

## **SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO. ACTUALIZACION.**

*Dra. María Teresa Correa Sánchez<sup>1</sup>, Dra. Tania González Millán<sup>1</sup>, Dra. Iliana de los Ángeles Barbeito Guardado<sup>2</sup>, Dra. Ana Ivis Melián Hechavarría<sup>2</sup>, Dr. Ángel Núñez García<sup>2</sup>.*

### **RESUMEN**

El sistema APUD o sistema neuroendocrino difuso, se halla ampliamente distribuido por el organismo, con características morfológicas específicas, mecanismos de acción variados y diferentes orígenes embriológicos. Además de ser considerado como una tercera división del sistema nervioso, muy importante para el mantenimiento de la homeostasis, brinda un concepto que facilita la comprensión de numerosas enfermedades, para lograr, así, un certero diagnóstico clínico y anatomopatológico, y finalmente la aplicación de un tratamiento rápido y eficaz. Por la gran importancia del conocimiento de ese sistema, así como por la amplia aplicación clínica, se brindan sus principales aspectos clínicos y prácticos, para posibilitar la disminución de la morbilidad y la mortalidad. Constituye un reto para los científicos del mundo el uso de marcadores enzimáticos y de anticuerpos monoclonales para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades causadas por alteraciones en este sistema.

**Palabras clave:** SISTEMAS NEUROSECRETORES; ENDOCRINOPATIAS/terapia; ENFERMEDAD DEL SISTEMA NERVIOSO/terapia.

### **INTRODUCCION**

Los estudios realizados por Feyter en los años 30 del siglo XX despertaron interés por la existencia de grupos de células secretoras de hormonas que no estaban

---

<sup>1</sup> *Especialista de I Grado en Histología. Instructora, Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo.*

<sup>2</sup> *Especialista de I Grado en Histología Profesor Asistente, FCM Guantánamo.*

registradas a glándulas endocrinas específicas sino diseminadas ampliamente por todos los tejidos del organismo. Feyter las denominó "*helle xellen*", células claras, y notó que predominaban fundamentalmente en el intestino y en el páncreas.<sup>1,2</sup>

Aquel primitivo sistema establecido por él, hoy vuelve a la luz al ser ubicados todos sus elementos en el denominado sistema APUD (Amine and Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) mucho más extenso que el imaginado por Feyter, o sistema neuroendocrino difuso, el cual incluye más de cuarenta tipos diferentes de células (Pearse y Polak, 1978)<sup>1</sup> que poseen características comunes, con un origen polémico y que, según la mayoría de los autores, producen péptidos estructuralmente similares que van a actuar como hormonas o neurotransmisores, por lo que se considera que este sistema es de gran importancia, al cumplimentar y unir los sistemas nervioso y endocrino entre sí para suministrar un mecanismo sensible que permita el control de la homeostasis.

En opinión de Pearse, estas células pueden considerarse como una tercera división del sistema nervioso, que actúa como una tercera línea efectora para reformar, modular o amplificar las acciones de las neuronas de los sistemas autónomo y somático y la de éstos entre sí. Sus actividades son más lentas en su aparición, pero menos duraderas que las del sistema autónomo que, a su vez, tiene una relación funcional con las motoneuronas del sistema nervioso somático.

Nos motiva que, a pesar de la gran importancia que reviste en la actualidad el conocimiento del sistema APUD, muy pocos trabajos versan sobre el mismo, por lo que nos dimos a la tarea de revisar algunos aspectos de actualidad que puedan ser útiles a los interesados en el tema.

## **DESARROLLO**

El sistema APUD se define como un conjunto de células que poseen características histoquímicas comunes, capaces de absorber y descarboxilar las aminas y sus precursores, cuyo origen es un aspecto objeto de aguda polémica.<sup>3</sup>

Pearse fue el primero en introducir aspectos relacionados con su concepto y origen, en 1966<sup>4</sup> al plantear que todas las células endocrinas estaban derivadas de un antecesor común neuroectodérmico y, además, sugería que el mecanismo para almacenar aminas y la presencia de colinesterasa eran las dos características más sobresalientes de las series productoras de polipéptidos, las cuales, en breve tiempo, se convirtieron en células de la serie APUD<sup>5,6</sup>; planteó además, que dichas células derivan de células del ectoblasto programadas neuroendocrinamente.

