostrar el Dr. Staffieri, en el Litoral, que pueden haber algunas modificaciones que indudablemente aconsejan o no la modificación de las normas generales de la legislación dada para las otras zonas cordilleranas del país.

Una de las causas fundamentales por las cuales esta profilaxis no ha encontrado todavía en el país una generalización que contribuya a la resolución de este problema es la mención que acabo de hacer de una falta de conciencia sanitaria de las autoridades y de los médicos y, después, el problema de darle a nuestra industria, que está en condiciones de abastecer a todo el país de una sal yodada, las normas uniformes para una determinada y amplia zona del país. En aquella oportunidad, en la Reunión de 1965, de la compulsa realizada entre todas las provincias, solamente la provincia de Mendoza desde 1953 y con el éxito que todos conocemos en cuanto a la mejoría progresiva de la endemia, y la provincia de Salta que desde 1962 viene realizando también su profilaxis, ninguna otra provincia tenía en ejecución, algunas tenían leyes aprobadas que no estaban en práctica, una ejecución de profilaxis. La experiencia de mi provincia hasta este momento se realiza perfectamente, es decir, que cuando un organismo, como es nuestro Instituto, que es capaz de hacer todos los controles necesarios de la sal que se consume en la provincia, y se mantiene permanentemente una fiscalización de la misma legislación, los resultados son altamente positivos.

Prácticamente, en una reactualización hecha en lo que va del corriente año podemos ya tener la conciencia clara de que en nuestra provincia la profilaxis se realiza perfectamente bien con el consumo de sal yodada, quedando solamente algunos problemas que han surgido a raíz de una reciente encuesta alimentaria realizada en la ciudad y en un área rural de la provincia donde se vió que en núcleos aislados de población no se consume la sal yodada comercializada sino la que se da a los animales, que no es yodada.

No hemos reactualizado el estado de nuestra endemia en la población, que antes de la profilaxis con sal yodada era del 45% para la población general y en escolares de la capital era del 40%, que se elevaba en los escolares de la campaña, pero la encuesta alimentaria realizada hace pocos meses en la ciudad de Salta, ha demostrado ya una mejoría manifiesta en las cifras en cuanto a las de 1958 y 1961 demostrando una vez más la eficacia de este tipo de profilaxis.

Lamentablemente recién conozco la reglamentación nacional de profilaxis que ha surgido a raíz de estas reuniones y de estudios posteriores que se realizaron para reactualizar las encuestas en distintos lugares del país. Espero que con la práctica de la misma encuentre solución este problema de la endemia en nuestro país.

SEPARACION DE AMINOACIDOS YODADOS Y YODUROS EN SUERO
DE PACIENTES CON Y SIN BOCIO DE ZONAS CON Y SIN ENDEMIAS
BOCIOSA DE LA PROVINCIA DE SAN LUIS

Dr. Juan Petrino* y Prof. Alfonso D. Venerandi* Departamento
Provincial del Bocio - San Luis.

La Provincia de San Luis posee zonas de Bocio endémico (54 %) y zonas de escasa frecuencia (2,6 %), en ambas se estudió en suero de pacientes con y sin bocio la existencia de Tirosinas Yodadas y Tiroxinas marcadas endógenamente, además yoduros marcados, previa ingestión de yodo radioactivo (I^{131}).

Materiales y Métodos:

Se estudió plasma de pacientes con Bocio de la ciudad de San Luis (frecuencia de Bocio 2,6%), y de la misma ciudad, pero sin Bocio. Pacientes de la localidad de Villa Gral. Roca, Dpto. Belgrano, Provincia de San Luis, (frecuencia de Bocio 54,6%), se estudiaron portadores de Bocio y dos grupos de pacientes sin Bocio. (Cuadro 1).

Técnica:

A cada paciente se le suministró por vía oral 250 microcuries de yodo radioactivo (I^{131}), a las 48 hs. se le extrajo 15 cc de sangre con Heparina, se separó por centrifugación el plasma y 5 cc. se lo sometió a digestión con: 2 cc. de solución reguladora buffer, 5 mgrs., de urea; 0,3 mgrs. de tripsina y 3 gotas de agua amoniacal, en una estufa de 37 grados centígrados durante 24 hs., con un suave movimiento de balanceo. Luego se mide en un Contador de Centelleo con cristal de pozo de INa.

Preparación de la Columna de Resina:

Se utiliza resina Dowex 1 x 2 de 200 a 400 M, forma Cl⁻ estabilizada con acetato de sodio 0.2 molar durante 24 hs. se carga una columna de 1 cm de diámetro por 5 cm de altura, se hace pasar acetato de sodio concentrado hasta eliminar el Cl⁻ (se verifica la eliminación total

* Facultad de Ciencias - Universidad Nacional de Cuyo.

PROMEDIOS DE LOS VALORES PORCENTUALES DE LA ACTIVIDAD DE CADA FRACCION RESPECTO
DE LA ACTIVIDAD TOTAL DEL PLASMA

LOCALIDAD	Nº DE PAC.	ESTADO TIROIDEO	MIT %	DIT %	$T_3-T_4\%$	YODURO %
CIUDAD DE SAN LUIS	50	SIN BOCIO	0 (50)	0 (50)	70 ± 7 (31)	30 ± 9 (39)
CIUDAD DE SAN LUIS	25	BOCIO EUTIROIDEO	0 (25)	0 (25)	68.6 ± 7 (17)	30 ± 9 (22)
VILLA GRAL. ROCA	50	BOCIO EUTIROIDEO	12 ± 4 (32)	16 ± 3 (35)	62 ± 6 (34)	10 ± 3 (25)
VILLA GRAL. ROCA	16	SIN BOCIO	13 ± 4 (10)	$14,3 \pm 5$ (12)	$60,5 \pm 6$ (10)	$11,8 \pm 4$ (10)
VILLA GRAL. ROCA	9	SIN BOCIO	0 (9)	0 (9)	66 ± 9 (6)	34 ± 8 (6)

LOS NUMEROS QUE FIGURAN ENTRE PARENTESIS INDICAN EL NUMERO DE CASOS

Cuadro 1

de los cloruros con la reacción de precipitación con Nitrato de Plata que da una coloración blanca cuando existen cloruros; se elimina el exceso de acetato lavando la columna con agua desionizada, (se comprueba la eliminación del exceso de acetato con el cloruro férrico que da una coloración rojiza cuando existen iones acetatos). La resina en estas condiciones ha pasado de la forma Cl^- a la forma Acet^- y está en condiciones de ser usada.

Después de medida la radioactividad del plasma previamente digerido se pasa por la columna de resina y lo recolectado se vuelve a medir. A continuación se pasa por la columna de resina los distintos eluentes: Acido Acético 0.025 %, 1 %, 50 % y Acido Acético concentrado (todos estos eluentes contienen 0.02 mgrs/ml de metabisulfito de sodio para prevenir cualquier oxidación de yodo en la columna); cada eluente se pasa tantas veces en fracciones de 5 cc hasta no obtener radioactividad en el producto recolectado, y se miden estas fracciones en el Contador de Centelleo, con Cristal de Pozo de INa .

Para verificar qué sustancia ha extraído cada eluente se procede a la cromatografía en papel y en "Capa delgada con SiO_2 Gel".

Cromatografía:

Se evapora hasta sequedad en vacío y a una temperatura no mayor de 50°C el total de cada eluido; el residuo se diluye en unas gotas de solución; 1 ml propilenglicol acuoso al 50 %, 5 ml de dietanolamina al 2 % y 10 ml etanol acuoso al 50 % y se siembra el residuo de la evaporación de cada eluente con cada uno de los testigos: Monoiodotirosina, Diodotirosina, Triiodotironina, Tiroxina y Yoduro. Estos testigos deben ser de sustancias químicamente puras y se deben diluir en igual solución que las sustancias problemas. Se usa papel Watmann N° 2 y se corre con el solvente:

Butanol para Cromatografía	60
Acido Acético.	20
Agua destilada	20

También se hace cromatografía en "Capa delgada" con SiO_2 Gel (Kieselgel G. Merck) obteniéndose resultados similares con la ventaja que en capa delgada se corrió durante 45' y en papel 20 horas. El revelado se hace con ninhidrina al 1 % en acetona. Para identificar a las sustancias marcadas se corta el papel a la altura del testigo y se mide con el Contador de Pozo, también se hacen cortes a distintas alturas del papel para verificar si existe radioactividad fuera de las zonas del testigo.

La placa de sílica se desprende del vidrio con una espátula en fracciones a distintas alturas y se miden en el Contador de Pozo el polvo introducido en un tubo de pozo.

Con cromatografía se verificó que, con concentraciones de Acido Acético al 0.025 % como eluyente se extrajo de la columna monoiodotirosina, con Acido Acético al 1 %, Diiodotirosina, con 50 % Triiodotironina y Tiroxina y Acido Acético concentrado los yoduros. Se prueba de esta manera que la columna de resina en las condiciones que se preparó permite la retención de todas las fracciones y que los eluentes son aptos para su extracción fraccionada; permitiendo de esta manera conocer por medio de un sistema de cromatografía en columna con resina Dowex las fracciones contenidas en el plasma.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

OBJETO: "Separación de aminoácidos yodados y de yoduros en suero de pacientes con y sin bocio residentes en zonas con y sin endemia bociosa de la Provincia de San Luis".

METODO: Separación radiocromatográfica con resina Dowex 1 x 2 200 a 400 mallas por el método de Pitt-Rivers y Sacks (Biochem J. 1962- Nº 82 pág. 111) complementado con el reconocimiento de las fracciones en sílica gel y en contador de flujo. (Dosis trazadora 250 micro-Curies administrados por vía oral).

CONCLUSIONES

a) Zona no endémica

Se estudiaron 75 casos de personas sin bocio (50) y con bocio (25) y no se detectaron fracciones de MIT y DIT.

b) Zona endémica (Villa Gral. Roca. Dpto. Belgrano - San Luis)

Se estudiaron 75 personas eutiroides (50 con bocio y 25 sin bocio) obteniéndose en 66 casos fracciones considerables de MIT y DIT. ((MIT 12% y 13%) y (DIT 16% y 14, 26%) valores promedios)). Los valores de yoduros marcados promedios fueron de 10% y 11,8% los cuales aparecen disminuidos porcentualmente con respecto a los obtenidos en zona no endémica (30 %).

En 9 casos de personas sin bocio no se detectaron fracciones de MIT y DIT y el porcentaje de yoduros marcados (34 %) se correspondió con el determinado en zona no endémica ya mencionado (30 %).

Como conclusión adicional inferimos que la aparición de fracciones significativas de MIT y DIT nos muestran que en estos casos (zona endémica) los valores de PBI 127 y PBI 131 no serían por sí solos indicadores confiables de la cantidad de hormonas activas en sangre.

SUBJECT: Separation of iodine aminoacids and iodures in human serum (goiterous and non-goiterous patients, resident in endemic and non-endemic areas in the Province San Luis, Argentina).

METHOD: Radiochromatic separation with Dowex resin 1 x 2, 200 - 400 mesh, according to Pitt-Rivers and Sacks method (Biochem. J., 1962, 82: 111) completed with the recognition of the fraction in silica gel and in the fluid counter. (Tracing dose: 250 micro-curies applied orally).

CONCLUSIONS:

a) Non-endemic area

75 cases have been studied: 50 goiterous and 25 non-goiterous patients. MIT and DIT fractions have not been detected.

b) Endemic area

75 euthyroidic persons have been studied (50 goiterous and 25 non-goiterous patients). In 66 cases considerable MIT and DIT fractions have been obtained. (Average values: MIT: 12% and 13%; DIT: 16% and 14, 26%). The average values of the marked iodure were of 10% and 11, 8%. These appear to be percentually reduced with respect to those obtained in the non-endemic area (30 %).

In 9 cases (non-goiterous persons) MIT and DIT fractions have not been detected. The percentage of the marked iodure (34 %) corresponded approximately to that obtained in the non-endemic area (30 %), as it has been mentioned above.

As an additional conclusion, we infer that the presence of the significant MIT and DIT fractions points out that in such cases (endemic area) the values of PBI 127 and PBI 131 alone would not be reliable indicators of the amount of the active hormones in blood.

REFERENCIAS

1. - JAMES WYNN, IRENE FABRIKANT and WILLIAM P. DEISS. A Method for Extraction and Chromatographic. Separation of Plasma Iodoamino Acids. Archives of Biochemistry 84, 106-115 (1959).
2. - ROSALIND PITT RIVERS and B. I. SACKS. The Separation of Iodinated Tyrosines and Thyroxine from Serum. Biochem J. (1962) 82. 111.
3. - VALERIE A. GALTON and ROSALIND PITT-RIVERS. The Identification of the Acetic Acid Analogues of Thyroxine and Tri-iodo thyronine in Mammalian Tissues. Biochem J. (1959) 72. 319.
4. - VALERIE A. GALTON and ROSALIND PITT-RIVERS. Thyroid Hormone Metabolism in the Kidney. Biochem J. (1959) 72, 314.
5. - KEIDERLING, D. EMRICH. El análisis de la actividad plasmática de I^{131} por la cromatografía sobre papel como medio auxiliar del diagnóstico diferencial de hipertiroidismo. Dtsch. Med. 85. (1960).
6. - N. D. LEE, R. J. HENRY and C. J. GOLUB. Determination of the Free Thyroxine Content of Serum. J. Clin. Endocrinol. 24. 485 (1964).
7. - T. KUSAKABE and T. MIYAKE. Thyroidal Deiodination Defect in Three Sisters With Simple Goiter. 24 460 (1964 J. Clin Endocrinol.
8. - J. C. CHEUFFER, M. VAN RHIJN, A. A. H. KASSENAAR and A. QUERIDO. Endemic Goiter in Eastern New Guinea: Iodine Metabolism in Goitrous and Nongoitrous Subjects. J. Clin Endocrinol. 23. 1203 (1963).
9. - A. L. MELMON, R. RIVLIN, J. A. OATES and A. SJOERDSMA. Further Studies of plasma Tyrosine in Patients with Altered Thyroid Function. 34. 691 (1964). J. Clin. Endocrinol.
10. - J. H. OPPENHEWER and M. L. SURKS. Determination of Free Thyroxine in Human Serum: A Theoretical and Experimental Analysis. J. Clin Endocrinol. 24. 785 (1964).

11. - SHELINE, G. EL. S. LINDSAY, K. R. McCORMACK and M. GALANTE. Thyroid Nodules Occurring Late After Treatments of Thyrotoxicosis With Radioidodine. J. Clin. Endocrinol. 22. 18 (1962).
12. - BASTENIE, P. A. ; A. M. ERMANS; O. THYS, C. BECKER, K. G. VAN DEN SCHRIECK and M. DE VISCHER. Endemic Goiter in the Uele Region: III Endemic Cretinism. J. Clin. Endocrinol. 22 N. 2 (1962).
13. - S. LISSITZKY, J. L. CODACCIONI, G. CARTOUSSOU, and S. MANTE. Eumetabolic Goitrous adults with iodoprealbumin in thyroid tissue and Blood. J. Clin. Endocrinol. 24. 305 (1964).
14. - VIGNE et S. LISSITZKY. J. Chromatog. 1. 309 (1958).
15. - MEYNIEL, G. ; BLANQUET, P. ; MOUNIER, J. & ESTIBOTTE, M. (1858) Bull. Soc. Chim biol. , Paris, 40. 369.

UNA RECIENTE ENCUESTA DE BOCIO EN LA REPUBLICA ARGENTINA

Dr. J. P. Salvaneschi*

Con el objeto de completar el mapa de la endemia bociosa en el país, se realizó entre ciudadanos de la clase 1945 una encuesta de bocio. La misma abarcó la totalidad de las provincias de: Córdoba, Formosa, Jujuy, La Rioja, La Pampa, Neuquén, Santiago del Estero y Tucumán. Las provincias de Corrientes y Santa Fé fueron examinadas en forma parcial.

En forma simultánea se examinaron escolares de algunos departamentos de las provincias de Corrientes, Formosa, La Pampa y Neuquén.

Se adoptó, para caracterizar el bocio, la clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud y se consideraron endémicos los departamentos donde más del diez por ciento de la muestra examinada padecía de bocio grado 1 ó más.

En el cuadro N° 1 están las jurisdicciones examinadas con su población total, el tipo de la muestra, el número de examinados y la frecuencia total de bocio.

En el gráfico N° 1 aparecen las zonas examinadas, en punteado los departamentos donde la frecuencia de bocio supera el diez por ciento y en rayas oblicuas donde la misma es menor que esa cantidad. La cifra que aparece en cada provincia es el resultado general de toda su muestra examinada, en este caso ciudadanos clase 1945, que concurrieron al exámen médico previo a su incorporación a las fuerzas armadas.

En el gráfico N° 2 se encuentra el resultado de la encuesta realizada entre escolares y las zonas que abarcaron.

Esta encuesta fue dirigida por el Dr. Salvador de Majo y colaboraron también, en la recolección de los datos, los doctores: M. Balestrini, O. Choua, A. Contreras, M. Cornet, P. Croce, C. Daud, C. García, R. Katz, M. Kupervaser, E. Oliszenski, M. Pisarev, M. Pitasny, O. Radil, L. Vicario y E. Videla.

* Programa Nacional de Lucha contra el Bocio Endémico
Secretaría de Estado de Salud Pública.

