

191
209



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

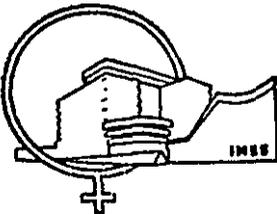
DETECCION DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL TARDIA EN PACIENTES CON HIRSUTISMO

Trabajo de tesis para obtener el grado de Especialista en Ginecología y Obstetricia presentado por:

GILBERTO TENA ALAVEZ

Carlos E. Morán

Tutor: Dr. Carlos Morán Villota



Unidad de Investigación en Endocrinología y Sección de Ginecología Endocrina del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social.

México, D. F.
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1988



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración para el desarrollo de esta tesis a las siguientes personas: QFB Joaquín Herrera, Dr. Rubén Sauer, Dr. Raúl Bermúdez, Dr. Alfonso Murillo, QFB Susana Murrieta, Dr. José Arturo Bermúdez y Dr. Arturo Zárate.

Esta tesis fue parcialmente financiada con un donativo (PCSABNA-050126) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

I N D I C E

	página
Abreviaturas	I
Resumen	III
Introducción	1
Objetivos del estudio	14
Hipótesis	15
Material y métodos	16
Resultados	18
Discusión	20
Bibliografía	23
Tablas y figuras	28

A B R E V I A T U R A S

Entidades clínicas

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita

HST: Hiperplasia suprarrenal tardía

Hormonas hipofisarias

ACTH: Corticotropina

LH: Hormona luteinizante

FSH: Hormona estimulante del folículo

PRL: Prolactina

Hormonas esteroideas

Deltas 5

P₅: Pregnenolona17-OHP₅: 17-hidroxipregnenolona

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona

Deltas 4

P: Progesterona

17-OHP: 17-hidroxiprogesteroona

A: Androstendiona

T: Testosterona

DHT: Dihidrotestosterona

E.: Estradiol

DOC: Desoxicorticosterona

Enzimas

21-OH: 21-hidroxilasa

3-HSD: 3B-ol-hidroxiesteroide deshidrogenasa

11-OH: 11B-hidroxilasa

Proteínas transportadoras

SHBG: Globulinas transportadoras de hormonas sexuales

Laboratorio

RIA: Radioinmunoanálisis

RESUMEN

Se estudiaron 25 pacientes con hirsutismo, el cual fue clasificado como mínimo en cuatro, leve en once, moderado en cinco y severo en las cinco restantes. Veintitrés pacientes presentaron ovarios aumentados de tamaño de aspecto poliquístico en el estudio ultrasonográfico. En todas las pacientes se determinaron por radioinmunoanálisis pregnenolona (P_5), 17-hidroxipregnenolona ($17-OHP_5$) y dehidroepiandrosterona (DHEA); así como progesterona (P), 17-hidroxiprogesterona ($17-OHP$), androstendiona (A), testosterona (T) y cortisol. Se encontró que los niveles basales de los andrógenos no correlacionaron con los diferentes estadios clínicos del hirsutismo. Posteriormente, a ocho pacientes con hirsutismo moderado o severo se les efectuó una prueba de estimulación iv con corticotropina (ACTH) (Cortrosyn 0.25 mg, Organon), previa inhibición con dexametasona 1.0 mg por vía bucal a las 23:00 h de la noche anterior, con determinación de precursores y andrógenos a partir de las 8:00 h cada 60 minutos durante tres horas. Cuatro pacientes con hirsutismo severo y dos con moderado presentaron "bloqueo" enzimático parcial en alguna de las reacciones en que participa la 3-HSD, el cual fue especialmente notable entre P_5 y P, así como entre $17-OHP_5$ y $17-OHP$. Estos resultados confirman que la hiperplasia suprarrenal tardía produce algunas formas de hirsutismo y puede confundirse con el síndrome de ovarios poliquísticos. Además, el compromiso variable de la misma isoenzima en distintos pasos de la esteroidogénesis, sugiere la existencia de varias isoenzimas de la 3-HSD.

INTRODUCCION

El crecimiento del vello es el resultado de interacciones hormonales y genéticas. De ahí que sus alteraciones sean en ocasiones multifactoriales y no sea posible determinar su etiología con precisión en todos los casos.

