

The background of the slide features a pattern of stylized leaves in various shades of blue and teal, creating a natural, organic feel. The leaves are layered and semi-transparent, giving a sense of depth.

DISRUPTORES

ENDOCRINOS

POSIBLES EFECTOS SOBRE LA SALUD DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS MUJERES HOMBRES HIJAS HIJOS

(Conferencia Dr Pombo Arias XXVII Congreso De La Sociedad Española De Endocrinología Pediátrica 2005)

- Cáncer de mama
- **Pubertad precoz**
- **Criptorquidia o**
- Cáncer de testículo
- Endometriosis
- Cáncer vaginal
- Hipospadias
- Cáncer de próstata
- Muerte embrionaria y fetal
- Mayor incidencia de cánceres
- Reducción del número de Espermatozoides
- Malformaciones en la descendencia
- Deformaciones en órganos reproductores
- Disminución del nivel de testosterona
- Reducción calidad del espermato
- Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central
- Disminución del nivel de testosterona
- Bajo peso de nacimiento
- Modificación de las Concentraciones de hormonas tiroideas
- Hiperactividad
- Problemas de aprendizaje
- Disminución del coeficiente y de la Comprensión lectora

Pubertad precoz

- Parent AN, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J.
- The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variation around the world, secular trends and changes after migrations. *Endocrine Rev* 2003; 24: 668-

Pubertad precoz

- Exposición a PCBs (bifenilos polibromados) un informe reciente preliminar indica que los PCB's y el DDE (un producto derivado del pesticida DDT) implicados en el desarrollo sexual prematuro en las niñas.
- Bisfenol A presente en envases de alimentos, latas recipientes plásticos rígidos: xenoestrógeno y menor acción antiandrogénica: altera la histoarquitectura y funcionalidad de la glándula mamaria en modelos animales.

CANCER DE MAMA

Posible mecanismo de acción

- . Menarquia precoz, y exposición temprana a altos niveles de estrógenos

Varios estudios con grupo control publicados en las dos últimas décadas han alertado sobre la posibilidad de que las mujeres expuestas a los plaguicidas organoclorados tales como el DDT y ciertos bifenilos policlorinados (pcb) puedan tener una mayor incidencia de cáncer de mama que las mujeres no expuestas .

.La exposición in utero aumenta la sensibilidad al carcinógeno NMU (nitrosometilurea con aumento incidencia tumores (laboratorio de endocrinología y tumores hormondependientes)

Criptorquidismo e hipospadias

alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, entre ellas el criptorquidismo, frecuente en el hombre (a los 3 meses de edad lo presentan el 1% de los niños) y asociado con el cáncer de testículo y con infertilidad, así como el hipospadias, son cada vez más frecuentes.

- . relacionado con mayor exposición de dietilbestrol de la madre

Criptorquidia /hipospadias /ca testicular/bajo rto espermático

- En 2001, Niels Skakkebaek y equipo publicaba un artículo en la revista Human Reproduction, en el que se sugería que el incremento en la incidencia de
 - cáncer de testículo,
 - pobre calidad seminal y descenso en el recuento espermático
 - incremento en la frecuencia de criptorquidia e hipospadias
 - aparente crecimiento en la demanda de reproducción asistida,
 - denominaron síndrome de disgenesia testicular (TDS).

Síndrome de disgenesia testicular

- Skakkebaek et al
- Hipótesis Patogénica
- **durante la etapa fetal de desarrollo del tracto reproductivo, variaciones sutiles de los niveles hormonales pueden dar lugar a una distribución anómala de células funcionales y parenquimatosas que conducen a una disfunción orgánica**
- **Factores ambientales y los relativos al estilo de vida que determinan la exposición a sustancias químicas contaminantes ambientales con actividad hormonal.**
- **Predisposición particular de algunos individuos relacionada con la presencia de polimorfismos.**
- *La predisposición a padecer ciertas disrupciones o enfermedades de presentación tardía en el adulto, tiene origen prenatal o perinatal.*