Cuadro 1

JURISDICCION	POBLACION TOTAL (Clase 1945)	TOTAL EXAMINADOS	% BOCIO
Córdoba	1.759.997	17.067	7.2
Corrientes (parcial)	209.437	2.204	44.6
Formosa	178.458	1.749	35.3
Jujuy	239.783	2.111	53.6
La Pampa	158.489	1.584	5.9
La Rioja	128.270	1.324	28.4
Neuquén	111.008	1.045	47.5
Santa Fé (parcial)	1.034.260	8.135	4.3
Santiago del Estero	477.156	5.274	9.6
Tucumán	780.348	7.186	23.1
		47.679	
	POBLACION ESCOLAR	TOTAL EXAMINADOS	% BOCIO
Corrientes (5 departamentos)	32.833	1.635	55.7
Formosa (capital)	11.245	933	61.9
La Pampa (3 departamentos)	7.480	1.412	12.5
Neuquen (3 departamentos)	13.779	1.051	51.4
		5.031	

FRECUENCIA DE BOCIO
CIUDADANOS CLASE 1945

195

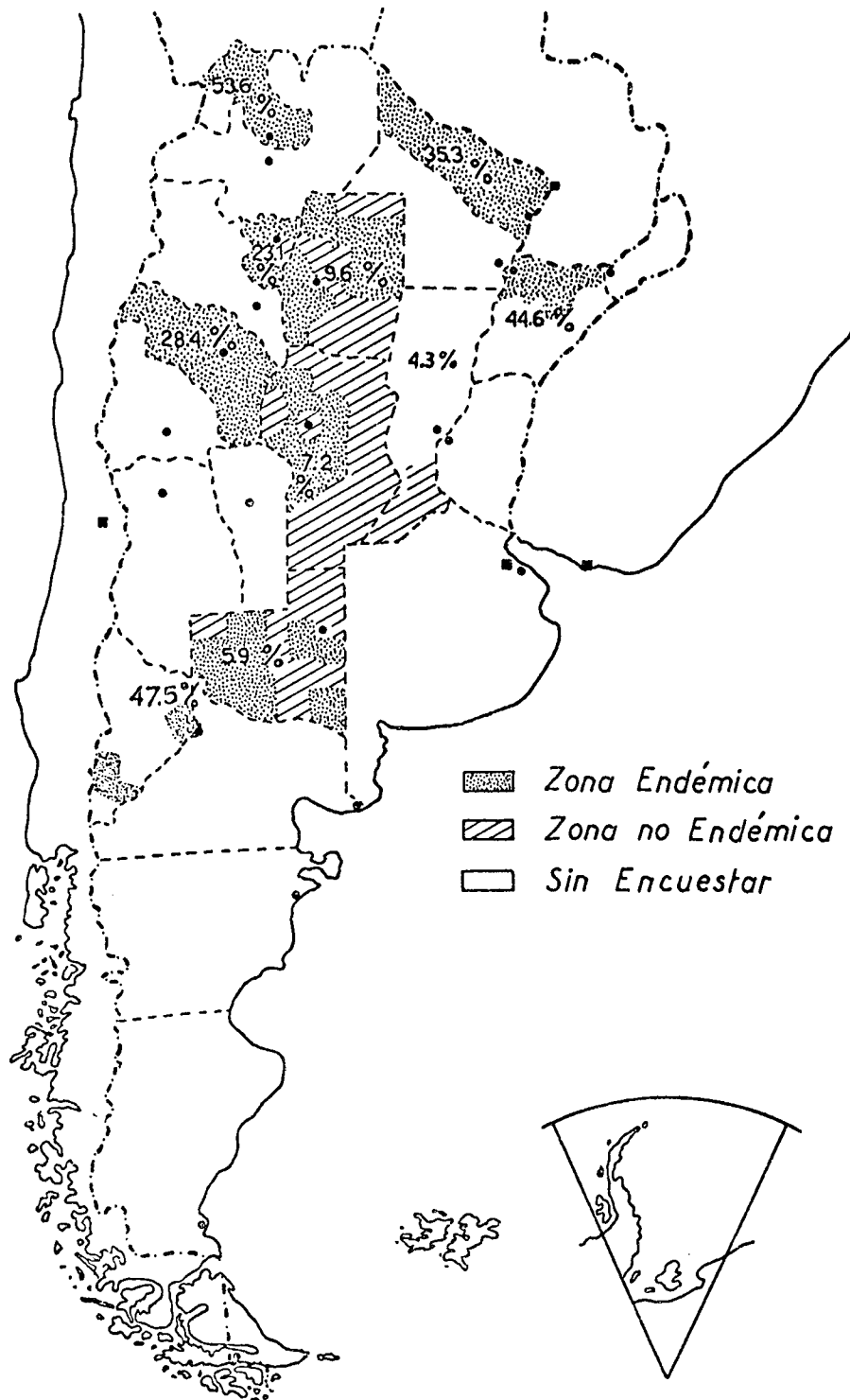


Fig. 1

FRECUENCIA DE BOCIO
EN ESCOLARES

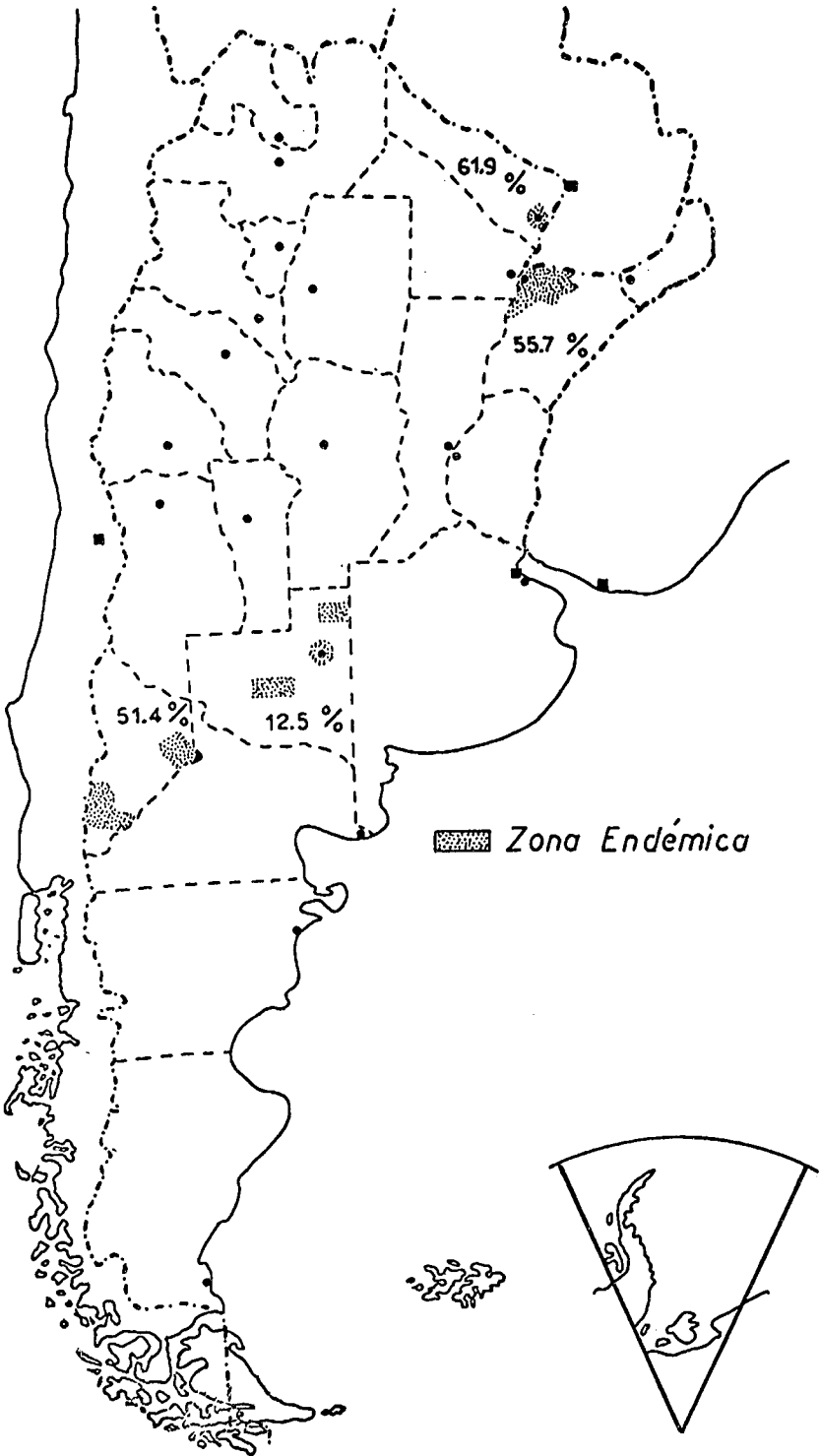


Fig. 2

PARAMETROS DE FUNCION TIROIDEA EN
BAHIA BLANCA

C. A. Santillán -Servicio de Endocrinología-
Hospital Municipal de Bahía Blanca - Bs. As.

Sobre un total de 1037 casos, en los cuales se estudió la función tiroidea en Bahía Blanca con I^{131} , usando un cabezal de centelleo, un escalímetro y un contador de pozo, y dando dosis que oscilaban entre los 10 y 100 microcuries, se llevaron a cabo curvas de captación, controles en sangre (R. I. P. y R. de C), pruebas de inhibición y localizadas, procediendo luego de ello a la depuración de las cifras obtenidas y estableciendo la siguiente metodología de trabajo:

- 1) Se agrupa todo lo concerniente a Bahía Blanca teniendo en principio especial cuidado en seleccionar los casos de no menos de 5 años de residencia en ésta e interrogando sobre la no ingestión de medicamentos o la realización de prácticas radiológicas que pudiesen alterar los resultados a investigar.

De este filtrado-si cabe la expresión-de cifras, obtengo: 670 casos en esas condiciones, de los cuales clínicamente son normales: 508; bocios nodulares no tóxicos: 38; bocios difusos no tóxicos: 30; hipertiroideos: 43 e hipotiroideos: 51.

Se hallan las cifras medias de la hora ($12,4 \pm 5,7$) de las 24 horas: ($42,2 \pm 9,7$) y de las 48 horas: ($43,3 \pm 10,1$) en cada uno de los casos mencionados, y se relacionan con los de la Capital Federal, concluyendo que en el caso de los normales la cifra de la primera hora es superior en nuestro medio, no así la de horas tardías que son algo inferiores. Con los bocios nodulares y difusos no tóxicos, ocurre que en los dos casos las cifras medias en Bahía Blanca son inferiores en las tres determinaciones, comparadas con las de Buenos Aires. En cuanto a los hipertiroideos nuestra cifra media es inferior a la de Capital y los hipotiroideos en cambio registran cifras mayores.

Luego de esos promedios se pueden determinar los rangos normales para Bahía Blanca que son: 1ª. hora: 2 a 16 %; 24 horas: 20 a 54 %; 48 horas: 23 a 55 %. En sangre: R. I. P. : 0,02 a 0,19 %/l y R. de C: 9 a 61 %. De esta manera es posible también representar gráficamente los valores obtenidos.

VALORES DE CAPTACION TIROIDEA DE I-131 PARA BAHIA BLANCA Y ZONAS VECINAS

198

Nº DE CASOS	DIAGNOSTICO	CAPT. HORAS	%	D.S.
508	NORMALES	1	12.4	5.7
		24	42.2	9.7
		48	43.3	10.1
38	B. NODULARES NO TOXICOS	1	12.4	5.2
		24	43.6	11.3
		48	46.2	12.7
30	B. DIFUSOS NO TOXICOS	1	15.0	6.9
		24	46.6	12.8
		48	51.5	12.0
43	TIROTOXICOSIS	1	42.7	21.0
		24	72.1	14.0
		48	62.0	14.1
51	HIPOTIROIDISMO	1	5.2	3.1
		24	10.2	7.5
		48	10.3	7.9

670

ESTUDIOS CON I-131

VALORES PARA BAHIA BLANCA Y ZONAS VECINAS

	NORMALES	BOCIOS NOD. NO TOXICOS	BOCIOS DIF. NO TOXICOS
1a. HORA	2-16 %	3-18 %	6-20 %
24 "	20-54	21-58	20-60
48 "	23-55	22-61	34-68
R.I.P.	0.02-0.19 %/l.		
R. de C.	9-61 %		

VALORES DE CAPTACION TIROIDEA DE I-131 EN HABITANTES BOCIOSOS
DE RIO COLORADO

N° DE CASOS		AVIDEZ HIPERTIROIDEOS		EUTIROIDEOS	
14	BOCIO NODULAR	3	--	1	(4)
	BOCIO DIFUSO.	5	4	1	(10)
% DE CAPTACION MEDIA		1a. HORA	28.6 $\pm$ 15.0		
		24 "	72.5 $\pm$ 17.1		
		48 "	67.7 $\pm$ 17.0		

CAPTACION TIROIDEA DE I-131

VALORES COMPARATIVOS ENTRE BUENOS AIRES ,BAHIA BLANCA Y BOSTON

NORMALES	CASOS	%	D.S.
BUENOS AIRES (Degrossi y col.)	289	47.1	13.4
BAHIA BLANCA	508	43.3	10.1
BOSTON (Skanse)	53	37.5	10.1

La cifra media obtenida en 48 horas se relaciona con distintas ciudades: Capital Federal (47, 1); Mendoza (59); Salta (60); San Luis Cap. (34) e Int. (76 %). Bariloche (66 %) y Boston (37, 5 %), deduciéndose que las cifras bahienses son más bajas que en todos esos casos menos en Boston y Capital de San Luis.

- 2) Entre la Capital Federal y Bahía Blanca la diferencia es de 3,8 más alta para Buenos Aires y con Boston 5,8 mayor en Bahía Blanca.

A continuación, luego de un estudio sobre un total de 14 bocios (entre nodulares y difusos de Río Colorado) en la cual se registra un apreciable porcentaje de problemas tiroideos, obtengo las siguientes cifras:

Bocios nodulares (4) dando 3 avidez y 1 eutiroidismo.

Bocios difusos (10) con 5 avidez, 4 hipertiroideos y 1 eutiroidio.

Las cifras medias para esa ciudad son:

1ra. hora: $28,6 \pm 15,0$

24 horas: $72,5 \pm 17,1$

48 horas: $67,7 \pm 17,0$

Se comienza a continuación a estudiar la zona de Pedro Luro, en la cual estadísticamente se comprueba por la clínica que también hay un apreciable porcentaje de habitantes con tiroideopatías. (esa zona está en estudio sin datos concretos aún).

Todo esto se relacionará con las cifras de iodo en agua de las distintas zonas estudiadas y que está llevándose a cabo actualmente.

Luego se deja aclarado que la provisión de agua a Bahía Blanca se hace por los arroyos Napostá y el río Sauce Grande, como también por perforación.

Por último se hace una apreciación sobre el valor químico del agua de provisión a Bahía Blanca.

Se concluye asimismo que en todos los casos estudiados en Bahía Blanca no se observó mayor frecuencia de procesos malignos tiroideos con relación a la incidencia común en otras zonas.

PARAMETER OF THE THYROID FUNCTION IN
BAHIA BLANCA - Bs. As.

Over a total of 1037 cases, in Which the thyroid function has been studied with radioactive iodine, by means of activity curves, controls in blood and localized, the following conclusions were made:

- 1) Six hundred and seventy (670) cases, from de city of Bahfa Blanca, with no less than 5 years of residence in de city and proved that they have not received any medicine or other element which may modify the cipher of the investigation, have been separated. From these we obtain the following values:

Normals: 508; non-toxic nodule goitre: 38; non-toxic difusse goitre: 30; hyperthyroideous 43 and hypothyroideous: 51.

- 2) The medium ciphers are obtained in the first hour, 24 and 48 hours, and it is deduced that in the normal ones, the values are a little superior in the first hour and inferior at 24 and 48 hours, in relation to the data from de city of Buenos Aires; on the other hand, the ciphers are inferior in the nodule goitre and difusse goitre in relation to the data from de city of Buenos Aires.

The hyperthyroideous in Bahfa Blanca, present a mean lower than in Buenos Aires while the hypothyroideous are higher.

- 3) Then, the normal positions for Bahfa Blanca are established.
- 4) A comparison is made with the mean obtained in Boston and at last, the incidence in connected with the goitre in Rfo Colorado with the values of iodine in waters of that river and in Bahfa Blanca (Sauce Grande and Naposta Brooks and perforations).

INFORMACION PRELIMINAR SOBRE LA POSIBLE DEFICIENCIA AMBIENTAL DE YODO EN ROSARIO Y SU ZONA DE INFLUENCIA

por: los Dres. Juan J. Staffieri; Mario J. Pitasny; Jerónimo García; Arnaldo Contreras; Rodolfo Menoyo; Derfo R. Eberhardt y Sr. Aníbal Rodríguez.

Facultad de Medicina, Rosario - Sta. Fé

La deficiencia de yodo constituye uno de los problemas nutricionales más extendidos del planeta (2) (9) (13). Esta realidad se acrecienta cuando a las regiones de gran carencia de yodo (18) (21) (25) se suman aquellas en las cuales el insuficiente aporte del metaloide es menos acentuado, poniéndose no pocas veces tan sólo en evidencia en circunstancias en que el requerimiento por esta sustancia se encuentra aumentado: adolescencia, embarazo, esfuerzos físicos o psíquicos, por ejemplo (5) (30).

Algunos datos previos (10) y otros que se detallan poco más adelante, permiten plantear la posibilidad de que Rosario y su zona de influencia tenga una provisión ambiental de yodo suficiente para cubrir los requerimientos fisiológicos mínimos, en la mejor de las circunstancias. A la consideración preliminar de este problema se dedica el presente trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Se examinaron durante el mes de noviembre de 1966, 3331 escolares de 7 a 18 años y 100 embarazadas en el tercer trimestre. A los datos de esta casuística se sumaron los correspondientes a 7028 conscriptos de Rosario y 1457 de Cañada de Gómez (ciudad situada a 60 kilómetros de Rosario), estudiados por dos de nosotros (M. J. P. y A. C.) en octubre de 1965.

El tamaño de la glándula tiroides fue evaluado, de acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (20).

Además se destacó en cada caso la presencia o no de nódulos.

Cuando un caso ofrecía dudas con respecto a su clasificación era reexaminado por dos o más integrantes del equipo.

Las yodurias, realizadas de acuerdo con el procedimiento de Barker, Humphrey y Soler (1) (modificado por Pillegi (23)), se efectuaron en algunos de los individuos con bocio elegidos al azar, con la finalidad de documentar la deficiencia de yodo y de realizar un estudio comparativo con habitantes de la misma zona sin bocio. Este último aspecto del estudio será referido oportunamente.

RESULTADOS

A) Datos correspondientes a la población escolar.

1) Colegio Nuestra Señora de la Misericordia:(mujeres). Bocio: 9.64 %

Edad a. Grado	7-9	10-12	13-15	16-18	total: 7-18
	%	%	%	%	%
0	99.5	97.35	85.49	82.67	90.36
1	0.5	2.11	12.90	15.06	8.46
2	0	0.54	1.61	1.82	1.08
3	0	0	0	0.45	0.10
total	204	189	309	219	921

2) Colegio San José:(varones). Bocio 2.64 %

Edad a. Grado	7-9	10-12	13-15	16-18	total: 7-18
	%	%	%	%	%
0	99.27	95.86	97.01	96.41	97.36
1	0.73	4.14	1.66	3.59	2.24
2	0	0	1.33	0	0.40
3	0	0	0	0	0
total	272	226	309	173	980

3) Colegio Sagrado Corazón:(varones). Bocio 4.49 %

Edad a. Grado	7-9	10-12	13-15	16-18	total: 7-18
	%	%	%	%	%
0	98.57	94.90	90.83	95.80	95.51

1	1.43	4.72	8.70	3.08	4.09
2	0	0.48	0.67	1.20	0.40
3	0	0	0	0	0
total	348	411	147	78	984

4) Colegio Cristo Rey: (varones). Bocio 1.97 %

Edad a. Grado	7-9	10-12	13-15	16-18	total: 7-18
	%	%	%	%	%
0	100	88.13	99.49	97.5	98.03
1	0	11.87	0.51	2.5	1.97
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
total	175	59	171	42	447

B) Datos correspondientes a las embarazadas. 100 casos en 3er trimestre
Grado 0: 70 ó 70%; Grado 1: 28 ó 28%; Grado 2: 2 ó 2%; Grado 3: 0 ó 0%.