Afirmaciones similares a las de Pearse son referidas por otros investigadores, entre ellos Le Douarin y Le Lièvre,<sup>7,8</sup> que confirman mediante técnicas de inmunofluorescencia, el origen en la cresta neural de dichas células. Otros científicos comparten parcialmente este criterio al indicar que algunas células APUD, tales como las gastroenteropancreáticas, pueden estar igualmente programadas (como señalaba Pearse), pero tienen un origen endodérmico.<sup>5,9,10</sup>

Años más tarde se da una nueva clasificación acerca del origen de las células, considerando que las originadas en la cresta neural van a estar localizadas en el tiroides, los cuerpos últimobranquiales y carotídeos, en los ganglios simpáticos, la médula suprarrenal, en la piel y el tracto genitourinario; otras tienen origen ectodérmico o placodal especializado y van a encontrarse en el hipotálamo, las glándulas paratiroides, la pineal, la hipófisis y en la placenta. Se especula sobre el origen dudoso (posiblemente endodérmico) de las células del sistema gastroenteropancreático.<sup>11</sup>

Salvatierra y sus colaboradores<sup>12</sup> señalan que los granulocitos endometriales deben ser incluidos en la serie APUD; igualmente, otros autores consideran que las células epiteliales de la corteza tímica pertenecen también a este sistema<sup>13</sup>, así como también las células de Leydig del testículo<sup>14</sup> y las endocrinas de la próstata<sup>15</sup> y del corazón. En cuanto a las características citoquímicas y ultraestructurales, Pearse (1966) adelantó que las células que producían hormonas peptídicas compartían un conjunto común de características bioquímicas y morfológicas.

Coinciden los autores en plantear que, ultraestructuralmente, su forma es triangular, piriforme u oval, apoyada su base sobre la misma membrana basal que delimita las formaciones glandulares; y pueden llegar en las del tubo digestivo su extremo apical hasta la luz intestinal, a la cual emitan micro vellosidades, hecho que las clasifica como abiertas o cerradas; Greep discrepa al plantear que éstas no llegan a la luz. El núcleo es esférico o escotado, central, situado en un citoplasma claro en relación con las células vecinas, lo cual permite su localización. Lo más significativo es la presencia de gránulos secretores intracitoplasmáticos redondeados que varían en número, tamaño y densidad, delimitados por una membrana de cubierta y de localización predominantemente basal que presentan parte central electrodensa.

El citoplasma muestra, además, un aparato de Golgi evidente (supranuclear), al igual que el retículo endoplásmico rugoso moderadamente desarrollado; se observan numerosos microfilamentos y microtúbulos, mitocondrias, lábiles y densas, así como polirribosomas libres en gran proporción.<sup>2,10,16</sup> Características similares a las antes descritas han sido planteadas por otros investigadores.<sup>1-3,17,18</sup>

Desde el punto de vista citoquímico es común en estas células la captación de precursores aminados (dopa de 5 HT) y la incorporación de este último y su descarboxilación a 5 hidroxitriptamina, lo cual podría estar relacionado con el proceso de producción de hormonas peptídicas en general, la presencia de aminas fluorogénicas, de aminoácidoscarboxilasa y alfa glicero fosfato deshidrogenasa, metacromasia y riqueza en esterasas no específicas y colinesterasas.<sup>1</sup> Otros investigadores<sup>1,6</sup> han demostrado que actúan por mecanismos o modos diferentes.