El crecimiento excesivo del vello en la mujer es un problema estético que se asocia frecuentemente a trastornos hormonales, por lo cual es motivo común de consulta a los servicios de ginecología endocrina (1-3).

El hirsutismo puede ser resultado de hiperandrogenismo de origen ovárico, suprarrenal, de ambos, o ser un trastorno de causa no identificada (1-4)(Tabla 1). Se ha encontrado que existen alteraciones de aparición tardía en el metabolismo de los esteroides suprarrenales, las cuales pueden ser causa de hirsutismo en mujeres que previamente habían sido diagnosticadas con síndrome de ovarios poliquísticos (3-5).

Es por esto que se necesitan procedimientos diagnósticos, clínicos y de laboratorio, que permitan definir la causa del hirsutismo en forma más precisa, para poder ofrecer tratamientos específicos y adecuados de acuerdo a la etiología.

Definiciones

Hirsutismo. Crecimiento excesivo del vello de tipo sexual, con patrón masculino, el cual habitualmente en la mujer es escaso, como en labio superior, mentón, pecho, triángulo superior del pubis y extremidades.

Hipertricosis. Crecimiento excesivo del vello no sexual, como el vello superficial del resto del cuerpo.

Hiperandrogenismo. Aumento de los andrógenos en suero. Puede haber o no hirsutismo.

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Alteraciones en la esteroidogénesis debida a un bloqueo enzimático, el cual se manifiesta generalmente desde el nacimiento. A la deficiencia congénita de 21-OH también se le llama HSC "clásica".

Hiperplasia suprarrenal tardía (HST). Alteración por un bloqueo enzimático en el metabolismo de los esteroides el cual se manifiesta clínicamente a partir de la pubertad.

Hiperplasia suprarrenal "criptogénica". Bloqueo enzimático leve que no se manifiesta clínicamente y que solo puede ser detectado mediante una prueba de estimulación con ACTH. Por ejemplo, los parientes heterocigotos de las pacientes con HSC o HST.

Metabolismo de los andrógenos en el hirsutismo

La producción de andrógenos en la mujer se lleva a cabo tanto en las suprarrenales como en los ovarios. La producción de las glándulas suprarrenales está controlada por la ACTH y probablemente por otros factores estimuladores específicos de la producción de andrógenos. Actualmente se sabe que tanto la zona fascicular como la reticular son capaces de sintetizar andrógenos (6). En los ovarios la síntesis de andrógenos se realiza en las células de la teca y del estroma por

estimulación directa de LH (7).

Los andrógenos más abundantes en la mujer son la DHEA, DHEA-S y la A, los cuales tienen bajo poder de androgenicidad. La T y la DHT, aunque son menos abundantes en el suero, tienen mucho mayor poder de androgenicidad. Los andrógenos son transportados en el plasma unidos a proteínas como la SHBG y la albúmina, las cuales actúan como moduladores de estas hormonas al aumentar o disminuir sus concentraciones en suero en respuesta a diversos estímulos como los estrógenos, el embarazo, el hipertiroidismo o el hipotiroidismo, etc., regulando así la cantidad de los andrógenos libres en el plasma, los cuales se piensa que son los compuestos metabólicamente activos (7). Algunos estudios informan que 50% de los niveles de T en suero provienen de la secreción directa de las suprarrenales y ovarios (40% y 10% respectivamente), mientras que el otro 50% se forma de la conversión periférica de la A (1,8).

Parte de los andrógenos ejercen su efecto en los tejidos sexuales y periféricos mediante la conversión de T a DHT, el cual es el andrógeno más potente. La enzima encargada de esta transformación es la 5 alfa reductasa. En algunas pacientes con hirsutismo se ha observado que la actividad de esta ~~enzim~~ se encuentra elevada. La utilidad de conocer dicha actividad en las pacientes con hirsutismo radica en que hay casos de hirsutismo no asociado a hiperandrogenemia (7,9).

Por otra parte, la existencia de mujeres con hiperandrogenismo sin

hirsutismo lleva a pensar que existen otros factores en el desarrollo de este trastorno (1,9).

