

11217.
8
20j.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA.

CENTRO MEDICO NACIONAL.

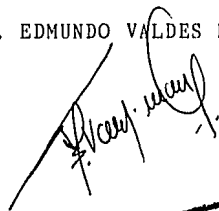
ESTEROIDOGENESIS NORMAL Y ANORMAL.

Tesis de post-grado para la especialización
en Ginecología y Obstetricia, que presenta:

DRA. LUCILA BENET JIMENEZ.

Conductor:

DR. EDMUNDO VALDES MACHO.



MEXICO D.F.

1986.



TESIS CON
MALLA PR ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTEROIDOGENESIS NORMAL Y ANORMAL.

INTRODUCCION.

Desde el punto bioquímico las hormonas del organismo se clasifican en dos tipos: proteicas y esteroides.

Entre las proteicas se cuentan muchas, como la insulina, la gonadotropina coriónica, etc. y no son motivo de estudio en esta monografía.

Las hormonas esteroides constituyen tres grupos principales: Mineralocorticoides, Glucocorticoides y Esteroides Sexuales.(13, 18.19)

Los mineralocorticoides son tres, a saber: desoxicorticosterona, corticosterona y aldosterona.

Los glucocorticoides también son tres, a saber: desoxicortisol, cortisol y cortisona.

Y los esteroides sexuales se clasifican a su vez en tres grupos: la progesterona (que es una sola), los estrógenos y los andrógenos.

Los estrógenos son tres: estrona, estradiol y estriol y los andrógenos también son tres: la dehidroepiandrosterona, la androtenediona y la testosterona.

La síntesis y producción de mineralo y glucocorticoides se lleva a cabo en la corteza suprarrenal, en tanto que los esteroides sexuales se sintetizan y producen tanto en la suprarrenal como en la gónada.

QUIMICA DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.

Todas las hormonas esteroideas derivan del núcleo del ciclo - pentano perhidrofenantreno cuya estructura se muestra en la figura 1.

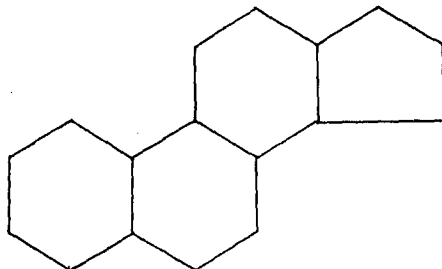


Figura 1.- Ciclo pentano perhidrofenantreno.

Los anillos del ciclo pentano perhidrofenantreno se denominan por letras de la "A" a la "D" como se aprecia en la figura 2.

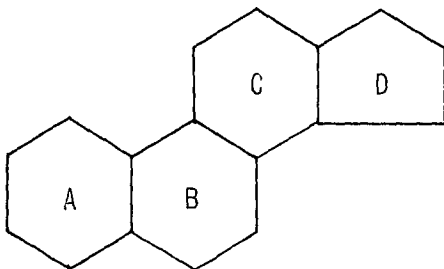


Figura 2.- Denominación por letras de los anillos del ciclo pentano perhidrofenantreno.

El ciclo pentano-perhidrofenantreno contiene 17 átomos de carbono que se numeran empezando por un carbono del anillo A y terminando en un carbono del anillo D como se muestra en la figura 3.

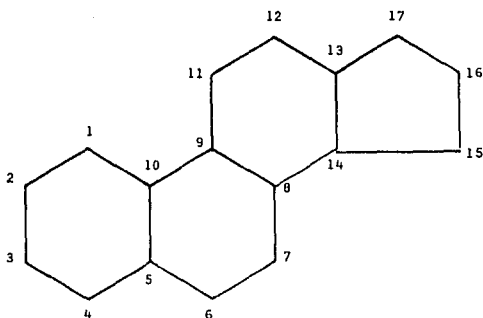


Figura 3.- Numeración de los carbonos del ciclo pentano-perhidrofenantreno.

Cuando existen mas carbonos, el número 18 se fija al carbono 13 y el número 19 al carbono 10 y cuando existen mas de 19 carbonos, desde el carbono 20 en adelante constituyen la cadena lateral la cual se fija al carbono 17.

Esta cadena lateral puede llegar hasta el carbono 27 que es el compuesto esteroideo con mas átomos de carbono. Tal núcleo -- constituye el colestano y de él deriva el colesterol. (Véase figura 4).

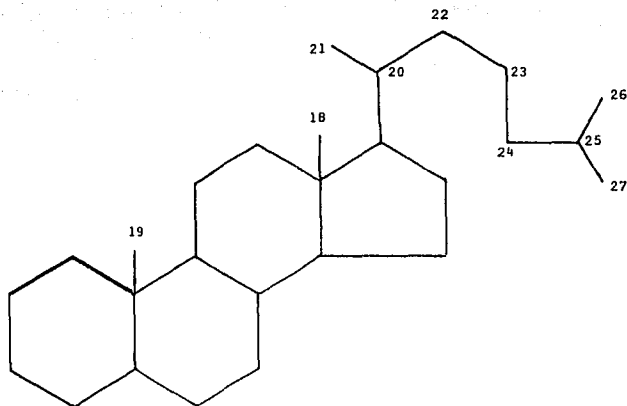


Figura 4.- Núcleo del Colestano con 27 átomos de carbono. Nótese que el carbono 18 se fija al 13 y el carbono 19 al 10.

Cuando existen 21 átomos de carbono, el núcleo se denomina pregnano y de él derivan la pregnenolona, la progesterona, los mineralocorticoides y los glucocorticoides. (Véase figura 5).

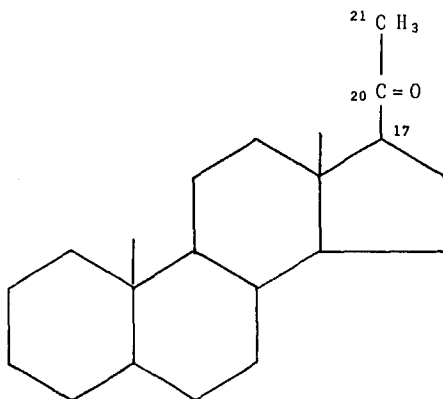


Figura 5.- Núcleo del Pregnano. (21 átomos de carbono). Nótese que el carbono 20 se une al carbono 17.

El núcleo del androstano tiene 19 átomos de carbono y de él derivan los andrógenos como se muestra en la figura 6.

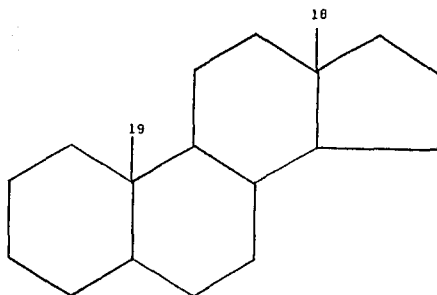


Figura 6.- Núcleo del androstano con 19 átomos de carbono.

Finalmente en la figura 7 se aprecia el núcleo del estrano que contiene solo 18 átomos de carbono y del que derivan los estrógenos.

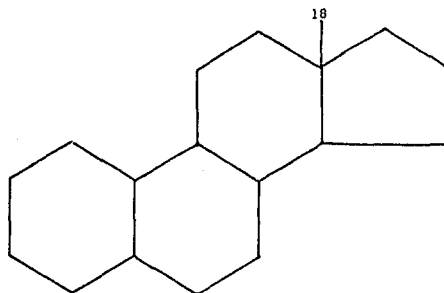


Figura 7.- Núcleo del estrano con solo 18 átomos de carbono.
Nótese la ausencia del carbono 19. De este núcleo derivan los estrógenos a partir de los andrógenos por aromatización del anillo A y por eso se pierde el carbono 19.

Los estrógenos se forman a partir de los andrógenos por aromatización del anillo A; esto consiste en la pérdida de hidrógenos de este anillo con la subsecuente insaturación y formación de tres dobles ligaduras, lo que hace que se pierda el carbono 19 - que normalmente va unido al carbono 10, el cual después de la aromatización queda con sus cuatro valencias saturadas y no puede aceptar una más, que sería la del carbono 19. (Véase figura 8).

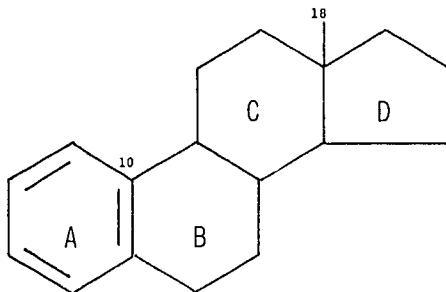


Figura 8.- Después de la aromatización (3 dobles ligaduras) del anillo A, el carbono 10 ha saturado sus cuatro valencias y no puede aceptar al carbono 19. Los estrógenos tienen 18 átomos de carbono.

Resumiendo, tenemos a continuación los diferentes núcleos, con su número total de carbonos y las hormonas ó sustancias que de ellos derivan:

COLESTANO	(27 carbonos)	→	COLESTEROL.
PREGNANO	(21 carbonos)	→	PREGNENOLONA, PROGESTERONA, MINERALO Y GLUCOCORTICOIDES.
ANDROSTANO	(19 carbonos)	→	ANDROGENOS.
ESTRANO	(18 carbonos)	→	ESTROGENOS.

El núcleo del ciclo pentano-perhidrofenantreno tiene dos tipos de carbonos: simétricos y asimétricos.

Los carbonos simétricos son aquellos que tienen dos valencias unidas a otros carbonos vecinos y las otras dos valencias quedan unidas a átomos de hidrógeno. Estos son los carbonos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 y 17.

En cambio los carbonos asimétricos tienen tres valencias unidas a otros carbonos vecinos y solo les queda una valencia unida a un átomo de hidrógeno. Esto es importante porque es precisamente en estos carbonos asimétricos en donde puede ocurrir la estereoisomería, lo cual afecta la actividad biológica de estos compuestos. Los carbonos asimétricos son los siguientes: 5, 8, 9, 10, 13 y 14.

Las letras griegas alfa (α) y beta (β) se usan precisamente para designar la posición estereoisométrica de los átomos de hidrógeno ó substitutivos en relación con el ángulo de los grupos metilo de los carbonos 18 y 19. Los "beta" (β) se encuentran en el mismo plano y los "alfa" (α) en el plano opuesto. En una fórmula se dibujan las valencias β en línea llena y las valencias α en línea punteada. La posición β es la más común.(20)

Otro aspecto interesante de los esteroides, que correlaciona ciertos detalles de la estructura química con la acción biológica, es el hecho de que todos los compuestos que tienen una doble ligadura en el carbono 5 y un grupo hidroxilo en el carbono 3, es decir, que son: 5 Δ , 3 hidroxil, NO son activos biológicamente ó tienen débil acción. (Véase figura 9). Tal es el caso de la pregnenolona.

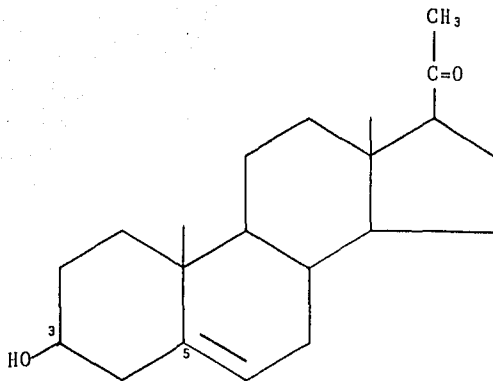


Figura 9.- Ejemplo de compuesto 5Δ, 3 hidroxilado, (pregnenolona) que no es activo biológicamente.

En cambio, aquellos compuestos que tienen un grupo cetona en el carbono 3 y una doble ligadura en el carbono 4, es decir, que son: 4Δ, 3 ceto, SI son activos biológicamente, como por ejemplo: la progesterona. (Véase figura 10).

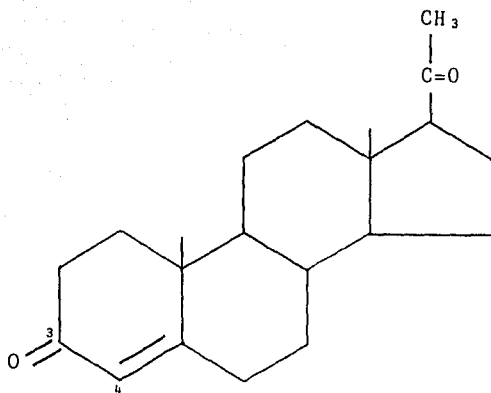


Figura 10.- Ejemplo de compuesto 3 ceto, 4 Δ , (progesterona) que si es activo biologicamente.

Los prefijos "ceto", "oxo" y "ona" son sinónimos, de tal manera que en el caso anterior puede decirse indistintamente:

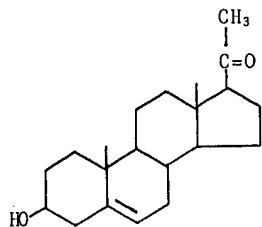
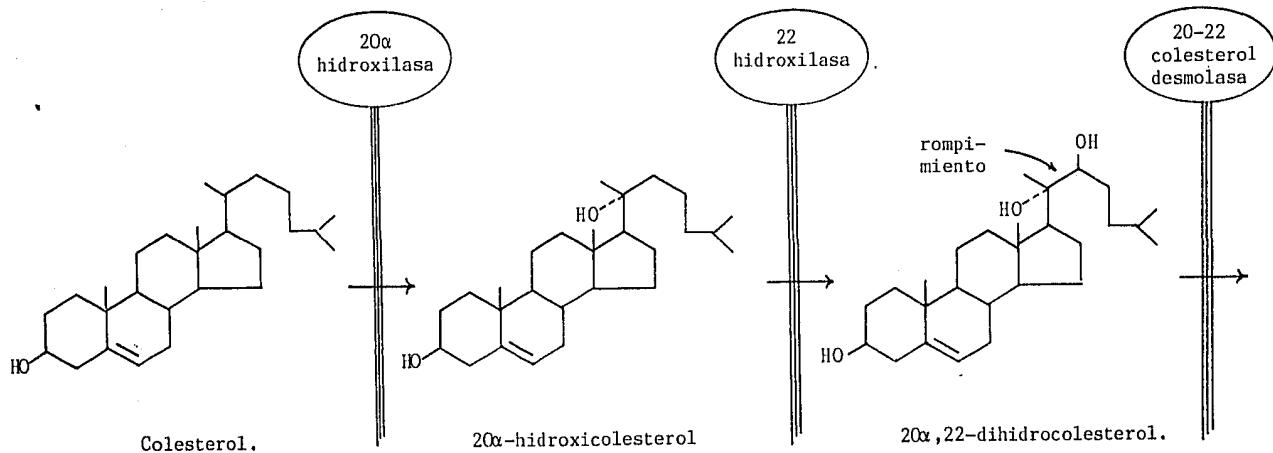
3 ceto, 3 oxo ó 3 ona.(13, 20)

ESTEROIDOGENESIS.

La corteza suprarrenal es capaz de fijar el colesterol de la circulación y también de sintetizar su propio colesterol a partir del acetato en una serie de pasos metabólicos no bien conocidos y en los que se ven involucradas una serie de substancias como la - acetil-coenzima A, el ácido mevalónico, el escualeno, el lanosterol, el zimosterol y el demosterol entre otros.

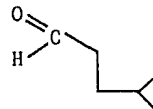
Se desconoce cual de los dos mecanismos, fijación ó síntesis del colesterol, es cuantitativamente mas importante en la suprarrenal, pero se sabe que ambos ocurren y que la acumulación de colesterol en la suprarrenal es estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la adenohipófisis.

El colesterol se encuentra en la suprarrenal en forma de gotitas lípidas intracitoplásmicas y es utilizado en mínimas cantidades a menos que exista un estímulo extra-adrenal. En la presencia de este estímulo (por ejemplo ACTH), el colesterol es transformado en 20α -hidroxicolesterol, el cual se convierte en $20\alpha,22$, dihidroxicolesterol y este sufre el rompimiento de la cadena lateral entre los carbonos 20 y 22 para formar pregnenolona y aldehído isocaproico.(18) Véase figura 11.



Pregnenolona

+



Aldehído isocaproico

Figura 11.- Transformación del colesterol en pregnenolona.

De esta manera, pues, a partir del acetato y del colesterol se forma el primer compuesto precursor de toda la esteroidogénesis que es la pregnenolona.