C) Datos correspondientes a los conscriptos Clase 1945

1) ROSARIO: 7.028 examinados con 4.05 % de bocio.

Grado 0: 6.743 ó 95.94 %

" 1: 195 " 2.77 "

" 2: 80 " 1.33 "

" 3: 10 " 0.14 "

Nódulos: 20 " 0.28 "

2) CAÑADA DE GOMEZ: 1.457 examinados, 2 bocios, uno difuso grado 1 y otro nodular.

D) Datos correspondientes a las yodurias de 24 escolares con bocio elegidos al azar.

10 casos con 0 a 25 ug/g creatinina
10 " " 25 " 50 " " "
4 " " 50 " 75 " " "

Promedio: 31.1/ ug/g
Rango : 4 a 75/ " "

COMENTARIOS

Toda vez que se plantea la posible existencia de una deficiencia de yodo en una determinada región, la misma debe demostrarse en base a:

- 1) Diversos tipos de encuestas, que pueden realizarse ya sea tomando la población total, un porcentaje de la misma en zonas densamente pobladas (el 1% por ejemplo) o bien núcleos de población de características uniformes (escolares, reclutas, maternidades, hospitales, conscriptos, etc.) para determinar la existencia o no de bocio y en esta última instancia la magnitud del problema (22).

En general por razones de posibilidad de realización se opta por el tercero de los procedimientos mencionados, considerándose que una región padece de bocio endémico cuando el 10% de su población tiene bocio visible (22) para algunos, mientras que otros consideran que dicho porcentaje debe elevarse al 20% en la población escolar (26).

- 2) Demostrar que la presencia de bocio es debida a una deficiencia de yodo, para lo cual habitualmente se utilizan dos índices, la captación de yodo radiactivo y la eliminación urinaria del metaloide, a los cuales se suma cuando es posible las modificaciones del yodo proteico plasmático (9) (22).

Cuando está presente una carencia ambiental de yodo, el porcentaje de captación de radioyodo está por encima de los límites superiores de los valores considerados como normales, y la eliminación urinaria y la yodemia por debajo de los valores mínimos normales. Es así como se ha señalado que en estas circunstancias el promedio de las captaciones de radioyodo debe superar el 50% a las 24 horas, y la eliminación urinaria por debajo de las 40 μg por g. creatinina.

La realización de este tipo de estudios es indispensable, ya que existen otros factores raramente condicionantes pero más frecuentemente agravantes de una endemia bociígena (6) (11) (16) (29).

- 3) Comprobar que el yodo suministrado es adecuadamente metabolizado o sea aprovechado por los habitantes de esa región, lo que condicionará el éxito del empleo profiláctico de diversos alimentos o inyectables enriquecidos con yodo (22).

En nuestra ciudad (Rosario) motivó que se fijara nuestra atención sobre el problema que se está considerando, el número de enfermos que consultaban por bocio "simple" en el Centro de Endocrinología y Meta-

bolismo del Hospital Nacional del Centenario, como asimismo la cantidad de jóvenes que eran remitidos para su estudio y tratamiento luego del examen médico previo a su ingreso a nuestra Facultad.

Merece señalarse que desde el comienzo se notó que el mayor número de casos se presentaba en mujeres, como asimismo que los bocios eran habitualmente de Grados 1 y 2. La incidencia de nódulos, si bien baja dentro del conjunto total de bocios, concitaba también la atención considerándolos en cifras absolutas en relación con el número total de endocrinopatías atendidas en dicho centro asistencial.

Todos estos datos señalaban la posible existencia de una deficiencia moderada de yodo ambiental para cuya confirmación, como asimismo para completar la información existente al respecto en la Mesopotamia argentina (4) (7) (19) (25), se propicia la realización de estudios como el que se comienza con el presente trabajo.

Con la finalidad de iniciar los estudios para corroborar o deshechar la hipótesis planteada, uno de nosotros (J. G.) realizó un estudio del contenido de yodo del agua del río Paraná, del cual se provee la ciudad de Rosario para suplir sus requerimientos hídricos, como asimismo de agua del subsuelo, de diversos lugares (10).

En este trabajo se demostró que el agua del río carecía prácticamente de yodo (0.7 a 2.4 μg por litro) y que su riqueza en el metaloide aumentaba a medida que la muestra analizada correspondiera a un lugar más alejado de las márgenes del río (55 a 266 μg por litro).

Es interesante señalar que la incidencia de bocio es significativamente mayor entre los integrantes de un mismo grupo de población, con criptos, provenientes de la zona vecina al río, Rosario, que la correspondiente a los habitantes de la región más alejada, Cañada de Gómez.

Estos hechos nos llevaron a intentar obtener mayor información, de acuerdo con lo recomendado por las conclusiones de la Primera Reunión Nacion al del Bocio Endémico, realizada en Salta, en junio de 1965 (24).

Con dicha finalidad se llevaron a cabo las encuestas piloto que se detallan en el presente trabajo, en grupos de escolares de diferentes edades y en embarazadas. El análisis de los datos obtenidos si bien demostró que la incidencia de bocio en la población estudiada estaba por debajo del 10%, lo que excluía a nuestra región como zona de bocio endémico, señaló una frecuencia de 9.64% en la población total de uno de los colegios de mujeres, con un porcentaje de 14.51% entre los 13 y los 15 años y de 16.33% de los 16 a los 18 años, como asimismo de un 30% para las embarazadas en el

tercer trimestre. En los colegios de varones la incidencia fue mucho menor con un máximo de 4.49% en conjunto para uno de ellos y en un subgrupo de 11 a 13 años de 11.87%.

Como ya habíamos señalado en nuestras observaciones iniciales el grado leve de la deficiencia de yodo lo corrobora el hecho de que la mayoría de los bocios eran de Grados 1 y 2, siendo excepcionales las formas nodulares. Esta impresión se acrecienta, además, con la información aportada por las yodurias cuya cifra promedio de 31.1 μg por gramo de creatinina, se encuentra muy próxima a la considerada como límite de la que indica una carencia ambiental del metaloide: 40 μg (2) (12).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se exponen en el presente trabajo los datos preliminares que los autores han reunido sobre una posible carencia de yodo en Rosario y su zona de influencia.

Se concluye que los datos provenientes de encuestas piloto en escolares de 7 a 18 años, en embarazadas y en conscriptos, junto con la información aportada por la yoduria, señalan que en la zona aledaña al Río Paraná existiría una deficiencia de ingesta de yodo de grado moderado.

Se considera que se trata de un problema sanitario de importancia, ya que de confirmarse esta información una parte más o menos extensa del territorio provincial se encontraría en la situación señalada en el párrafo anterior, lo que sumado a la inocuidad de la medida profiláctica pertinente: empleo obligatorio de la sal yodada, haría perentoria la disposición legislativa pertinente.

BIBLIOGRAFIA

1. BARKER, S. D. ; HUMPHREY, M. J. ; SOLEY, M. H. "The clinical determination of protein bound iodine". J. Clin. Investig. 1951, 30, 55.
2. BARZELATTO, J. ; STANBURY, J. B. "Epidemiología del bocio endémico en Centro América y en América del Sud". Presentado en el Seminario sobre yodización de la sal. Salta 21 a 26 de Junio 1965.
3. BRUSH, B. E. ; AITLAND, J. K. "Goiter prevention with iodized salt. Results of thirty year study". J. Clin. Endocrinol. Metab. 1952, 12, 1380.
4. CERVIÑO, J. M. "Endemia bociosa en el Uruguay". El Día Médico Uruguayo. 1965, 31, 409.

5. CLEMENS, F. W. "Impotancia sanitaria del bocio endémico y procesos afines. En "El Bocio Endémico". Ed. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1961, Pág. 285.
6. COWAN, J. W.; NAJJAR, S. S.; SABRY, Z. I.; TAUNOUS, R. I.; SIMAAAN, F. S. "Further observations of goiter in Lebanon". Amer. J. Nut. 1965, 17, 164.
7. DEGROSSI, O.; CERIANI, R.; FORCHER, H.; ALTSCHULER, N.; ENRIORI, C. "El bocio Endémico en la República del Paraguay". Rev. Argent. Endocrinol. Metab. 1964, 10, 1.
8. De SALAS, S. M.; AMATO, F. D. "Contribución al estudio de la endemia bociosa en el país". Rev. Admin. Nac. Agua (B. Aires) 1946, 10, 101.
9. FOLLIS, R. H. "Distribución geográfica de la deficiencia de yodo en las Américas". Presentado en el Seminario de Yodización de la sal. Salta 21 a 26 de Junio 1965.
10. GARCIA, J. R. "Contenido de yodo del agua del río Paraná, Rosario y localidades vecinas". Rev. Argent. Endocrinol. Metabol. 1965, 11, 128.
11. GREENWALD, R. I. "Endemic goiter. Deficiency, intoxication or infection". Trans. Amer. Goiter Ass. 1950, pág. 369.
12. JOLIN, F.; ESCOBAR del REY, F. "Evaluation of iodine creatinine ratios of casual samples as indices of daily urinary iodine out put during field studies". J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 25, 4, 540.
13. KELLY, F. C.; SNEDDEN, W. W. "Prevalencia y distribución geográfica del bocio endémico". En "El bocio Endémico". Ed. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1961 pág. 27.
14. MARINE, D.; KIMBALL, O. "Prevention of simple goiter in man. J. A. M. A. 1921, 77, 1068.
15. MARINE, D. "Chemestry in Medicine" The Chemical Foundation Inc. 1928, pág. 272.
16. Mc GIRR, E. M. "Sporadic goiter due to dishormonogenesis". "In Clinical Endocrinology" Vol. 1. Edited by Astwood, E. B. New York 1960. Grune & Stratton Inc.
17. MYHILL, J. "Thyroidal adjustments to the iodine enviroment". J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 33, 3, 429.

18. OÑATIVIA, A. "El bocio endémico". Med. panamer. 1959, 12, 107.
19. PASQUALINI, R.Q. "Bocio endémico en la gobernación de Misiones". Rev. A. M. A. 1946, 60, 1010.
20. PEREZ, C.; SCRIMSHAW, N.S.; MUÑOZ, J.A. "Técnicas de las encuestas sobre bocio endémico". En; "El Bocio Endémico". Ed. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1961.
21. PERINETTI, H. "El problema del bocio endémico". El día Médico. 1955, 27, 66.
22. PERINETTI, H.; YACIOFANO, C.A. "Estudio de la endemia bociosa, condiciones para establecer su profilaxis por el yodo". Colloque Sur la Thyroide Oct. 1961. Pág. 449.
23. PILEGGI, V.J. Comunicación personal.
24. Primera Reunión Nacional sobre "Programa Nacional de lucha contra el Bocio Endémico". Salta, Junio 26, de 1965.
25. SOTO, R.J.; ROZADOS, I.B.; CODEVILLA, A.; WEINSTEIN, M.; RABINOVICH, L.; GOLDBERG, D.; SARTORIO, G. "El bocio endémico en la provincia de Misiones. Rev. Arg. Endocrinol. Metab. 1965, 11, 3 y 4, 93.
26. STANBURY, J.B.; BROWNELL, J.L.; RIGGS, D.S.; PERINETTI, H.; ITOIZ, J.I.; Del CASTILLO, E.B. "Endemic goiter. The adaptation of Man to iodine deficiency." Cambridge Mass. 1954; Harvard University Press.
27. STANBURY, J.B. "Fisiología del Bocio Endémico". En "El Bocio Endémico". Ed. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1961, Pag. 285.
28. STUDER, H.; GREER, A. "A study of the mechanisms involved in the production of iodine deficiency goiter". Acta Endocrinol. 1965, 49, 4, 610.
29. TAYLOR, S. "Calcium as goitrogen". J. Clin. Endocrinol. Metb. 1954, 14, 1412.
30. VISCHER, M. de; MALVAUX, P.; BECKERS, C. "Le clearance renal de l'iode chez l'adolescent et l'adulte". Ann. de Endocr. 1965, 26, 3, 356.

S U M M A R Y

In this study we present the preliminary data about the possible iodine deficiency in Rosario and its near zone, on the margin of the Paraná river. This possibility was considered on account of the number of patients that were treated for small goiters in the Endocrinological Unit of the Medical School and the data about the content of iodine of the Paraná river, that showed that it was practically devoid of this substance.

With this information at hand a pilot survey on the incidence of goiter in infants and youngsters, in pregnant women and in soldiers was planned, and determinations of urinary excretion of iodine were done.

An incidence of 9.64 % of goiter was found in a group of 921 women between 7 and 18 years, with a maximum incidence of 14.51 % between 13 and 15 years, and 17.33 % between 16 and 18. In a similar group of 983 men goiter was present in 4.49 % with its maximum between 13 and 15 years of 11.87 %.

Among pregnant women in the third trimester of pregnancy goiter was present in 30 % of cases.

In soldiers (men of 20-21 years) the incidence of goiter was 4.14 % in Rosario in the margin of the Paraná river and practically absent in Cañada de Gómez, 60 km inland.

This is explained on account that meanwhile in Rosario the water supply is from the Paraná river, extremely poor in iodine, in Cañada de Gómez it comes from weals, very rich in this halogen.

The urinary iodine content of a group of persons with and without goiter was decreased, but close to the lower limit of the normal range.

The fact that Rosario is not a zone of endemic goiter is explained on account of a compensatory influence of the high iodine content of fruits and vegetables, because the soil of Rosario's area is very rich in iodine.

The authors consider that this data indicate the need of an exhaustive study of the problem of goiter incidence in all the Argentine Litoral and specifically in Santa Fé province.

HIPERTIROIDISMO YODICO (YOD-BASEDOW)

Dres. Héctor Perinetti *- Luis N. Staneloni **

Aún cuando la posibilidad del desarrollo de un Hipertiroidismo por el uso del yodo había sido sospechada por Coindet en 1821, (1) es recién en 1860, cuando Rilliez, (2) presenta su relato a la Academia de Medicina de Francia que se tiene conocimiento de ello, exponiendo las características de lo que este autor denominó el "yodismo Constitucional".

Esto fue luego confirmado por Wolfson, Lepine, Ledoux, Tisserand; (2) en Alemania, Freuer, R. hizo idénticas observaciones, (3).

Se hizo notar que los enfermos que consumían yodo en cantidades importantes, De Quervain, F. (4) y por períodos de tiempo prolongado veían: "fundir sus cuerpos y su bocio". (2). Se llamó la atención de que esto se producía en enfermos bociosos únicamente y que en personas que por otras causas estaban sometidas a un intenso y prolongado tratamiento con yodo no desarrollaban el yodismo constitucional. Se supone también que la causa era la existencia de una glándula tiroidea alterada en sus funciones, que padecían de una DISTIREOSIS y que debía intervenir un factor constitucional.

El fenómeno fue ampliamente discutido por Kocher, T. (3) quién pudo observar entre 1906 y 1910 que los enfermos bociosos que consumían sal yodada que contenía entre 10 a 50 gr de yoduro de potasio por kilogramo de sal, desarrollaban un cuadro hipertiroideo semejante a lo que se encontraba en la Enfermedad de Basedow y la denominó "Yod-Base-dow". La gran autoridad de Kocher hizo que se abandonara casi totalmente la terapéutica por el yodo en el hipertiroidismo y que se dudara de su inocuidad para la salud cuando se la empleaba como profilaxis del bocio endémico.

Plumer, H. S. en 1923 fue quien rehabilitó el uso del yodo en el tratamiento del hipertiroidismo y sus conceptos son considera-

* Prof. Titular Cátedra de Clínica Quirúrgica - Facultad de Ciencias Médicas UNC.

** Jefe y Director Interino de la División e Instituto del Bocio Hospital Central - Mendoza

dos actualmente como de gran beneficio en el tratamiento de esa afección, (3). Creó el término Adenoma Tóxico.

En los Estados Unidos de América, Waller en 1914 y Jackson, S. A. en 1924 describieron el "Hipertiroidismo Yódico".

En pleno período de temor al uso de la sal yodada en la profilaxis del bocio, se continuó usando el yodo en Suiza, en cantidades de un miligramo semanal y se inició en U. S. A. los conocidos trabajos de Marine y Kimball en 1916, quienes establecieron la eficacia del yoduro como preventivo de la endemia bociosa y dando a esa medida preventiva un amplio territorio de experimentación, (5).

Pierre Marie describió el Bocio Basedowificado, que corresponde en cierta manera al Adenoma Tóxico de Plumer y con ello llamó la atención sobre la transformación hipertiroides que sufre el bocio nodular simple y algunos tumores malignos tiroideos, que se observa en las regiones de endemia bociosa; también insistió en las múltiples causas que lo pueden provocar (2).

Gautier, médico Ginebrino como Rilliez, hizo notar que los enfermos bociosos a quienes se les administraba extractos tiroideos desarrollaban también un cuadro tóxico que era bien diferente del producido por el yodo, (2) y que conocemos hoy como hipertiroidismo Facticia.

En relación al suministro de yodo o extractos tiroideos el organismo humano en los bociosos pueden presentar cuatro cuadros que son bien diferentes:

1- IODISMO. Ante la ingestión o inyección paraentel de yodo el organismo puede presentar un cuadro característico por fenómenos irritativos de piel y mucosas cuyos síntomas son: estornudos, coriza, conjuntivitis, salivación, tos y expectoración que representan un real cuadro catarral y manifestaciones cutáneas de erupciones ampollas, petequias y si la ingestión se prolonga un acné. Puede haber también tumefacción de las glándulas salivares.

Estos cuadros se presentan ante pequeñas, medianas o grandes dosis de yodo, son de carácter brusco, en las primeras horas o días de la administración del yodo y en ocasiones son tan graves que pueden llegar a producirse la muerte al enfermo.

El origen del iodismo es desconocido, no tenemos un conocimiento exacto de su producción a pesar de hablarse de sensibilidad especial, anafilaxia, etc.

- 2) **HIPERTIROIDISMO FACTICIA.** Ya dijimos que Gautier llamó la atención sobre un cuadro producido por la ingesta de preparados tiroideos y caracterizado por el de un hipertiroidismo más o menos completo y que este autor homologó al del yodismo constitucional que describiera Rilliez. Estos cuadros que hoy los vemos con relativa frecuencia por el uso que se hace de los preparados tiroideos para combatir la obesidad y que con la ayuda del radioyodo podemos perfectamente identificar y separarlos del verdadero hipertiroidismo.

Estos enfermos que presentan los síntomas y signos clásicos de la hiperfunción tiroidea, tienen un metabolismo de base aumentada, una tasa de yodo hormonal circulante normal o muy poco elevado y en cambio la prueba de captación para el radioyodo demuestra una glándula completamente bloqueada, incapáz de fijar el yodo y una tasa de secreción hormonal normal o disminuída.