Hiperplasia suprarrenal tardía e hirsutismo

Antecedentes Históricos

Luigi de Crecchio, profesor de anatomía en la Universidad de Nápoles, informó en 1865 el primer caso compatible con HSC. Describió detalladamente a un paciente con apariencia masculina, barba, distribución androide de vello púbico, pene con hipospadias, pero con genitales internos femeninos (10).

Ya en este siglo, a finales de la década de los treinta, se observó que estos pacientes tenían las glándulas suprarrenales hipertrofiadas y una producción de andrógenos excesiva. En los años cincuenta se detallaron las vías metabólicas del cortisol y se demostraron diversos bloqueos enzimáticos que se manifestaban clínicamente desde el nacimiento como síndromes virilizantes (11). En esta misma década algunos sospecharon que ciertas pacientes con ovarios poliquísticos, oligomenorrea e hirsutismo, respondían favorablemente a los glucocorticoides y podían tener una variante de la hiperplasia suprarrenal congénita (12).

En los últimos 20 años se ha informado de algunas pacientes con signos de androgenización de aparición tardía y con anormalidades bioquímicas similares a las encontradas en la hiperplasia suprarrenal congénita.

A esta variedad de hiperplasia suprarrenal se le ha llamado "de inicio tardío" o "adquirida" (HST)(1,2,4,5,13).

Fisiopatología de la HST

La esteroidogénesis suprarrenal (Figura 1) requiere una serie de pasos enzimáticos para la síntesis de aldosterona, cortisol y esteroides sexuales. La disminución de la actividad de una de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol da por resultado un decremento en la concentración de cortisol, lo cual estimula la producción de ACTH por retroalimentación negativa. Este aumento de la secreción de ACTH causa hiperplasia suprarrenal con una sobreproducción de los esteroides que preceden al bloqueo enzimático. Los síntomas de cada deficiencia enzimática dependen del esteroide que se encuentra deficiente y de los que se producen en exceso (14).

Deficiencias enzimáticas

Hasta ahora solo se conocen tres bloqueos enzimáticos en la esteroidogénesis suprarrenal que pueden dar manifestaciones clínicas tardías de hiperplasia suprarrenal, ellos son el de la 21-OH, el de la 3-HSD y el de la 11-OH (15).

1. Deficiencia de 21-OH

Originalmente se pensaba que la deficiencia de esta enzima era un fenómeno que se presentaba únicamente al nacimiento, en mujeres con

ambigüedad de los genitales debido al aumento en la producción de andrógenos suprarrenales in utero y que si no se trataba se desarrollaba un trastorno de la diferenciación sexual con aparición precoz de vello sexual, clitoromegalia, hirsutismo, oligomenorrea e infertilidad. Posteriormente se observó que el hiperandrogenismo femenino atribuible a la deficiencia de la 21-OH podía aparecer por primera vez alrededor de la pubertad.

La HSC se transmite en forma autosómica recesiva y afecta a ambos sexos por igual. La deficiencia de 21-OH se relaciona al HLA-B47 y la forma de inicio tardío al HLA-B14 (13-15).

La HSC por 21-OH se manifiesta en forma florida en los hijos homocigotos de padres heterocigotos las hermanas heterocigotas pueden presentar algunos signos de androgenicidad.

La incidencia de HSC en los países sajones se estima que va de 1 a 5000 a 1 en 15000 nacidos vivos. Entre los esquimales Yupik de Alaska la incidencia es mucho mayor, de 1 en 684 nacidos vivos. En la variedad tardía la incidencia es más difícil de determinar. Utilizando marcadores genéticos y pruebas de estimulación con ACTH en familiares de pacientes afectados y extrapolando estos datos a la población general se han obtenido algunos resultados que se ven influenciados por factores étnicos. Así, tenemos que la frecuencia para la forma tardía y su variedad heterocigota en los judíos Ashkenazi es de 1 en 27 y 1 en 3, respectivamente; para los hispanos de 1 en 53 y 1 en 4; para los italianos de 1 en 333 y 1 en 9. Con estos datos se puede deducir que HST por 21-OH es uno de los trastornos autosómicos recesivos más frecuente en el humano (16). La incidencia de deficiencia 21-OH en

mujeres con hirsutismo basada en pruebas de estimulación exclusivamente se estima entre 1.2% y 30% (17-19).