- Neurocrino (en el interior de las neuronas).
- Neuroendocrino (por vía axónica)
- Endocrino (en el interior de las células somáticas)
- Paracrino (al espacio intracelular)
- Epicrino (en el interior de las células somáticas)
- Exocrino (al exterior)

Con la excepción de la producción de esteroides y yodotironina, el amplio campo de la endocrinología es ahora neuroendocrinología, y los seis modos de acción de las células APUD proporcionan las bases para su total integración al sistema nervioso.<sup>6</sup>

Un intrigante hallazgo, descrito en estos últimos años de supuestas neurohormonas y péptidos comunes similares, de tipo neurotransmisor, en las neuronas cerebrales y en algunas células GEP, junto con algunas características de tipo neuronal de estas últimas, ha llevado a designarlas como paraneuronas (Fujita, 1976); entre estas sustancias comunes tenemos: sustancia P, somatostatina, VIP, bombesina, neurotensina, colecistocinina y la encefalina de tipo opiáceo (Bloom y Polak). Se cree que las células GEP tienen en su superficie, que cuando reciben el estímulo adecuado de los "secretagogos", disparan el mecanismo estímulo-secretor (Kanno, 1973), de igual forma que las células cromafines (Douglas, 1968); así, las células GEP pueden denominarse células receptosecretoras.<sup>1</sup>

Aunque los estudios hísticos no revelaron terminaciones nerviosas en las células APUD, su proximidad a fibras nerviosas del neumogástrico sugiere que su función puede estar bajo influencia de estímulos nerviosos.

El concepto APUD implica, además, que las células conservan cierta totipotencialidad y pueden, en ciertas circunstancias sintetizar productos químicos o polipéptidos ectópicos.<sup>8</sup>

Nos referimos brevemente a las alteraciones de estas células en diversas entidades; así, Spreafico y sus colaboradores<sup>19</sup>, encontraron en sus estudios que las células de las glándulas de la mucosa gástrica eran sustituidas por células APUD, en casi su totalidad, en pacientes con gastritis aguda, crónica o ambas.

El término APUDoma fue introducido por Szijj y sus colaboradores<sup>8</sup> y se usa actualmente para describir diferentes tumores funcionales y no funcionales de origen celular endocrino, que se manifiestan, si la neoplasia es de los primeros, por síndromes paraneoplásicos. La mayoría de estos tumores son benignos; en algunos casos pueden dar metástasis de crecimiento lento (carcinoides y paragangliomas). Ciertos APUDomas son los tumores más malignos del hombre<sup>20</sup> como el cáncer de células pequeñas del pulmón<sup>21-25</sup> y el melanoma.

Además de adoptar buenas descripciones patológicas, el concepto APUD facilita la comprensión y organización de numerosas anomalías endocrinas relacionadas o no entre sí.<sup>26,27</sup>

Se han registrado tres casos de tumores benignos cervicales, de origen neuroectodérmico, poco comunes, así como dos casos de tumores pancreáticos<sup>23</sup> con participación de conductos, acinos e islotes, y se afirma que tanto los componentes endocrinos como exocrinos pueden haber sido derivados de un precursor común; se discute su relación con el concepto de sistema APUD.

El éxito de la implantación de células cromafines en el espacio subaracnoideo espinal, en los modelos de artritis y neuropatía en ratas, en la disminución del dolor crónico, ha permitido el inicio del tratamiento en pacientes con cáncer.<sup>24</sup>

Los resultados de experimentos in vitro sugieren que la implantación de células neurosecretoras encapsuladas pudieran ser utilizadas en el tratamiento de varias enfermedades del sistema nervioso central, por ejemplo: en la enfermedad de Parkinson.

## **CONCLUSIONES**

1. El sistema APUD se considera, por la mayoría de los autores, como la tercera división del sistema nervioso, el cual, al interactuar con los sistemas nervioso y endocrino, proporciona un mecanismo superior para el control de la homeostasis.
2. Su origen es objeto de gran polémica y, en la actualidad, se encuentra en investigación.
3. Las células endocrinas dispersas están especializadas en la producción de péptidos que actúan como hormonas y neurotransmisores, para lo cual van a captar y descarboxilar aminas y sus precursores.
4. Poseen varios mecanismos de acción.