Este compuesto se caracteriza por tener 21 átomos de carbono, un grupo hidroxilo en el carbono 3 y una doble ligadura en el carbono 5, (3 hidroxilo, Δ^5) es decir, que carece de acción biológica. (Véase figura 12).

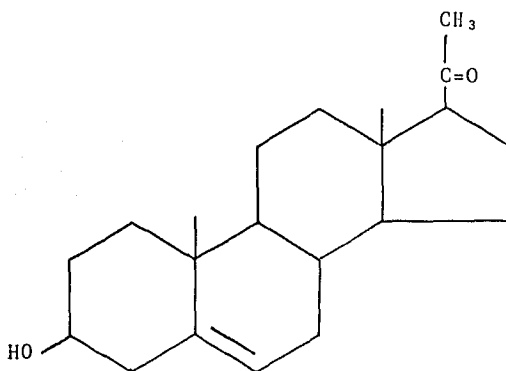


Figura 12.- Estructura de la pregnenolona. Este compuesto es el precursor de todas las hormonas esteroideas.

A continuación, la pregnenolona es actuada por un sistema enzimático denominado 3β -deshidrogenasa, $\Delta^4,5$, isomerasa que como su nombre lo indica quita un hidrógeno del carbono 3, para que en este carbono quede un grupo "ceto" y cambia la doble ligadura del carbono 5 al carbono 4 sin pérdida de hidrogeniones, es decir, lo convierte en su isómero Δ^4 . De esta forma, el compuesto resultante sigue teniendo 21 átomos de carbono, pero ahora es 3 ceto, Δ^4 ,

es decir, activo biologicamente; este compuesto es la progesterona. (Figura 13).

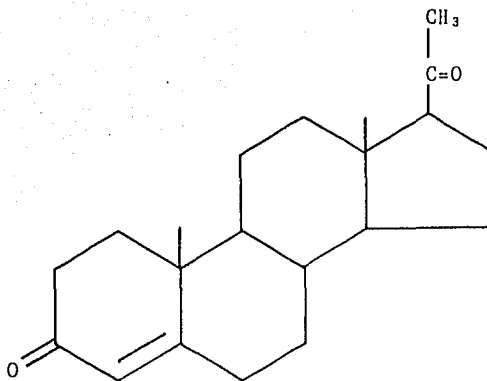


Figura 13.- Estructura de la progesterona.

Sobre la progesterona van a actuar las enzimas 21 y 11 β hidroxilasas para dar lugar a la formación de los mineralocorticoides, es decir, la progesterona es precursora de los mineralocorticoides. Primero actúa la enzima 21 β hidroxilasa, que como su nombre lo indica introduce un grupo hidroxilo (-OH) en la posición β del carbono 21 y da lugar a la formación del primer compuesto mineralocorticoide que es la 11 desoxi-corticosterona, cuya fórmula se muestra en la figura 14.

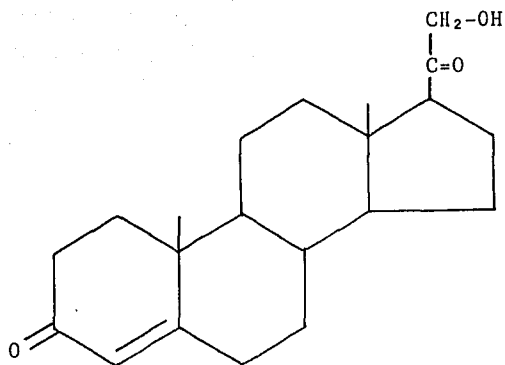


Figura 14.- 11 desoxicorticosterona.

Después actúa la enzima 11 β hidroxilasa que introduce un grupo hidroxilo (-OH) en la posición β del carbono 11 y se forma así la corticosterona. (Figura 15).

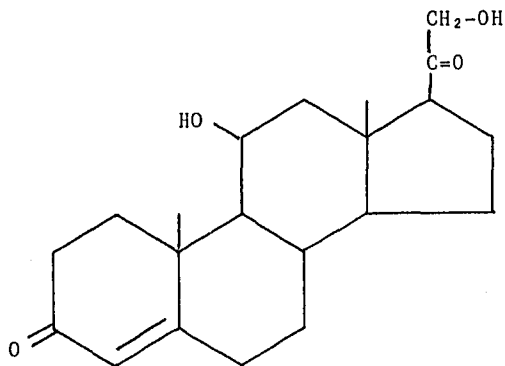


Figura 15.- Corticosterona.

Por último, el sistema aldolasa convierte la corticosterona en aldosterona al introducir mediante dos pasos enzimáticos (Véase mas adelante) un grupo aldehído (-CHO) en el carbono 18. (Véase figura 16).

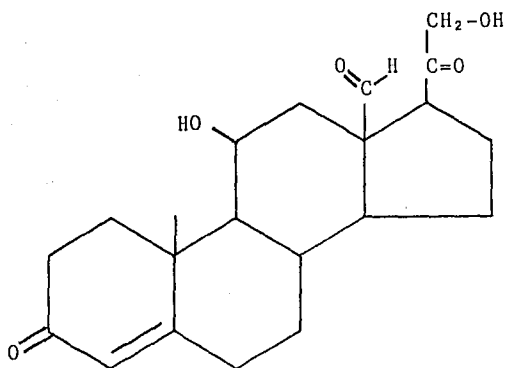


Figura 16.- Estructura de la aldosterona.

De esta forma se ha completado la primera vía metabólica de la esteroidogénesis que es la síntesis y producción de los 3 mineralocorticoides, que son: la 11 desoxicorticosterona, la corticosterona y la aldosterona.

Estos tres compuestos son producidos por la capa mas superficial (glomerular) de la corteza suprarrenal y no dependen para su síntesis y secreción del eje hipotálamo-hipófisis, sino que su producción está mediada por otros mecanismos homeostáticos diferentes en los que se encuentra involucrado el sistema renina-angiotensina.

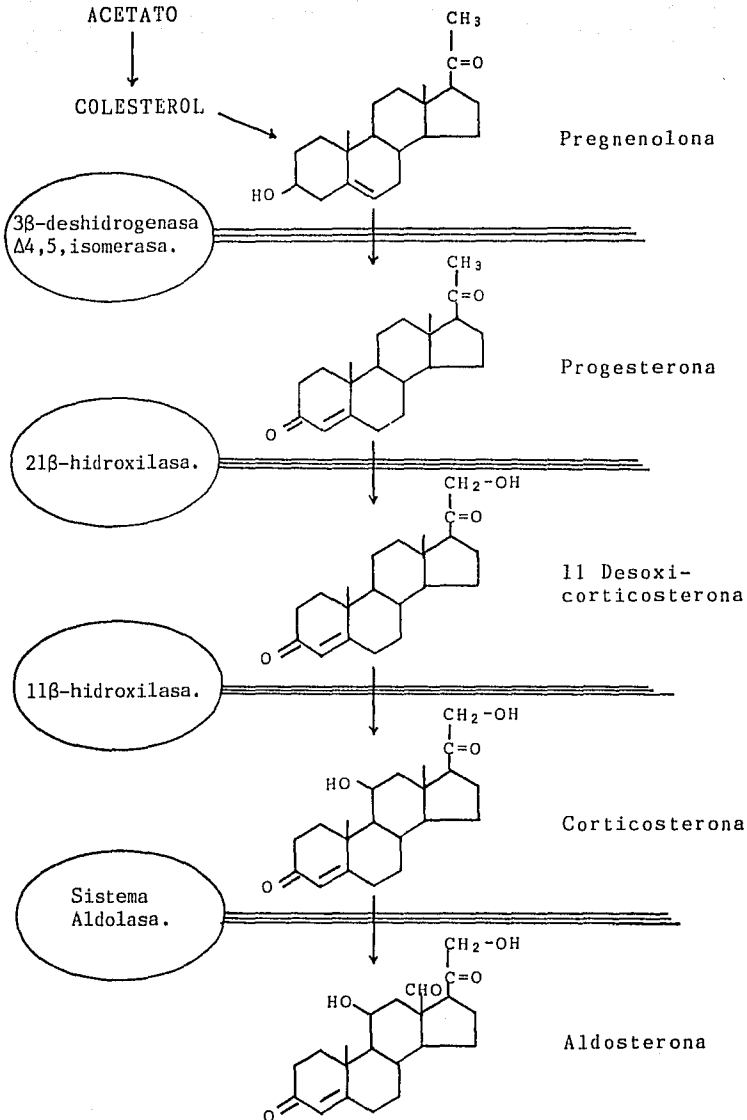


Figura 17.- Vía metabólica de los mineralocorticoides. Las enzimas están encerradas en un círculo. El campo de acción de la enzima se esquematiza con la línea triple.

En la figura 17 se esquematiza en forma completa la vía metabólica de los mineralocorticoides desde sus precursores: pregnenolona-progesterona y se muestran las diferentes enzimas y sus sitios de acción.

A continuación será analizada la vía metabólica de los glucocorticoides. La enzima 17 α hidroxilasa convierte a la pregnenolona en 17 α -hidroxi-pregnenolona. (Figura 18).

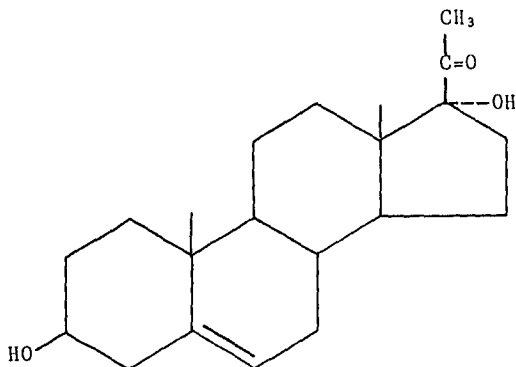


Figura 18.- Fórmula de la 17 alfa-hidroxi-pregnenolona. Nótese que el grupo hidroxilo se fija al carbono 17 en posición alfa (α) que se esquematiza por una línea punteada (---) para diferenciarlo de los grupos unidos en posición beta (β) que se esquematizan por una línea continua (—) como el hidroxilo que se encuentra en la posición 3 beta. Esto es solamente estereo-isomería.

Con fines de hacer más didáctico y comprensible el estudio de la esteroidogénesis, se van a representar las diferentes vías metabólicas en solo 2 sentidos: uno vertical hacia abajo

(como el de los mineralocorticoides representado en la figura 17) y el otro horizontal hacia la derecha.

El último paso metabólico analizado, es decir, el de pregnenolona a 17 alfa hidroxipregnenolona ha ocurrido en sentido horizontal hacia la derecha. (Véase figura 19).

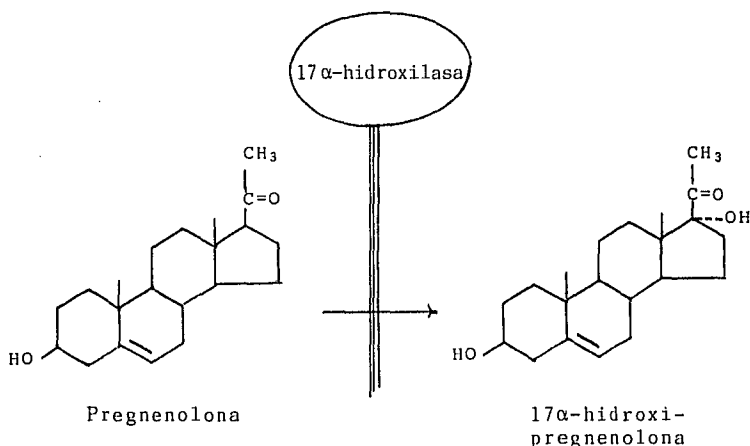


Figura 19.- Acción de la 17 alfa hidroxilasa para convertir pregnenolona en 17 alfa hidroxipregnenolona. (Nótese que se esquematiza en sentido horizontal hacia la derecha).

Todos los siguientes cambios que ocurren en la vía de los glucocorticoides se van a esquematizar en sentido vertical hacia abajo y por lo tanto las 3 siguientes enzimas que van a actuar son las mismas que se estudiaron en la vía de los mineralocorticoides.

De esta manera, el ya conocido sistema enzimático 3 β -desidrogenasa, Δ 5,4, isomerasa actúa sobre la 17 α -hidroxipregnenolona (que es un compuesto: 3 hidroxipregnenolona, Δ 5, ó sea, inactivo biológicamente).

te) para convertirla en un compuesto: 3 ceto, 4 Δ , es decir, activo biológicamente y que es la 17 α -hidroxi-progesterona cuya fórmula la aparece en la figura 20.

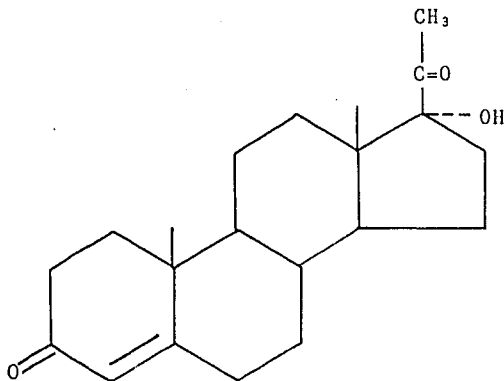


Figura 20.- Fórmula de la 17 alfa hidroxiprogestero-*n*a.

Este compuesto, 17 alfa hidroxiprogestero-*n*a es el precursor inmediato de los glucocorticoides, los cuales se forman a continuación gracias al sistema enzimático 21 y 11 β -hidroxilasas.

Primero actúa la 21 β -hidroxilasa (al igual que en la vía de los mineralocorticoides) para convertir la 17 α -hidroxiprogestero-*n*a en 11 desoxicortisol. (Véase su fórmula en la figura 21).

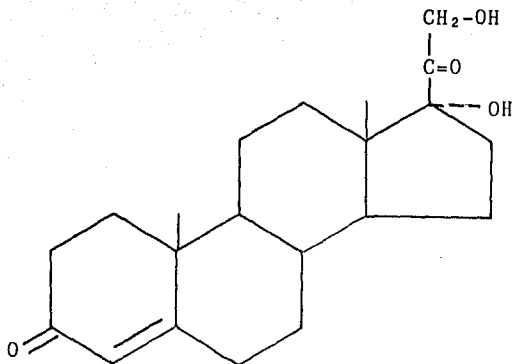


Figura 21.- Fórmula del 11 desoxicortisol.

Posteriormente sobre este compuesto actúa la enzima 11 β -hidroxilasa para formar el cortisol cuya fórmula aparece en la figura 22.

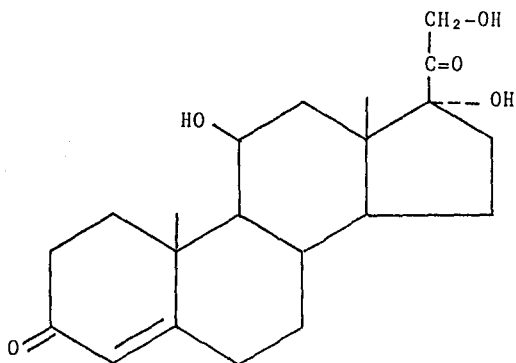


Figura 22.- Fórmula del cortisol.

Hay que hacer notar que tanto en la vía de los mineralocorticoides como en la de los glucocorticoides hay dos compuestos: la 11 desoxicorticosterona y el 11 desoxicortisol, respectivamente, que toman su nombre por el compuesto que les sucede en la vía metabólica, ya que ambos carecen del oxígeno (ó mas bién del hidroxilo) en la posición 11.

Finalmente actúa una enzima 11 β -deshidrogenasa sobre el cortisol. Esta enzima al quitar un hidrógeno de la posición 11, dejará solo un grupo cetona en ese carbono y por lo tanto el compuesto resultante sera "ona", es decir, cortisona. (Figura 23).

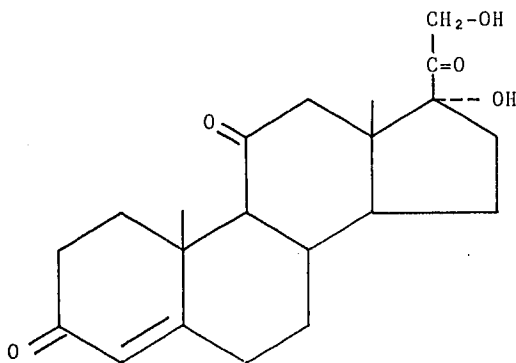


Figura 23.- Cortisona.