Las manifestaciones clínicas de la HST pueden ser diversas; en la tabla 2 se citan las más importantes.

Las pacientes afectadas pueden presentar los primeros signos de androgenización en el período peripuberal, asociándose principalmente a trastornos menstruales. Un dato importante es que en la HST no se ha informado ningún caso con la variedad perdadora de sal (15).

2. Deficiencia de 3-HSD

La 3-HSD se encuentra en las suprarrenales y los ovarios y transforma los esteroides delta 5 en los correspondientes delta 4.

La incidencia de deficiencia de 3-HSD entre las pacientes con hirsutismo se ha informado entre 3% y 12.9% (20-21).

Para esta deficiencia enzimática se ha propuesto un mecanismo genético similar al de 21-OH. La forma más común se presenta al nacimiento con datos de virilización y pérdida de sal, mientras que las variantes genéticas relacionadas de ese mismo defecto resultan en una deficiencia leve de 3-HSD y los síntomas de androgenización aparecen tardíamente. Sin embargo, a diferencia de la 21-OH, hasta ahora no se han detectado marcadores genéticos como el HLA (22).

La deficiencia tardía de la 3-HSD suprarrenal fue descrita por primera vez en una mujer púber con hirsutismo en 1965 (23), sin embargo, recientemente se han aportado más datos sobre este defecto enzimático

(20-27).

3. Deficiencia de 11-OH

Al igual que los bloqueos enzimáticos anteriores, la deficiencia de 11-OH se presenta tanto en la forma congénita como en la tardía. La primera se manifiesta desde el nacimiento con signos severos de virilización, hipertensión, asociados a cardiomiopatía o retinopatía. En las formas tardías los signos relevantes son el hirsutismo, el acné y la amenorrea. Actualmente se considera que la hipertensión no es un requisito en la deficiencia de 11-OH, a pesar de que los niveles de desoxicortisol estén elevados. Por lo tanto, la presencia de hipertensión apoya el diagnóstico, pero su ausencia no lo invalida.

La incidencia aproximada de la deficiencia de 11-OH no ha sido informada en la literatura. Hay estudios que indican que los casos leves de esta deficiencia probablemente no representen la forma heterocigota de 11-OH. En esta deficiencia enzimática no se han encontrado antígenos de histocompatibilidad relacionados (15).

Diagnóstico de la HST

El hirsutismo es uno de los signos más constantes en el hiperandrogenismo por HST.

En la evaluación inicial de la mujer con hirsutismo se interroga sobre los antecedentes de enfermedades congénitas e ingestas de medicamentos. Se hace énfasis en la fecha de inicio, forma y tiempo de evolución

del hirsutismo, cambio en el timbre de voz, alteraciones en la libido y aumento del peso corporal. A la exploración física se detalla el estado de la piel, presencia o ausencia de acné y el grado de hirsutismo (28-30).

Se anota si existe recesos temporales, tamaño de tiroides y secreción mamaria. A nivel de genitales es importante el tamaño del clitoris y la presencia de tumoraciones pélvicas. Las constantes vitales, en especial la tensión arterial, así como el peso y la talla son imprescindibles.

Para el diagnóstico de HST se deben determinar los precursores esteroideos, los andrógenos y el cortisol.

En las pacientes con hirsutismo moderado y severo, así como en aquellas con niveles elevados de andrógenos, se les debe practicar la prueba de estimulación con ACTH, la cual incrementa la producción de hormonas que se sintetizan hasta antes de la deficiencia enzimática. Las hormonas estudiadas en las pacientes sospechosas de presentar HST son la P_5 , la 17-OHP₅, DHEA, DHEA-S, P, 17-OHP, A, T y cortisol.

El ultrasonido de ovarios es útil en el estudio de estas pacientes.

Diagnóstico diferencial para la HST

Síndrome de ovarios poliquísticos. Este síndrome es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la práctica clínica (1).

