

Expertos Invitados

HORMONAS TIROIDEAS, MASTOCITOS Y HUESO



**Columnista Experto de SIIC
Dr. Graham Williams**

Reader in Endocrinology, Imperial College London

Introducción

Las hormonas tiroideas regulan el crecimiento lineal y el desarrollo del esqueleto (1,2). El hipotiroidismo en la niñez daña la osificación endocondral, llevando al retraso completo de crecimiento y a edad ósea retardada; las anomalías revierten mediante tratamiento de reemplazo (3) con tiroxina (T4). Por otro lado, la tirotoxicosis en la niñez conduce al crecimiento acelerado, a edad ósea avanzada y a baja estatura por causa del cierre prematuro del cartílago de crecimiento. En casos severos, la craneostosis es el resultado del cierre prematuro de las suturas del cráneo (4). En adultos, la tirotoxicosis es un riesgo establecido para pérdida ósea acelerada y fracturas osteoporóticas (5-7). Estudios recientes sugieren que la supresión de tirotrófina (TSH), sea debido a exceso de T4 endógeno o exógeno, es un factor de riesgo para fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas, aunque la densidad mineral ósea (DMO) en este grupo de pacientes no aparece disminuida (8,9). De este modo, las hormonas tiroideas parecen tener efectos deletéreos sobre la calidad del hueso que no son cuantificados por técnicas convencionales de densitometría ósea. A pesar de estas observaciones, la investigación de la acción de la hormona tiroidea (3,5,3'-triiodotironina, T3) en hueso es relativamente poco comprendida. En un estudio reciente, identificamos que el número y la distribución de los mastocitos de la médula ósea se afectan por el estado tiroideo en vivo (10). En el trabajo se resumen estos hallazgos, se describen nuestros estudios recientes acerca del papel de la T3 sobre el desarrollo del esqueleto y se comentan cómo los mastocitos han sido involucrados en la regulación de la formación de hueso y el mantenimiento de la masa ósea.

Mastocitos de la médula ósea y estado tiroideo

Examinamos la metáfisis, los centros primarios esponjosos y de osificación en cuatro grupos de ratas de 12 semanas de vida que habían sido tratadas durante las 6 semanas precedentes (10). Los mastocitos se identificaron a través de histoquímica e inmunomarcación a lo largo de la médula ósea de todos los animales. No se observó ninguna diferencia en el número y la distribución de los mastocitos en animales con tirotoxicosis o hipotiroidismo tratado mediante reemplazo de T4, comparados con controles eutiroides, pero hubo elevado número de mastocitos que se localizaron en las adyacencias de las metáfisis en ratas hipotiroideas. También se halló en los mastocitos de la médula ósea la expresión de receptores de hormona tiroidea (RT) proteínas $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$, lo cual parece indicar que pueden ser capaces de responder directamente a la T3 (10). ¿Cuál es el significado de esta nueva observación? En un estudio previo (11), se demostró que el hipotiroidismo causaba disfunción de la osificación endocondral, la cual fue asociada con una alteración del ciclo de retroalimentación en la expresión de los componentes del péptido relacionado con el erizo de la India / con la parathormona (Prei/PTH) (12,13), sugiriendo que los pasos de la proliferación de los condrocitos de la metáfisis y de la diferenciación durante la

formación de hueso son sensibles al estado tiroideo *in vivo*. La metáfisis en el hipotiroidismo estaba totalmente desorganizada, contenía una matriz anormal rica en proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) y diferenciación condrocítica hipertrófica con falla de progresión. Además, la estructura trabecular del hueso en ratas hipotiroideas estaba desorganizada y existían indicios de disfunción en la angiogénesis de la metáfisis (11). La localización del elevado número de mastocitos que mostraban expresión de RT en el tejido óseo esponjoso primario en el hipotiroidismo, el sitio de la disfunción de la angiogénesis, sugiere la participación del mastocito de la médula ósea en la regulación de la formación de nuevos vasos sanguíneos durante la osificación endocondral dependiente de T3.