Revisión bibliográfica de trabajos científicos

Restrepo et al 1960 Colombia	Exposición materna a pesticidas durante embarazo (cultivo de la flor)	No hubo asociación con criptorquidea
García Rodríguez 1996 España	Según zonas geográficas de venta de pesticidas	Asociación entre pesticidas y tasas de orquidopexias
Kristensen et al 1997. Noruega	Exposición a pesticidas de los padres	Asociación entre uso de pesticidas y criptorquidia
Weidner et al 1998. Dinamarca	Exposición a pesticidas según ocupación de padres En agricultura o ganadería	Criptorquideas n:6177 se asoció c/exposición materna y no con paterna No hubo asociación con hipospadia

Dolk et al 1998.5 países europeos	Exposición a cont.químicos según distancia de la casa materna al vertedero de residuos peligrosos más próximo	Relacion q llego al limite de significancia hipospadias/cercanía al vertedero
Garcia et al 1999	Exposición de ambos padres a pesticidas un mes ant.a concepción y 1er trimestre emb	Correlacion con aumento de malf congenitas en gral
Irgens et al 2000	Exp de los padres según ocupación	Hipospadas relacionada especialmente con mecanicos (no con agricultura)
Rueda-Domingo 2001 Granada	Exposición a pesticidas xla ocupación de los padres y residencia	Relac orquidopexia con resid madre en zonas agricolas .

Longnecker et al, 2002	Conc de DDT y DDE en suero mat en 1er trimestre gestacion	No hubo asociac de criptor ni hiposp.
Aho et al, 2003Finlandia	exposición a contaminantes según residencia materna en momento de parto	Variaciones geográficas importantes en la prevalencia de hipospadias;no con empleo en industria o agricultura
Vrijheid et al,2003.Rotterdam Holanda	matrices de exposición-ocupación (JEM) diseñadas para potenciales disruptores Endocrinos y percepcion de exposición por padres	Criptor se asoció con exposición de padres a disruptores Hipospadias con padres fumadores
Bathia et al,2005	DDT Y DDE en sangre de embarazadas	con >15ng/ml doble riesgo para cripto

Swan et al, 2005

excreción urinaria de algunos metabolitos de varios ftalatos de niños entre 3 meses y 2 años y la distancia anogenital que tiene asociación con criptorquidea

La criptorquidiase asoció con la exposición de las madres a mono n-butil ftalato (MBP)

hipótesis patogénica del TDS(síndrome de disgenesia testicular)

la sensibilidad especial de las células germinales a factores hormonales y al desequilibrio andrógenos/estrógenos, conduciría a una diferenciación inadecuada de las células de Sertoli y Leydig

determinaría : pobre calidad seminal

mayor probabilidad de cáncer de testículo

insuficiencia androgénica, (se manifestaría en el nacimiento como un defecto en el tracto genitourinario de mayor o menor relevancia clínica)

- **MICROPENE**

- Varones nacidos de madres expuestas a PCBS, dioxinas y furanos mostraron disminución del tamaño del pene incrementado significativamente en las últimas décadas en la mayoría de las zonas industrializadas.
- **Cancer testicular:**
- Enfermedad maligna más frecuente entre los hombres de 20 a 34 años de edad. No hay datos concluyentes con respecto a etiología

Disruptores endócrinos y tiroides

- Hay evidencia creciente de que, además de los sistemas reproductivo, endocrino el eje el **hipotálamo-hipófiso-tiroideo** (HPT), puede ser objeto de alteración endocrina.

Efectos sobre el tiroides

- Niveles elevados de policlorodibenzodioxinas (PCDD) y de policlorodibenzofuranos (PCDF) y PCB en la leche materna correlacion con niveles plasmáticos bajos de hormonas tiroideas en la madre y con niveles altos de la hormona tiroestimulante inmediatamente después del nacimiento
- Recientemente se ha señalado que cada uno de los disruptores endocrino condicionaría su propio espectro de alteraciones en la regulación del eje .