De esta forma han quedado formados los 3 glucocorticoides - que son: 11 desoxicortisol, cortisol y cortisona que son producidos por la segunda capa de la corteza suprarrenal (fascicular) y que están regulados en su síntesis y secreción por el eje hipotálamo-hipófisis y por la ACTH.

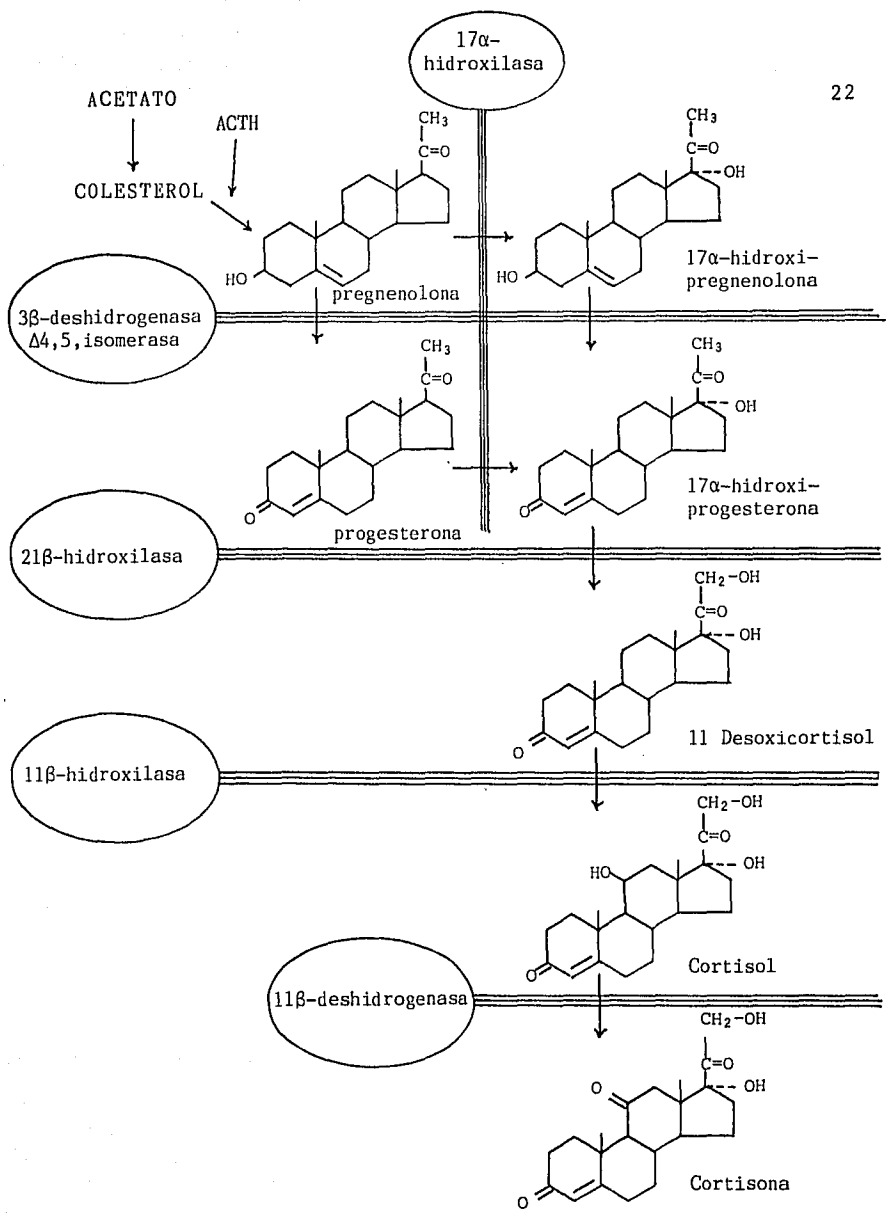


Figura 24.- Vía metabólica de los glucocorticoides. Las enzimas están encerradas en un óvalo. El campo de acción de la enzima se esquematiza con la línea triple. Nótese que una misma enzima puede actuar en dos pasos metabólicos.

La figura 24 esquematiza la vía metabólica completa de los glucocorticoides desde el primer precursor que es la pregnenolona y desde los precursores intermedio é inmediato que son la 17α -hidroxipregnenolona y la 17α -hidroxiprogesterona, mostrando además las enzimas que participan y su sitio de acción.

Hay que hacer notar que en la síntesis de los glucocorticoides, sus precursores pueden seguir dos vías metabólicas diferentes: la primera de pregnenolona a 17α -hidroxipregnenolona (por medio de la 17α -hidroxilasa) y luego a 17α -hidroxiprogesterona (por medio de la 3β -deshidrogenasa, $\Delta 4.5$.isomerasa) y la segunda, que es invirtiendo los pasos, es decir, primero la pregnenolona se convierte en progesterona por medio de la enzima 3β -deshidrogenasa, $\Delta 4,5$.isomerasa y luego ésta progesterona se convierte en 17α -hidroxiprogesterona por medio de la enzima 17α -hidroxilasa. El resultado final es el mismo, ó sea la formación de 17α -hidroxiprogesterona que es el precursor inmediato de los glucocorticoides, pero hay que señalar que ambas vías existen. (Véanse las figuras 25 y 26).

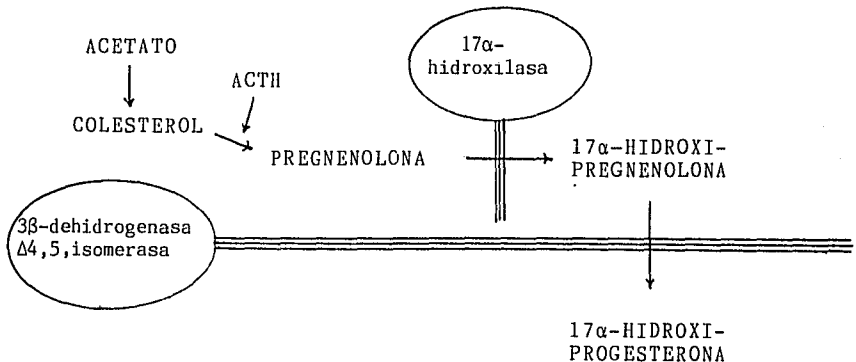


Figura 25.- Primera vía de formación de la 17 alfa hidroxiprogesterona.

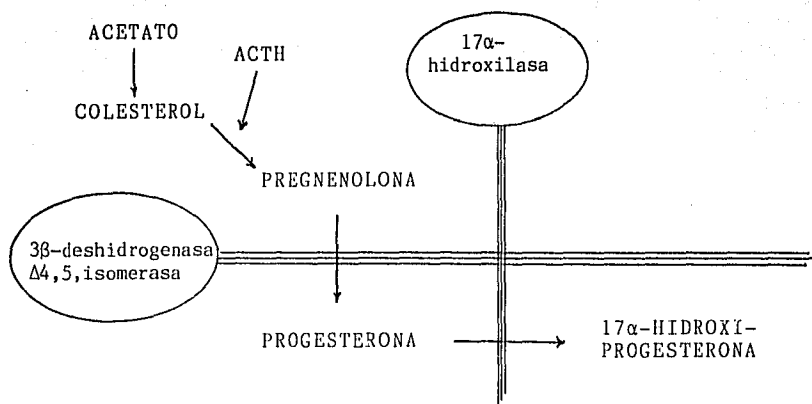


Figura 26.- Vía alternativa de formación de la 17 alfa hidroxiprogesterona.

Como se puede notar en las figuras anteriores la hormona - adrenocorticotropa (ACTH) parece actuar a nivel de la conversión de colesterol a pregnenolona y a ese mismo nivel actúa la hormona luteinizante como se verá más adelante.

A continuación se estudiará la formación de los andrógenos.

Hasta ahora todos los compuestos que se han estudiado tienen 21 átomos de carbono, es decir, todos tienen el núcleo genérico del pregnano, independientemente de que unos son "17 hidroxis", como los glucocorticoides y otros no son "17 hidroxis" como los mineralocorticoides, sino que son "17 desoxis".

Para pasar de un compuesto con 21 átomos de carbono a otro - con 19 átomos de carbono se necesita romper la molécula en la unión del carbono 17 con el 20 y esto se logra por medio de una - desmolasa, que como su nombre lo indica, quita parte de la molécula, de esta forma la 17α-hidroxipregnenolona se convierte en el - primero de los andrógenos que es la dehidroepiandrosterona (DHA), que carece de acción biológica ó es mínima porque sigue siendo un compuesto 3 hidroxilado, 5Δ. (Véase figura 27).

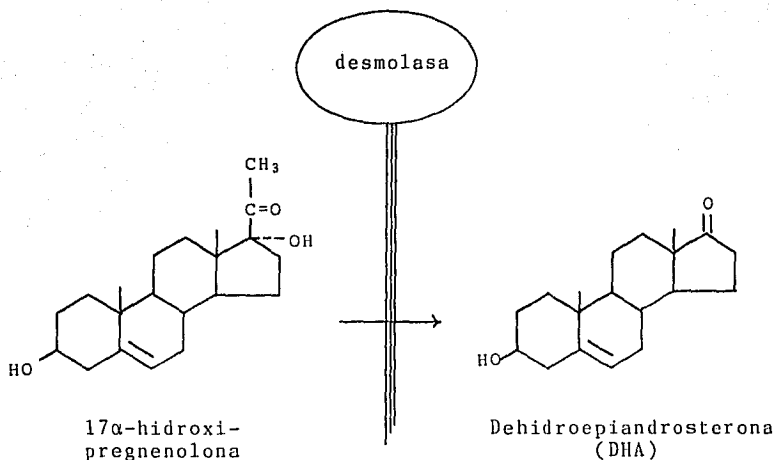


Figura 27.- Una desmolasa rompe parte de la molécula esteroide de 21 átomos de carbono, convirtiéndola en un esteroide de 19 carbonos (DHA) que constituye el primero de los andrógenos.

Sobre la dehidroepiandrosterona va a actuar el ya conocido - sistema enzimático de 3 β -deshidrogenasa, Δ 4.5.isomerasa (que es a quel que transforma compuestos biológicamente inactivos en acti-- vos); con esto se forma la androstenediona. La dehidroepiandroste rona tiene el sufijo "ona" porque solo tiene un grupo ceto en el carbono 17, en cambio, la androstenediona tiene el sufijo "di-ona" porque tiene dos grupos "ceto", el del carbono 17 que ya existía y el que adquiere en el carbono 3 por medio del último paso enzi-- mático mencionado (3 β -deshidrogenasa). La fórmula de la androste- nediona se puede ver en la figura 28.

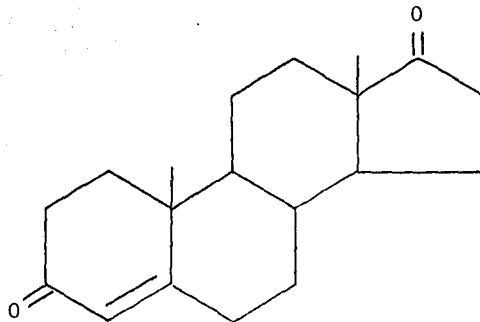


Figura 28.- Androstenediona. (Sinónimos: androstendiona ó Androsten, 3, 17, diona)

Como se ve, la androstenediona fué formada a través de la vía delta 5 ($\Delta 5$) (pregnenolona, 17α -hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona) y después actuó la enzima 3β -deshidrogenasa, $\Delta 4, 5$, isomerasa, pero también puede formarse por la acción primaria de esta enzima sobre pregnenolona para formar progesterona y de ahí seguir la vía metabólica delta 4 ($\Delta 4$) (progesterona, 17α -hidroxiprogesteroⁿa, androstenediona). Ambas vías metabólicas existen.

Finalmente sobre la androstenediona actúa una enzima 17β -hidrogenasa para que se forme el último de los andrógenos: testosteroⁿa, cuya fórmula se esquematiza en la figura 29.

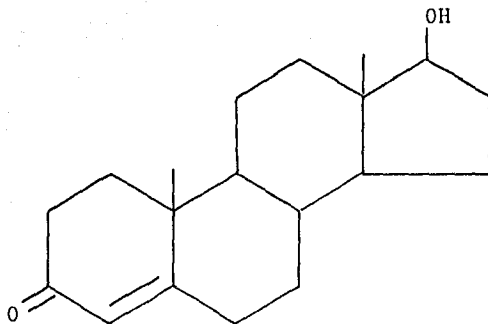


Figura 29.- Testosterona. Nótese que el sufijo "ona" implica que solo tiene un grupo "ceto" que está en el carbono 3.

De esta manera, concluimos que los andrógenos son: dehidro--epiandrosterona, androstenediona y testosterona.

Si analizamos solamente los sufijos de los tres andrógenos - observaremos que son respectivamente: ona, diona y ona. Esto quiere decir que el primero y el tercero solo tienen un grupo "ceto" ú "ona" y el segundo tiene dos, es decir, son en cuanto a grupos "ona", respectivamente: 1, 2 y 1 y los carbonos clave donde van - estos grupos "ceto" son el 3 y el 17.

La dehidroepiandrosterona tiene un "ceto" en el 17.

La androstenediona tiene los dos: en el 3 y en el 17 y

La testosterona tiene uno solo: en el 3.

Esto puede constituir una buena pnemotecnia para recordarlos.

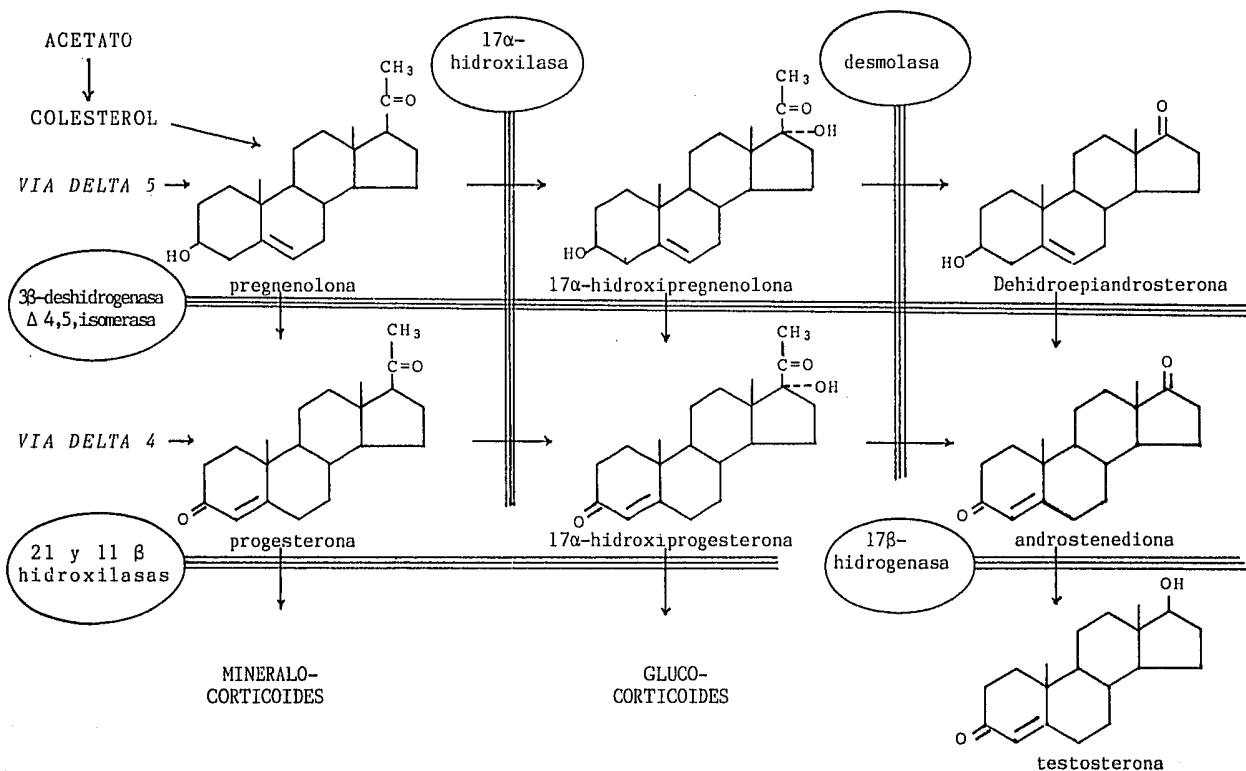


Figura 30.- Vía metabólica de los andrógenos. Las enzimas están encerradas en óvalos y su campo de acción está esquematizado por una línea triple. Nótese que los andrógenos pueden sintetizarse tanto a través de la vía delta 5 como a través de la vía delta 4.