Hormonas tiroideas y desarrollo esquelético en ratones modificados genéticamente

En estudios ulteriores, hemos investigado el papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo esquelético en ratones genéticamente modificados. Los ratones RTa^{0/0}, que carecen de todas las proteínas RTa expresadas en el locus THRA, son eutiroideos y tienen expresión normal de la hormona hipofisaria de crecimiento. Sin embargo, los ratones RTa^{0/0} muestran retardo de crecimiento, osificación endocondral retardada y disfunción de la mineralización esquelética con depósito anormal de matriz en la metáfisis [(14) y datos nuestros no publicados]. La expresión y la actividad del recién identificado gen blanco de T3, el receptor-1 del factor de crecimiento fibroblástico (*fibroblastic growth factor receptor-1*, FGFR1), se encuentran reducidas en los RTa^{0/0} indicando que estos ratones muestran hipotiroidismo esquelético (15). También hemos examinado la formación de hueso en ratones con resistencia a mutaciones de hormona tiroidea (RHT) dirigidas a los genes THRA o THRB. La RHT es una condición autosómica dominante consecuencia de mutaciones en el gen THRB. La proteína mutante RTβ actúa como un represor dominante negativo de RT de tipo salvaje (16). La condición se caracteriza por un complejo fenotipo en el cual algunos tejidos (por ejemplo, hipófisis e hígado) muestran manifestaciones de hipotiroidismo mientras otros (corazón), de tirotoxicosis. En el hueso, el estado tiroideo no ha sido completamente evaluado (16,17). Analizamos el desarrollo esquelético en ratones con mutaciones de la RHT, PV, dirigidos al gen THRB por recombinación homóloga (18). Estos ratones presentaban RHT grave, con niveles de T3, T4 y TSH marcadamente elevados (19). Los ratones homocigotas RTβ^{PV} mostraron baja estatura con indicios paradójicos de formación ósea avanzada. El crecimiento fue acelerado intraútero, pero disminuyó en el período posnatal debido a la quiescencia de las metáfisis. Los ratones RTβ^{PV} también mostraron formación ósea avanzada endocondral e intramembranosa con incremento de la mineralización, aumento de la expresión de FGFR1 y craniostosis (18). Estas son manifestaciones de tirotoxicosis juvenil (4). Para aclarar el mecanismo de este fenotipo no usual, también caracterizamos a los ratones RTa1^{PV}, que alberga la misma mutación PV dirigida al gen THRA (20). La mutación homocigota es letal, pero los ratones heterocigotas RTa1^{PV/+} presentan retardo de crecimiento grave con desarrollo esquelético marcadamente retardado y disfunción de la formación ósea cortical (datos nuestros no publicados) en asociación con hormonas tiroideas circulantes normales. Así, una mutación RTβ que causa RHT grave da como resultado tirotoxicosis esquelética, mientras que la misma mutación en RTa1 causa hipotiroidismo esquelético. Además demostramos que RTa1 se expresa 10 a 12 veces más en el hueso que RTβ (18) y estos hallazgos nos han llevado a proponer que los diferentes fenotipos esqueléticos en ratones RTa1^{PV} y RTβ^{PV} resultan a partir de la diferente expresión de RTa en el hueso (figura 1).

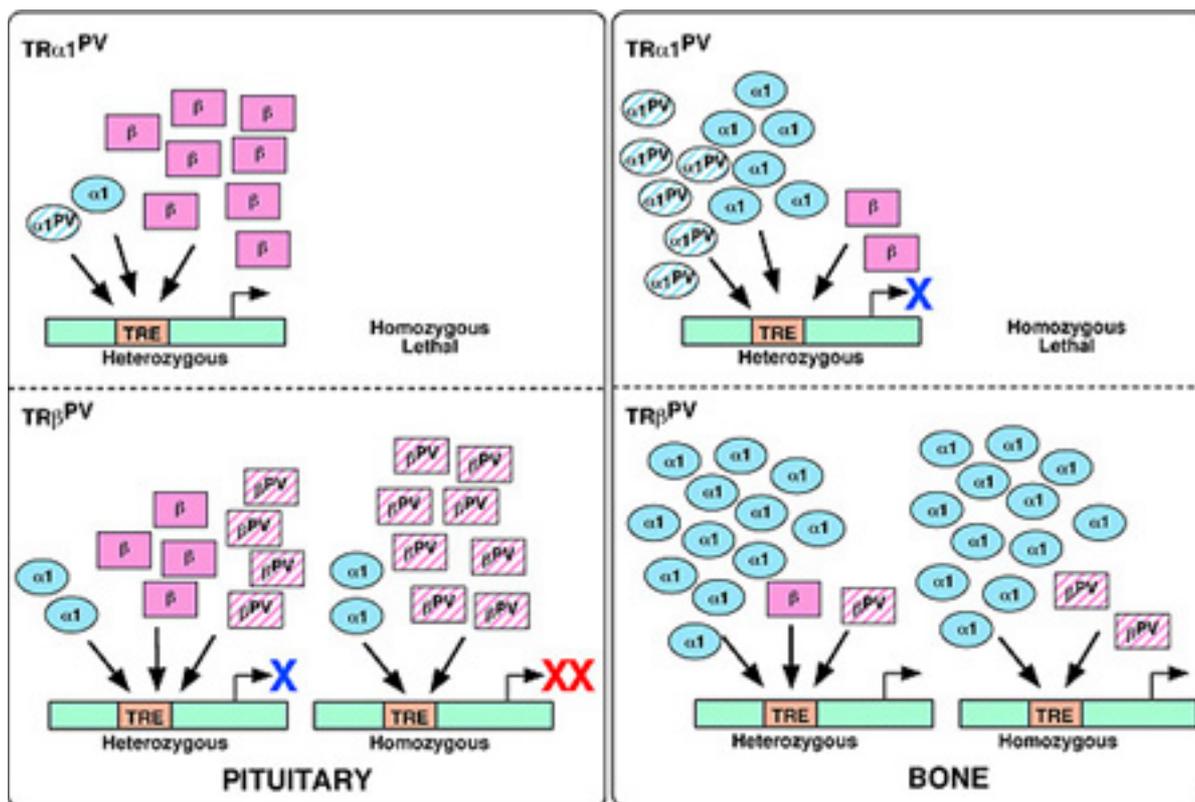
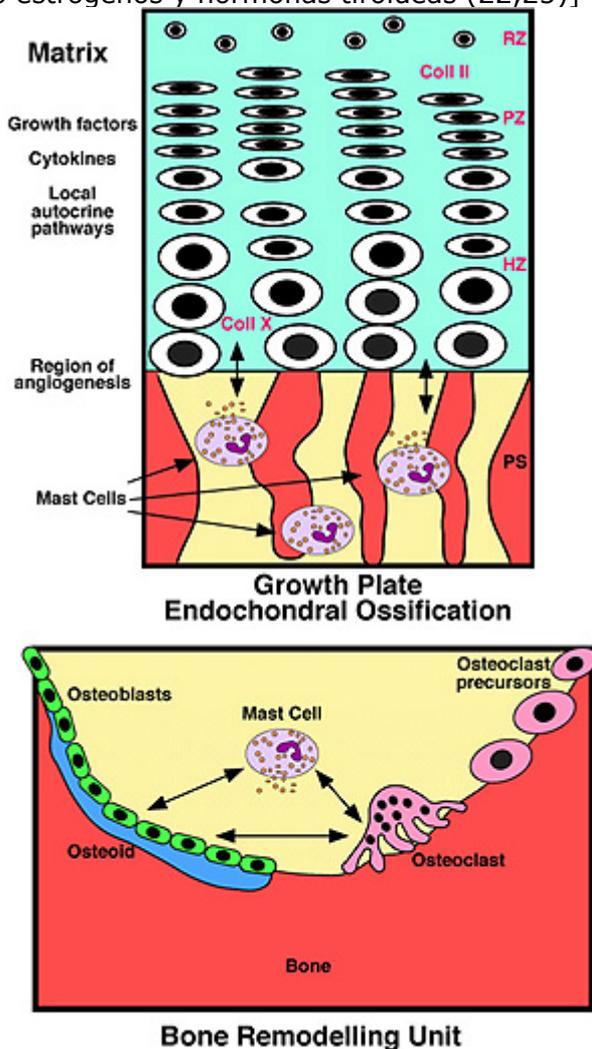