Compuestos poli-
halogenados: fenólicos
bifenilos policlorados (PCB)

poli-éteres de difenilo
bromados (PBDEs)

semejanza estructural con las
hormonas tiroideas (Cody et
al. 1986)

puede causar alteraciones de la homeostasis de las
hormonas tiroideas (Hagmar 2003 ; Siddiqi y otros 2003.

hiperplasia tiroidea,

hipotiroidismo

neoplasia

Defectos desarrollo del
sistema nervioso central
(SNC) en animales de
experimentación y en
humanos (Koopman-
Esseboom et al 1994. ;
Meerts et al 2004).

In vitro

inhibición de la hormona tiroidea vinculante para transtiretina, efectos agonistas o antagonistas receptor-dependiente

estimulación o inhibición de la captación de yoduro en FRTL-5 células de rata de tiroides

inhibición de la peroxidasa tiroidea

Contaminantes químicos considerados de que afectan la función tiroidea

- Compuestos organo-halogenados
- Bifenilos polibromados
- Dioxinas
- Ftalatos
- Xenobioticos

The New York Times. Especial - 18/08/12

Eliminan sustancias químicas de una línea de productos para bebés

- Shampoo para bebés, Johnson & Johnson
- La compañía Johnson & Johnson, que fabrica desde champú para bebés a cremas para el acné y lociones antiarrugas, anunció que eliminará de su línea de productos varias sustancias químicas potencialmente peligrosas, como el formaldehído, para fines de 2015. La empresa ya había prometido retirar determinados químicos de sus productos para bebés para 2013, pero ahora extiende el programa a sus productos para adultos, incluidas marcas conocidas como Neutrogena, Aveeno y Clean & Clear.
- En 2009, la Campaign for Safe Cosmetics analizó el contenido de docenas de productos para niños y descubrió que muchos contenían dos sustancias que planteaban una preocupación especial: **formaldehído y 1,4-dioxano.**

Efectos sobre el embrión y feto

Dde y productos de degradación del ddt: antiandrogénicos

Vinclozolin (plaguicida) antiandrogénico

Desdietilbestrol las hijas desarrollaron cáncer y anomalías genitales los hijos criptorquidia, hipoplasia testicular, quistes epididimales, Hipospadia

- Alteración del conducto de Muller:
- Reversión del sexo por sobreexpresión del wnt-4
- **LOS COPs (CONTAMINANTES ORGANICOS PERSISTENTES IMITAN O BLOQUEAN LAS SEÑALES QUE ENVIA EL SISTEMA HORMONAL MADRE -FETO**

Epigenetica transgeneracional

Programación

- **Condiciones adversas durante las etapas tempranas de la vida ya sea fetal o posnatal incrementan la susceptibilidad a padecer enfermedades en la edad adulta**

Mecanismos Epigenéticos

- Diversos factores ambientales, actuando en etapas tempranas del desarrollo embrionario y neonatal, pueden también regular la expresión de genes, cuyos efectos se pueden mantener hasta la edad adulta.
- Epigenesis:fenomeno que no afecta la secuencia de genes pero que varian su expresion como la Metilacion y modificacion(acetilacion) de histonas.

- disruptores endocrinos tienen la capacidad de promover fenotipos epigenéticos transgeneracionales implicando una serie de estados de la enfermedad (*por ejemplo* infertilidad masculina).

■ EJEMPLO

- El anti -androgéno vinclozolina (fungicidas utilizado en la industria del vino) cuando actua de forma transitoria en el momento la determinación del sexo en embriones--→ promueve en la 1ra generación un defecto de las células de espermatogénesis y subfertilidad en el varón.
- **Este fenotipo se transfirió a través la línea germinal masculina para todas las generaciones posteriores analizados**

Epigenética Transgeneracional

- **Es la transmisión de la herencia de toxicidad medioambiental a las generaciones futuras debido al efecto epigenético.**

Amway MD, Cupp AS, Uzumcu M, and Skinner MD Science, 308:1466-1469 June 2005

- **La exposición fetal a ciertas toxinas bloqueadoras endocrinas no solo afectan al individuo in utero sino a las generaciones posteriores.**

■ *Amway MD, Cupp AS, Uzumcu M, and Skinner MD, MD Science, 308:1466-1469 June 2005*

- La importancia biológica epigenética de las acciones de los agentes medioambientales se revisa en el contexto de las células germinales primordiales y el desarrollo de epigenéticos fenotipos transgeneracional.
- un factor ambiental (*es decir* disruptor endocrino) tiene la capacidad para promover un fenotipo transgeneracional epigenético, impactar sobre los mecanismos de etiología de la enfermedad , y la biología evolutiva .