Por último, la figura 30 esquematiza en forma completa la vía metabólica de los andrógenos con sus dos vías precursoras: tanto la delta 5, como la delta 4; se mencionan también las enzimas necesarias para su formación y el sitio de acción de estas.

Finalmente, se analizará la vía metabólica de los estrógenos.

Los andrógenos son precursores de los estrógenos, es decir, estos últimos se forman a partir de los andrógenos por aromatización del anillo A del ciclo pentano-perhidrofenantreno con la pérdida del carbono 19, lo que le da a los estrógenos la estructura del estrano con solo 18 átomos de carbono.

Ya fué mencionado al principio de este trabajo que la enzima aromatasa (ó sistema enzimático aromatizante) provoca la pérdida de 6 hidrogeniones del anillo A con la subsecuente insaturación de este anillo y la formación de tres dobles ligaduras lo que hace que el carbono 10 quede con sus cuatro valencias saturadas y ya no pueda aceptar una mas, que sería la del carbono 19, el cual se pierde.

El sistema aromatizante actúa sobre la androstenediona para producir estrona y sobre la testosterona para producir estradiol, pero este también puede producirse a partir de la estrona mediante la enzima 17 β -hidrogenasa.

Las fórmulas de la estrona y el estradiol pueden verse en las figuras 31 y 32.

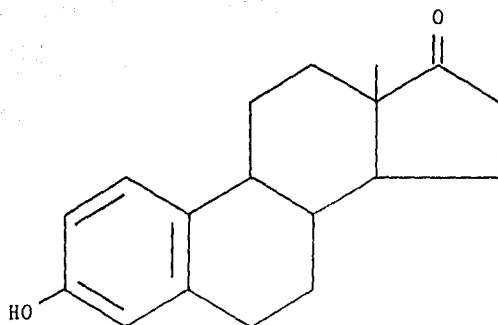


Figura 31.- Fórmula de la estrona. Nótese el radical "ona" en el carbono 17 lo cual le da el sufijo a la estrona.

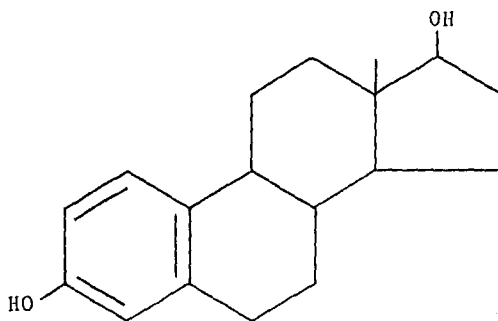


Figura 32.- Fórmula del estradiol.

Hay que hacer notar que el estradiol tiene el sufijo "di-ol" que traduce que el compuesto tiene dos grupos "ol" (ó grupos alcohol ó grupos hidroxilos) en los carbonos 3 y 17.

Sobre este compuesto actuaría teóricamente una enzima llamada

16 α -hidroxilasa que introduciría un grupo hidroxilo (---OH) en la posición alfa del carbono 16, con lo cual el compuesto quedaría con tres grupos "ol" (tri-ol). Este estrógeno es el estriol cuya fórmula se esquematiza en la figura 33.

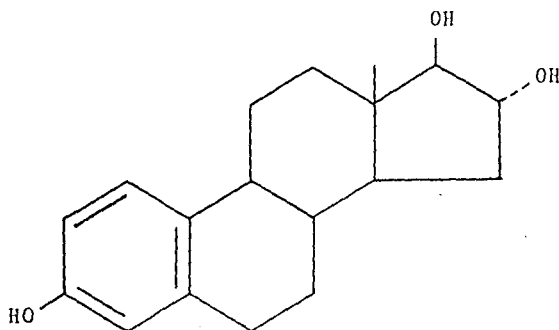


Figura 33.- Fórmula del estriol.

Pero hay que señalar que este último paso metabólico (de estradiol a estriol) solo se realiza en mínimas cantidades en el ovario de la mujer adulta ó no ocurre. El estriol mas bien se sintetiza en cantidades importantes durante el embarazo ya que en esta condición existe una unidad feto-placentaria que es la encargada de la elaboración del estriol, pero además esto se efectúa mediante otra vía metabólica muy diferente que será analizada mas adelante.

También en el feto se elabora un cuarto estrógeno que tiene un grupo hidroxilo adicional en el carbono 15 y por lo tanto queda con cuatro grupos hidroxilos, es decir, es "tetra-ol" y por lo

tanto se llama estetrol. (Figura 34).

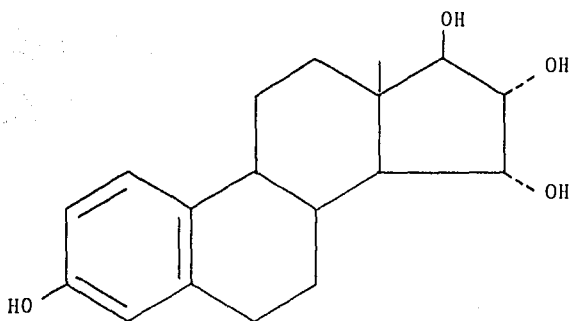


Figura 34.- Estetrol.

Finalmente, podemos concluir que los estrógenos clásicos son tres: estrona, estradiol y estriol.

La figura 35 muestra la vía metabólica completa de los estrógenos y su síntesis a partir de los andrógenos y muestra también las enzimas que participan y su sitio de acción.

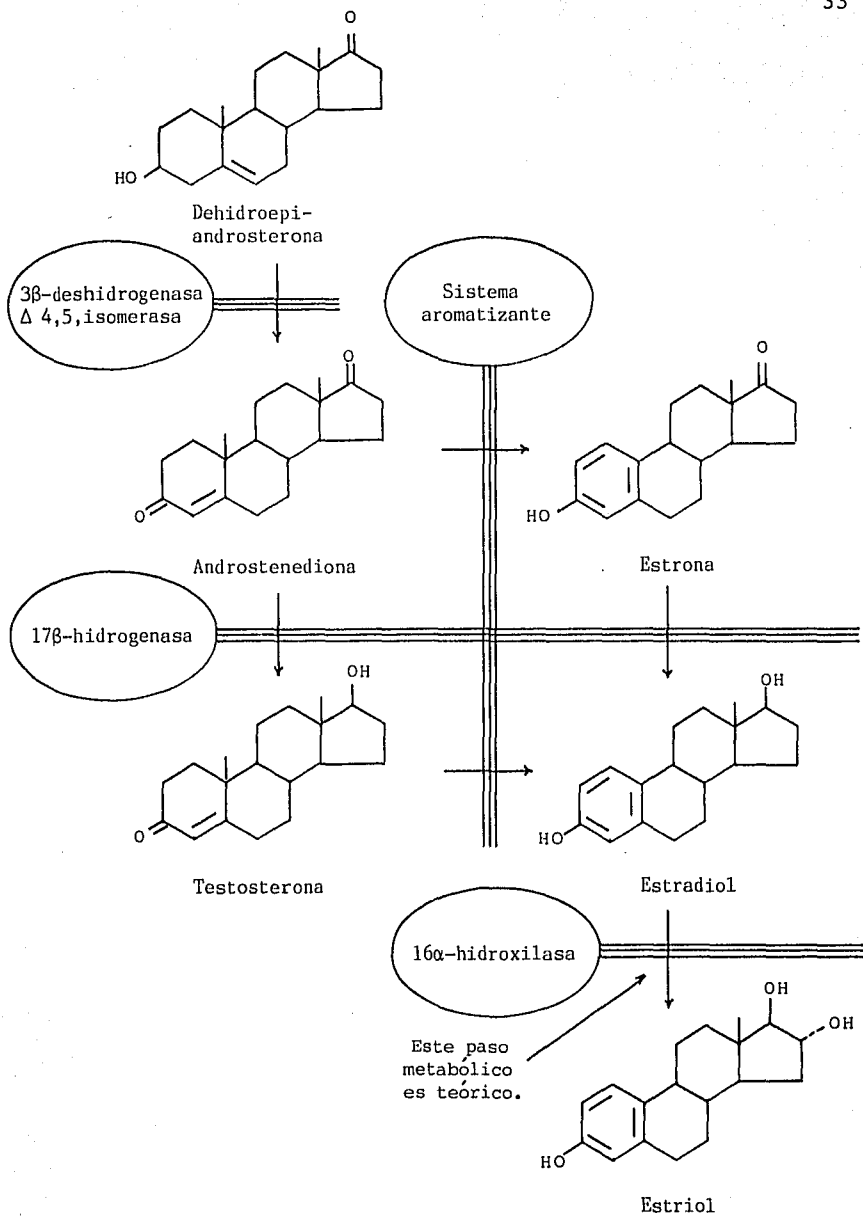


Figura 35.- Vía metabólica de los estrógenos. Las enzimas están encerradas en un óvalo y su campo de acción se esquematiza por la línea triple.

Los esteroides sexuales (progesterona, andrógenos y estrógenos) se producen en la capa más profunda (reticular) de la corteza suprarrenal y también se producen en la gónada. La figura 36 - enlista todas las hormonas esteroides y su sitio de producción.

CORTEZA SUPRARRENAL	(Capa glomerular) MINERALOCORTICOIDES (3)	11 Desoxicorticosterona. Corticosterona. Aldosterona.
	(Capa fascicular) GLUCOCORTICOIDES (3)	11 Desoxicortisol. Cortisol. Cortisona.
	(Capa reticular) ESTEROIDES SEXUALES (3)	ANDROGENOS (3) Dehidroepiandrosterona. Androstenediona. Testosterona.
		ESTROGENOS (3) Estrona. Estradiol. Estriol.
		PROGESTERONA (1)

Figura 36.- Hormonas esteroides producidas por la corteza suprarrenal. Los mineralo y glucocorticoides solo se producen ahí, en cambio los esteroides sexuales se producen además en la gónada y la placenta.

Por último, en la figura 37 se resume toda la esteroidogénesis, tanto de mineralo y glucocorticoides, como de esteroides sexuales; se anotan también las enzimas que participan y su sitio de acción, así como el lugar en donde probablemente actúan la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo-estimulante (FSH).

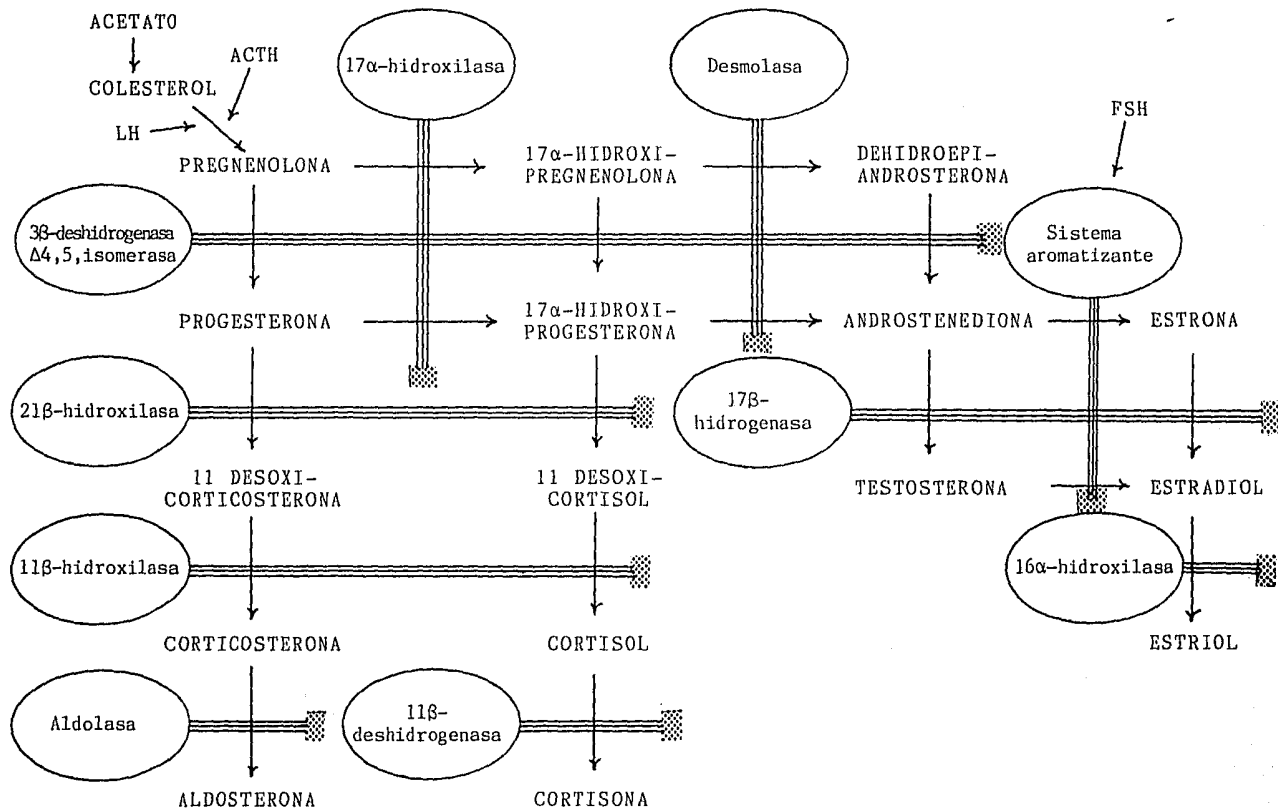


Figura 37.- Resumen de la esteroidogénesis. Las 10 enzimas están encerradas en un óvalo; su campo de acción se esquematiza con la línea triple y el cuadro al final de la migra indica hasta donde llega su acción. Nótese que algunas enzimas intervienen en 2 ó más pasos y algunas solo en uno. También se observa el sitio en donde actúan ACTH, LH y FSH.

HORMONAS ESTEROIDES EN LA FOLICULOGENESIS OVARICA.

Recientemente ha sido enunciada la atractiva teoría de "Dos células, Dos Gonadotropinas" para explicar el papel que desempeñan las hormonas folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH) de la adenohipófisis sobre la foliculogénesis y su sitio de acción dentro de la esteroidogénesis ovárica.(10)

El folículo ovárico en desarrollo presenta una membrana basal. Por dentro de ésta se encuentran las células de la granulosa que rodean al ovocito y por fuera de ella las células de la teca interna.

Al principio de la foliculogénesis la célula granulosa solo tiene receptores para la FSH y la célula tecal contiene receptores para LH.

Por lo tanto, la hormona luteinizante al actuar sobre la célula tecal a nivel de sus receptores LH, activa el sistema de adenosín-trifosfato (ATP) el cual se convierte en adenosín-monofosfato cíclico (AMPc) que convierte colesterol a pregnenolona y desde ahí se produce toda la vía metabólica hasta sintetizar andrógenos (androstenediona y testosterona) que serían los productos finales capaces de ser elaborados por la célula de la teca. Estos andrógenos atraviesan la membrana basal por la microcirculación folicular y alcanzan a la célula granulosa.

Esta célula granulosa al captar la acción de FSH mediante sus receptores FSH, activa el paso de ATP a AMPc lo que estimula al sistema aromatizante para convertir andrógenos en estrógenos (androstenediona y testosterona se convierten respectivamente en

estrona y estradiol). Recordemos que los andrógenos procedían de la célula tecal.

La FSH y los estrógenos tienen una acción mitogénica sobre las células de la granulosa, las cuales proliferan aumentando también el número de "receptores FSH". Pero hacia el final de la fase folicular, la FSH junto con estradiol, induce la formación de "receptores LH" en la célula granulosa. Es decir, la célula granulosa, en la fase folicular avanzada, contiene ambos receptores: FSH y LH, lo que favorecerá la luteinización después de la ruptura folicular. Ya fué señalado que el sitio de acción de FSH y LH dentro de la esteroidogénesis puede verse en la figura 37.

SITIO DE PRODUCCION DE LAS ENZIMAS QUE PARTICIPAN EN LA ESTEROIDOGENESIS.

A continuación vamos a estudiar los órganos en donde se producen las diferentes enzimas y las hormonas esteroides.