Su fisiopatología aún no está bien esclarecida. Los conceptos más

recientes proponen alteraciones en el sistema de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, con un estado de hiperandrogenismo y con aumento de los estrógenos como producto de la conversión periférica. Se amplían los pulsos de secreción de LH, se incrementa la sensibilidad de la hipófisis a la hormona liberadora hipotalámica y aumenta el estímulo de LH sobre las células ovéricas de la teca, elevándose la producción de andrógenos, los cuales en los tejidos periféricos serán transformados a estrógenos, manteniéndose un estado de hiperestrogenismo persistente. En los exámenes de laboratorio habrá una disociación de LH/FSH mayor de dos.

El ultrasonido ha demostrado ser de ayuda para el diagnóstico de ovarios poliquísticos (31).

Tumores funcionales de ovario. Los tumores funcionales de ovario capaces de producir andrógenos son el arrenoblastoma, el luteoma, el tumor de Krukrenberg, el tumor de células hiliares y el gonadoblastoma. De estos, el arrenoblastoma es el más común, presentándose más frecuentemente en mujeres jóvenes. Los signos de virilización son severos y de rápida evolución. Los niveles de testosterona son tan altos como en el hombre; en la mayoría de los casos se observa una imagen de masa al ultrasonido. El tratamiento es principalmente quirúrgico.

Tumores suprarrenales. Los tumores suprarrenales secretores de cortisol, benignos o malignos, aumentan la producción de andrógenos. Clínicamente se manifiestan con los signos clásicos de hipercortisolismo, además

de virilización de rápido desarrollo y alteraciones menstruales. El perfil hormonal generalmente muestra niveles muy elevados de DHEA-S. El tratamiento es médico y quirúrgico (1,2).

Enfermedad de Cushing. El cuadro clínico de este trastorno es característico. Generalmente hay hipercortisolismo, pérdida del ritmo circadiano de cortisol y elevación de los 17-OH (32). El hirsutismo se presenta en el 67% de las pacientes y los trastornos menstruales en el 63%. El tratamiento es médico y quirúrgico.

Hirsutismo iatrogénico. Cuando existe el antecedente de ingesta de algún medicamento como el danazol, el diazóxido, el minoxidil, los glucocorticoides, etc.

Hirsutismo idiopático. Es la causa más frecuente de hirsutismo, generalmente es mínimo y su diagnóstico se hace por descarte de las causas conocidas.

Tratamiento de la HST

1. Glucocorticoides

La administración de glucocorticoides exógenos disminuye la estimulación endógena de ACTH sobre las glándulas suprarrenales y por tanto la producción de precursores de cortisol. Las pacientes con HST bajo este tratamiento pueden presentar normalización de los ciclos menstruales, corrección de la esterilidad y en ocasiones regresión del acné e hirsutismo.

La administración de glucocorticoides debe ser controlada estrechamente durante la niñez, ya que una supresión deficiente o excesiva puede comprometer el crecimiento y desarrollo de la paciente. En la mujer adulta se puede utilizar con mayor seguridad las dosis fisiológicas de glucocorticoides, inclusive los de acción prolongada. La dexametasona es el fármaco más utilizado porque retiene pocos líquidos y su efecto supresor sobre la hipófisis es superior al de otros esteroides. La

dosis establecida es de 0.25 a 1.0 mg por día. Existen informes de que el 85% de las pacientes no presentan recurrencias después de un año de seguimiento (30).

2. Acetato de ciproterona

Ya que el hirsutismo en las pacientes con HST depende en parte de la capacidad de la piel para utilizar los andrógenos circulantes, el uso de antiandrógenos que actúan directamente sobre las células blanco debe ser considerado en los casos resistentes al tratamiento (12). Este fármaco es un antiandrógeno potente que actúa sobre el órgano blanco compitiendo por el receptor celular para los andrógenos circulantes e interfiriendo con su efecto androgénico. Debido a su acción progestacional se utiliza combinando con etinil estradiol para evitar sangrados disfuncionales.

Hay varios protocolos de tratamiento con acetato de ciproterona, obteniéndose resultados positivos en cerca del 50% de las pacientes cuando se administra por períodos de más de seis meses (30).

Los efectos colaterales más comunes son pérdida de la libido, fatiga, aumento de peso, cefalea, náusea y sangrados irregulares. En algunas pacientes se observa reaparición del hirsutismo al suspender el tratamiento (1,2,3,33).