Epigenética transgeneracional acciones de los disruptores endocrinos

- Estos estudios ponen en evidencia un mecanismo de acción novedoso :
- *cómo las toxinas ambientales pueden actuar en una madre gestante para influir en sus nietos y posteriores generaciones .*

Conferencia de Disruptores en Congreso de SAEM 2013

- Protectores solares con 4-MBC (la aplicación durante 1 semana evidenció descenso de testosterona) y OMC (oxitimetoxycinamato)
- N-nilfenol detergentes pinturas al latez adhesivos plásticos para envasar alimentos :altos niveles en aguas de CABA) ↓ descenso de FSH LH y testosterona

- **CA mama:**

- Alto índice de COCs pesticidas organoclorados en tejido graso de mujeres del litoral

- Bisfenol A xenoestrogeno. altas concentraciones en etapa perinatal afecta histoarquitectura mamaria y aumenta estructuras inmaduras en pospuberes,

Caso clinico

- Niña de 8 años que es derivada por su Pediatra a fin de descartar Pubertad precoz
- Antecedentes personales: 1 internación por neumonía y dato poco fiable de falta de 2 comprimidos de ACO prescritas a la madre atribuídas a ingesta accidental, a los 5 años.

Antecedentes familiares: Menarca de la madre
12 años .No surgen antecedentes familiares de
pubertad precoz

TM:155

TP165 TOG 153,5 (+- 8)

Antecedentes de la enfermedad actual: comienzo
de telarca a los 7 años y aumento de la
velocidad de crecimiento en un año.

- Examen físico 1ª consulta: Talla 133(>p90)
Peso 35(p 90).Mamas T 3 turgentes VP T2
sin flujo estrogénico. Clínicamente eutiroides
sin bocio. No se observan manchas café con
leche

- Se solicita:
- edad ósea.
- ecografía ginecológica
- Dosajes de FSH ,LH y E2 con carácter de urgencia

8a.2m Eo 10a6m sesamoide incipiente.

- Ecografía ginecológica: Utero AVF 38x10x18mm. Endometrio 2.3mm. OD folicular 20x11x17mm vol 2.3 ,el foliculo mayor mide 5.3 mm.OI 28x 15 x 14 vol 3.4.
- Dosajes de esteroides sexuales:
- Fsh: 3.49 .
- E2:224.9.
- Lh;0,34
- Tsh :3,48. T41 :1,15

Se solicita Prueba de LHRH :

- Relación lh/ fsh 1,02 compatible con Pubertad Precoz Central.

	Basal	30'	60'	90'	120'
FSH	2,59	11,47	12,70	12,55	11,7
LH	0,42	15,77	12,70	12,55	11,65

- Se solicita RMN región selar y supraselar con y sin gadolinio : normal
- Se indica tratamiento con Análogo de LHRH ,acetato de triptorelina 3,75 mg cada 28 días

- 8a8m: Peso36.600 Talla:134,7 (p 90)5a dosis de triptorelina
- Ecografía ginecológica
- utero 31 x 21 x 11mm .End lineal.
- OD 11x 7mm .OI 16x 7mm FSD libre.
- Ex físico Mamas T 2 blandas VP 2 sin flujo estrogenico. Con muy buena respuesta al tratamiento.
- Diagnóstico Pubertad Precoz Central idiopática

- Dado que surgen durante el interrogatorio algunas exposiciones ambientales a disruptores endócrinos y que dicha Pubertad Precoz Central pudiera tener hipotéticamente su etiología en una activación secundaria del Eje Hipotálamo Hipófiso Gonadal por exposición a DE se realiza IC con Unidad Pediátrica Ambiental de nuestro Hospital(Upa)