Estos órganos son: la corteza suprarrenal, la gónada (ovario y testículo), la zona fetal de la corteza suprarrenal (fetal), la placenta y el tejido graso (celular) periférico.

El sistema enzimático 3 β -deshidrogenasa, Δ 4,5, isomerasa está presente en la corteza suprarrenal del adulto, en la gónada y en la placenta, por lo tanto, estos órganos pueden convertir compuestos que no son activos biológicamente (3 hidroxilo, Δ 5) en compuestos que si tienen acción biológica (3 ceto, Δ 4), en cambio, la zona fetal de la corteza adrenal fetal tiene inmaduro todavía este sistema enzimático, razón por la cual el feto no puede convertir la pregnenolona materna y placentaria en progesterona y se ve obligado a seguir la vía metabólica denominada "delta 5" (7). Al no poder formar los compuestos de la vía "delta 4": progesterona y 17 α -hidroxiprogesterona, que son los precursores para elaborar mineralo y glucocorticoides respectivamente, el feto necesita forzosamente de la progesterona materna y placentaria.

La progesterona, cuyo nombre significa: "a favor del embarazo", tendría desde el punto de vista teleológico dos funciones importantes: a) perfundir al miometrio para relajarlo, evitar contracciones uterinas y así impedir el aborto y b) aportar el precursor para la formación por parte del feto de mineralo y glucocorticoides.

La enzima 17α -hidroxilasa se produce en la suprarrenal del a dulto y del feto, en la gónada y en la placenta.

La desmolasa que transforma compuestos C-21 en C-19 se produ ce por la suprarrenal, la gónada y por el feto, pero no la produ ce la placenta, por lo tanto, ésta no puede convertir compuestos C-21 en andrógenos (C-19), es decir, que al llegar a la formación de 17α -hidroxipregnenolona y 17α -hidroxiprogesterona, la placenta necesita enviar estos compuestos al feto (que si tiene desmolasa) para poder continuar la vía metabólica hacia andrógenos.

El sistema enzimático de la 21 y 11β -hidroxilasas solo se - produce en la corteza suprarrenal y por lo tanto este órgano es el único responsable de la formación de mineralo y glucocorticoides, tanto en el adulto como en el feto. La 21 y 11β -hidroxilasas no se producen en la gónada ni en la placenta.

El sistema aromatizante (ó aromatasa) que convierte andrógenos (C-19) en estrógenos (C-18) se encuentra presente en la supra rrenal (adulta y fetal), en la gónada y en la placenta. También - hay que señalar que este sistema aromatizante se encuentra en el tejido graso periférico y esto es particularmente importante en la mujer post-menopáusica ya que en esta etapa de la vida la mu-- jer puede formarestrógenos por aromatización periférica (en la - grasa) de los andrógenos previamente formados por la suprarrenal y por el ovario, principalmente la conversión de androstenediona a estrona.

Durante la vida reproductora el estrógeno mas abundante en la mujer no embarazada es el estradiol, en la post-menopáusica es la estrona y en la embarazada, el estriol.

El paso de estradiol a estriol por medio de la enzima 16α -hidroxilasa se lleva a cabo en un mínimo grado en el ovario ya que esta enzima se encuentra en bajas cantidades en este órgano. En cambio, durante el embarazo, sobre todo en la segunda mitad del mismo, la excreción urinaria materna de estriol es abundante y de suma importancia. Esto es debido a que la enzima 16α -hidroxilasa se encuentra en grandes cantidades en la zona fetal de la corteza suprarrenal fetal y en el hígado fetal y la vía metabólica para la síntesis de estriol durante el embarazo es la siguiente:

La enzima 16α -hidroxilasa actúa sobre el sulfato de dehidroepiandrosterona que ha sido elaborado por la adrenal fetal, para formar el "sulfato de 16α -hidroxi-dehidroepiandrosterona". Como el feto tiene inmaduro el sistema enzimático 3β -deshidrogenasa, $\Delta 4,5$, isomerasa y no puede continuar con la vía metabólica de los andrógenos, tiene que enviar este compuesto a la placenta.

La placenta, a partir de este importante "precursor fetal" (sulfato de 16α -hidroxi-dehidroepiandrosterona) y mediante sus enzimas: sulfatasa, 3β -deshidrogenasa, $\Delta 4,5$, isomerasa, forma la 16α -hidroxiandrostenediona que mediante la acción de la enzima 17β -hidrogenasa se convierte en 16α -hidroxitestosterona la cual al ser actuada por el sistema aromatizante forma el estriol. (No el estradiol, sino el estriol, porque ya tiene el hidroxilo en la posición alfa del carbono 16). (Véase la figura 38).

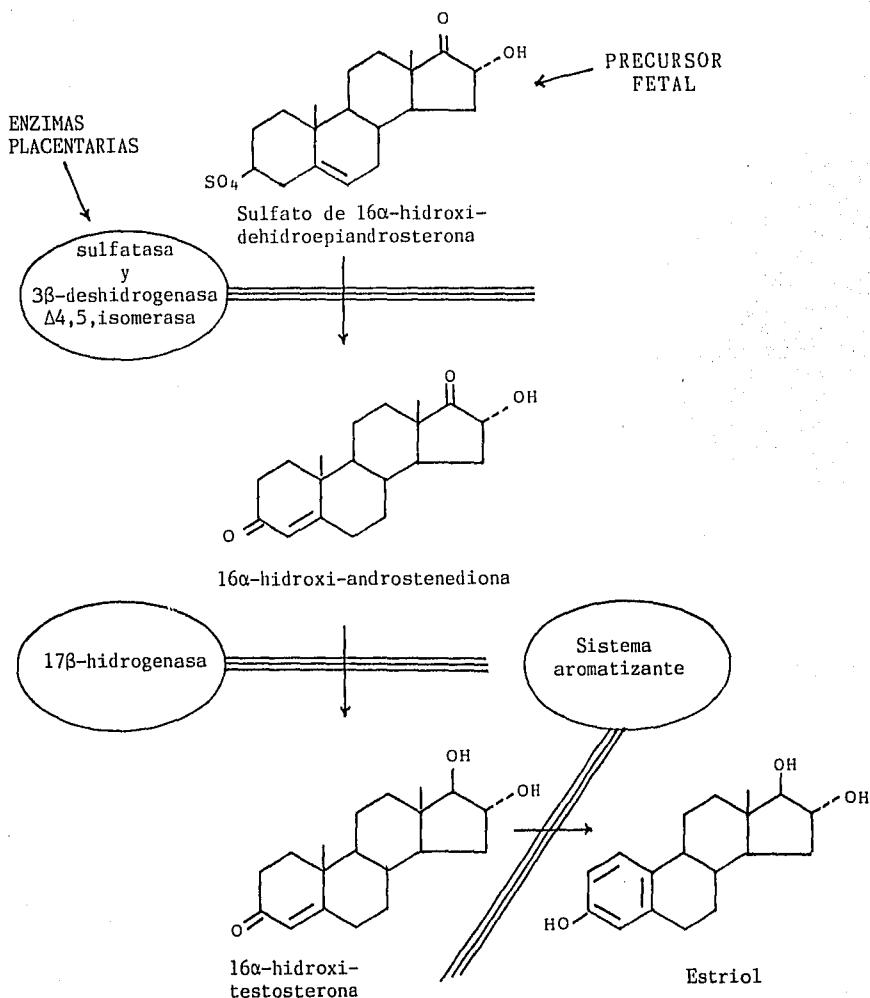


Figura 38.- Síntesis del estriol. A partir de un "precursor fetal" que es el sulfato de 16 alfa hidroxi-dehidroepiandrosterona, la placenta sintetiza el estriol.

Por lo tanto, finalmente, la placenta es el órgano responsable de la síntesis de estriol, pero lo hace gracias al precursor fetal que es el sulfato de 16α -hidroxidehidroepiandrosterona.(22)

Klopper (16) en 1974, demostró que el estriol así formado es enviado nuevamente al feto desde la placenta, lo cual implica una circulación feto-placentaria intacta. Ya en el feto, el estriol es excretado por la orina fetal al líquido amniótico, lo cual implica un riñón y vías urinarias fetales intactas. Desde el líquido amniótico, a través de las membranas, el estriol alcanza la sangre del espacio intervilloso y desde ahí pasa a la circulación materna. Para la síntesis de estriol también se necesita un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal fetal intacto para la síntesis de la dehidroepiandrosterona fetal y que exista una buena producción de 16α -hidroxilasa por parte de la suprarrenal y el hígado fetal, así como el buen funcionamiento de todas las enzimas placentarias que intervienen en la vía metabólica de los 16α -hidroxian-drógenos.

De tal manera, pues, que el estriol es el resultado de una "acción mutua" entre feto y placenta, es decir, es elaborado por la unidad feto-placentaria y como en su formación intervienen muchos órganos y sistemas enzimáticos, diversos autores le han dado al estriol el calificativo de "índice de bienestar fetal" cuando se le determina para uso clínico y vigilancia de un embarazo.

En la figura 39 se esquematiza la síntesis del estriol y se señalan los compartimientos en donde van ocurriendo los diferentes pasos metabólicos.

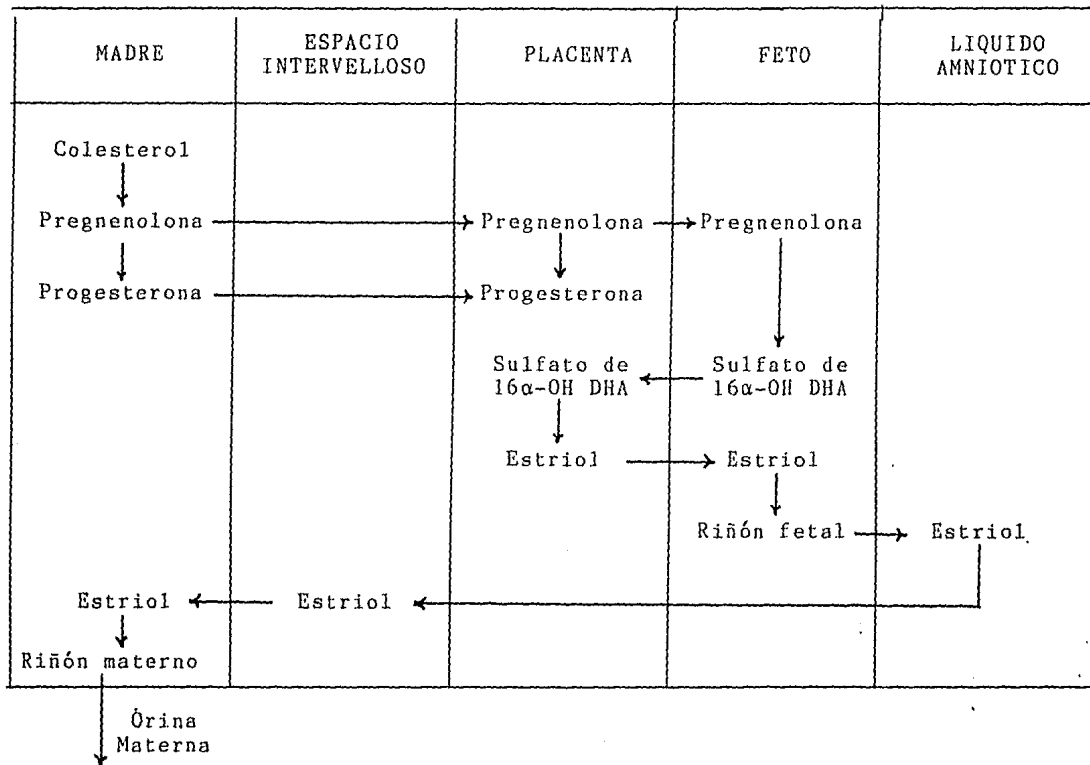


Figura 39.- Síntesis del estradiol por la unidad feto-placentaria. (Véase texto).

El sistema enzimático "aldolasa" en realidad está formado - por dos enzimas: la 18-hidroxisilasa y la 18-hidroxi-esteroide deshidrogenasa. Estas dos enzimas tienen como resultado final introducir un grupo aldehído en el carbono 18 de la corticosterona para formar la 18 aldo-corticosterona, que es la aldosterona; por lo tanto estas enzimas solo se producen en la capa glomerular de la corteza suprarrenal tanto adulta, como fetal.

La enzima 11 β -deshidrogenasa solo se produce en la capa fascicular de la corteza suprarrenal (adulta y fetal).

Por último, la enzima 17 β -hidrogenasa se produce en la suprarrenal adulta y fetal, pero principalmente en la gónada. También es elaborada por la placenta.

La figura 40 señala a las 10 enzimas principales implicadas en la esteroidogénesis y los órganos en donde se producen.

ENZIMA	Suprarrenal adulta	Suprarrenal fetal	Ovario	Placenta	Higado fetal	Tejido graso periférico
3 β -deshidrogenasa Δ 4,5, isomerasa	+		+	+		
17 α -hidroxilasa	+	+	+	+		
21 β -hidroxilasa	+	+				
11 β -hidroxilasa	+	+				
Aldolasa	+	+				
11 β -deshidrogenasa	+	+				
Desmolasa	+	+	+			
17 β -hidrogenasa	+	+	+	+		
Sistema Aromatizante	+	+	+	+		+
16 α -hidroxilasa	?	+	+		+	

Figura 40.- Las 10 enzimas que participan en la esteroido-génesis y el órgano en que se producen.

BLOQUEOS ENZIMATICOS DE LA ESTEROIDOGENESIS. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA.

Mediante errores genéticos, que parecen ser heredados por genes autosómicos recesivos, puede producirse deficiencia en alguno de los sistemas enzimáticos que regulan el metabolismo de las hormonas esteroides. Los productos que se producen en forma posterior al bloqueo enzimático estarán en cantidades disminuidas ó ausentes (tanto estos productos como sus metabolitos urinarios) y habrá acumulación excesiva de los compuestos formados en los pasos metabólicos previos al bloqueo (y aumento también de sus metabolitos urinarios). O bien podrán formarse productos colaterales que en cantidades excesivas pueden dar ciertas manifestaciones clínicas.

Si el bloqueo enzimático ocasiona, por ejemplo, que no se produzca el cortisol ó que sea deficiente, no habrá el fenómeno de retroalimentación negativa sobre hipófisis y ésta producirá una mayor cantidad de ACTH, lo cual constituirá un estímulo aumentado sobre la suprarrenal que puede llegar a la hiperplasia y a la producción excesiva de los compuestos que en la vía metabólica se forman antes del bloqueo enzimático y a aumento también de los productos colaterales, como por ejemplo, andrógenos, con la subsecuente virilización. Por eso, estos trastornos se agrupan bajo el nombre genérico de hiperplasia suprarrenal congénita (con hipé hiperadrenocorticalismo mixto).(5, 14, 17, 18, 19).

Como muchos de los bloqueos enzimáticos de la esteroidogénesis que serán estudiados a continuación cursan con trastornos en

la embriogénesis de los genitales externos (pseudohermafroditismo) es necesario antes, revisar la diferenciación sexual normal.

La diferenciación normal de los genitales masculinos depende de dos funciones del testículo fetal: a) la producción del andrógeno: testosterona y b) la producción de una sustancia no esteroidea que inhibe el desarrollo de los genitales internos femeninos.

a) El andrógeno del testículo fetal, que es la testosterona, estimula al conducto de Wolff (ó conducto mesonéfrico) para que se formen los genitales masculinos internos: epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculatorios. La testosterona reducida en los tejidos efectores a dihidrotestosterona induce la diferenciación de los genitales externos, es decir, el tubérculo genital formará el glande del pene y los pliegues y protuberancias labio-escrotales se fusionarán y formarán el tronco del pene y los sacos escrotales. La uretra se abrirá en el extremo del pene. La fuente del andrógeno fetal es el testículo, pero cualquier fuente de andrógeno puede causar masculinización de los genitales externos.

b) Los testículos también secretan la sustancia no esteroidea que inhibe el desarrollo del conducto de Müller (ó conducto paramesonéfrico). De esta manera, el macho normal nacerá sin genitales internos femeninos.

Como el ovario no produce ni andrógenos ni la sustancia inhibidora del conducto de Müller, la hembra normal nacerá sin masculinización de los genitales externos (es decir, con genitales

externos femeninos) y sin inhibición Müllleriana (es decir, con útero y trompas de Falopio). Como se ve, el ovario no juega un papel determinante en la diferenciación sexual normal.