Figura 1. Mecanismo propuesto de fenotipos esqueléticos divergentes en ratones $RT\alpha1^{PV}$ y $RT\beta^{PV}$. Se muestran los efectos de las mutaciones $RT\alpha1^{PV}$ (paneles superiores) y $RT\beta^{PV}$ (paneles inferiores) en la hipófisis (izquierda) y en el hueso (derecha). Los receptores tiroideos se unen a los elementos de la respuesta T3 (TRE) en los promotores de los genes blanco de T3 para activar la transcripción (flechas). Las X muestran la inhibición de las respuestas dependientes de T3 por el RT mutante PV. En la hipófisis del ratón $RT\alpha1^{PV/+}$, un órgano en el cual predomina la expresión $RT\beta$, los bajos niveles de la proteína mutante $RT\alpha1^{PV}$ no puede interferir eficientemente con las acciones de $RT\beta$ con el resultado de que la hipófisis es eutiroides y estos ratones tienen niveles circulantes normales de hormonas tiroideas (20). En contraste, en el esqueleto del ratón $RT\alpha1^{PV/+}$, un tejido que expresa $RT\alpha$, altos niveles relativos de $RT\alpha1^{PV}$ mutante interfieren con la función del RT de tipo salvaje, dando como resultado un fenotipo hipotiroideo grave de retraso de crecimiento y de osificación retardada. En los ratones homocigotas $RT\beta^{PV/PV}$, por el contrario, elevados niveles de $RT\beta^{PV}$ mutante en la hipófisis desorganizan eficientemente proteínas señalizadoras de RT de tipo salvaje y la hipófisis es fuertemente resistente a las hormonas tiroideas, como lo refleja el aumento de 400 veces de la TSH y 10 a 15 veces de T3 y T4 circulantes en estos ratones (19). En el hueso, un tejido $RT\alpha$, la situación es diferente. Los bajos niveles de $RT\beta^{PV}$ mutante no pueden interferir con las proteínas de $RT\alpha$ de tipo salvaje, las cuales son activadas por elevados niveles circulantes de hormona tiroidea y el esqueleto muestra un fenotipo tirotoxico. El fenotipo intermedio de los ratones heterocigotas $RT\beta1^{PV/+}$ (18), que presenta sólo elevaciones de 2 a 3 veces de T4 y T3, es congruente con esta hipótesis, indicando que la proporción relativa de $RT\alpha$ y β controla la respuesta T3 específica de tejido en órganos blanco individuales (18,48). Estas consideraciones, junto con la información de los ratones mutantes [(14,15,18) y observaciones no publicadas] demuestran que $RT\alpha$ es esencial para el desarrollo esquelético normal y la mineralización ósea. **Pituitary**, hipófisis. **Bone**, hueso. **Heterozygous**, heterocigota. **Homozygous**, homocigota. **Homozygous lethal**, homocigota letal.