En estos enfermos se ha producido un gran aumento de la actividad metabólica como consecuencia de la acción de los preparados tiroideos a nivel de los tejidos periféricos y no por la acción de secreción tiroidea. M.B.A. . . . M. 18 años. Bocio Difuso Eutiroideo. 18/XI/60. En tratamiento desde hace 6 años con tiroides. En esta fecha tomando 130 mgs. diarios de extracto tiroideo aparecen síntomas de nerviosismo, sudores, astenia, pierde 3 kg de peso. Mx 130 Mn 80, pulso 110'. Metabolismo de base + 26 %, Yodo Proteico 7,5 µg. %. Captación de I-131: a las 24 hs. 1%, a las 48 hs. 0%. En esta fecha se suspende la medicación tiroidea y se indica Metil-mercaptopimidazol, 20 mg. diarios y a las cinco semanas la enferma está completamente normalizada-.

El 26/I/66 recupera 2 kg de peso, no hay síntomas ni signos hipertiroideos, Mx. 120 Mn. 80 pulso 72'. Metabolismo + 4 %. Yodo Proteico 5,4 % µg. No se pudo repetir la captación de radioyodo.

21/X/66 enferma normalizada no hay síntomas ni signos de hipo e hipertiroidismo.

Estos cuadros se presentan sin participación de la secreción tiroidea y los hemos visto producirse en enfermos tiroidectomizados totalmente, como lo ejemplifica el siguiente paciente:

E.R. de G. . . . M. de 41 años. Enfermedad de Basedow y Oftalmia Endócrina Progresiva.

16/III/66 Tiroidectomía total, comprobado por I-131 que no hay tejido tiroideo en cuello.

20/VIII/66 Hipotiroidismo franco a pesar de tomar 195 mg de Ext. Tiroideo Mx. 110 Mn. 70, pulso 72'.

Se inicia tiroides en cantidad de 325 mgs diarios (5 Grains).

27/IX/66. Signos y sntomas francos de hipertiroidismo. Mx. 130 mN. 70, pulso 108'. Metabolismo + 6 %.

Se vuelve a la dosis de 195 mgs diarios de tiroides y la enferma continúa normalizada.

También dan testimonio de estos cuadros los que se pueden reproducir en los animales de experimentación cuando se los hace atireósicos y se les administra preparados u hormona tiroidea.

La glándula tiroidea no es necesaria para la producción del hipertiroidismo facticia.

HIPOTIROIDISMO YODICO. El uso prolongado de dosis apreciables de yodo es capaz de provocar la hipertrofia tiroidea y en pacientes bociosos puede llegar a provocar la insuficiencia tiroidea y el mixedema. Esto que ha sido descripto por los médicos que se ocuparon de estudios del bocio endémico en Suiza, especialmente (2) ha sido descripto también en las regiones endémicas de EE. UU. (12). En nuestro medio, región de Bocio Endémico, no hemos tenido oportunidad de observar esta evolución.

HIPERTIROIDISMO YODICO'. Descripto por Kocher como Yod-Basedow y que preferimos emplear el término propuesto por Waller y Jackson de hipertiroidismo yódico, porque si bien puede producirse una Enfermedad de Basedow típica se puede observar el mismo cuadro en un paciente portador de un Bocio Nodular.

En estos enfermos Bociosos, la administración de yodo en cantidades por encima de las necesidades fisiológicas, -que se consideran comprendidas entre 100 y 200 µg. diarios- cuando lo hacen por tiempos prolongados de semanas o meses se observa que en alguno de ellos aparece un hipertiroidismo verdadero, ya que se puede demostrar que hay un aumento de la captación para el radioyodo, una tasa circulante de hormona tiroidea elevada y como así el metabolismo de base, este último índice del consumo periférico de la hormona. Decimos que no todos los enfermos hacen esta evolución pero que en nuestro medio es relativamente frecuente y aquí hay que recordar lo que dijera Rilliez en 1860, que debía intervenir un factor constitucional, esto naturalmente muy difícil de demostrar.

El hipertiroidismo que sabemos puede ser desencadenado por causas infecciosas, tóxicas, neuroendócrinas, etc casi siempre difícil de determinar, podría ser producido también por la ingesta de dosis elevadas y prolongadas de yodo. El yodo como factor etiológico del hipertiroidismo ha sido discutido en forma muy amplia y se ha llegado a dudar de su existencia. (6).

En Mendoza, región geográfica afectada por el bocio endémico, cuya existencia hemos podido comprobar que tiene más de dos siglos (7) teníamos el convencimiento de la existencia del hipertiroidismo Yódico y que si bien no es muy frecuente lo vemos aparecer en aquellos enfermos que sometidos a la medicación yodada, generalmente las soluciones débiles de yodo, continuaban tomando el mismo por períodos largos de tiempo, cosa que hacen personalmente ya que lo indicamos siempre por lapsos no mayor de tres semanas y luego lo interrumpimos sistemáticamente por algunos meses, en el convencimiento que sus glándulas se han saturado hasta con exceso de ese metaloide y tienen reservas por tiempo prolongado.

Cuando en 1951, por la feliz coincidencia del interés del grupo de investigadores de la Universidad de Harvard de U. S. A., se trasladaron a Mendoza los Dres.: Stanbury, J.; Riggs, D. S. y Brownell, G. L. para efectuar un estudio sobre el metabolismo del yodo en los bociosos de Mendoza que habíamos planeado en Boston con el Profesor Dr. Means, J. H., uno de los aspectos fundamentales de la investigación fue el comportamiento que pudieron tener nuestros enfermos frente a los suministros de dosis diarias de yodo. Se considera poco probable la producción del hipertiroidismo yódico mientras los enfermos no adquieran un nuevo estado de equilibrio por el suministro de yodo, (3).

Fueron elegidos 13 pacientes con tiroides aumentadas de tamaño, eutiroides por el estudio clínico y las pruebas funcionales y que tenían elevada captación para el I-131. En estos enfermos se trató de ver qué cantidades de yodo podían acumular ante el suplemento diario de dosis variables de yoduro.

La estimación de retención neta de yodo (balance positivo) se realizó de dos maneras; a) restando de la cantidad total de yodo ingerido, (yodo alimentario más suplemento diario) la cantidad eliminada por orina. Se despreció la cantidad eliminada por materias fecales y b) Multiplicando la cantidad total ingerida, por la fracción que representa la captación del I-131 para ese día.

El primero de estos métodos depende de la excreción urinaria del yoduro y el segundo es independiente de las recolecciones de orina, durante el período experimental. Se presumió que la pérdida fecal fue constante.

El punto inicial de ambas curvas fue calculado por el segundo método, ya que no disponíamos de los datos de excreción urinaria de yodo para localizar el punto inicial de la curva por el primer método. El acuerdo encontrado en las curvas, calculando por los dos métodos, sugiere que las recolecciones de orina fueron razonablemente exactas. Se dividieron los enfermos en tres grupos: I, II y III.

GRUPO I: Lo formaron 7 enfermos cuyo promedio inicial de captación de I-131 fue de 71 %, con oscilaciones entre 61,3 % y 85 % y la excreción urinaria de I-127 para 24 horas osciló entre 12 y 33 µg.

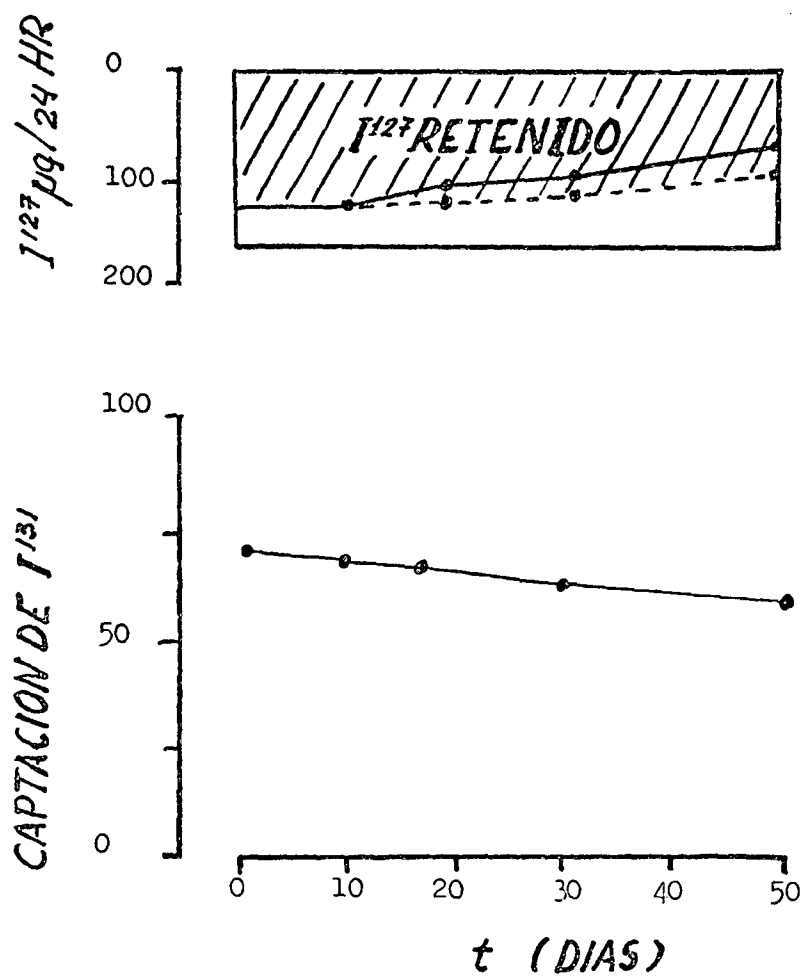
El promedio de captación al cabo de 50,1 días fue de 53 % lo que representa una caída del 18 %. Excluyendo el yodo de la dieta, el promedio de la cantidad total de yoduro administrado durante 50,1 días de observación fue de 7.515 microgramos para cada paciente.

Se aprecia en el Cuadro 1 que, en sujetos con deficiencia de yodo, el suplemento a la dieta de una ración diaria de 150 µg de yoduro se acompaña gradualmente de un nuevo estado de equilibrio. Suponiendo que la tasa se mantuvo constante a partir de los datos del final de la observación, el balance se habría conseguido a los 99,3 días. En ese tiempo hubiera habido una acumulación neta de 5,82 mg de yodo en la glándula tiroidea, cifra ésta que es aproximadamente el contenido de una glándula normal.

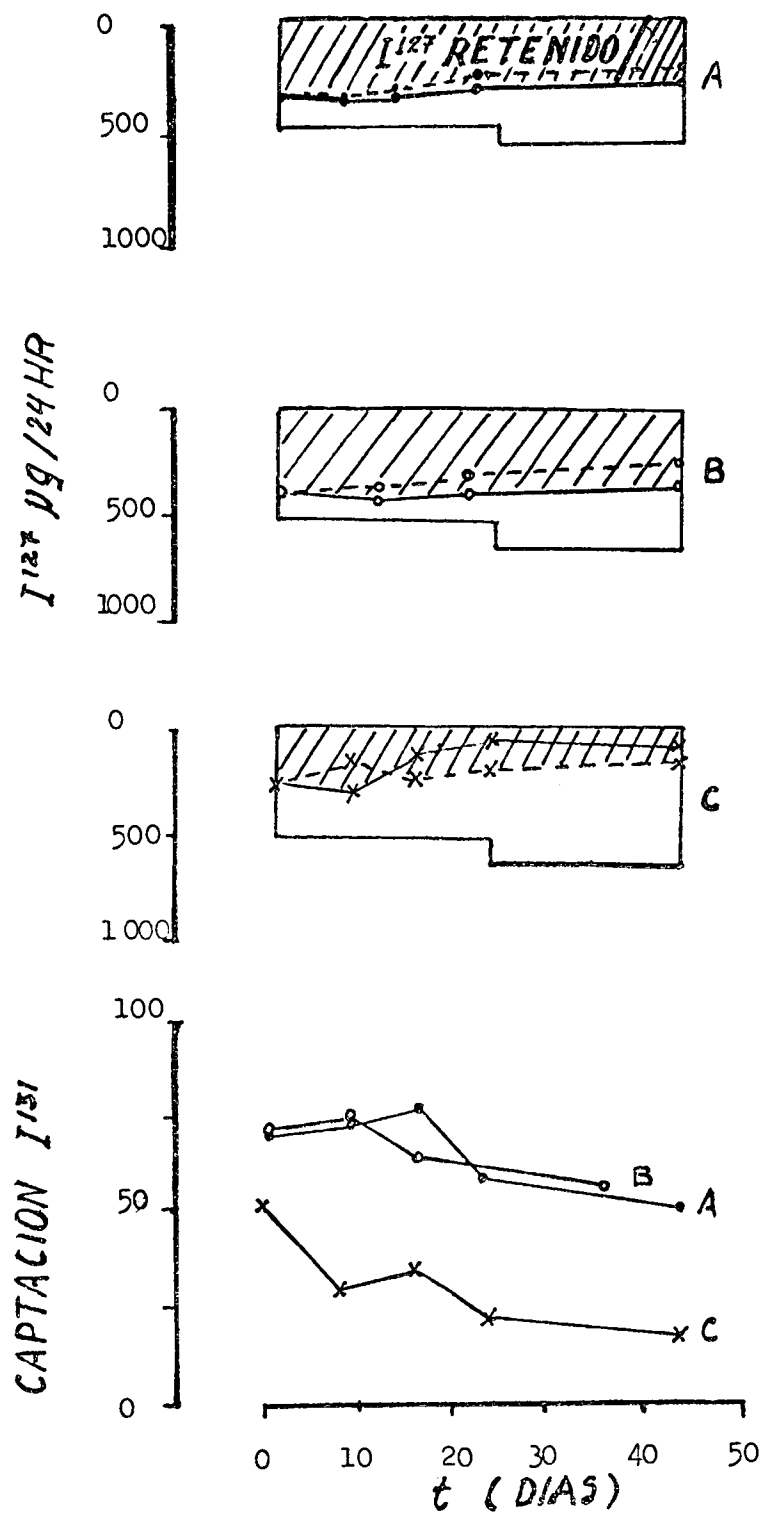
En este grupo de bociosos cuya ingesta total era de 162,3 µg al cabo de 50,1 días estaban reteniendo diariamente una cifra ligeramente superior a los 80 microgramos.

GRUPO II: En este grupo se estudiaron tres enfermos; los primeros 20 días recibieron 500 microgramos diarios de yoduro y luego 600 µg hasta el final de la observación.

El enfermo "C" alcanzó un equilibrio al fin de la tercera semana y en los enfermos "A" y "B" al final de los 42 días de inges-



Cuadro 1



Cuadro 2

ción de yoduro habían acumulado 12,5 y 11 mg, de yodo y retenían a esa fecha; el primero 252 μ g diarios y el segundo 278 μ g.

Los valores del yodo proteico del comienzo y al final fueron casi idénticos.

GRUPO III: Se estudiaron también tres enfermos. El promedio inicial de captación de I-131 era de 79,2 % con una oscilación de 75,6 a 84,6 % y el promedio de excreción urinaria de yodo-127 para 24 horas fue de 11,5 μ g con oscilación de 7,4 a 14,3 μ g.

El promedio de captación de I-131 final fue de 57,9 %, hubo una caída continua en la acumulación a medida que se administraban las dosis diarias de 1.500 μ g de yodo y había también una evidente, aunque moderada tendencia a la restauración del equilibrio del yodo durante los 33 días de observación.

En este grupo hubo un balance positivo de yodo mucho mayor que en los anteriores. Durante los 33 días de observación, la retención neta fue de 34,1 miligramos de yodo y el trigésimo tercer día el promedio de retención diaria era de 874 μ g. Si el ritmo de aproximación del equilibrio se hubiera mantenido constante, se puede calcular que el balance neto hubiera sido de 72,4 miligramos de yodo y ese equilibrio se hubiera conseguido a los 121 días.

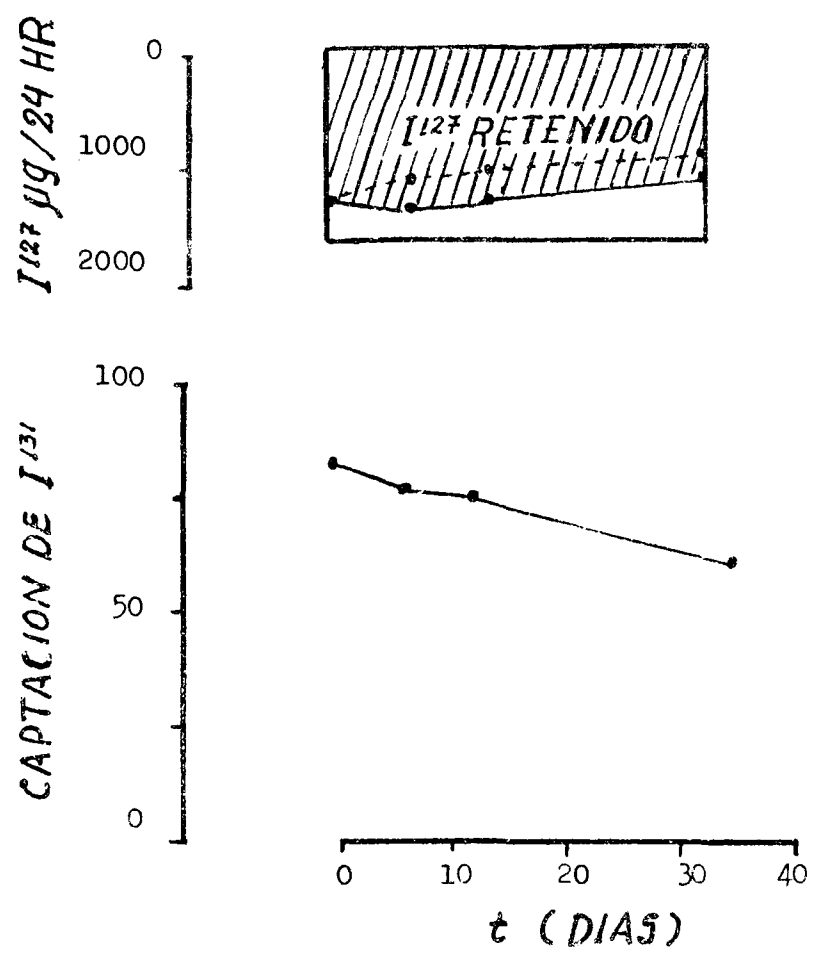
Sin embargo estas estimaciones son puramente especulativas, ya que uno de los tres sujetos en lugar de alcanzar el equilibrio evolucionó a una tirotxicosis.

El paciente que desarrolló el hipertiroidismo era:

M. P. de B. Italiana, 46 años (residía en Mendoza desde hacía 43 años) el 17/VII/51 presentaba el siguiente cuadro:

148 cm 57 kg Bocio Nodular Eutiroideo desde hacía 8 años. No habían síntomas ni signos de hiper o hipotiroidismo. (peso de la glándula fue calculado de 150 grmos) Mx 150 Mn. 90, pulso 72'. Exof. al Hertel 13,5 y 14 mm. Metabolismo de Base + 10 %, Yodo Proteico 3,1 μ g %.

19/VII/51 Captación de I-131, 77,4 % Exc. Urin. 7,4 %. Inicia la toma de 1.500 μ g de yodo (como yoduro de potasio).