Los fetos femeninos expuestos a altos niveles de andrógenos (por hiperplasia adrenal congénita, por tumor materno productor de andrógenos ó por ingestión materna de andrógenos) tendrán virilización de los genitales externos, pero con genitales internos femeninos normales.(19) Es decir, tendrán un pseudohermafroditismo femenino.

La primera descripción detallada de un caso de hiperplasia adrenal congénita con pseudohermafroditismo fué hecha en 1865 por de Crecchio (citado por Bongiovanni)(5) en un cadáver que presentaba genitales externos masculinos con un pene curvado hacia atrás, un grado leve de hipospadias y ausencia de testículos en la bolsa escrotal. La autopsia reveló genitales internos femeninos - completos con vagina, útero, trompas y ovarios. Además las glándulas suprarrenales estaban muy crecidas; de Crecchio investigó a las personas que habían tratado en vida a este individuo y supo que social y sexualmente se había conducido como macho. Se trataba en realidad de un pseudohermafroditismo femenino.

Se conocen 6 bloqueos enzimáticos de la esteroidogénesis que serán analizados a continuación, a saber:

- 1.- Deficiencia de 20-hidroxilasa-colesterol desmolasa.
- 2.- Deficiencia de 3 β -deshidrogenasa, Δ 4,5, isomerasa.
- 3.- Deficiencia de 17 α -hidroxilasa.
- 4.- Deficiencia de 21 β -hidroxilasa.

5.- Deficiencia de 11β -hidroxilasa.

6.- Deficiencia de 18-hidroxi-esteroide deshidrogenasa.

DEFICIENCIA DE 20 HIDROXILASA-COLESTEROL DESMOLASA.

Como esta enzima es la responsable del paso metabólico mas inicial de la esteroidogénesis, es decir, la conversión de colesterol a pregnenolona, su deficiencia ocasiona un bloqueo practicamente de toda la esteroidogénesis.

Este bloqueo constituye una forma rara de hiperplasia suprarrenal congénita que fué descrita por Prader en 1955 (citado por New)(19). La corteza suprarrenal está crecida y llena de colesterol. El recién nacido con este trastorno tiene fenotipo femenino (aún cuando su patrón cromosómico sea XY) ya que debido al bloqueo sus gónadas no producen andrógenos. La sobrevivencia de estos individuos es corta y por lo tanto no se ha acumulado experiencia química y clínica al respecto, pero podría esperarse que todas las hormonas esteroides estuvieran bajas y la ACTH elevada.

Sin embargo, hay algunos reportes en la literatura.

Kirkland y Cols.(15), en 1973, describen el caso de un pseudohermafrodita masculino (puesto que tenía testículos) cuyo fenotipo era femenino, de 8 años de edad, con excreción baja ó nula de todos los metabolitos esteroideos.

Al principio de esta monografía fué analizado el paso de colesterol a pregnenolona y ya quedó mencionado que por lo menos 3 enzimas intervienen en esta vía metabólica: la 20α -hidroxilasa, la 22-hidroxilasa y la 20-22-colesterol desmolasa.(Véase figura 11). En el caso reportado por Kirkland (15), se sugiere que el de-

fecto puede estar a nivel de la enzima 20α -hidroxilasa ya que había ausencia de metabolitos urinarios de colesterol.

Camacho y Cols.(8), habían ya descrito otro caso en 1968, - también se trataba de un pseudohermafrodita masculino (ya que tenía cromatina negativa y cariotipo XY) con criptorquidia y masculinización mínima de los genitales externos. A los 8 meses de edad manifestó síntomas de pérdida de sal con hiponatremis, hipocloremia é hiperkalemia. Todos los metabolitos urinarios esteroides estaban bajos. Estos estudios incluyeron determinaciones de 17-cetosteroides, 17-hidroxicorticosteroides, 3β - Δ 5-hidroxisteroides, pregnandiól, pregnantriól, dehidroepiandrosterona, tetrahidro-desoxicortisol, tetrahidro-desoxicorticosterona y tetrahidrocorticosterona. También la secreción de aldosterona y cortisol estaba baja. Este paciente murió probablemente de hipoadrenocorticalismo.

En los estudios post-mortem de las glándulas suprarrenales de individuos con este trastorno se demuestra, además del crecimiento de la glándula, células corticales llenas de material lipóide que corresponde a colesterol y ésteres del colesterol por lo que también se le ha llamado hiperplasia adrenal lipóide.(5, 19).

El tratamiento es substitutivo y consiste en la corrección de la deficiencia de cortisol y aldosterona y, en la edad adecuada, de la administración de hormonas esteroides aunque el pronóstico para la vida es muy malo.(18)

La figura 41 esquematiza este bloqueo enzimático.

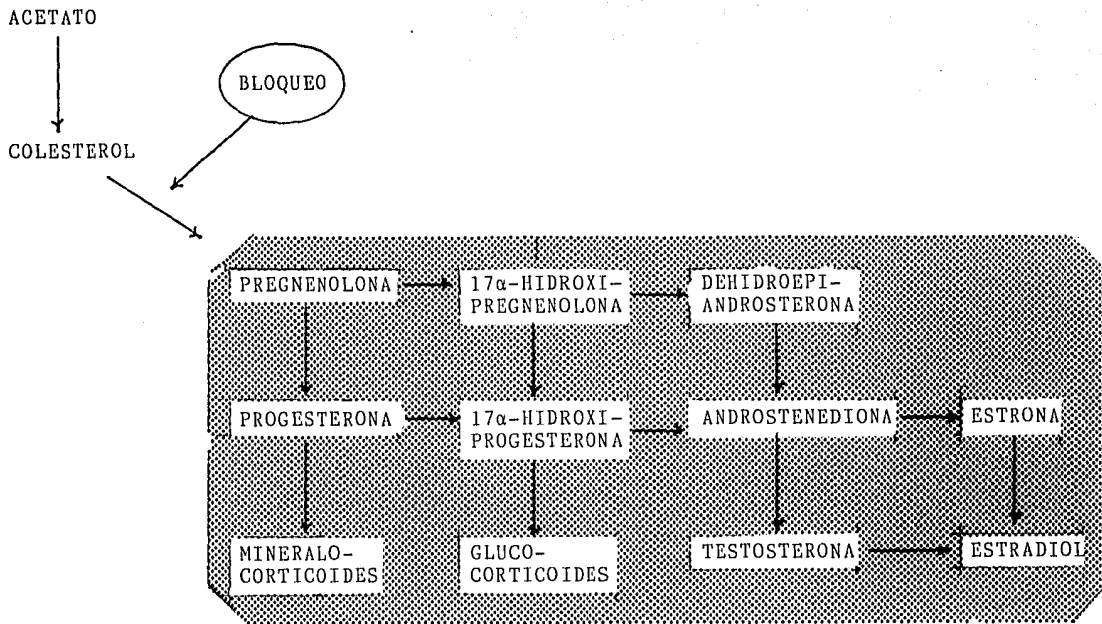


Figura 41.- Error de nacimiento del sistema enzimático: 20-hidroxilasa colesterol-desmolasa. Los compuestos incluidos en la zona sombreada no se producen ó lo hacen en cantidades deficientes.

DEFICIENCIA DE 3 β -DESHIDROGENASA, Δ 4,5,ISOMERASA.

Ya ha sido mencionado en esta monografía que este sistema enzimático al producir la deshidrogenación del grupo hidroxilo del carbono 3 y favorecer con esto el cambio de la doble ligadura de la posición 5 a la posición delta 4, convierte compuestos no activos biologicamente (ó de acción débil) en compuestos esteroides potentes y activos biologicamente.

Al existir un defecto en este sistema enzimático solo se producen los compuestos de la vía delta 5 que estarán aumentados (como la DHA) y habrá ausencia de todos los compuestos delta 4 incluyendo aldosterona, cortisol y los andrógenos potentes (androstenediona y testosterona).

Esta forma de hiperplasia suprarrenal congénita fué descrita por Bongiovanni en 1961 (3) y posteriormente por el mismo autor en 1962 (4) y en 1967.(5)

Los neonatos con esta deficiencia tienen genitales externos ambiguos: los de genotipo masculino (XY) tienen genitales anormales ya que la dehidroepiandrosterona (DHA) es un andrógeno débil y los de genotipo femenino (XX) tienen cierta virilización parcial a causa de este mismo andrógeno.

Bongiovanni (4), en 1962, reportó 6 casos de hiperplasia adrenal congénita debida a deficiencia de 3 β -hidroxi-esteroides deshidrogenasa; tres eran masculinos y tres femeninos (comprobados por cariotipo, biopsia de gónada y otros estudios). Los tres casos femeninos tenían fusión de los labios, pero solo uno presentó hipertrofia del clítoris. Los tres casos masculinos tenían hipospadias (uno con el 2º grado y los otros dos con hipospadias peri-

neales). De los seis casos, cinco fueron además "perdedores de sal" y cuatro murieron a edad temprana.

En contraste, Zachmann y Cols.(23), en 1970, reportaron el caso de una niña que sobrevivió y a la que siguieron en su evolución durante seis años y medio. Esta niña era "perdedora de sal" y requería todo el tiempo de terapia substitutiva con hidrocortisona, pero tenía genitales externos femeninos perfectamente normales sin la mas mínima evidencia de virilización.

Estos autores también sugieren la existencia de diferentes sistemas enzimáticos 3β -deshidrogenasas, como en los casos de 21 y 11 hidroxilasas. (Véase más adelante).

El tratamiento sería substitutivo con cortisona y corticosterona. Se puede agregar cloruro de sodio dependiendo del estado de hidratación, de la presión sanguínea y de la concentración de electrolitos en suero. (Véase la figura 42)

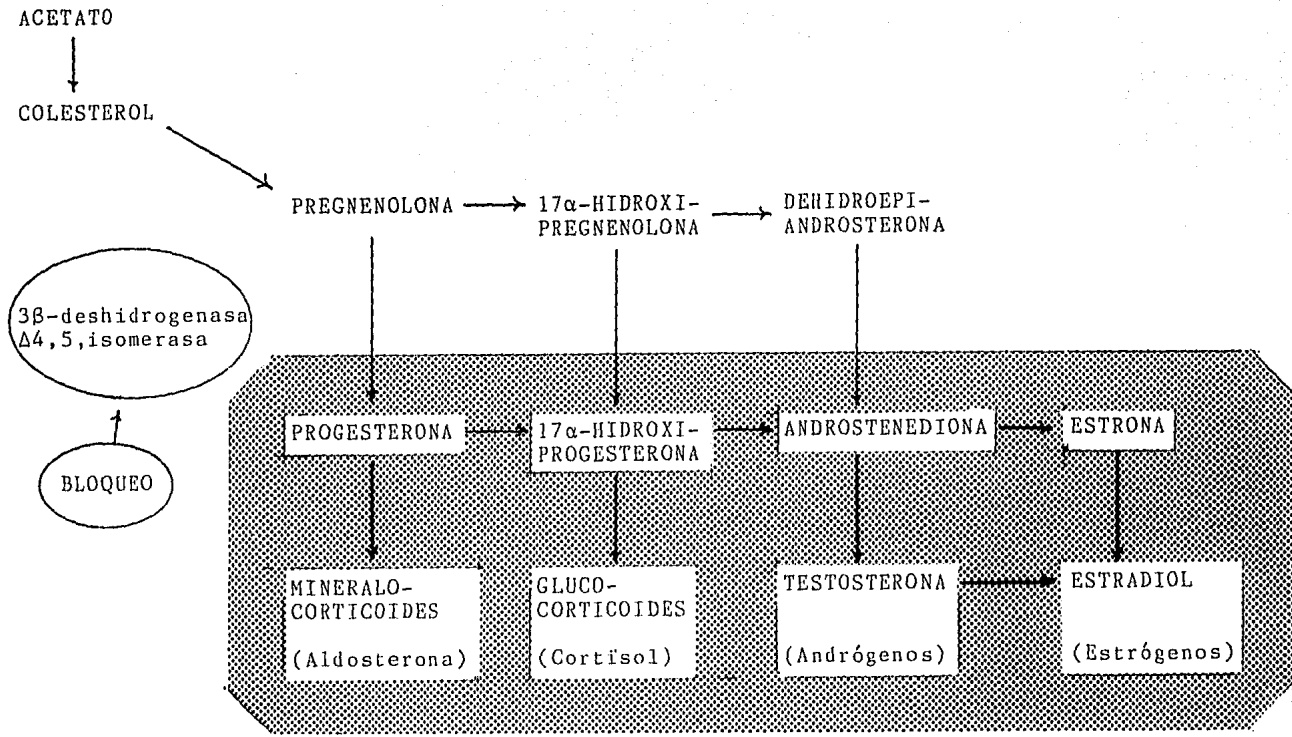


Figura 42.- Deficiencia del sistema enzimático: 3 beta-deshidrogenasa, delta 4,5, isomerasa. Los compuestos incluidos en la zona sombreada no se producen ó lo hacen en cantidades deficientes.

DEFICIENCIA DE 17 α -HIDROXILASA.

La enzima 17 α -hidroxilasa convierte a la pregnenolona y progesterona en 17 α -hidroxi-pregnenolona y 17 α -hidroxiprogesterona - respectivamente; este último compuesto es el precursor de los glucocorticoides, los cuales no se producen en este bloqueo enzimático, como tampoco se producen andrógenos ni estrógenos.

La enzima 17 α -hidroxilasa no es necesaria para la producción de los mineralocorticoides, los cuales derivan directamente de la progesterona. (Véase figura 43).

Por lo tanto, en este trastorno se producirán las siguientes situaciones:

- a) Producción baja de cortisol, 17-hidroxisteroides y 17-cetosteroides.
- b) Producción aumentada de ACTH por falta de freno a la hipófisis por el cortisol y por lo tanto
- c) Estímulo exagerado a la suprarrenal (hiperplasia) por exceso de ACTH con producción aumentada de desoxicorticosterona y corticosterona.
- d) Actividad disminuida del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- e) Estrógenos y andrógenos bajos y
- f) Niveles altos de FSH y LH después de la pubertad.

Clinicamente se trata de individuos con hiperplasia suprarrenal congénita. Aquellos genotípicamente XY no desarrollan genitales masculinos ya que el testículo es incapaz de producir andrógenos. Aquellos con genotipo XX, tendrán infantilismo sexual y ausencia de pubertad por falta de estrógenos.

En resumen, serán individuos con hipertensión, infantilismo sexual y fenotipo femenino.

En 1966, Biglieri y Cols.(1), reportaron un caso de una mujer (genotipo XX y fenotipo femenino) a la que estudiaron cuando tenía 35 años de edad, con deficiencia del sistema enzimático 17α -hidroxilasa y probablemente también tenía agregado un defecto en la producción de aldosterona, pero con desoxicorticosterona y corticosterona altas. Ella había sufrido infecciones repetidas de las vías respiratorias altas desde niña é hipertensión arterial desde los 17 años. No había tenido pubertad ni menarca y era de alta estatura con infantilismo genital y ausencia de caracteres sexuales secundarios. Fué estudiada exhaustivamente y con tratamiento substitutivo a base de dexametasona é ingesta adecuada de sodio en la dieta, normalizó su presión sanguínea.

Este caso ilustra el hecho de que este trastorno es compatible con la vida.

Como se ve, el tratamiento es substitutivo a base de glucocorticoides y estrógenos.

Los glucocorticoides, al frenar la producción excesiva de ACTH por la hipófisis y disminuir así el estímulo exagerado a la suprarrenal, constituyen un tratamiento adecuado que puede corregir la hipersecreción de desoxicorticosterona y de corticosterona y normalizar así la presión arterial.(18)

En la figura 43 se ilustra el bloqueo de la 17α -hidroxilasa.