Osificación endocondral y remodelación ósea

La osificación endocondral es un proceso por el cual se alcanza el desarrollo esquelético, el crecimiento lineal y la curación de fracturas (21). Depende de la proliferación organizada y la diferenciación de los condrocitos metafisarios, los cuales sintetizan y depositan una matriz de cartílago rica en colágeno X, HSPG y diversas proteínas marcadoras señalizadoras, citoquinas y factores de crecimiento (figura 2). El depósito anormal de matriz cartilaginosa visto en el hipotiroidismo (11), la sensibilidad del ciclo de retroalimentación Prei/PTH al estado tiroideo (11) y la participación del FCF y HSPG marcando vías en las acciones de la T3 durante el desarrollo esquelético (15,22) indican, en conjunto, que la matriz cartilaginosa es un mediador crítico de las respuestas esqueléticas a las hormonas tiroideas. La proximidad de un número elevado de mastocitos de la médula ósea adyacente al tejido óseo esponjoso primario en el hipotiroidismo (10) sugiere que éstos pueden influir en la acción de la hormona tiroidea durante la osificación endocondral. En los adultos, la integridad esquelética es mantenida por la remodelación ósea

(figura 2), un proceso continuo en el cual el hueso es resorbido por los osteoclastos y reemplazado por los osteoblastos (23,24). Las actividades de ambos tipos celulares están firmemente vinculadas y el proceso es mantenido por osteoblastos y osteoclastos, los cuales se comunican unos con otros a través de vías autocrinas y paracrinas reguladas por hormonas sistémicas [incluyendo estrógenos y hormonas tiroideas (22,25)] y por factores de crecimiento circulantes y



citoquinas.

Figura 2. Osificación endocondral en la metáfisis y remodelación ósea en el adulto. El crecimiento lineal ocurre a través de la osificación endocondral en la metáfisis (izquierda). Los condrocitos de la zona de reserva (RZ) sufren una expansión clonal. Las células que proliferan secretan colágeno II (Coll II) y se organizan en columnas en la zona proliferativa (PZ). Las células prehipertróficas se diferencian y los condrocitos maduros en la zona hipertrófica (HZ) finalmente sufren apoptosis para dejar un andamio de matriz de colágeno X (Coll X) que es posteriormente degradada para facilitar la angiogénesis a partir del tejido óseo primario esponjoso (PS). La invasión de nuevos vasos sanguíneos permite a los osteoblastos acceder al andamio de la matriz, liberar sustancia osteoide y mineralizar el hueso en desarrollo. La coordinación de estos eventos es dirigida por una compleja matriz de comunicaciones célula a célula y vías señalizadoras autocrinas y paracrinas (21,22,23). Estas vías afectan la matriz secretada, la cual participa del desarrollo de los contactos célula a célula y de las redes locales señalizadoras, así como actúan como reservorio para la liberación de citoquinas y factores de crecimiento de acción local. Los mastocitos adyacentes a la metáfisis en el hipotiroidismo se sitúan idealmente para influir en el proceso de la osificación a través de la secreción de factores autocrinos adicionales. El ciclo de remodelación (derecha) comienza con la activación de las células precursoras de osteoclastos que se diferencian en osteoclastos maduros, los cuales entonces resorben el hueso. Una vez alcanzada una cierta profundidad de resorción. Los osteoblastos invaden, liberan sustancia osteoide y comienza la mineralización (22-24). La secuencia activación- resorción-formación dura alrededor de 200 días y ocurre en sitios diferenciados denominados unidades de remodelación ósea. Esta se lleva a cabo con diferentes índices en el hueso trabecular y en el cortical y en diversas localizaciones anatómicas. El índice al cual determinados sitios sufren remodelación es conocido como frecuencia de activación y es el principal factor que determina el recambio óseo total. En el hipertiroidismo, los tiempos que llevan la resorción ósea, el depósito de la matriz y la mineralización están acortados y la frecuencia de activación está aumentada. Además, las actividades de los osteoclastos y los osteoblastos están aumentadas y el ciclo de remodelación se reduce 50% (6). Estos cambios son desproporcionados (las actividades de los osteoclastos y osteoblastos están desacopladas, presumiblemente por