Cuadro 3

26/VII/51 Capt. I-131, 68,8 %. Exc. Urin. 31,1 % Y. P. 9,4 μ g %.

2/VIII/51 Capt. I-131, 75 % Exc. Urin. 20,6 % Y. P. 15,5 μ g.

20/VIII " " 56,4 " " 30,7 " " 13,6 "

Como la captación es elevada y no hay signos hipertiroides continúa tomando 1.500 μ g de yodo.

14/IX/51 Y. P. 11,6 μ g %.

Continúa tomando 1.500 μ g de yodo.

3/X/51 la enferma ha perdido 3 kg de peso, el pulso es de 85' y hay ligeros síntomas y signos de hipertiroidismo, a los dos meses y 14 días de iniciar la toma de yodo.

SE SUSPENDE LA INGESTION DE YODO

3/XI/51 Francos síntomas y signos de hipertiroidismo. Ha perdido 5 kg.

Sudores, temblor, eretismo cardiovascular. Mx. 180 Mn 80, pulso 120' Metabolismo de Base + 84 %.

14/XI/51 Captación de I-131 a las 24 horas 60 %. Exac. Urin. 37,2 %.

15/XI/51 " " " " 48 " 56 "

La enferma es sometida a tratamiento con Propitiouracilo y en enero de 1952 está completamente restablecida y eutiroides. El bocio se ha reducido de tamaño y lo que era un nódulo único ahora se diferencian dos nódulos. La enferma no aceptó, antes, ni después de esta experiencia ser operada.

DISCUSION:

La aproximación lenta a los nuevos estados de equilibrio (se acepta que están en equilibrio cuando la eliminación urinaria del yoduro más la fecal, igualan al yodo ingerido) que presentaron estos tres grupos de bociosos de Mendoza, muestra la notable capacidad de las glándulas tiroideas para adoptarse a las amplias fluctuaciones en el suministro de yodo.

Las glándulas deficientes en yodo responden a un mayor suministro del mismo almacenándolo en ellas: parece que lo hicieran contra posibles necesidades futuras!.

Las reducciones en las captaciones de radioyodo suceden TAN LENTAMENTE que las glándulas pueden saturarse con hormonas de almacenamiento.

Es más, el proceso de síntesis hormonal pareció sobrepasar las necesidades del organismo, cuando el suministro del yoduro SUPERA LO NORMAL. Esta acumulación fue notablemente mayor cuando las dosis administradas eran mayores.

Se ha podido ver un hecho sorprendente a mayor cantidad diaria de yodo el balance neto de retención se eleva considerablemente y el estado de equilibrio yódico no se acelera.

Hay dos consecuencias posibles del balance neto de yodo que muestran los tres grupos de pacientes estudiados en Mendoza:

- a) Podría producirse un bocio rico en yodo.
- b) El espacio extratiroideo del yodo proteico podría aumentarse; vale decir, debido al aumento de secreción hormonal, el paciente puede transformarse en un hipertiroidismo.

La segunda posibilidad sería la interpretación corriente del discutido fenómeno del yod-Basedow.

Muy posiblemente, como lo sugiere De Quervain, (4) la posibilidad de desarrollar un hipertiroidismo inducido por el yodo, depende la cantidad de yodo suplementario, concepto clínico aceptado y tenido en cuenta por nosotros desde hace ya muchos años. La prudencia en el suministro del yodo y el suministro periódico.

Esta hipótesis está de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestros enfermos bociosos, en quienes el balance positivo de yodo fue menor cuando se administraron pequeñas cantidades de yodo y fue muy elevado cuando se dieron dosis mayores.

CARENCIA DE YODO

Uno de los aspectos que interesó particularmente cuando se llevó a cabo el estudio con el grupo de médicos Norteamericanos, en 1951, fue establecer la avidéz que tenían por el yodo los bociosos de Mendoza, como también cuál era el valor en yodo del régimen alimentario de esa población.

Se seleccionaron 103 enfermos con Bocios Eutiroideos y se determinó en ellos la captación para el radioyodo y su excreción urinaria. En otro grupo se seleccionaron 25 personas que no padecían de afección tiroidea o bien tenían bocio eutiroideos, además estaban en equilibrio de yodo; esto significa que hacía más de seis meses que están sometidos a la dieta habitual de Mendoza, no ingerían yodo y su eliminación urinaria de yodo correspondía aproximadamente al 90 % de su ingesta.

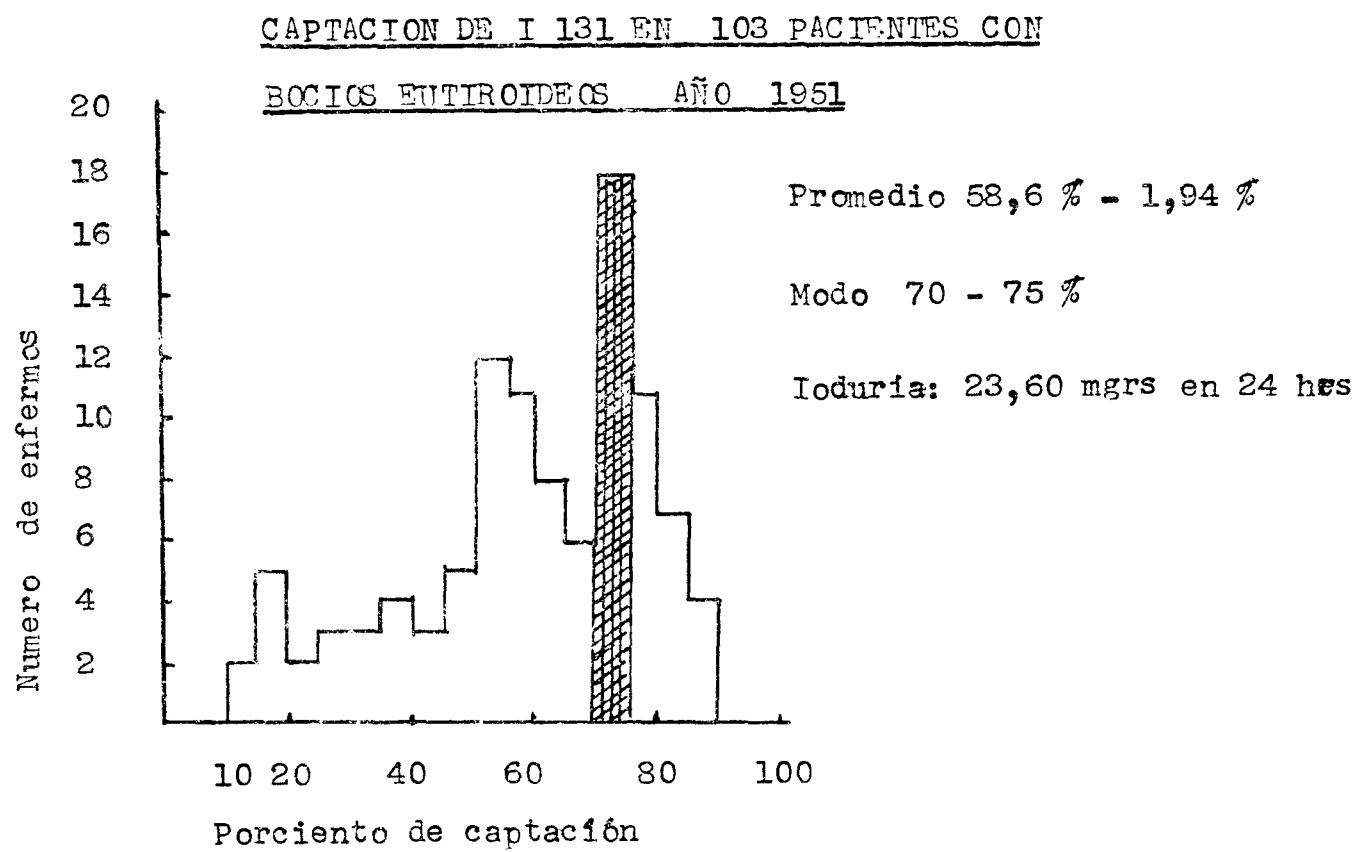
El cuadro N° 4 ilustra sobre los resultados de esos enfermos.

Se observa que los enfermos tienen captación de I-131 elevadas, el MODO de los bociosos se encuentra entre 70 y 74,9 % y el PROMEDIO de captación para todo el grupo fue de 58,6 %. Se hicieron también estudios sobre tasa de secreción de hormona tiroidea y se pudo comprobar que la misma se encontraba en cifras normales.

En el grupo de los 25 sujetos en equilibrio de yodo se recolectó la orina total de 24 horas durante tres días consecutivos y las determinaciones de I-127 dió un PROMEDIO de 23,6 microgramos. Esta cifra es muy inferior a lo que se considera normal, pues se precisan aproximadamente 100 ó más microgramos diarios de yodo para reparar lo que el organismo consume por la destrucción de hormonas tiroideas en los tejidos periféricos.

Con estos estudios se tuvo la confirmación, de la sospecha clínica, de que en la endemia de Mendoza había una carencia de yodo y también que no existían bloqueadores del mismo que impidieran su utilización. Esto fue una base cierta para obligar al uso de la sal yodada como profilaxis de la endemia. Por ello se dicta el 28/X/52 la LEY N° 2112 y por el Decreto Reglamentario N° 2244 del 12 de mayo de 1953, la Ley entró en vigencia; pudiendo afirmar que para fines de 1953 el uso de la sal yodada se había generalizado en todo el territorio de la Provincia.

Cuadro 4



Con el uso de la sal enriquecida en la proporción de una parte de yodo en treinta mil de sal, (1/30.000) que la consume actualmente el 90 % de la población, ha cambiado totalmente el contenido de yodo de las glándulas tiroideas de los bociosos de Mendoza, como lo demostraron los estudios realizados durante los años 1959-60.

En este cuadro se han graficado las captaciones de los 112 enfermos que durante los años 1959 y 1960 concurrieron a examen y que padecían de Bocios Eutiroideos, siendo por lo tanto similar al grupo que se seleccionó en 1951.

En este grupo vemos: cómo las captaciones del I-131 se han trasladado a la izquierda, el MODO se encuentra entre 20 y 24,9% y en el año 1951 el mismo se encontraba entre 70 y 74,9 %.

El PROMEDIO de la captación que en 1951 era de 58,6 % ha descendido y está ahora en 29 %. Las captaciones se encuentran actualmente en cifras que son consideradas normales en aquellas regiones donde el aporte de yodo de la dieta es suficiente (7).

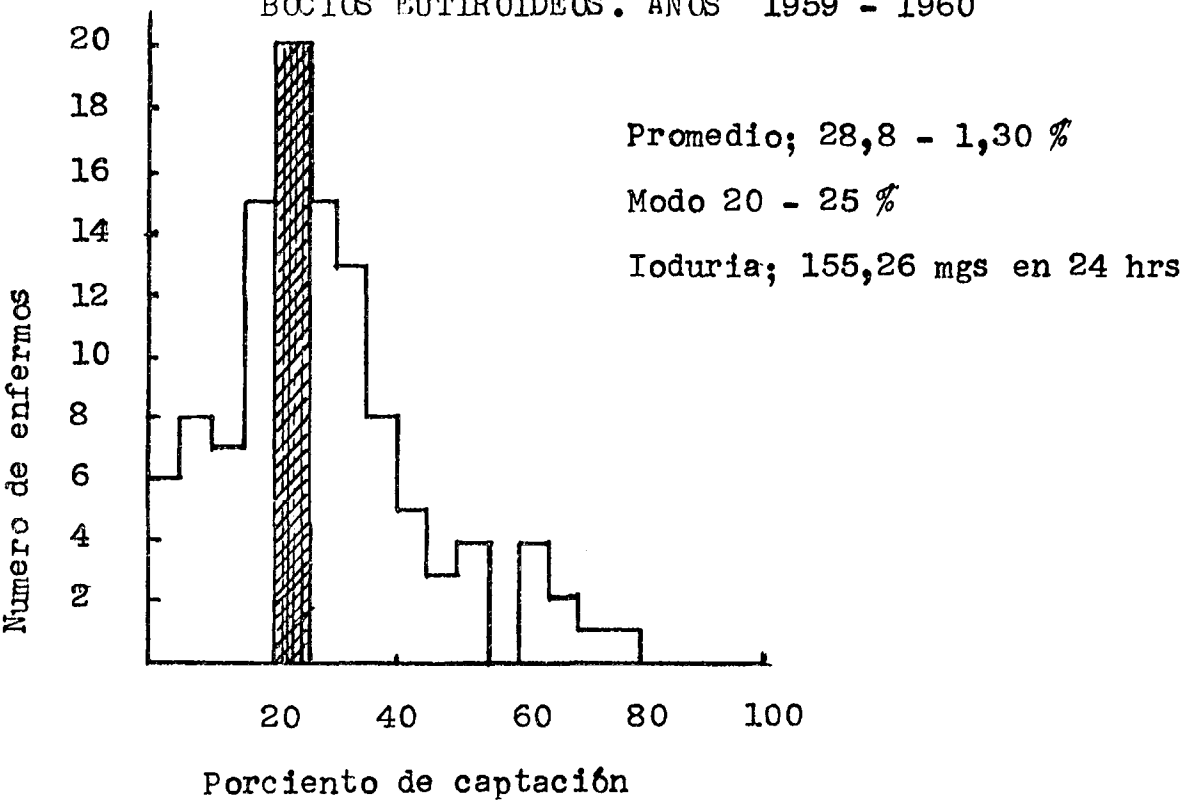
Se repitieron los estudios sobre excreción urinaria de I-127 en un grupo de 26 individuos ya fueran normales, sin trastornos tiroideos o bien con bocios eutiroideos, que estaban en equilibrio de yodo. Las recolecciones de orina dieron un PROMEDIO diario para todo el grupo de 155,2 microgramos de yodo, lo que nos demostró que la dieta se había enriquecido en más de seis veces de lo que había en 1951, cuando no se utilizaba la sal enriquecida.

Estos hechos nos permitió decir en 1960: "Con el uso de la sal enriquecida se ha hecho desaparecer la carencia de yodo en Mendoza", (9).

EVOLUCION DE LAS FORMAS CLINICAS DE LAS TIROIDEOPATIAS

El agregado de una parte de yodo en treinta mil partes de sal da al organismo humano (consume un promedio de 10 gramos diarios de sal) 333 microgramos de yodo por día, con oscilaciones que van desde 167 a 500 µg. dados los índices de tolerancia que se otorga a la sal enriquecida, Después de haber usado esta sal en forma continuada durante 15 años por toda la población de Mendoza, se han producido cambios en las formas clínicas de las tiroideopatías que consideramos son el más alto interés analizar.

CAPTACION DE I 131 EN 112 PACIENTES CON
BOCIOS EUTIROIDEOS. AÑOS 1959 - 1960



Cuadro 5

Nos sirve para esta exposición los datos de 30 años divididos en dos períodos de tiempo, desde 1936 a 1951 y desde 1952 al final de 1966 .

En julio de 1951 se dispuso en Mendoza de Radioyodo y los equipos necesarios para usar ese isótopo tanto en el diagnóstico como el tratamiento de las enfermedades tiroideas y desde 1953 se puso en uso la sal yodada en todo el territorio de la Provincia.

Por el hecho de haber efectuado publicaciones médicas con los datos al final del año 1944 y 1951, es que analizaremos el primer período subdividido en dos etapas.

PORCIENTO DE HIPERTIROIDEOS SOMETIDOS A CIRUGIA, EN RELACION
AL TOTAL DE OPERACIONES POR DIVERSAS TIROIDEOPATIAS

Año	Tiroideopatías operadas	Hipertiroideos	Porciento
1936-1944	265	132	50 %
1945-1951	578	196	34 %
1952	129	23	18 %
1953	143	34	24 %
1954	143	41	29 %
1955	149	65	44 %
1956	134	69	51 %
1957	135	49	36 %
1958	164	69	42 %
1959	153	52	34 %
1960	131	48	37 %
1961	125	39	31 %
1962	114	29	25 %
1963	140	30	21 %
1964	91	22	24 %
1965	80	33	29 %
1966	113	22	20 %

Este cuadro nos muestra los enfermos que fueron operados por diversas tiroideopatías en nuestro medio.

En la etapa 1936 al 1944 la proporción de enfermos HIPERTIROIDEOS que se operaban en relación al total de tiroideopatías que se sometían a la cirugía fue del 50 %, lo que nos hace pensar que en ese período de tiempo el hipertiroidismo era muy frecuente. Sin embargo pensamos que estas cifras tienen la siguiente explicación: para esa fecha el riesgo quirúrgico de la cirugía tiroidea era muy elevado y sólo aceptaban ser operados aquellos pacientes que estaban seriamente enfermos por su tiroideopatía. Los enfermos portadores de bocios eutiroideos, que formaban la gran mayoría, vivían todavía felices con sus enormes bocios aunque periódicamente se veían algunos, que se asfixiaban por la compresión mecánica.

Esta es la razón de que a esa fecha los bocios operados eran los hipertiroideos ya que no existían drogas antitiroideas ni radioyodo que pudieran curar o aliviar sus dolencias. Sólo el yodo, la paciencia del enfermo y el médico, hacían que los hipertiroideos se sometieran a la cirugía y entonces el post-operatorio era una verdadera batalla para disminuir la mortalidad que oscila en el 3 % de los pacientes.

En la segunda etapa, 1945-51 la proporción de hipertiroideos disminuye sensiblemente y llega a un promedio de esos siete años del 34 %. No han disminuido los hipertiroideos en forma absoluta, sino que aumenta los eutiroideos que aceptan la operación.

El PROMEDIO de hipertiroideos operados durante la etapa 1945-51 es del 34 %, si pensamos que a fines de 1944 era de 50 % debemos calcular que para 1951 era inferior al 34 % y así vemos que en 1952 es del 18 % y se eleva algo en 1953, que es del 24 %. Decíamos que para fines de 1953 el uso de la sal yodada se había generalizado en la Provincia y el análisis de los años comprendidos entre 1952 y 1966 muestra una elevación progresiva llegando a un máximo del 51 % en 1956 para iniciar luego un descenso gradual hasta 1966, que está en una cifra similar a la que inicia el segundo período y que es del 20 %.

Puede verse que se mantiene durante ocho años una tasa elevada, lo que hace pensar que después de un tiempo las tiroides bociosas se han adaptado en buena parte al nuevo aporte de yodo a que estuvieron sometidas.

Esta curva se acentuará más al analizar un próximo gráfico donde se han agrupado los enfermos hipertiroideos que fueron operados y aquellos que se los sometió a dosis curativas de radioyodo.

En el gráfico N° 7 se han agrupado todos los pacientes que concurren al examen en la División e Institutos del Bocio.