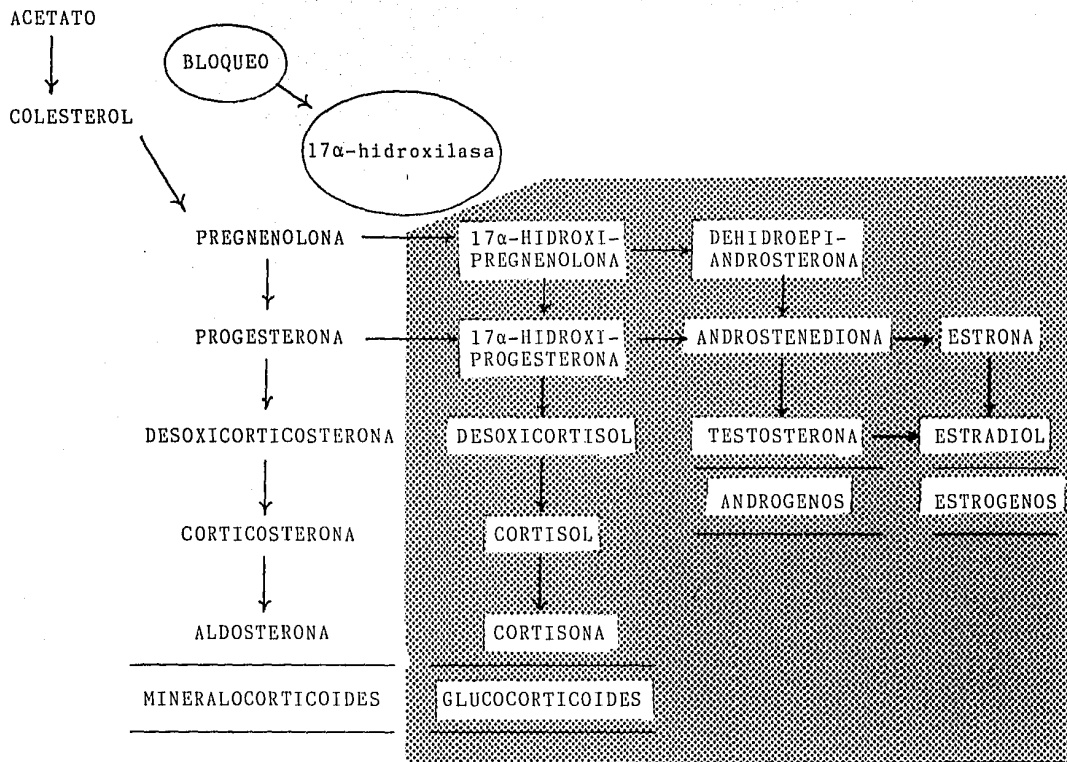


Figura 43.- Bloqueo de la 17 alfa hidroxilasa. Los compuestos incluidos en la zona sombreada no se producen ó lo hacen en cantidades deficientes.

DEFICIENCIA DE 21 β -HIDROXILASA.

Este bloqueo enzimático es la causa más común de hiperplasia suprarrenal congénita.(5, 18, 19)

Algunos autores (5) calculan que el 90% de los casos de hiperplasia adrenal congénita son debidos a deficiencia de 21 β -hidroxilasa.

La enzima 21 β -hidroxilasa es indispensable para la formación de mineralo y glucocorticoides. Al estar bloqueada no se produce cortisol y esto causa un aumento compensatorio de ACTH lo que lleva a una producción excesiva de 17 α -hidroxiprogesterona (con aumento urinario de su metabolito: pregnantriol) y del andrógeno de hidroepiandrosterona con eliminación aumentada de 17-cetosteroides en orina.(2) Esto causa virilización. Además como hay producción disminuida de aldosterona, esto lleva a hiperrreninemia con hiperkalemia, depleción de sodio, deshidratación, hipotensión, colapso vascular y muerte.

El síndrome puede ser muy leve en unos individuos y de suma gravedad en otros al extremo de poner en peligro la vida.

En fetos femeninos (cariotipo XX) hay marcada virilización temprana con formación de un seno urogenital, fusión de los labios mayores de la vulva simulando un escroto é hipertrofia del clítoris. Esto puede hacer pensar que se trata de un neonato masculino con criptorquidia bilateral é hipospadias. Esto es un "pseudohermafroditismo femenino". El diagnóstico se hace por antecedente en la familia de un hermano mayor con el mismo problema, eliminación aumentada de pregnantriol y 17-cetosteroides y presencia de un cariotipo femenino normal (46 XX).

En los individuos masculinos (46 XY) el diagnóstico no es tan obvio, puesto que tienen genitales masculinos normales y excepto cuando existe historia familiar del trastorno, el diagnóstico no se hace sino hasta que se presenta la evidencia clínica de pérdida de sal. En las formas leves del padecimiento, el diagnóstico suele no hacerse hasta la edad de 2 a 10 años cuando se presenta rápido crecimiento somático y muscular, aparición temprana del vello axilar y púbico (adrenarca y pubarca), acné, enronquecimiento de la voz y cese del crecimiento lineal debido a cierre prematuro de las epífisis de los huesos largos.

En las niñas afectadas no se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, es decir, hay ausencia de la menarquia, las mamas continúan siendo hipoplásicas y pueden desarrollar hirsutismo. (18)

Sin embargo, hay que aclarar que existen dos formas clínicas diferentes de deficiencia de 21β -hidroxilasa: la forma virilizante simple y la forma "perdedora de sal".

Aunque la enzima 21β -hidroxilasa es responsable del paso tanto de progesterona a 11 -desoxicorticosterona (vía 17 -desoxi en la capa glomerular) como del paso de 17α -hidroxiprogesterona a 11 -desoxicortisol (vía 17 -hidroxis en la capa fascicular), parece ser que se trata de enzimas diferentes ó más bién de comportamiento diferente de la misma enzima en ambas capas de la suprarrenal y en ambas vías. Es decir, en la forma virilizante simple, el bloqueo de 21β -hidroxilasa solo afecta a la vía de los glucocorticoides (vía " 17 -hidroxis") permitiendo una producción adecuada de mineralocorticoides con lo cual el equilibrio de sodio y potasio se

mantiene normal. En cambio en la forma "perdedora de sal" se afectan ambas vías metabólicas (bloqueo completo) con lo cual, además de la falta de producción de gluco-corticoides, tampoco se producen mineralocorticoides (desoxicorticosterona) lo que lleva a la depleción de sodio.(19)

El manejo consiste en terapia substitutiva a base de glucocorticoides con lo que el proceso de virilización remite y toma lugar la feminización normal; incluso hay reportes en la actualidad de que pacientes con este trastorno pueden llegar a tener embarazos y descendencia normal cuando reciben terapia substitutiva con glucocorticoides.(6)

La figura 44 esquematiza el bloqueo de la enzima 21 β -hidroxilasa.

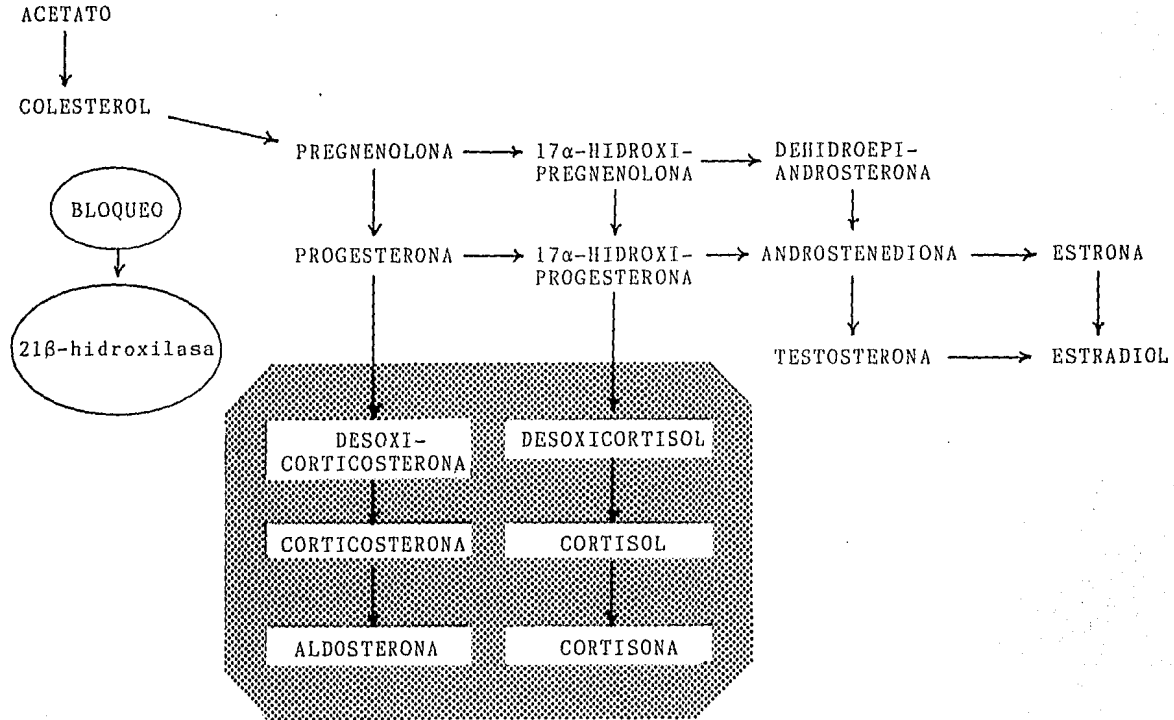


Figura 44.- Bloqueo enzimático de la 21 beta-hidroxilasa. Los compuestos incluidos en la zona sombreada no se producen ó lo hacen en cantidades deficientes.

DEFICIENCIA DE 11 β -HIDROXILASA.

Esta enzima produce el paso final para convertir compuestos "11-desoxi" en corticosterona y cortisol.

Al no haber cortisol se produce un aumento compensatorio en ACTH con un aumento consecuente en la biosíntesis y excreción de 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol.(5, 19)

Las características químicas de la deficiencia de 11 β -hidroxilasa son:

- a) Disminución de cortisol plasmático y de sus metabolitos urinarios: tetrahydrocortisol y tetrahydrocortisona. Dependiendo de la severidad del defecto enzimático, estos metabolitos pueden estar ausentes, bajos ó normales. (La última situación representa un defecto leve con buena actividad homeostática compensadora).
- b) Niveles aumentados en plasma de 11-desoxicorticosterona y de 11-desoxicortisol y aumento también de sus metabolitos urinarios: derivados tetrahydro de estos compuestos.
- c) Excreción aumentada de 17 cetosteroides, derivados principalmente de la dehidroepiandrosterona, es decir, androsterona y eticolanolona
- d) Niveles aumentados en plasma de ACTH y de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y
- e) Aldosterona baja y actividad de renina plasmática disminuida.

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de 11 β -hidroxilasa son principalmente: virilización é hipertensión.

La virilización resulta de una producción aumentada de andrógenos por la suprarrenal: crecimiento somático rápido, pero con

cierre prematuro de las epífisis de los huesos largos, hipertrofia fálica, aparición temprana de vello púbico y axilar y en las niñas, ausencia de la menarquia é hipoplasia mamaria.

La hipertensión arterial está dada basicamente por el aumento en 11-desoxi-corticosterona.(18)

El diagnóstico diferencial entre la deficiencia de 11 β -hidroxilasa y de 21 β -hidroxilasa, está dado principalmente porque en la deficiencia de 11 β -hidroxilasa existe hipertensión arterial y porque hay niveles séricos muy elevados de 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol así como de sus metabolitos urinarios, que además aumentan con la administración exógena de ACTH. Hay además baja actividad de la renina plasmática.(19)

En 1956, Eberlein y Bongiovanni (9), describieron el trastorno al estudiar a una niña de 8 años de edad con pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia adrenal congénita y que tenía además hipertensión sistémica.

Sin embargo, ha sido reconocido que el defecto puede ser parcial y no estar acompañado necesariamente de hipertensión.

Gabrilove y Cols.(11), en 1965, reportaron dos casos de deficiencia de 11 β -hidroxilasa en mujeres adultas. Una de ellas acudió al hospital por obesidad, hirsutismo, amenorrea secundaria y dolor en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen y la otra consultó por acné é hirsutismo.

Esto sugiere que el trastorno puede ser confundido con el síndrome de Stein-Leventhal, pero la excreción urinaria aumentada de "17-hidroxis" no puede ser explicada con estas bases.

Estos mismos autores (11) hicieron una recopilación de 36 ca

sos reportados en la literatura de deficiencia de 11β -hidroxilasa, 12 de los cuales eran masculinos y los restantes 24 eran femeninos. En todos los machos el trastorno fué prepuberal. De los 24 - casos femeninos, 19 fueron congénitos en su origen ya que tenían pseudohermafroditismo femenino. En las restantes 5 el trastorno - se manifestó a diferentes edades.

La hipertensión solo se manifestó en 22 casos de esta recopiación, en tanto que los 14 restantes eran normotensos ó con hipertensión leve. Esto conduce a pensar que el trastorno tiene grados diferentes de severidad como ya se mencionó, es decir, el bloqueo puede ser parcial y leve ó total.

El bloqueo ó deficiencia de 11β -hidroxilasa puede afectar solo a la vía de los 17 -hidroxi-esteroides (glucocorticoides) sin afectar la vía de los mineralocorticoides, como en el caso de la niña reportada por Zachmann y Cols. (24) en 1971. Esto constituye una evidencia indirecta de la existencia de dos sistemas enzimáticos de 11β -hidroxilación en la corteza suprarrenal humana.

Otro caso similar de bloqueo de 11β -hidroxilasa sin hipertensión podría ser el niño de 5 años y medio reportado en 1960 por Gandy y Cols.(12)

El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides para frenar la producción hipofisaria excesiva de ACTH y así suprimir el exceso de desoxicorticosterona y de andrógenos suprarrenales. En este trastorno no se requiere tratamiento adicional con mineralocorticoides ya que hay un exceso de desoxicorticosterona que compensa el déficit de los otros mineralocorticoides (corticosterona y aldosterona). (Véase figura 45).

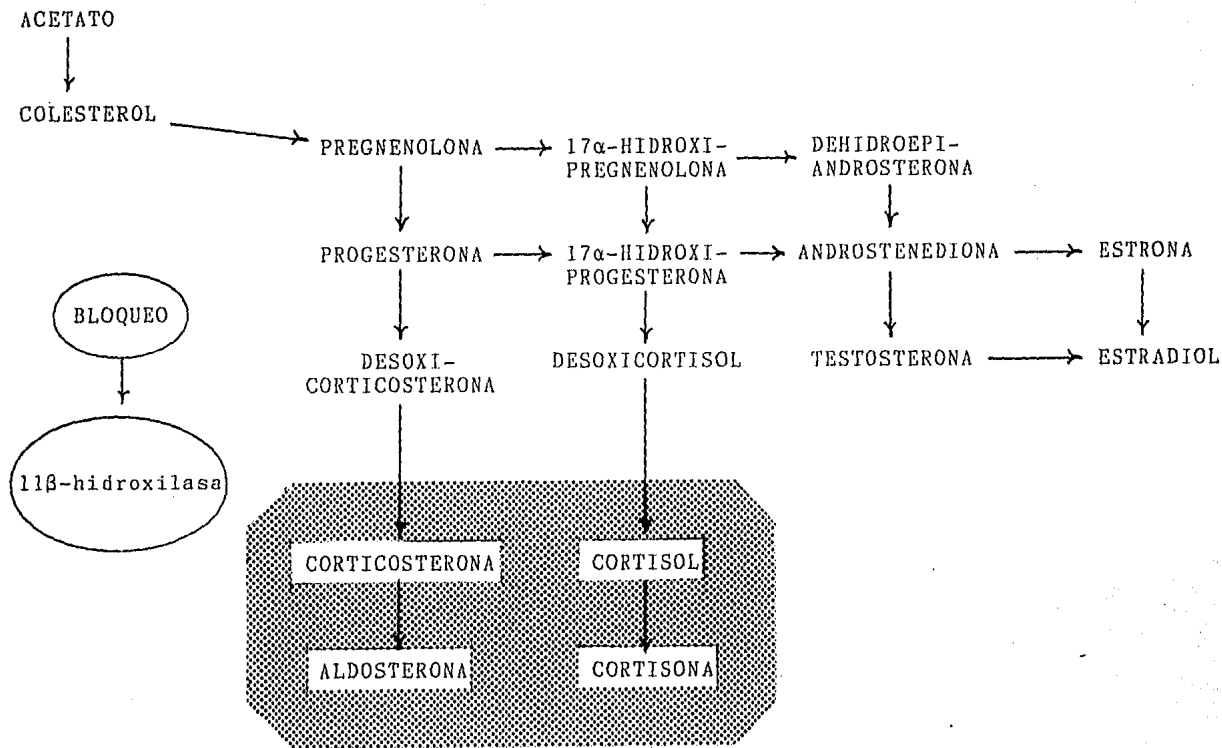


Figura 45.- Deficiencia de 11 beta-hidroxilasa. Los compuestos incluidos en la zona sombreada no se producen ó lo hacen en cantidades deficientes.