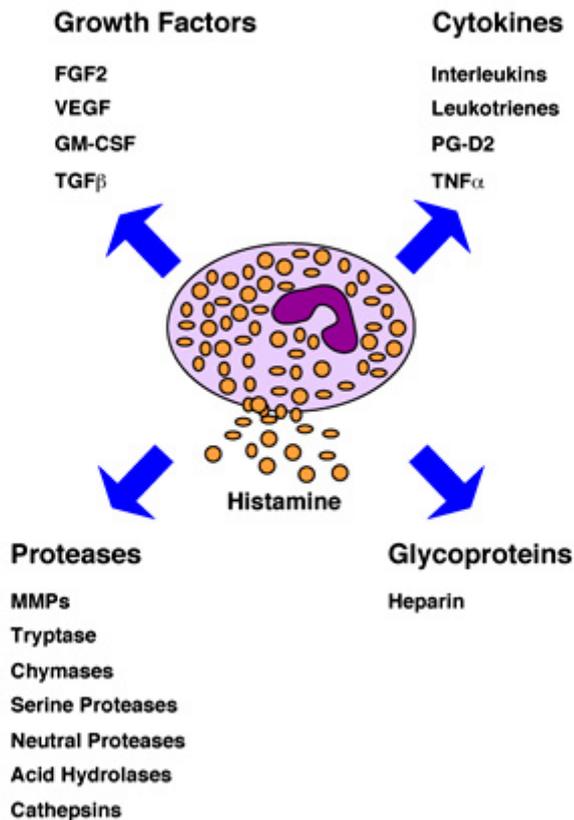
alteración de las funciones de diferentes vías señalizadoras autocrinas) y conducen a un equilibrio negativo con pérdida de alrededor de 10% de hueso mineralizado por ciclo en el hipertiroidismo manifiesto. Los indicios acumulados demuestran que los mastocitos pueden reunirse en regiones de remodelación ósea activa, sugiriendo que pueden jugar un papel modulador en el mantenimiento de la integridad esquelética. **Growth Plate Endochondral Ossification**, osificación endocondral de la metafisis. **Matrix**, matriz. **Growth factors**, factores de crecimiento. **Cytokines**, citoquinas. **Local autocrine pathways**, vías locales autocrinas. **Region of angiogenesis**, región de angiogénesis. **Mast cells**, mastocitos. **Bone Remodelling Unit**, unidad de remodelación ósea. **Osteoblasts**, osteoblastos. **Osteoid**, sustancia osteoide. **Osteoclast**, osteoclasto. **Osteoclast precursors**, precursores de osteoclastos.

Mastocitos

Los mastocitos sintetizan, almacenan y liberan un grupo de enzimas que degradan la matriz extracelular, factores de crecimiento, citoquinas y moléculas de señalización (figura 3). Las enzimas que degradan la matriz extracelular y las proteasas secretadas por los mastocitos incluyen triptasa, quimasas, proteasas neutrales, serinproteasas, hidrolasas ácidas, catepsinas, metaloproteínasa-2 de matriz (MPM-2; gelatinasa A) y MPM-9 (gelatinasa B) (26,27). La actividad de MPM-1 (colagenasa intersticial), la cual es secretada por osteoblastos y condrocitos, es activada por quimasa de los mastocitos y es dependiente de la heparina. Además de las proteasas, los mastocitos secretan numerosas citoquinas pro-angiogénicas y factores de crecimiento incluyendo FGF2, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor β de crecimiento transformante (TGF β), factor γ de necrosis tumoral (TNF α), leucotrienos y prostaglandinas D2 (28). Los mastocitos activados secretan un grupo adicional de citoquinas y factores de crecimiento, que incluyen interleuquina-1 (IL-1), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF α y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (28,29). Varios de estos factores secretados actúan promoviendo la formación y la actividad de los osteoclastos (GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-6, TNF α) o aumentando el número y la actividad (25,30,31).

Angiogenesis

Cell Proliferation - Differentiation - Activation



Matrix Degradation - Growth Factor Signalling

Angiogenesis

Figura 3. Los mastocitos secretan numerosos factores de crecimiento, citoquinas, proteasas y glucoproteínas. Los mastocitos secretan un grupo de factores que actúan localmente y regulan la proliferación, la diferenciación y la actividad celular. Los mastocitos también secretan un amplio rango de proteasas que degradan la matriz extracelular y facilitan la angiogénesis en una diversidad de tejidos (28). **Angiogenesis**, angiogénesis. **Cell Proliferation - Differentiation - Activation**, proliferación - diferenciación - activación celular. **Growth Factors**, factores de crecimiento. **FGF2**, factor de crecimiento fibroblástico. **VEGF**, factor de crecimiento endotelial vascular. **GM-CSF**, factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos. **TGFβ**, factor de crecimiento transformante β. **Cytokines**, citoquinas. **Interleukins**, interleuquinas. **Leukotrienes**, leucotrienos. **PG-D2**, prostaglandinas D2. **TNFα**, . **Proteases**, proteasas. **MMPs**, metaloproteinasas de matriz. **Tryptase**, triptasa. **Chymases**, quimasas. **Serine Proteases**, serinproteasas. **Neutral Proteases**, proteasas neutrales. **Acid Hydrolases**, hidrolasas ácidas. **Cathepsins**, catepsinas. **Glycoproteins**, glucoproteínas. **Heparin**, heparina. **Histamine**, histamina. **Matrix Degradation - Growth Factor Signalling**, matriz de degradación - factor de crecimiento señalizador.

¿Participan los mastocitos en la formación ósea?