PORCIENTO DE HIPERTIROIDEOS OBSERVADOS EN EL CONSULTORIO
EXTERNO DE LA DIVISION E INSTITUTO DEL BOCIO DE MENDOZA EN
RELACION AL NUMERO DE DIVERSAS TIROIDEOPATIAS

Año	Enfermos Examinados	Hipertiroideos c/B. Difuso-c/B. Nodular		Total	Porciento
Hasta 1951	1117	62	91	153	14 %
1952	552	44	22	66	12 %
1953	805	29	33	62	8 %
1954	631	67	57	124	20 %
1955	760	129	90	219	29 %
1956	646	123	54	117	27 %
1957	657	121	57	178	27 %
1958	766	121	65	186	24 %
1959	656	98	57	155	23 %
1960	492	78	42	120	24 %
1961	525	59	41	100	19 %
1962	494	51	48	99	19 %
1963	543	58	45	103	19 %
1964	490	54	28	82	17 %
1965	499	59	36	95	19 %
1966	579	65	42	107	18 %

Cuadro N° 7

En este cuadro hemos colocado en primer término un grupo de 1.117 enfermos afectados por diversas tiroideopatías, atendidas en los diferentes servicios en que se los atendía antes de la creación del Centro de Tiroides y vemos que a esa fecha el porcentaje de hipertiroideos en relación al resto de enfermos era del 14 %.

En los años 1952-53 en lo que se hacía profilaxis por el yodo las cifras son del 12 % y 8 % respectivamente, ya en 1954 generalización de la profilaxis, encontramos que los hipertiroideos representan el 20 % y continúan un aumento que llega al 29 % en 1965 y se mantiene elevado durante los seis años siguientes hasta que en 1961 se inicia un leve descenso llegando en 1966 al 18 %.

Si bien el porcentaje ha disminuido ha quedado sin embargo algo más elevado que lo que fue cuando no se usaba la sal yodada. Podemos concluir que el porcentaje de hipertiroideos es actualmente un 50 % más elevado que lo que era antes de la iniciación de la profilaxis yodada.

El cuadro final presenta el total de enfermos examinados desde 1952 al 1966 y su relación al número de enfermos que fueron sometidos a la cirugía o bien tratados con dosis curativas de radioyodo; estos últimos enfermos antes de 1951 debíamos operarlos en su gran mayoría.

PORCIENTO DE HIPERTIROIDEOS TRATADOS CON I-131 O SOMETIDOS A CIRUGIA EN RELACION AL TOTAL DE ENFERMOS EXAMINADOS POR DIVERSAS TIROIDEOPATIAS

Año	Tiroideopatías	c/I-131	c/cirugía	Total	Por ciento
1952	552	16	23	39	7 %
1953	805	23	34	57	7 %
1954	631	57	42	98	16 %
1955	760	76	65	141	19 %
1956	646	102	69	171	26 %
1957	657	69	49	118	18 %
1958	766	87	69	156	20 %
1959	656	66	52	118	18 %
1960	492	82	48	130	26 %
1961	525	91	39	130	25 %
1962	494	64	29	93	20 %
1963	543	70	30	100	19 %
1964	490	70	22	92	19 %
1965	499	79	23	102	20 %
1966	579	55	22	77	13 %

Cuadro N° 8

El número de enfermos que debieron ser operados o bien sometidos a la terapéutica radiante era en los años 1952-53 solo el 7 %; coincide con la profilaxis yodada un aumento gradual que llega a los años 1956 y 1960 hasta el 26 %, casi cuatro veces mayor, que la que teníamos al comienzo de la profilaxis y lo que es llamativo es que a pesar de haber disminuído en los años últimos no se llega a lo que sucedía en los años anteriores a la profilaxis y tenemos actualmente una cifra que es el doble de la primitiva.

Consideramos que las condiciones mesológicas y alimentarias de Mendoza no han sufrido cambios de importancia por lo cual pensamos que el aumento en el aporte de yodo en la dieta es la responsable de los cambios producidos en los tipos de tiroideopatías que observamos actualmente, en relación a los años en que no se hacía la profilaxis general-

CONSIDERACIONES FINALES

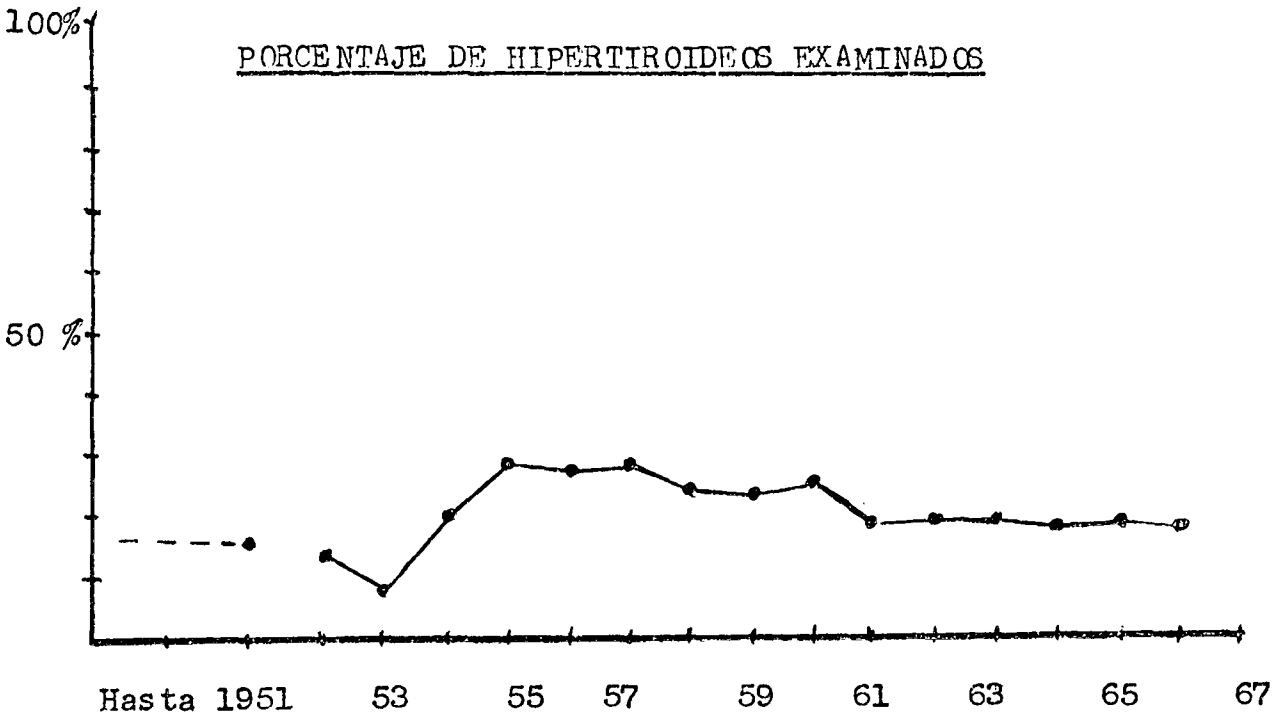
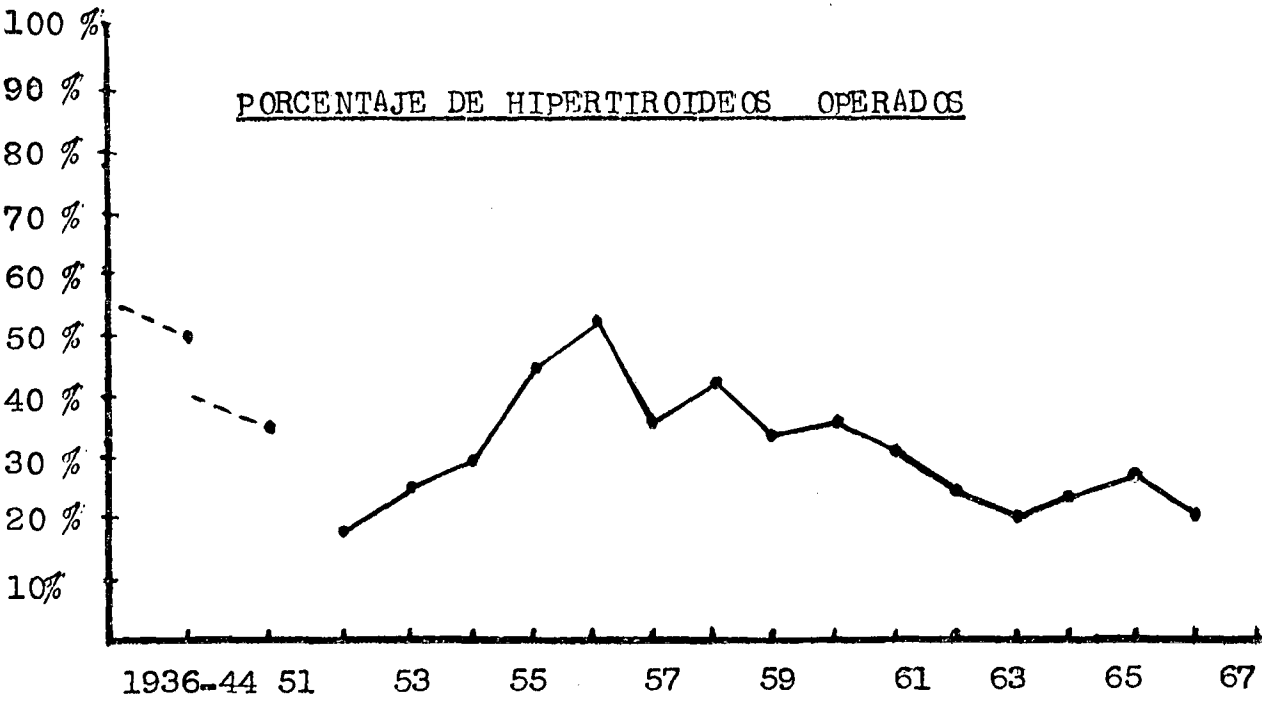
Teníamos desde hace muchos años el convencimiento de la eficacia del yodo en la profilaxis del Bocio Endémico, como de los beneficios en el tratamiento de algunas formas de tiroideopatías.

Teníamos también la firme convicción de que el uso prolongado y a dosis importantes de yodo provocaba el hipertiroidismo yódico.

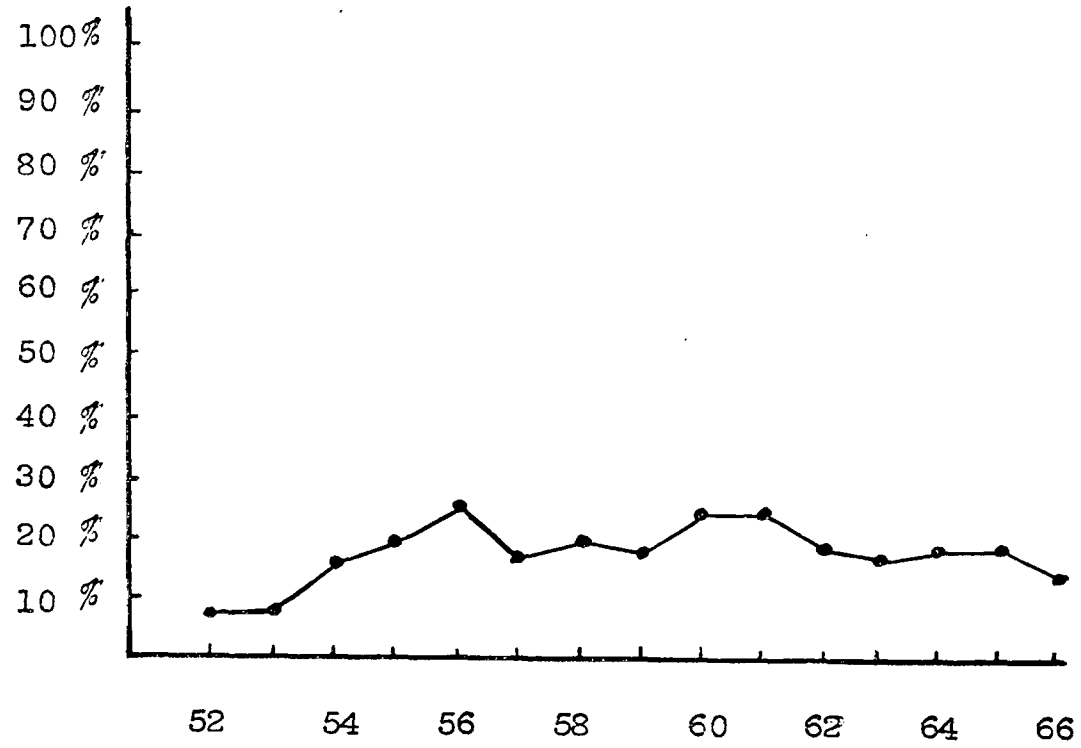
Por estas razones utilizábamos el yodo como profiláctico a dosis que oscilaban en la cantidad de un miligramo semanal. (una pastilla por semana que contenía un miligramo de yoduro de potasio, que aportaba 650 microgramos de yodo y en dosis curativas empleábamos las dos más débiles de yodo: Lugol al 1 % a razón de 10 gotas diarias y por períodos que no superaran las tres semanas).

El uso de sal yodada con aportes de 333 microgramos diarios como promedio, que eleva aquellas dosis a dos miligramos de yodo semanal, nos demuestra que se ha producido un aumento real del hipertiroidismo por un período de aproximadamente ocho años y que si bien esos enfermos se encuentran hoy en cifras más bajas, son un 50 % más elevadas que lo que era antes del uso de la sal enriquecida.

Esto que ha sucedido en Mendoza, se produjo también en EE. UU. cuando Marine y Kimball, generalizaron el uso del yodo en la lucha contra la endemia bociosa (3).



HIPERTIROIDEOS TRATADOS CON I 131 O CIRUGIA



Consideramos que actualmente debe disminuirse el grado de yodización de la sal, que entendemos no debe ser mayor de una parte de yodo por cincuenta mil de sal (1/50.000) con lo cual se efectuará un aporte máximo de 200 microgramos diarios, cifra ésta que está en el máximo de lo que se considera fisiológico y creemos que dosis menores que ésta (1/100.000) no serían aconsejables por no haber resultados efectivos para reducir las endemias de bocio en diversas regiones.

También consideramos que es necesario imponer el uso obligatorio de la sal enriquecida en aquellas regiones donde se ha demostrado que la existencia del Bocio TIENE CARACTER ENDEMICO y tratar de establecer si existe o nó una carencia de yodo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Physiopathologie de las Thyroides. Dabtrebonde, L. Masson y Cie Editorie. Paris. 1931.
- 2.- Traité D'Endocrinologia. Lencione, M., y Parisot, J., et Richan G., Saston Doin Paris, pag. 510.
- 3.- Bocio Endémico. Stanbury, J.B., Brownell, G.L., Riggs, D.S., Perinetti, H., Itoiz, J.E., del Castillo, E.B. El Ateneo, Bs. Aires.
- 4.- Le Goitre. De Quervain, F. Edition Atar, Geneve, Suiza.
- 5.- Studies on the Prevention of Simple Goiter Western Reserve University. Bulletin 7, Cleveland, Ohio, 1923.
- 6.- Bocio Endémico. Editorial - The Lacet. Noviembre 13, 194 pag. N° 1001.
- 7.- Cirugia Tiroidea en una región de Bocio Endémico. Perinetti, H., y col. Boletín de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Vol. 43, pag. 383, año 1965.
- 8.- Radiactive iodine in the diagnosis of Thyroid diseases. Skanse, D., Acta Médica Scandinav, Suppl., 235, 1949.
- 9.- El uso de la sal yodada en una región de Bocio Endémico por carencia de yodo. Perinetti, H., y col. The Fourth International Goitre Conference. London-July 5--8 de 1960.

10. - Bocios. Perinetti, H., Relato Cuartas Jornadas de la Sociedad Argentina de Cirujanos, Vol. 1 - Nº 11 Febrero de 1945.
11. - Medical-Surgical Experience With Goiter in an Endemic District. Perinetti, H., and col. Transaction of the American Goiter Association Annual Session May. 1, 2 and 3, St Lous Asoc. Ch. C. Thomas.
12. - Prolonged administration of iodine in the pathogenesis of simple Goiter and Mixedema. Bell, G. O. Transaction of the American Goiter Association. 1952 - Thomas, Ch. C. USA.

IODIC HYPERTHYROIDISM (JOD-BASEDOW)

Dres. Héctor Perinetti - Luis N. Staneloni

Brief historical references are given in this paper on the Jod-Basedow or iodic hyperthyroidism.

Due to an iodine administration the human organism may suffer from iodism, hyperthyroidism, factitia and iodic hyperthyroidism.

It is here shown that the Mendoza goitrous thyroid glands due to a daily dose of iodine gradually evolved to a new state of equilibrium, allowing them to accumulate great quantities of iodine.

One of the patients studied presented a typical case of Jod-Basedow before obtaining the new state.

By using a salt iodized in the proportion of 1/30,000 thyroid glands attain an intense saturation.

The analysis of the different types of thyroid diseases in Mendoza for the last fifteen years -during which time iodized salt was consumed- compared to the fifteen previous to this time, permits our deducing that there has been a relative increase in hyperthyroidism. This increase was more evident during the first eight years of the use of iodized salt and, though thyrotoxicosis has presently diminished, it is still at a level slightly higher than the level existing before the prophylactic use of iodine became compulsory in Mendoza.

This backs our statement that in iodine prophylaxis for endemic goiter, it is inconvenient to exceed the dose considered as physiologically necessary.

EL TIROIDES EN EL TRATAMIENTO DEL BOCIO
ENDEMICO EN ZONA ENDEMICA DE BOCIO

M. D. De la Vega, Instituto del Bocio y Nutrición
Chilecito - La Rioja

RESUMEN:

En Chilecito - La Rioja - (Argentina) zona de alta frecuencia de bocio endémico (83 %) donde el tenor de yodo en agua no es superior a una gamma por litro y las ingestas de yodo por los alimentos son insignificantes porque prácticamente no existen donde las captaciones de I^{131} por el tiroides que se pudieron hacer son altas y las yodurias, bajas (9 a 11 veces menor que los enfermos de zona no endémicas de bocio), se trataron 1.080 pacientes con edades entre los 9 y 60 años afectados de bocio endémico, nodular y difuso en el lapso entre los 2 y 36 meses con dosis entre las 32 y 260 mgrs. de tiroides diarios encontrándose los siguientes resultados:

RESULTADO DE TRATAMIENTO CON HORMONA
TIROIDEA (T₄) EN PACIENTES CON BOCIO ENDE
MICO, NODULAR Y DIFUSO

Nº Total de Examinados	Dosis por día de tiroides	Sin res puesta	%	Regre sión	%	Tiempo de Tratamiento
1.080	32 a 260 mgrs	264	24,4	816	75,6	2 a 36 meses

En: 306 casos o sea el 28,33 % hubo regresión completa.
En: 276 " " 25,55 % " " marcada.
En: 234 " " 21,66 % " " escasa.
En: 264 " " 24,44 % no respondieron al tratamiento.