DEFICIENCIA DE 18 HIDROXIESTEROIDE-DESHIDROGENASA.

El paso último en la vía de los mineralocorticoides, de corticosterona a aldosterona tiene lugar mediante dos pasos enzimáticos: en el primero una 18-hidroxilasa introduce un grupo hidroxilo en el carbono 18 y en el segundo una deshidrogenasa extrae dos átomos de hidrógeno del mismo carbono 18, dejándolo con un grupo aldehído, es decir, se formaría la 18-aldo-corticosterona ó aldosterona. Al principio de este trabajo se ha resumido este mecanismo enzimático íntimo diciendo que se trata solamente de una reacción por aldolasa. (Véase la figura 46).

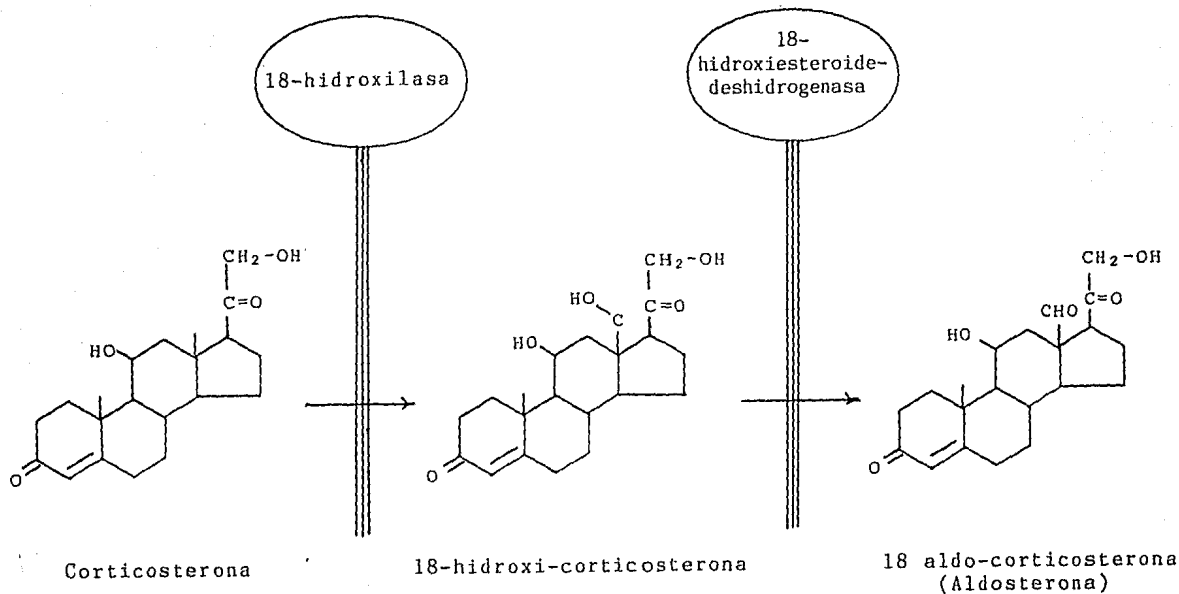


Figura 46.- Mecanismo íntimo del paso de corticosterona a aldosterona. Al principio de este trabajo se resumió este paso metabólico refiriéndolo a un solo paso por una "aldolasa", pero en realidad son dos pasos enzimáticos como se observa en el esquema.

La enzima 18-hidroxiesteroide deshidrogenasa que efectúa el último paso metabólico hacia aldosterona se encuentra solo en la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal y no tiene ninguna otra función conocida, por lo tanto, su deficiencia solo acarrea falta ó disminución de la aldosterona.

Esto se manifiesta clínicamente por depleción de sodio, retención de potasio (hiperkalemia), deshidratación, hipotensión arterial y aumento de la actividad de renina plasmática.

Este trastorno fué descrito por Ulick (21), en 1964.

Este autor estudió el caso de un niño de 5 meses de edad que presentaba deshidratación, hiponatremia é hiperkalemia y en quien se descartó síndrome de Addison é hiperplasia adrenal congénita - sobre bases clínicas y de laboratorio (excreciones urinarias de - 24 horas de pregnantriol y 17-cetosteroides normales).

En cambio, la secreción de aldosterona estaba disminuida, en tanto que la secreción de 18-hidroxycorticosterona y de corticosterona estaban marcadamente elevadas.

El tratamiento a base de aumentar la ingesta de sodio y administrar desoxicorticosterona corrigió el balance electrolítico anormal del niño y disminuyó las tasas de secreción de corticosterona y 18-hidroxycorticosterona.

Como se ve en este trastorno existe acumulación de los productos precursores de la aldosterona: la 18-hidroxi-corticosterona y la corticosterona.

El tratamiento es a base de mineralocorticoides y de cloruro de sodio.

La figura 47 esquematiza este defecto enzimático.

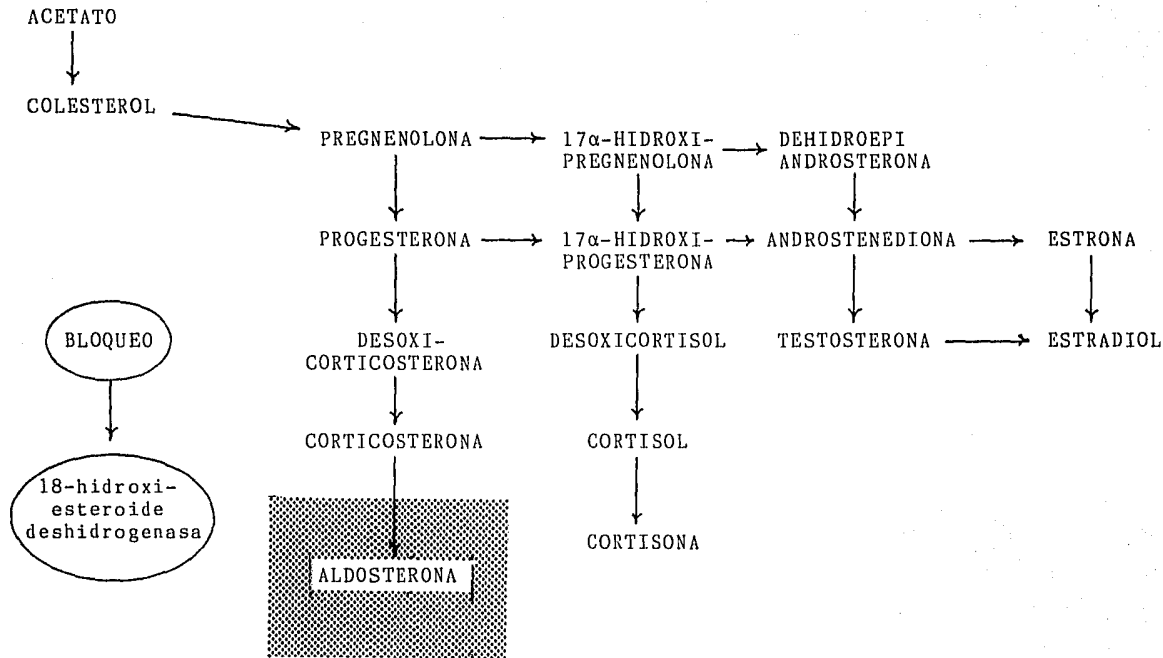


Figura 47.- Deficiencia de 18 hidroxi-esteroide deshidrogenasa. El compuesto incluido en la zona sombreada (aldosterona) no se produce ó lo hace en cantidades deficientes. El resto de la esteroidogénesis se mantiene normal. El tratamiento no requiere de terapia substitutiva con glucocorticoides.

TIPOS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA.

DEFICIENCIA O BLOQUEO	VIRILIZACION	ESTEROIDES DOMINANTES	17 CETOS EN ORINA	PERDIDA DE SAL	PRESION SANGUINEA	OBSERVACIONES
COLESTEROL-DESMOLASA	No	Desconocido	Bajos	Común	Baja	Entidad rara. Habitualmente machos con hipospadias.
3 β -DESHIDROGENASA Δ 4,5, ISOMERASA	\pm	Desconocido. Predominan compuestos Δ 5, 3 β -ol.	Ligeramente elevados	Común	Baja	Entidad rara. Fatal. Machos con hipospadias.
21 β -HIDROXILASA	++++	17 α -hidroxi-progesterona.	Elevados	Cerca del 30%	Normal ó baja	Es la forma más común.
11 β -HIDROXILASA	++++	11-desoxicortisol. 11-desoxi-corticosterona	Elevados	Rara	Elevada	- - -
18-HIDROXI-ESTEROIDE DESHIDROGENASA	No	18-hidroxi-corticosterona y corticosterona.	Normales	Común	Baja	- - -
17 α -HIDROXILASA	No	Desoxicorticosterona y Corticosterona.	Bajos	No (?)	Elevada	Entidad rara. No se producen hormonas sexuales.

Figura 48.- Principales características de los 6 bloqueos enzimáticos conocidos de la esteroidogénesis.

Por último, en la figura 48 se esquematizan en resumen las principales características de los 6 bloqueos enzimáticos analizados.

El conocimiento de la esteroidogénesis normal y anormal debe ser del dominio del médico gineco-obstetra, del perinatólogo, del endocrinólogo y del pediatra.

Los casos clínicos que cursan con trastornos graves del metabolismo esteroideo, como es el pseudohermafroditismo, la virilización, la "pérdida de sal" y desequilibrio hidro-electrolítico ó - la hipertensión arterial, son relativamente pocos, como se ve en los reportes de la literatura, pero quizá, existan muchos casos - que cursan con bloqueos incompletos de alguno de los sistemas enzimáticos implicados en la esteroidogénesis y el problema es la falta de diagnóstico.

Todo neonato que presenta hipospadias y criptorquidia debería ser objeto de un estudio exhaustivo que incluyera cariotipo y cuantificaciones de metabolitos urinarios de las hormonas esteroideas.

Lo mismo podría aplicarse a los casos de hipertensión arterial "esencial", que se presenta desde las etapas tempranas de la vida.

La sistematización de estos estudios probablemente detectaría muchos casos que hasta la fecha permanecen sin diagnóstico.

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

- 1.- Biglieri, E.G.; Herron, M.A.; and Brust, N.: 17-hydroxylation deficiency in man. *J. Clin. Invest.* 45: 1946, 1966.
- 2.- Bongiovanni, A.M.: In vitro hydroxylation of steroids by whole adrenal homogenates of beef, normal man and patients with the adrenogenital syndrome. *J. Clin. Invest.* 37: 1342, 1958.
- 3.- Bongiovanni, A.M.: Unusual steroid pattern in congenital adrenal hyperplasia: Deficiency of 3 β -hydroxy dehydrogenase. *J. Clin. Endocrinol.* 21: 860, 1961.
- 4.- Bongiovanni, A.M.: The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *J. Clin. Invest.* 41: 2086, 1962.
- 5.- Bongiovanni, A.M.; Eberlein, W.R.; Goldman, A.S.; and New, M.: Disorders of adrenal steroid biogenesis. *Recent. Prog. Horm. Res.* 23: 375, 1967.
- 6.- Brook, C.G.D.; Zachmann, M.; Prader, A.; and Mürset, G.: Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 85: 12, 1974.
- 7.- Buster, J.E.: Corteza suprarrenal fetal. *Clin. Obstet. Ginecol.* 3: 821, 1980.
- 8.- Camacho, A.M.; Kowarski, A.; Nigeon, C.J.; and Brough, A.J.: Congenital adrenal hyperplasia due to a deficiency of one of the enzymes involved in the biosynthesis of pregnenolone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28: 153, 1968.
- 9.- Eberlein, W.R.; and Bongiovanni, A.M.: Plasma and urinary corticosteroids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. *J. Biol. Chem.* 223: 85, 1956.
- 10.- Fritz, M.A.; and Speroff, L.: The endocrinology of the menstrual cycle: The interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. *Fertil. Steril.* 38: 509, 1982.
- 11.- Gabrilove, J.L.; Sharma, D.C.; and Dorfman, R.I.: Adrenocortical 11 β -hydroxylase deficiency and virilism first manifest in the adult woman. *N. Engl. J. Med.* 272: 1189, 1965.
- 12.- Gandy, H.M.; Keutmann, E.H.; and Izzo, A.J.: Characterization of urinary steroids in adrenal hyperplasia: isolation of metabolites of cortisol, compound S, and desoxycorticosterone from a normotensive patient with adrenogenital syndrome. *J. Clin. Invest.* 39: 364, 1960.

- 13.- Harper, H.A.: *Manual de Química Fisiológica*. México.- "El Manual Moderno", S.A. 1965: 401-21.
- 14.- Jones, H.W.Jr.: *Anormalidades de los cromosomas sexuales; Intersexo*. En: Benson, R.C. ed. *Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos*. 2a. edición. México D.F. "El Manual Moderno". 1982: 127-45.
- 15.- Kirkland, R.T.; Kirkland, J.L.; Johnson, C.M.; Horning, M.G.; Librick, L.; and Clayton, G.W.: *Congenital lipoid adrenal hyperplasia in an eighth year-old phenotypic female*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 488, 1973.
- 16.- Klopper, A.: *Estriol in liquor amnii*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112: 459, 1972.
- 17.- Kolb, F.O.; and Camargo, C.A.: *Endocrine disorders*. In: Krupp, M.A.; and Chatton, M.J. eds. *Current diagnosis and treatment*. Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1980: 717.
- 18.- Liddle, G.W.: *Suprarrenales*. En: Williams, R.H. ed. *Tratado de Endocrinología*. 6a. edición. México. Editorial Interamericana. 1981: 300-5.
- 19.- New, M.I.; Dupont, B.; Grumbach, K.; and Levine, L.S.: *Congenital adrenal hyperplasia and related conditions*. In: Stanbury, J.B.; Wyngaarden, J.B.; Fredrickson, D.S.; Goldstein, J.L.; and Brown, M.S. eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 5th.ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983: 973-1000.
- 20.- Novak, E.R.; Jones, G.S.; and Jones, H.W.Jr.: *Tratado de Ginecología*. 9a. edición. México. Editorial Interamericana. 1977: 16-55.
- 21.- Ulick, S.; Gautier, E.; Vetter, K.K.; Markello, J.R.; Yaffe, S.; and Lowe, Ch.U.: *An aldosterone biosynthetic defect in a salt-losing disorder*. *J. Clin. Endocrinol.* 24: 669, 1964.
- 22.- Valdés, M.E.: *Evaluación hormonal de la Unidad Fetoplacentaria (Estriol)*. En: *Actualidades en Ginecología y Obstetricia*. - VII Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. ed. México. 1978: 283.
- 23.- Zachmann, M.; Völlmin, J.A.; Nürset, G.; Curtius, H.Ch.; and Prader, A.: *Unusual type of congenital adrenal hyperplasia probably due to deficiency of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. Case report of a surviving girl and steroids studies*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30: 719, 1970.
- 24.- Zachmann, M.; Völlmin, J.A.; New, M.I.; Curtius, H.Ch.; and Prader, A.: *Congenital adrenal hyperplasia due to deficiency of 11 β -hydroxylation of 17 α -hydroxylated steroids*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 501, 1971.

I N D I C E .

	Página.
INTRODUCCION.	1
QUIMICA DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.	2
ESTEROIDOGENESIS.	10
HORMONAS ESTEROIDES EN LA FOLICULOGENESIS OVARICA.	36
SITIO DE PRODUCCION DE LAS ENZIMAS QUE PARTICIPAN EN LA ESTEROIDOGENESIS.	38
BLOQUEOS ENZIMATICOS DE LA ESTEROIDOGENESIS. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA.	46
Deficiencia de 20 hidroxilasa-colesterol desmolasa.	49
Deficiencia de 3 β -deshidrogenasa Δ 4,5, isomerasa.	52
Deficiencia de 17 α -hidroxilasa.	55
Deficiencia de 21 β -hidroxilasa.	58
Deficiencia de 11 β -hidroxilasa.	62
Deficiencia de 18 hidroxioesteroide-deshidrogenasa.	66
BIBLIOGRAFIA.	72
INDICE.	74