5. Facilita la comprensión de numerosas enfermedades endocrinas y del sistema nervioso central, así como de tumoraciones.
6. Se experimenta el empleo de implantación de células neurosecretoras en el tratamiento de diversas enfermedades.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Warwick WA. En:Anatomía Humana de Gray. T. 2. España: Salvat; 1985: 3202-3210.
2. Greep Ray O. Histología. 3ra. ed. Barcelona: Editorial El Ateneo; 1976: 485-490.
3. Eliseiev V G. Histología. Moscú: MI R. 1986:382.
4. Pearse A G E. Diffuse neuroendocrine system: peptides common to brain and intestine and their relationship to the APUD concept. Nature; 1966;211: 598-600.
5. Pearse AGE. Diffuse neuroendocrine system: peptides common to brain and intestine and their relationship to the APUD concept. Vit Rec 1966;79: 857-590.
6. Pearse AGE. Embriology of the diffuse neuroendocrine. The common peptides. Federation. Proceedings. , 1976;9(39): 2288-94.
7. Le Douarin, Le Lievre. Demonstration de Laringine neurales des células a calcitonine du corps ultimobranchial chez L´embryon de poulet. C R Acad Sci D; 1970;270:2857.
8. Szijj T, *et al.* Cancer of the thyroid gland associated with hyperchorticism. Cancer 1969; 24:167.
9. Bach J F. Tymic factor and immunoregulation, role in autoimmune disease in regulation of the immune response. 8th Int Convocatoria Inmunológica; Amnerst MN (Karger Basel) 1982:20-29.
10. Martínez M. Histología I. La Habana:Editorial Pueblo y Educación; 1987:266.
11. Carnahan J F, Anderson DJ, Patterson P M. Evidence that enteric neurons may derive from the sympathoadrenal lineage. Dev - Biol; Dec 1991; 148(2):552-561.
12. Salvatierra, *et al.* Células granulares endometriales; ultraestructura, tipificación y correlación en el sistema APUD. Morfología normal y patología; 1977;I (1) 83-98.
13. Curtis S K, *et al.* Ultrastructure of the developing thymus of the leopard frog (*Rana pipions*). Zelleorch 1972;3 (123):323-346.

14. Schulze W, Dunidoff MG, Inell R, Holstein AF. Neuron-specific enolase-like immunoreactivity in human Leydig cells. *Andrología* 1991 Jul-Aug; 23:4:279-83.
15. Fetissof F. Endocrine cells of the prostate and of the urogenital region. *Bull Assoc Anal Nancy*; Jun 1991; 75 (229):69-71.
16. Román WZ. Péptido atrial natriurético. Una hormona cardíaca. *Rev Cub Cardiol* 1990; 4(1):5-20.
17. Junqueira L C, Junqueira L E. *Histología Básica*. 4ta ed. Caps. 4, 15. Barcelona: Editorial Masson, S. A. 1996: 70-71, 282-88.
18. Geneser F. En: *Histología* 2da. ed. Cap. 21. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1993:534-534.
19. Ross MH. En: *Histología*. 2da ed. Cap. 16. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 1993:418.
20. Tischler A S. Immunocytochemical analysis of chromaffin cell proliferation in vitro. *J Histochem Cytochem*; Jul 1992; 40 (7):1043-5.
21. J de Groot L. *Endocrinología*. 1ra. ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1983: 2237-67.
22. Slodkowska T. Study of the relations between small cell lung cancer and APUD system based on the analysis of clinical biological and molecular-genetic properties. *Postepy Hig Med Dosw*; 1989;43(5-6):499-510.
23. De Heyn G. Benign cervical tumors of neuroectodermal origin: apropos of three clinical classes. *Acta Otorhinolaryngol Bely*; 1990;44(1):17-20.
24. Nonomura A. Duct-acinar islet cell tumor of the pancreas. *Ultraestruc Pathol*; May-Jun 1992;16(3):317-29.
25. Sagen J. Chromaffin cell. Transplants for alleviation of chronic pain. *ASAI O J*; Jan-Mar 1992;38(1):24-6.
26. Tresco P A. Polymer encapsulated neurotransmitter secreting cells. Potential treatment for Parkinson's disease. *ASAI O J*; Jan-Mar, 1992;38(1):17-23.
27. Peterson B. *Oncología*, México: Editorial MI R; 1982:39-45.