RESULTADO DE TRATAMIENTO CON HORMONA TIROIDEA
(T₄) EN PACIENTES CON BOCIO ENDEMICO NODULAR

Nº Total de Examinados	Dosis por día de tiroides	Sin respuesta	%	Regresión	%	Tiempo de Tratamiento
468	32 - 260 mgrs	222	47,4	246	52,5	De 2 a 36 meses

En bocios nodulares 54 casos o sea el 11,5 % hubo regresión completa.
 108 " " 23,07 % " " marcada.
 84 " " 17,94 % " " escasa.
 222 " " 47,43 % no respondieron al tratamiento.

La regresión en general por grupos de edades es la siguiente:

10 a 20 años el 76,4 %
 21 " 30 " " 13,5 %
 31 " 40 " " 5,1 %
 41 " 50 " " 3,8 %
 51 " 60 " " 1,1 %

RESULTADO DE TRATAMIENTO CON HORMONA TIROIDEA
(T₄) EN PACIENTES CON BOCIO ENDEMICO DIFUSO

Nº Total de Examinados	Dosis por día de tiroides	Sin respuesta	%	Regresión	%	Tiempo de Tratamiento
612	32 - 260 mgrs	42	6,9	570	93,1	De 2 a 36 meses

En los 612 bocios difuso; 252 o sea el 41,17 % hubo regresión completa.

168	"	27,45 %	"	"	marcada.
150	"	24,50 %	"	"	escasa
42	"	6,86 %	no respondieron al tratamiento.		

El promedio del PBI y el MB mejoraron.

Creemos que se justifica hacer conocer los resultados de esta experiencia con el tratamiento de tiroides en un considerable número de pacientes afectados de bocio endémico en una zona de alta frecuencia de bocios que pudieron ser controlados en toda su evolución, como una contribución a su estudio por cuanto en el país en esto no se tiene una buena información.

DISCUSION DEL TEMA

VIDAL: Un comentario al Dr. Petrino. En una de las figuras nos muestra que las cifras de MIT y de DIT aumentan en el grupo de pacientes con bocio a expensas del yodo y no de T₃ ó T₄. Yo pregunto si eso no podría ser explicado por una diferencia en la medición del método de columna, es decir, que esa cifra del 10 y 15 % de DIT y MIT no podría corresponder, en parte, a la presencia de una yodoproteína anómala. Vale decir, si aumentando la cantidad de tubos en la primera fase del método de columna, con el método de Pitt-Rivers, algo de eso no corresponde a una yodoproteína anómala. Nosotros hemos tenido la oportunidad, en nuestros enfermos en Toronto, de ver en un grupo bastante importante de pacientes con bocio simple, con yodoproteína por encima del 20 %, mientras que un grupo de 8 normales tenía un 10 %; y que esa cifra de un 20 a un 30 % de yodoproteínas coincidía, en el método en columna, con la fase butanol extraíble de la primera etapa de cromatografía en papel.

PETRINO: Nosotros creemos que es MIT y DIT por comprobaciones que hicimos en cromatografía con sustancias tipo y luego las medimos en un radiocromatógrafo de flujo. En la corrida daba un pico correspondiente a las sustancias estudiadas. Estos nos indica que, si bien la concentración es muy pequeña, se trata de esas sustancias. Por otra parte hicimos pruebas de la eficacia, estudiando la recuperación de la resina.

VIDAL: Quiere decir que en ninguno de esos pacientes había yodoproteínas anómalas? No había nada al pH 1-4?.

PETRINO: No, no las hemos detectado con estos métodos.

VIDAL: Muchas gracias.

DeGROOT: Hemos hecho estudios de bocio endémico en Ecuador, en dos pueblos: Tocachi y Esperanza. El porcentaje de bocio en la población es del 90 %, con un 40 % de bocios difusos y un 50 % de nodulares. La captación era del 80 % y el PBI-127 de 3 a 4 gamas % ml, y la yoduria de 15 gamas por día. En marzo de 1966 fue administrada a toda la población de Tocachi (900 habitantes) una dosis de 2 ml de aceite yodado con un contenido total de aproximadamente 1.4 gr de yodo. Un año después, se obtienen los siguientes resultados: 70 % de bocios con un 20 % de difusos, tiroxina suérica de 8 a 12 $\mu\text{g/ml}$ (según el método de Patty y Murphy), manteniéndose en cambio en la otra población esta cifra de 3 μg . El yodo urinario era de alrededor de 100 μg por día, y en el otro pueblo era de 6 μg . Nosotros pensamos que éste es un buen método para control de bocio endémico para la población a la que es difícil dar sal yodada. Creemos que si administramos 2 ml de aceite yodado por vía oral, tipo Lipiodol, podríamos obtener los mismos resultados.

DEGROSSI: Cada cuánto tiempo habría que repetir esta dosis?

DeGROOT: Yo creo que cada 3 años podría ser suficiente.

DEGROSSI: Creo que el Dr. Oñativia tiene alguna experiencia sobre el tratamiento del bocio endémico.

OÑATIVIA: No. La información es muy útil porque soluciona el problema a poblaciones donde resulta muy difícil hacer llegar la sal yodada.

DEGROSSI: El mismo método creo que se empleó el año pasado en Perú.

SOTO: Con respecto a los datos presentados por el Dr. Petrino. En el año 1963-64 y en México en la última reunión, presentamos datos que se superponen con respecto al estudio de la endemia de Misiones, donde aparecen cantidades de MIT y DIT fue superior a las cantidades que se encuentran en individuos normales. En esa época este método suscitó alguna inquietud, sobre todo que la metodología utilizada en este estudio no estaba suficientemente experimentada. A partir de ahí, una serie de mostraciones corroboran estos hechos y se refieren, en primer lugar, a la presencia de tiroglobulina en sangre de normales y en portadores de bocio, la tiroglobulina tiene MIT y DIT que pasarían

con la protefna a la sangre. Con respecto a la pregunta del Dr. Vidal podemos decir que el método de columna usado por el Dr. Petrino se separa tiroglobulina, es decir, cuando se filtra la tiroglobulina extraída de tiroides por esa columna queda totalmente intacta, no la hidroliza como sucede en parte con el suero y lo único que separa es, a veces, un poco de T₄ ó T₃ que pueden estar libres. Quisiera hacer un comentario al Dr. Oñativia, y es mencionar el hecho de si estaba en Vds. la inquietud sobre el hecho que una yodación general al país, en donde hay poblaciones con diversos grados de aporte yódico, algunas normales y otras relativamente altas, y el ser tan homogéneo el aporte yódico y en cantidades relativamente elevadas con respecto a la experiencia que existe sobre yodación de sal en el mundo, no suscitara el hecho contrario y apareciera, lo que hay ya relatado en alguna zona del Japón (Acta Endocrinológica 50, 161, 1965) en que se demostró la existencia de bocio por ingesta excesiva de yodo, que es otra posibilidad.

DEGROSSI: Quisiera hacer una observación y una pregunta. La observación es que varias personas que han hablado en este Coloquio han hecho referencia a las determinaciones de yodo en agua de Obras Sanitarias de la Nación como punto de referencia para comparación. Personalmente tengo mis dudas con respecto a la metodología utilizada, y esos datos, que son antiguos, han hecho referencia a las aguas de Buenos Aires con alrededor de 1 gama y fracción; personalmente con Enrriori tenemos observaciones de 10 a 12 gamas y el Dr. Soto tiene datos de alrededor de 11-14 gamas/l, lo cual representa cifras 6-7 veces mayor que las indicadas por O. S. N. No quiero extrapolar estos datos a los valores dados por el Dr. Estévez Poggi para Mar del Plata pues la cantidad de yodo en aguas en esa zona es muy alta; y querfa preguntarle al Dr. Petrino si ha hecho, o tiene planes de realizar estudios genéticos en la población, para tratar de explicar las diferencias de cantidad de yodo y también el bocio, y si ha hecho planes sobre estudios nutricionales.

PETRINO: Primero quiero aclarar al Dr. Degrossi que las determinaciones de yodo en aguas en la provincia de San Luis no son realizadas por O. S. N., sino que son efectuadas por nosotros. En lo que se refiere a la segunda parte, en una de las fases expuestas dije que una de las inquietudes de mi presencia aquí fue, no explicar el programa de trabajo, perfectamente puntualizado y con personal científico que pueda guiarme y pueda yo transmitir o aportar de alguna manera con elementos que tenemos. Empíricamente, a prima facie, sin llegar a comentar ni buscar bibliografía profunda, había empezado a pensar en la determinación de propano por el método del intercambio isotópico

con C marcado, para determinar el grado de nutrición de la población y ver de esa manera si hay alguna relación con el bocio y, al mismo tiempo, tratar de usar el agua cambiando los iones por un método especial de resinas, para ver si la modificación del agua de pozo, que tiene una extraordinaria gama de electrolitos, puede mejorar la situación, además del agregado del yodo. De manera que le solicitaría al Dr. Degrossi nos ofrezca material de trabajo para nuestros planes.

DEGROSSI: Quiero aclarar que cuando hice referencia al agua, lo dije por aquellos que citaron datos de O. S. N., y Vd. no dijo eso.

SANTILLAN: Quería ampliar la aclaración, no como réplica al Dr. Degrossi, sino que creo que el único que mencionó O. S. N. fue yo.

DEGROSSI: No.

SANTILLAN: Bueno, me pareció. Los datos que yo mencioné de O. S. N. son los comunes, hierro, magnesio, manganeso, etc que tiene el agua. Casualmente estamos haciendo un control de estudio con el Dr. Enriori comparativo con la Universidad del Sur para ver si las técnicas están de acuerdo y valorar de esa manera el tenor de yodo. Quisiera que el Dr. E. Poggi me aclarara nuevamente la concentración de yodo en agua de Mar del Plata.

E. POGGI: De acuerdo con los datos de O. S. N. en Mar del Plata el valor es de 90 µg/l, en Buenos Aires 1,8 µg y en Tandil 10 µg.

PETRINO: Quisiera hacer una sugerencia que puede tener valor. Yendo al control del uso de la sal yodada sugiero que no solamente se controle el uso de la sal yodada observando los negocios, o la cantidad que tienen en venta o si está o no envasada, sino determinando la yoduria por el método indirecto de la creatinuria, al mismo tiempo nos parecería más científico, en lugar de andar diciendo que tiene 1:30,000, 1:40,000 ó 1:50,000, previamente establecer en cada zona cuál es el factor de aprovechamiento, porque hay elementos que inciden en la formación de la hormona, entonces necesariamente tiene que mediar una investigación científica a fondo que determine la calidad de la hormona, para poder decir que aquí 1:10,000 está bien, o acá 1:20,000 también está bien. Sugeriría que se prosiga el estudio hormonal a nivel de alta investigación y, segundo, que el control esté relacionado.

SOTO: Nosotros consideramos que estas alteraciones de la fisiología tiroidea son secundarias a la existencia de una patología histológica muy grande en el bocio endémico. La Administración de yoduro en el agua o en la sal, va a solucionar el problema de la endemia en los individuos que todavía no han llegado a una patología muy severa. Va a bajar la captación de los que tienen bocios nodulares, va a bajar posiblemente el tamaño de los difusos, aunque creo es muy difícil, esa es la experiencia que tienen Vds. en Mendoza, pero, esas poblaciones van a estar estáticas, los que van a perder la posibilidad de formarlo van a ser los que vienen. Esas alteraciones de MIT, DIT, inmunológicas, etc, que hemos mostrado son secundarias a esta carencía de yodo y en ese sentido tenemos que elaborar una pequeña teoría, que no vale la pena mencionar, pero que sí insistimos que son cosas secundarias que no se van a modificar, en ese sentido. Ahora, coincidente con esto, yo quería hacer una pregunta al Dr. Salvaneschi, y se refiere al hecho que mencionó el Dr. Petrino, yes: qué métodos se piensan usar para el control de la asimilación, ingesta de yoduro cuando se yoda la sal? Porqué ya en Cleveland en la época en que se hizo algo similar, era muy dispar, no sé si por la alimentación, la absorción, o por la cantidad de sal, había individuos que tomaban cantidades excesivas de yoduro y otros muchas menores, también se dió el caso de una incidencia de Yod-Basedow bastante grande en esa época y en esa zona, y creo que algún control de esa ingesta de yodo debe ser establecida.

ONATIVIA: Yo quería aclarar algunos conceptos sobre lo que acaba de mencionar el Dr. Soto. Evidentemente, yo creo que la profilaxis, de acuerdo a la experiencia de esa fuente de trabajo en la zona de endemia, se trabaja para las generaciones futuras, porque como acaba de decir Soto, es evidente que la patología de la glándula en el bocio endémico ha mostrado transformaciones sumamente rápidas en cuanto a las modificaciones histológicas, que se hacen modificables a cualquier otro tipo de tratamiento y, justamente, uno de los datos importantes para caracterizar la severidad de una endemia es la aparición del nódulo a edad temprana. Nosotros tenemos en Salta una incidencia de cerca del 9 % en niños, y, también de acuerdo a los datos del Dr. Martín, es evidente de que la semiología que uno recoge en el exámen clínico de la glándula es totalmente distinta de lo que ofrece la histología, es decir, que la histología de un bocio endémico en una zona de carencia de yodo, muestra que, a pesar de palpar muchas veces un nódulo difuso, ya alteraciones de tipo nodular o micronodular en muchos sectores de la glándula, con otras alteraciones del tejido fibroso y otros tipos de reacción histológica, que no he de mencionar en este

momento, que están creando un cuadro histológico totalmente irreversible. Nosotros hemos tenido una experiencia de distintas muestras y en distintos tipos de bocio y con distintos tratamientos médicos, para llegar a la conclusión de que prácticamente fuera del bocio difuso del niño o del adolescente nosotros no conseguimos modificaciones con ninguno de los tratamientos, ya sea yodo, extracto total de tiroides o triyodotironina, es decir que esto está marcando, evidentemente, el concepto que acaba de sostener Soto, y nosotros pensamos que la profilaxis va encaminada a las generaciones futuras, nosotros no pretendimos, ni cuando estábamos con el problema de dar la solución, de la legislación del yodo, en la profilaxis del bocio endémico, hacer una legislación uniforme para todo el país. Lo que señaló la experiencia de Mendoza lo vemos también nosotros, y ahora se está haciendo el mismo trabajo, es decir, tabulando la incidencia de bocio o de hipertiroidismo en la zona endémica de Salta en relación a la era de profilaxis y antes de ella, pero tenemos la impresión que las cifras, que en estos momentos se están tabulando, van a confirmar que ha aumentado en forma manifiesta la frecuencia de hipertiroidismo en la provincia. Por eso es que como decía yo, hubiera sido importante discutir un poco la legislación y la reglamentación, actualmente dada por la Secretaría de Salud Pública de la Nación, y considerar este problema. Nosotros tenemos una concentración de yodo un poco mayor que la que tiene Mendoza, también creemos que está un poco alta esa concentración, y que necesitan, nuestras zonas endémicas, una concentración un poco más baja. Es decir, no sé si será 1:50.000 ó no, será cosa de discutirlo de acuerdo a las investigaciones que se hagan, pero yo creo que el país puede ser dividido en zonas perfectamente demostrables y que pueden confirmarse de acuerdo a estudios e investigaciones a realizarse en cada una de las zonas del país, y tal es así, que esa Reunión Nacional no solamente fue la preocupación en cuanto al problema de legislación sino también de tratar de influir en cada una de las provincias, ya a través de los centros de investigación que existen en Buenos Aires, Rosario, Santa Fé, etc, que se hagan estos estudios para que la profilaxis y las dosis que se deben aplicar en la yodación de la sal sea un poco más racional y científica. Pero yo entiendo, y en esto no sé si lo comparte el colega de Mendoza, de que los estudios confirmarán que la endemia de todas las provincias cordilleranas es semejante. La endemia de Litoral, especialmente del Norte, que fue estudiada por Soto también, en Misiones y en Corrientes, puede ser que ofrezcan algunas particularidades distintas y las otras zonas del país, yo creo que los datos que nosotros estamos consignando, de la influencia del yodo en el aumento de la frecuencia del hipertiroidismo, (Yod-Basedow), lo hemos observado clínicamente en 3-4 casos en la provincia, no más.

También hay que considerar que, si bien la carencia de yodo es lo fundamental y básico en la patogenia del bocio, también hay que considerar otras causas de bocio endémico, como los vegetales bocígenos, como en nuestra provincia y otras del país, ya sea a través de los animales, que puede ser un factor coadyuvante, como también el conjunto de errores metabólicos, pero en ese caso, se ha mencionado los estudios genéticos que pueden hacerse, vinculados con esos problemas, y estoy totalmente de acuerdo que lo que importa acá es el problema de profilaxis con el concepto de que es para las generaciones nuevas y que todas las otras manifestaciones de tipo metabólico son consecuencia de la alteraciones humorales e histológicas que produce el bocio endémico.

SALVANESCHI: El programa de Lucha Contra el Bocio Endémico tiene programada la organización de un laboratorio de yodo, que no estará en condiciones de hacer alta investigación, sino simplemente de controlar el yodo en agua, yodo en orina y posiblemente concentración de yodo en la sal que se vaya a vender, cumpliendo las normas que dicte la nueva ley de lucha contra el bocio. Creemos que desde el punto de vista de Salud Pública, los programas de profilaxis, o mejor dicho de investigación, deben realizarse a nivel local, porque la Secretaría de Estado no podría absorber, dentro de la heterogeneidad que tiene nuestro país, en población, alimentación y nivel económico, pues sería imposible. Está contestada su pregunta? Dr. Soto.

SOTO: Sí.

SALVANESCHI: Con respecto a la observación del Dr. Staneloni sobre la mayor frecuencia del hipertiroidismo luego de la profilaxis, con el nivel que tienen en Mendoza, 1:30.000, ó en Salta, 1:25.000, voy a aclarar que Salud Pública de la Nación ha propuesto 1:30.000 también, pero hay una diferencia bastante sustancial; primero, en Mendoza se tiene la ley 2112 que es efectivamente 1:30.000, pero existe la obligación de que la yodación de la sal sea tanto para sal de mesa como para sal de uso en la industria alimenticia y aunque esto parezca relativamente sin importancia, no lo es así, pues el pan contiene una cantidad muy apreciable de sal y por consiguiente de yodo, en caso de usar sal yodada.