3. Espirinolactona

Es un diurético antagonista de la aldosterona, al cual se le encontraron algunos efectos endocrinos, ya que tiene ligera actividad progestacional y puede unirse a los receptores androgénicos; además inhibe el citocromo P450 necesario para la síntesis de andrógenos y bloquea la acción de

la 5 alfa reductasa. Todos estos efectos producen una menor utilización de los andrógenos en los tejidos periféricos. Las dosis recomendadas oscilan entre los 50 y 200 mg diarios. Se desconocen los efectos indeseables por el uso prolongado del medicamento (1).

4. Electrolisis

Es un procedimiento frecuentemente utilizado y sus resultados son efectivos; sin embargo, es laborioso y requiere bastante colaboración por parte de la paciente (1). No debe utilizarse solo sino en forma complementaria con el tratamiento endocrino, principalmente cuando se desea una rápida mejoría estética o cuando el tratamiento farmacológico no ha sido suficientemente efectivo para el control del hirsutismo.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Determinar la frecuencia de HST en la población de mujeres con hirsutismo.
2. Establecer si la evaluación detallada del hirsutismo y las determinaciones de precursores esteroideos, andrógenos y cortisol permiten una orientación adecuada en el diagnóstico de la HST.

HIPOTESIS

El estudio clínico detallado del hirsutismo y los niveles en suero de los precursores esteroideos, los andrógenos y el cortisol permiten detectar a las pacientes con HST.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 25 pacientes con hirsutismo, que acudieron a la Sección de Ginecología Endocrina del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", en el período comprendido entre el 1º de mayo y el 30 de noviembre de 1987.

La edad promedio de las pacientes fue de 28.2 años (rango de 16 a 39 años). A todas las pacientes se les realizó historia clínica y examen físico completo con búsqueda intencionada de signos de hiperandrogenismo. Además se elaboró una hoja de registro de sangrado menstrual. Veintitrés pacientes presentaron trastornos menstruales de diversos tipos y ninguna tuvo cifras tensionales anormales ni signos de hiperandrogenismo.

Para la evaluación del hirsutismo se utilizaron los esquemas de Lorenzo (28). Se diseñó una clasificación con base en la suma de puntos asignados a cinco zonas del cuerpo (labio superior, mentón, pecho, pubis y extremidades); la escala va de 1 a 4 puntos conforme aumenta el grado de severidad del hirsutismo. Se determinaron cuatro grados: mínimo (1 a 5 puntos), leve (6 a 10), moderado (11 a 15) y severo (16 a 20) (figura 2). De las 25 pacientes cuatro tuvieron grado mínimo, once leve, cinco moderado y cinco severo (tabla 3).

Veintitrés pacientes mostraron imágenes de ovarios poliquísticos por estudio ultrasonográfico y las dos restantes mostraron imágenes de ovarios normales (tabla 4).

En el Laboratorio de Hormonas del Hospital "Luis Castelazo Ayala" se determinaron las hormonas LH, FSH, PRL y E, por RIA utilizando

estuches comerciales (International CIS, Paris). Catorce pacientes presentaron disociación LH/FSH igual o mayor a dos; ninguna tuvo hiperprolactinemia y solo seis presentaron progesteronas ovulatorias ($P < 5$ ng/mL) (Tabla 5).

En el Laboratorio de Andrología de la Unidad de Investigación en Endrocrinología del Instituto Mexicano del Seguro Social, se determinaron los delta 5 (P_5 , 17-OHP₅, DHEA y DHEA-S), los delta 4 (P, 17-OHP, A y T) por medio de RIA, después de la purificación cromatográfica empleando placas de gel de sílica en capa delgada (Merck, Darmstadt, FRG) de acuerdo a metodología previamente descrita y el cortisol se determinó directamente por RIA, sin purificación cromatográfica (26).

A las pacientes con hirsutismo moderado o severo se les sometió a prueba de estimulación con 0.25 mg de ACTH (Cortrosyn, Organon, Orange N.J.). El día previo a la estimulación, a las 8:00 h, se tomó la muestra de sangre para la determinación de basales de los precursores esteroideos, de los andrógenos y del cortisol, y a las 23:00 h se les administró 1 mg de dexametasona vía oral. La prueba se inició a las 8:00 h del día siguiente con una toma de muestra postdexametasona e inmediatamente después se realizó la infusión en bolo de ACTH, con determinaciones a los 60', 120' y 180' (34-35).