Los mastocitos han sido firmemente involucrados en la angiogénesis en la médula ósea y otros tejidos y pueden jugar un papel en la liberación de factores de crecimiento, incluyendo FGF y citoquinas a partir de depósitos de la matriz extracelular en donde están ligados a los HSPG (22,28,32,33). Así, se ha demostrado que los mastocitos son importantes en la invasión de un tumor maligno, en donde se acumulan en los márgenes de avance. De manera similar, en la fibrodisplasia osificante progresiva, una alteración genética de osificación progresiva heterotópica asociada con la producción no regulada de proteína 4 ósea morfogenética, los mastocitos se encuentran en los márgenes de avance de lesiones óseas maduras adyacentes a sitios de depósito de cartílagos (34). Los procesos de la angiogénesis y las acciones de los mastocitos parecen ser interdependientes. Por ejemplo, el FGF, que puede ser secretado por osteoblastos o condrocitos o liberado a partir de la matriz metafisaria (32,33), induce quimiotaxis de los mastocitos a los

sitios de neovascularización. Las proteasas de los mastocitos degradan la matriz y los mismos mastocitos secretan factores proangiogénicos (28). Además, los mastocitos y los condrocitos se comunican y los mastocitos pueden regular la producción de proteoglicanos de los condrocitos y el depósito de la matriz (35). Estas consideraciones indican que los mastocitos tienen la oportunidad de regular la osificación endocondral y el desarrollo esquelético. Esto representa un nuevo ámbito para futuras investigaciones.

Mastocitos y recambio óseo

Los mastocitos también han sido involucrados en la regulación del recambio óseo y el mantenimiento de la masa ósea en los adultos. Producen y secretan la glucoproteína heparina y la histamina monoamina básica. La heparina se une y puede secuestrar a los FGF (22) y otros factores de crecimiento, y es indispensable para la unión funcional de los FGF con los receptores de FGF (36). También incrementa el número y la actividad de los osteoclastos e induce osteopenia (37,38), probablemente, aumentando la resorción ósea. De modo similar, la histamina ha sido involucrada en la aparición de osteopenia, bajo la hipótesis de que los mastocitos actúan como factores accesorios para la resorción ósea (39). La histamina se sintetiza en los mastocitos por descarboxilación de la histidina y se almacena en los gránulos de los lisosomas. La supresión de la histidina descarboxilasa (HDC) en ratones HDC^{-/-} lleva a niveles tisulares indetectables de histamina y disminuye la degranulación mastocitaria (40). Los ratones HDC^{-/-} crecen normalmente aunque se observa en animales mayores un incremento del grosor de la cortical femoral y del hueso trabecular vertebral. Este fenotipo osteoporótico se asocia con la ausencia de osteoclastos positivos para fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) en tejido óseo primario esponjoso. Los ratones HDC^{-/-} también presentan un incremento de la síntesis renal de vitamina D, lo que puede mitigar la pérdida ósea en la deficiencia de histamina. La mutación HDC^{-/-} también protege contra la pérdida ósea cortical y trabecular inducida por la ooforectomía a través de su efecto combinado de aumentar la formación ósea y de reducir la resorción ósea (40). Los estudios de Dobigny y Saffar han sugerido que la histamina ejerce su acción sobre los osteoclastos a través de receptores de histamina H1 y H2 (39), aunque otros han sugerido que los efectos de la histamina pueden ser indirectos. Sin embargo, niveles elevados de histamina circulante han sido asociados con osteoporosis y parámetros normales o disminuidos de formación ósea. Además, puede probarse que los antagonistas de receptores de histamina son útiles para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis solos o en combinación con calcio y suplementos de vitamina D (40,41). En un modelo en ratas de resorción ósea sincronizada, los bloqueantes de receptores H1 y H2 redujeron la pérdida ósea. La actividad de los bloqueantes H1 redujo la activación y la actividad osteoclásticas, mientras que la de los bloqueantes H2 redujeron el tamaño de la población de osteoclastos (39). A los 30 días de seguimiento de ratas ooforectomizadas, cuando se estableció la osteopenia, los mastocitos se acumularon en la médula ósea y se asociaron con un número elevado de osteoclastos que mostraron marcada actividad. El aumento concomitante de mastocitos y osteoclastos señala su intervención en la pérdida ósea inducida en la ooforectomía (42) y ello puede involucrar un efecto indirecto del mastocito sobre el reclutamiento de la célula precursora de osteoclasto (43). Posteriores estudios de este grupo (41), en los cuales las ratas ooforectomizadas fueron tratadas con cimetidina, un antagonista del receptor H2, revelaron que ésta impedía parcialmente la pérdida ósea en estas ratas, al evaluar cambios en el volumen, número y grosor trabecular; y el aumento del número de osteoclastos trabeculares. Los autores señalaron que la histamina parece estar involucrada en la osteoclastogénesis. Ellos fueron más lejos, al determinar que la PTH causaba rápida liberación de histamina mastocitaria y aumentaba el número de osteoclastos en ratas. Las observaciones sugieren que los mastocitos pueden estimular el reclutamiento de osteoclastos en condiciones de recambio óseo aumentado (41), una característica particular de la pérdida ósea inducida por tirotoxicosis (6). Un reciente estudio del análisis de chips de ADN (*microarray*) (44) del programa transcripcional durante la osteoclastogénesis inducida en células de médula ósea de murina por el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el activador del receptor del ligando NFκB (RANKL) también reveló un posible papel para la histamina en la función del osteoclasto. En estos estudios, el M-CSF estimulaba potencialmente la diferenciación osteoclástica y la expresión del activador del receptor de NFκB (RANK). La estimulación de células con RANKL indujo la expresión de receptores de histamina H2. Estos datos indican que, durante la diferenciación osteoclástica, la célula parece volverse sensible al RANKL, desarrollándose sinergia entre el M-CSF y el RANKL (44). Parece que