Nosotros hemos propiciado que la sal yodada sea únicamente la destinada al uso de mesa, no hemos obligado a que la industria alimenticia utilice sal yodada, ésto tiene una ventaja y una desventaja, la ventaja está en que, en primer lugar, va a reducir el consumo de yodo, la ingesta de yodo se va a reducir a la mitad, porque antes de decidir qué

nivel de yodación era el adecuado, hicimos consultas muy amplias al Dr. Perinetti, al Dr. Oñativia, al Dr. De Moerloose de la Organización Mundial de la Salud y a la industria salinera argentina. La desventaja es la dificultad a la Fiscalización. El Dr. Perinetti sos tuvo que si se iba a utilizar solamente sal yodada para uso de mesa, deberíamos elevar el nivel, que en ese momento habíamos propuesto que sea 1:50.000. El Dr. Oñativia también nos hizo llegar su opinión que estaba de acuerdo en que debíamos elevar el nivel de yodación, también a 1:30.000. El Dr. De Moerloose no se expresó por que naturalmente no conocen nuestro ambiente, pero la industria salinera, creo que dió un dato sumamente importante, ellos calculan que en el mercado el 50 % de la producción está destinada al uso de mesa y el 50 % para uso industrial alimenticio, es decir, que si bien la reglamentación de la ley Nacional 17259, reciente, exige un nivel de 1:30.000, prácticamente es, en realidad, 1:60.000, con lo cual se supone que si un individuo ingiere 10 grs diarios de sal y 5 grs son los que van a estar yodados, calculo que 150 µg será aproximadamente lo que va a ingerir de yodo diariamente, aparte del que pueda ingerir por otras vías y por otros alimentos. No es el agua la que tiene mayor importancia en lo que respecta a la ingesta de yodo, el agua simplemente, creo, dá una pauta de que el suelo en esa zona es pobre o rico en yodo y la importancia del Habitat en este caso, para el individuo que está allí, reside en que la verdura, la leche y los alimentos que ingiere, que son producidos en ese suelo, pobre o rico en yodo, lo conocemos indirectamente a través de la yodhidria, es el mayor aporte. La mayor parte del yodo que un individuo ingiere creo que es a través de los vegetales, de la carne y de la leche, posiblemente. Con respecto a la acción que tiene la ingestión de yodo sobre los bocios, recuerdo que con el Dr. Pisarev, cuando hicimos la encuesta en Neuquén, visitamos una zona sumamente cerrada cerca de Junín de los Andes, una tribu que existe en el Malleo, y nos llamó la atención que dentro de la población que examinamos en esa zona, algunos de los habitantes de edad reconocían que anteriormente habían tenido un bocio de mayor tamaño y que se había achicado luego de la ingestión de unas tabletas (yodato de potasio) que habían sido distribuidas por el Dto. Nacional de Higiene.

DEGROSSI: Cuando estudiamos con los Dres. Altschuler y Enrriori una zona de endemia en el Paraguay, donde hacía seis años se aplicaba UN PLAN DE PROFILAXIS DEL BOCIO, endémico, nos encontramos que en ciertas zonas la endemia había disminuído francamente y aparecería la población con un nivel de yodo superior, pero en otras zonas las cosas no habían cambiado, y en un estudio posterior, descubrimos que solamente se había yodado la sal de consumo industrial, no la de

mesa, y ocurría que en ciertas zonas la sal de mesa venía directamente de Buenos Aires y la población consumía esta sal, y por lo tanto, no recibía ningún aporte de yodo. Por otra parte se hizo referencia acá, que en ciertas zonas también podía ocurrir un fenómeno inverso, que se yodara solamente la sal de mesa y no la industrial, que en ciertas partes del campo se consume solamente la industrial por razones económicas.

SALVANESCHI: La Ley 17259 exige que la sal yodada sea tanto la de uso humano como animal, por consiguiente, las poblaciones, como mencionó el Dr. Oñativia, que consumía sal para uso animal, también tendrá ingesta de yodo.

ENRIORI: Quería decir que esa aparente disparidad que hay en los resultados obtenidos con las yodurias y las yodhidrias, sobre todo con las últimas, es muy posible que se deba a la técnica utilizada. Conozco las determinaciones hechas por la Oficina Química Municipal desde hace ya mucho tiempo, y las técnicas utilizadas en esa época eran las de decoloración con almidón que, evidentemente, son menos sensibles que las técnicas actuales de óxido-reducción de sulfato cérico y del arsénito, es decir, nosotros continuamos haciendo las yodhidrias en los distintos barrios de la ciudad de Buenos Aires y en distintas épocas del año y en ningún momento, en las numerosas muestras, hemos encontrado valores inferiores a $6 \mu\text{g}/\text{l}$ y el valor máximo de $14 \mu\text{g}/\text{l}$, de tal manera que yo no creo que los valores dados por la Oficina Química Municipal correspondan a los reales y pienso que la diferencia se daba a las técnicas utilizadas. Quisiera saber si el Dr. Salvaneschi sabe si se utilizan actualmente técnicas de óxido-reducción, y en cuanto al trabajo muy interesante del Dr. Petrino, sobre todo por el lugar tan alejado en que se ha hecho y por su entusiasmo juvenil para presentarlo, me interesa el hecho que encuentre, si es que entendí bien, valores sumamente bajos de PBI-127 en esos casos de endemia, sin características de hipotiroidismo. Tenemos una experiencia de 15 años en determinaciones de PBI-127, y en ningún caso, salvo las rarísimas experiencias que han sido publicadas con el Dr. Altschuler, hemos podido demostrar valores bajos, sin sintomatología clínica, inferiores a $3 \mu\text{g} \%$. De manera que en esos casos, el Dr. Altschuler demostró por cromatografía que había un defecto en el transporte. Yo quería sugerirle al Dr. Petrino que, si esos valores de PBI-127 tan bajos se confirman, sería de interés hacer la determinación cromatográfica, y efectuar el índice de Altschuler-Degrossi para ver si es cierto que en esa zona bociosa hay un trastorno genético en la potencia portadora.

SOTO: En Uele y otras zonas de endemia intensa tienen yodemias bajas y no hay alteraciones genéticas.

STANELONI: Es con respecto a lo que habíamos hablado con el Dr. Soto de la importancia del yodo. Nosotros nos habíamos referido a la profilaxis. De acuerdo a lo que dijo el Dr. Oñativia, no hemos tenido, en los casos que presentamos, brillantes resultados en el tratamiento de las formas nodulares. A pesar de que otros autores señalan un éxito considerable en el tratamiento de bocios nodulares, salvo nódulos muy recientes y en personas muy jóvenes, no hemos obtenido buenos resultados. Tampoco en los que ya han tenido modificaciones histológicas, que son prácticamente irreversibles, y la medicación no los altera. Esperamos realizar el año próximo una nueva encuesta en los escolares, considerando que el uso de sal yodada durante 14 años en Mendoza y a todos los escolares estarán beneficiados por ella, y comparar los resultados con los anteriores para dar datos concretos sobre los beneficios del tratamiento con sal yodada.

PALABRAS DEL SEÑOR PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO, Dr. GÜNTHER FROMM

Sr. Presidente de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Sras. y Sres.:

En primer término deseo expresar mi agradecimiento por la distinción conferida a la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo de pronunciar palabras finales. Creo también interpretar el sentir general de toda la audiencia, al expresar votos por el pronto restablecimiento del Prof. Enrique Del Castillo quien debía pronunciar estas palabras y que es el maestro de la endocrinología Argentina y asimismo integrante de la misión presidida por Stanbury que en 1951 fue a Mendoza a estudiar el problema del bocio.

En otro orden de cosas corresponde expresar nuestras más efusivas felicitaciones a los integrantes de la Comisión Organizadora de este Primer Coloquio Argentino de Hormonas Tiroideas, los Dres. N. Altschuler, O. Degrossi, V. Pecorini y R. Soto, a quienes corresponde todo el mérito del éxito acá logrado, y es en este sentido que en mi condición de representante de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo yo diría que más, en mi condición de argentino, quiero expresar el orgullo con que se ha verificado el alto grado de preparación científica que se ha logrado en este evento, ya que si bien debemos congratularnos de las enseñanzas aportadas por el Prof. Lelie J. DeGroot que han sido altamente provechosas, como las que resultan de todo intercambio internacional en este sentido, mucho más nos complace valorar el alto grado de maduración científica expresada tanto en el aspecto de la investigación experimental como en el aspecto de la investigación clínica, que se ha manifestado en este Coloquio. También en este mismo orden nos corresponde destacar el éxito y el mérito que le corresponde a la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear al emprender una empresa de este tipo que en cierto modo sería específica, por tratarse de hormonas tiroideas, de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Es decir, que estas circunstancias de que un Coloquio sobre un tema específico que correspondería a la endocrinología, haya sido desarrollado con tanta capacidad y con tanto lucimiento por una entidad ajena, también nos habla del alto grado de maduración de las instituciones científicas de nuestro país.

Realizaré un rápido análisis de las exposiciones realizadas. El Prof. Leslie DeGroot en su conferencia magistral sobre cinética del metabolismo de yoduro, destacó fundamentalmente la presencia de un compartimiento intratiroideo de yoduro, en el cual la dehalogenación de la monoyodotirosina liberaría yoduro que pasaría por el "pool" del plasma a orina, y que esta circunstancia, este "leak", debía ser considerado precisamente y prevenido en el cálculo de compartimientos de yodo.

El Dr. Niepomniszcze expuso las investigaciones realizadas con el Dr. Altschuler que han permitido el valioso aislamiento de una peroxidasa tiroidea que interviene en la síntesis de las yodotironinas a partir de las yodotirosinas.

El Dr. Weinstein se ha referido a los compartimientos de yodo. El Dr. A. Houssay en el estudio de las bombas extratiroideas del yodo, ha destacado la importancia de las glándulas salivales. El Dr. Studenetzky ha destacado las investigaciones efectuadas en el metabolismo de yodo en invertebrados que revelan que en ausencia de tiroides se promueve la síntesis de DIT. El Dr. Zaninovich ha expuesto los modernos conceptos sobre transporte y metabolismo periférico de hormonas tiroideas.

El Prof. Leslie DeGroot, en la conferencia magistral sobre mecanismo de acción de TSH, ha destacado el efecto ejercido a nivel de membrana y del metabolismo de los hidratos de carbono.

En el panel coordinado por el Dr. Enrriori, sobre mecanismo de regulación de las hormonas tiroideas, el Dr. Tramezzani expuso investigaciones originales sobre el efecto de los denominados "ear plugs" sobre el bloqueo bocígeno, distintas de las promovidas por las lesiones hipotalámicas. El Dr. García Argiz, en ausencia del Dr. Gómez, se ha referido a los efectos de la tiroidectomía realizada en ratas recién nacidas sobre distintas enzimas del sistema nervioso central. El Dr. Pisarev ha logrado distinguir mediante pepsina, el efecto oftalmotrópico del tirotrófico. El Dr. Carneiro, en investigaciones originales ha expuesto su experiencia sobre el LATS, verificando que se trata de un anticuerpo y ha expuesto su experiencia en la clínica destacando su aumento en el mixedema pretibial y la exoftalmía así como su ausencia en individuos normales.

El Dr. Soto, en su conferencia especial, ha puesto al día todo lo referente a los fenómenos autoinmunes en tiroideopatías, previa exposición general del tema. Ha expuesto investigaciones realizadas

con su grupo sobre la enfermedad de Hashimoto y ha destacado la existencia de un eventual factor genético en esta enfermedad y la incidencia entre los familiares de portadores de la misma. Ha destacado también la eventual incidencia de esta enfermedad en pacientes afectados de tirotoxicosis con exoftalmía y las investigaciones genéticas que han permitido valorar la existencia de una alteración del cariotipo en 7 sobre 10 pacientes. Asimismo destacó la posibilidad de la reacción de Boyden en el cáncer tiroideo y las reacciones autoinmunes verificadas en pacientes portadores de bocio endémico en la localidad de Apóstoles, revelando una incidencia del 84 % en cuanto a positividad de la reacción de Boyden y del 56 % con la de Oüchterlony.

El Dr. Degrossi ha coordinado el panel sobre bocio y cabe recordar que el Dr. Staffieri ha referido una carencia de yodo ambiental en la ciudad de Rosario y que no se ha manifestado sobre el yodo proteico. El Dr. Estévez Poggi ha hecho referencias sobre la incidencia de bocio en las regiones de Mar del Plata y Tandil y el Dr. Jorge Martín sobre la incidencia de distintos tipos de bocio nodular contraindicando la terapéutica con I^{131} en los pacientes afectados de adenoma tóxico. El Dr. Oñativía ha expuesto todo los antecedentes vinculados con la legislación sobre la prevención del bocio, y, con gran valentía, ha puesto énfasis en, lo que él llama, falta de conciencia sanitaria tanto de las autoridades como de la población médica. Ha señalado los antecedentes de la reunión celebrada el 26 de julio de 1965 en Salta, que ha sido ejemplar como precedente.

El Dr. Petrino, en otra exposición que merece nuestro aplauso por las condiciones de alto rigor científico con que han sido realizadas en la provincia de San Luis, ha señalado un 40 % de bocio sobre 27.000 individuos investigados. Asimismo ha investigado las hormonas tiroideas en suero mediante técnicas cuyo aprendizaje le fuera facilitado por el Dr. Soto.

El Dr. Salvaneschi se ha referido a los resultados obtenidos en una encuesta de individuos de 20 años en las distintas provincias. Córdoba tiene el 7.2 %, en Corrientes los escolares tienen un 55,7 %, en Formosa 35.3 %, Jujuy 53.6 %, La Rioja 28.4 % bajando en La Pampa a 12 %, Santiago del Estero 9.6 % y Tucumán 23.12 %.

El Dr. Santillán ha expuesto sus resultados obtenidos en Bahía Blanca y el Dr. Staneloni se ha referido a los eventuales riesgos que pudiese determinar un exceso de yodo en su aplicación. Es decir, que así como se previene la falta de yodo, cabe prevenir su exceso, sobre la apa-

rición eventual de hipertiroidismo y, en ese sentido, ha mostrado sus resultados. Destaca que la proporción de yodo, establecida en 1:30.000 debería elevarse a 1:50.000.

En la valiosa discusión posterior cabe destacar la intervención del Prof. DeGroot quien señala que en aquellas circunstancias en que hubiese dificultades para la difusión de la sal yodada, podría aplicarse aceite yodado, de acuerdo con su experiencia personal en Ecuador, donde se obtuvo muy buen resultado.

Quiero volver a felicitar a la Comisión Organizadora por el alto nivel científico obtenido en este Coloquio de Hormonas Tiroideas, que tiene carácter Nacional y que consideramos realmente trascendental.

EXPOSITORES Y PARTICIPANTES EN LA DISCUSION

ALTSCHULER, Noé: Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires.

CARNEIRO, Laureano: Hospital Rawson, Buenos Aires.

CODEVILLA, Antonio H.: Hospital Rawson, Buenos Aires.

DeGROOT, Leslie J.: Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Mass., U. S. A.

DEGROSSI, Osvaldo J.: Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires.

ENRIORI, Carlos L.: Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Buenos Aires.

ESTEVEZ POGGI, José M.: Hospital Mar del Plata, Mar del Plata, Prov. de Buenos Aires.

GARCIA ARGIZ, Carlos: Facultad de Farmacia y Bioquímica (UNBA), Buenos Aires.

HECKER, Exequiel: Instituto de Oncología "A. H. ROFFO" (UNBA), Buenos Aires.

HOUSSAY, Alberto B.: Facultad de Odontología (UNBA), Buenos Aires.

MARTIN, Jorge M.: Mar del Plata.

NIEPOMNISZCZE, Hugo: Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires.

OÑATIVIA, Arturo: Instituto de Endocrinología, Salta.

PETRINO, Juan: Departamento Provincial del Bocio, San Luis.

PISAREV, Mario A.: Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires.

SALVANESCHI, Jorge P. : Programa Nacional de Lucha contra el Bocio
Endémico, Secretaría de Estado de Salud Pública.

SANTILLAN, Carlos A. : Hospital Municipal, Bahía Blanca, Prov. de
Buenos Aires.

SOTO, Roberto J. : Hospital Rawson, Buenos Aires.

STAFFIERI, Juan J. : Facultad de Medicina (U. N. L.) Rosario, Santa Fe.

STANELONI, Luis : Hospital Central, Mendoza.

STUDENETZKY, Salvador : Comisión Nacional de Energía Atómica,
Buenos Aires.

TRAMEZZANI, Juan H. : Instituto de Neurobiología, Buenos Aires.

VIDAL, Roberto E. : Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires.

WEINSTEIN, Manfredo : Hospital Rawson, Buenos Aires.

ZANINOVICH, Angel : Hospital Rawson, Buenos Aires.

I N D I C E

Palabras del Sr. Presidente de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Cte. Ing. Oscar A. Quihillait	1 ✕
Palabras del miembro de la Comisión Organizadora, Dr. N. Altschuler ...	5 ✕
Kinetics of iodine metabolism (L. J. De Groot)	7
Discusión del tema	29
Peroxidasas tiroideas (H. Niepomniszcze y N. Altschuler)	31 ✕
Compartimientos de yodo (M. Weinstein)	42
Bombas extratiroideas de yodo (A. B. Houssay y H. M. Curbelo)	46
Metabolismo de yodo e invertebrados (S. Studenetzky y N. Altschuler) ...	67 ✕
Transporte y metabolismo periférico de las hormonas tiroideas (A. A. Zai- niovich)	73
Discusión del tema	80
Mechanism of action of thyroid stimulating hormone (L. J. De Groot) ...	87
Discusión del tema	105
Regulación de la función tiroidea por el sistema nervioso (J. H. Tramez- zani)	110
Influencia de la tiroides sobre la diferenciación del sistema nervioso (C. J. Gómez, C. García Argiz y J. M. Pasquini)	113
Tirotrofina y factor oftalmotrofo (M. A. Pisarev y N. Altschuler)	122
Estimulador tiroideo de acción prolongada (LATS - L. Carneiro)	133
Discusión del tema	138
Inmunidad y Tiroideopatías (R. J. Soto)	146
Discusión del tema	161
Comparación de parámetros de función tiroidea entre Buenos Aires y Mar del Plata (J. M. Estévez Poggi)	162
El nódulo tiroideo (J. M. Martín, F. R. Pilheu y H. Gagliardi)	172
Legislación del bocio endémico (A. Oñativia)	184
Separación de aminoácidos yodados y yoduros en sueros de pacientes con y sin bocio de zonas con y sin endemia bociosa de la Provincia de San Luis (J. Petrino y A. D. Venerandi)	186
Una reciente encuesta de bocio en la República Argentina (J. P. Salva- meschi)	193
Parámetros de función tiroidea en Bahía Blanca (C. A. Santillán)	197
Información preliminar sobre la posible deficiencia ambiental de yodo en Rosario y su zona de influencia (J. J. Stafieri, M. J. Pitasny, J. García, A. Contreras, R. Menoyo, D. R. Eberhardt y A. Rodríguez)	204
Hipertiroidismo yódico (Jod-Basedow) - (H. Perinetti y L. N. Staneloni) ..	213
Discusión del tema	241
Palabras del Sr. Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo Dr. Günther A. Fromm	251
Expositores y Participantes en la Discusión	255

*EMPRESAS PRIVADAS QUE HAN
CONTRIBUIDO A LA ORGANIZA-
CION DE ESTE COLOQUIO*

ROTOG - ARG.
GLAXO ARGENTINA.
ORGANON.
ALSON S.R.L.
ABBOTT.
BENEGAS LYNCH S. A.
GADOR.
ROCHE.
PARKE DAVIS
ELEA
WARNER CHILCOTT.