R E S U L T A D O S

Los niveles basales de andrógenos no correlacionaron con el grado de hirsutismo. A ocho pacientes, cuatro con hirsutismo moderado y cuatro con hirsutismo severo, se les realizó una prueba de estimulación con ACTH. La figura 3 indica la respuesta normal de los esteroides delta 5 y delta 4 a la estimulación con ACTH, previa inhibición con dexametasona, en una paciente con hirsutismo idiopático, la cual fue tomada como testigo para este estudio. Seis pacientes presentaron datos de bloqueo enzimático en algunos de los pasos en los que interviene la 3-HSD (figuras 4, 5 y 6). El promedio de edad de estas pacientes fue de 28.3 años, dos tenían hirsutismo moderado y cuatro severo; todas mostraron imágenes de ovarios poliquísticos y padecían diversos trastornos menstruales. Para analizar los resultados de las pruebas de estimulación con ACTH se obtuvieron las proporciones de los incrementos entre los delta 5 (P_5 , 17-OHP₅ y DHEA) y sus correspondientes delta 4 (P, 17-OHP y A) (tabla 6). Se puede observar que la respuesta de algunos delta 4 fue totalmente plana, en presencia de una respuesta normal o aumentada de su correspondiente delta 5, lo cual sugiere una deficiencia de la actividad enzimática de la 3-HSD a ese nivel. Además, se puede notar que en la paciente N° 1 las proporciones que guardan los incrementos en los tres pasos metabólicos son mayores que en la paciente control. Las pacientes N° 2 y N° 6 presentaron mayores proporciones en los incrementos en el paso de la 17-OHP₅

a la 17-OHP y las pacientes Nº 3, Nº 4 y Nº 5 en el paso de la P₅ a la P. Es de hacer notar que cuatro de las seis pacientes presentaron alteración en el paso de la P₅ a la P, dos en el paso de la 17-OHP₅ a la 17-OHP y solo una en el paso de la DHEA a la A y que la paciente Nº 1 fue la única que presentó bloqueo enzimático en los tres pasos.

DISCUSION

La HST se caracteriza por diversas deficiencias enzimáticas que alteran la esteroidogénesis en el período peripuberal. La HST por deficiencia de la 21-OH es la que mejor se conoce, ya que se ha establecido su mecanismo de transmisión genética y su asociación con algunos antígenos de histocompatibilidad (15). Sin embargo, la prevalencia de las diferentes deficiencias enzimáticas tardías es tema de controversia, ya que en los informes iniciales se consideraba a la 21-OH como la más frecuente (15), pero trabajos recientes indican que la deficiencia por 3-HSD puede ser más común que la 21-OH (25).

En este trabajo se encontró que el 24% de las pacientes estudiadas tenían alteraciones de la 3-HSD y por el contrario no se obtuvo ninguna paciente con deficiencia de la 21-OH. Esta frecuencia para la 3-HSD rebasa el 12.9% informado en la literatura (20). Esto se podría explicar porque la población que se estudió no era abierta, sino de un servicio de concentración que sirve de apoyo a otras unidades y donde se refieren los casos de hirsutismo más severos o refractarios al tratamiento. Por otro lado, se espera que conforme aumente el número de pacientes estudiadas por hirsutismo es probable que aparezcan otras deficiencias enzimáticas, en especial la de la 21-OH.