una respuesta a la sinergia entre el M-CSF y el RANKL es la expresión de la inducción del receptor H2, presumiblemente permitiendo a los osteoclastos comprometidos responder a la histamina. Indicios adicionales avalan que los mastocitos juegan un papel en el mantenimiento de la masa ósea en el hombre. El 70% de los pacientes con mastocitosis sistémica, una condición de proliferación anormal de la médula ósea y los mastocitos, presenta lesiones osteolíticas y osteoescleróticas con osteoporosis manifiesta en el tercio de los pacientes y el 16% , fracturas (45,46). Se han documentado elevado recambio y remodelación del hueso en la mastocitosis sistémica y la osteoporosis puede ser una característica presente en la mastocitosis restringida a la médula ósea. Además, el número de mastocitos en la médula ósea puede incrementarse en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas. Los mastocitos también pueden jugar un papel en la osteoporosis idiopática masculina. En un estudio con 48 pacientes en esta condición, 9% de los hombres tenía infiltración de médula ósea por células anormales, algunas de las cuales se ubicaban cerca de la superficie ósea. Los niveles urinarios de N-metilhistamina se correlacionaban con el número de mastocitos de la médula ósea y lo hacían en forma negativa con la DMO (47). Sin embargo, la cantidad de mastocitos en la etiología de la osteoporosis permanece marcadamente desconocida por varias razones. No se mide en forma rutinaria la N-metilhistamina en pacientes con osteoporosis, no se les han realizado biopsias y, aun si las biopsias fueran hechas, la tinción con azul de toluidina para identificar los mastocitos no se lleva a cabo (47).

Conclusiones

En resumen, recientemente identificamos que un elevado número de mastocitos se acumula en las adyacencias del cartílago de crecimiento metafisario en ratas hipotiroideas. Estos hallazgos se asociaron con disgenesia del cartílago en crecimiento, depósito anormal de matriz extracelular y defectos en la formación ósea, la diferenciación hipertrófica condrocítica y la angiogénesis metafisaria (10,11). Varios estudios recientes, que investigaron las relaciones funcionales entre los mastocitos y la osificación endocondral o entre los mastocitos y la actividad de los osteoclastos han involucrado al mastocito en la regulación del desarrollo esquelético y la masa ósea. Estos hallazgos intrigantes sugieren que el mastocito juega un papel que contribuye a la patogenia de la osteoporosis y abre un nuevo campo de investigación para estudiar enlaces entre la biología del mastocito y la homeostasis esquelética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reiter EO, Rosenfeld RG. 1998. Normal and aberrant growth. In Williams textbook of endocrinology. J.D. Wilson, D.W. Foster, H.M. Kronenberg, and P.R. Larsen, editors. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA. 1427-1507
2. Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ, Robson H, Siebler T, Shalet SM, Samarut J, Chassande O, Williams GR 2002 Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Mol Genet Metab* 75:17-30
3. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD 1988 Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 318:599-602
4. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM 1999 Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid* 9:871-877
5. Williams GR. 2002. Thyroid disease and osteoporosis. In *The Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. J.A. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, and S.A. Amiel, editors. Oxford University Press, Oxford, UK. 677-683
6. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P 1990 Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:35-63.
7. Greenspan SL, Greenspan FS 1999 The effect of thyroid hormones on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 130:750-758

8. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K 1997 Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2931-2936.
9. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL 2001 Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 134:561-568
10. Siebler T, Robson H, Bromley M, Stevens DA, Shalet SM, Williams GR 2002 Thyroid status affects number and localisation of thyroid hormone receptor expressing mast cells in bone marrow. *Bone* 30:259-266
11. Stevens DA, Hasserjian RP, Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR 2000 Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res* 15:2431-2442
12. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre GV, Kronenberg HM, Tabin CJ 1996 Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH-related protein. *Science* 273:613-622
13. Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A, Karperien M, Defize LHK, Ho C, Mulligan RC, Abou-Samra AB, Juppner H, Segre GV, Kronenberg HM 1996 PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science* 273:663-666
14. Gauthier K, Plateroti M, Harvey CB, Williams GR, Weiss RE, Refetoff S, Willott JF, Sundin V, Roux JP, Malaval L, Hara M, Samarut J, Chassande O 2001 Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor alpha locus. *Mol Cell Biol* 21:4748-4760
15. Stevens DA, Harvey CB, Scott AJ, O'Shea PJ, Barnard JC, Williams AJ, Brady G, Samarut J, Chassande O, Williams GR 2003 Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone. *Mol Endocrinol* 17:1751-1766
16. Weiss RE, Refetoff S 2000 Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 1:97-108
17. Weiss RE, Refetoff S 1996 Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25:719-730
18. O'Shea PJ, Harvey CB, Suzuki H, Kaneshige M, Kaneshige K, Cheng S-y, Williams GR 2003 A thyrotoxic skeletal phenotype of advanced bone formation in mice with resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 17:1410-1424
19. Kaneshige M, Kaneshige K, Zhu X, Dace A, Garrett L, Carter TA, Kazlauskaitė R, Pankratz DG, Wynshaw-Boris A, Refetoff S, Weintraub B, Willingham MC, Barlow C, Cheng S 2000 Mice with a targeted mutation in the thyroid hormone beta receptor gene exhibit impaired growth and resistance to thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:13209-13214
20. Kaneshige M, Suzuki H, Kaneshige K, Cheng J, Wimbrow H, Barlow C, Willingham MC, Cheng S-y 2001 A targeted dominant negative mutation of the thyroid hormone alpha 1 receptor causes increased mortality, infertility and dwarfism in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:15095-15100
21. Kronenberg HM 2003 Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 423:332-336
22. Bassett JHD, Williams GR 2003 The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* 14:356-364
23. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL 2003 Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423:337-342
24. Harada S-i, Rodan GA 2003 Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 423:349-355
25. Jilka RL 1998 Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. *Bone* 23:75-81
26. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, Deblois G, Schwartz LB 1986 Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:4464-4468
27. Fang KC, Wolters PJ, Steinhoff M, Bidgol A, Blount JL, Caughey GH 1999 Mast cell expression of gelatinases A and B is regulated by kit ligand and TGF-beta. *J Immunol* 162:5528-5535
28. Hiromatsu Y, Toda S 2003 Mast cells and angiogenesis. *Microsc Res Tech* 60:64-69
29. Schwartz LB, Austen KF 1984 Structure and function of the chemical mediators of mast cells. *Progr Allergy* 134:271-321
30. Liggett W, Shevde N, Anklesaria P, Sohoni S, Greenberger J, Glowacki J 1993 Effects of macrophage colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on osteoclastic differentiation of hematopoietic progenitor cells. *Stem Cells* 11:398-411
31. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC 1992 Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 257:88-91
32. Ornitz DM 2000 FGFs, heparan sulfate and FGFRs: complex interactions essential for development. *Bioessays* 22:108-112
33. Ornitz DM, Marie PJ 2002 FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 16:1446-1465
34. Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS 2001 Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Hum Pathol* 32:842-848
35. Stevens RL, Somerville LL, Sewell D, Swafford JR, Caulfield JP, Levi-Schaffer F, Hubbard JR, Dayton ET 1992 Serosal mast cells maintain their viability and promote the metabolism of cartilage proteoglycans when cocultured with chondrocytes. *Arth Rheum* 35:325-335
36. Schlessinger J, Plotnikov AN, Ibrahimi OA, Eliseenkova AV, Yeh BK, Yayon A, Linhardt RJ, Mohammadi M 2000 Crystal structure of a ternary FGF-FGFR-heparin complex reveals a dual role for heparin in FGFR binding and dimerization. *Mol Cell* 6:743-750
37. Muir JM, Hirsh J, Weitz JI, Andrew M, Young E, Shaughnessy SGA 1997 Histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood* 89:3236-3242
38. Chowdhury MH, Hamada C, Dempster DW 1992 Effects of heparin on osteoclast activity. *J Bone Miner Res* 7:771-777
39. Dobigny C, Saffar J-L 1997 H1 and H2 histamine receptors modulate osteoclastic resorption by different pathways: evidence obtained by using receptor antagonists in a rat synchronized resorption model. *J Cell Physiol* 173:10-18
40. Fitzpatrick LA, Buzas E, Gagne TJ, Nagy A, Horvath C, Ferencz V, Mester A, Kari B, Ruan M, Falus A, Barsony J 2003 Targeted deletion of histidine decarboxylase gene in mice increases bone formation and protects against ovariectomy-induced bone loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:6027-6032
41. Lesclous P, Guez D, Saffar JL 2002 Short-term prevention of osteoclastic resorption and osteopenia in ovariectomized rats treated with the H2 receptor antagonist cimetidine. *Bone* 30:131-136

42. Lesclous P, Saffar JL 1999 Mast cells accumulate in rat bone marrow after ovariectomy. *Cells Tissues Organs* 164:23-29
43. Lesclous P, Guez D, Saffar JL 2001 Time-course of mast cell accumulation in rat bone marrow after ovariectomy. *Calc Tissue Int* 68:297-303
44. Cappellen D, Luong-Nguyen N-H, Bongiovanni S, Grenet O, Wanke C, Susa M 2002 Transcriptional program of mouse osteoclast differentiation governed by the macrophage colony-stimulating factor and the ligand for the receptor activator of NFkappaB. *J Biol Chem* 277:21971-21982
45. Johansson C, Roupe G, Lindstedt G, Mellstrom D 1996 Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age Ageing* 25:1-7
46. Compston JE 2002 Bone marrow and bone: a functional unit. *J Endocrinol* 173:387-394
47. Brumsen C, Papapoulos SE, Lentjes EGWM, Kluin PM, Tamdy NAT 2002 A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men. *Bone* 31:556-561
48. Zhang X-Y, Kaneshige M, Kamiya Y, Kaneshige K, McPhie P, Cheng S-Y 2002 Differential expression of thyroid hormone receptor isoforms dictates the dominant negative activity of mutant beta receptor. *Mol Endocrinol* 16:2077- 2092)

Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médiacas, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continua