El concepto de que una deficiencia parcial en la actividad de la 3-HSD puede causar HST se ha fortalecido recientemente, ya que los informes

sobre pacientes adolescentes con trastornos menstruales e hirsutismo, diagnosticadas como HST por deficiencia de 3-HSD se han incrementado (20-27). Aunque esta deficiencia fue descrita por primera vez hace casi 20 años (23), el defecto parcial tardío de la 3-HSD se ha demostrado en años recientes (20,21,24). Una descripción adecuada de los criterios hormonales diagnósticos para este defecto enzimático fue revisado en nueve pacientes con hirsutismo (21), haciendo un análisis de las elevadas proporciones que guardan los delta 5 con los delta 4 después de la estimulación con ACTH. Esta deficiencia enzimática generalmente se presenta con hirsutismo, trastornos menstruales y ovarios poliquísticos, lo cual sugiere que la esteroidogénesis ovárica también puede estar comprometida. Bongiovanni sugirió por primera vez que la actividad de la 3-HSD puede ser heterogénea y que esta heterogeneidad puede abarcar varios grados de deficiencia enzimática tanto en la suprarrenal como en el ovario, los cuales no necesariamente coinciden (20). Sin embargo, en publicaciones recientes se ha informado algunos casos de HST por 3-HSD en los que la función ovárica está conservada (26). En este trabajo no se puede dilucidar si la deficiencia enzimática encontrada compromete la esteroidogénesis ovárica aunque esto se descarta en parte por el hecho de que en todas las pacientes disminuyeron los niveles hormonales basales después de la supresión con dexametasona.

Un hallazgo importante de este trabajo es el haber encontrado diferentes grado de bloqueo para cada una de las reacciones en las que interviene

la 3-HSD. En la tabla 6 se observa que el paso más afectado es de P_5 a P, siguiendo el de la 17-OHP₅ a 17-OHP y finalmente el de la DHEA a A. Para explicar esto existen varias hipótesis. La más factible es que exista especificidad de la enzima para cada paso en que interviene, es decir, que existan diferentes isoenzimas de la 3-HSD para cada reacción, las cuales pueden ser afectadas separadamente. Este hallazgo ha sido comentado previamente (36) en dos pacientes fenotípicamente normales, con deficiencia de 3-HSD principalmente en el de la 17-OHP₅ a 17-OHP, tanto a nivel suprarrenal como ovárico y con una actividad de la 3-HSD conservada en el paso de la DHEA a A. Este hecho sugirió la existencia de más de una isoenzima de la 3-HSD y probablemente cada una con diferente control genético. Esta observación está sustentada por la demostración de las actividades de varias isoenzimas en la corteza suprarrenal de algunos animales (37). Otras explicaciones para estos diversos grados de bloqueo sería una diferente afinidad de la enzima para cada una de los delta 5; una conversión de delta 5 en delta 4 fuera de las suprarrenales (en el ovario o a nivel periférico); una deficiencia relativa de la enzima por una conversión acelerada de delta 5 a delta 4; o por último, una depuración renal diferente para estos precursores y hormonas (20,36).

Parece que una adecuada clasificación del hirsutismo, como la realizada en este estudio, puede orientar en el diagnóstico de la HST, lo cual ya se ha mencionado previamente (18), ya que la proporción de casos con HST entre los pacientes con hirsutismo moderado o severo en este trabajo fue bastante elevada.

BIBLIOGRAFIA

1. Morris DV: Hirsutism. *Clinics Obstet Gynaecol* 12:649, 1985
2. Maroulis GB: Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 36:273, 1981
3. Vinueza G, Zárate A, Canales ES: Tratamiento del hirsutismo con antiandrógenos de acción periférica: experiencia con acetato de ciproterona. *Ginecol Obstet (Mex)* 48:2, 1980
4. Yen SSC: Late onset of 21 hydroxylase deficiency. In *Reproductive Endocrinology*, ch.16, Yen SSC, Jaffe RB (ed). Saunders WB, Philadelphia, 1986
5. Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB: Late onset 21 hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease: an allelic variant of congenital virilizing adrenal hyperplasia with a milder enzymatic defect. *Ann Intern Med* 96:143, 1986
6. Guyton AC: The adrenocortical hormones. In *Textbook of Medical Physiology*, D Dreisbachs (ed). Philadelphia, WB Saunders, 1965, p 909
7. Yen SSC: Physiology of androgens in women. In *Reproductive Endocrinology*, Yen SSC, Jaffe RB (ed). Saunders WB, Philadelphia, 1986
8. Siiteri PK, Mac Donald PC: Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In *Handbook of Physiology: Endocrinology*, vol II, section 7, Greep RO Astwood EB (ed). Washington DC, 1973
9. Lobo RA: Disturbances of androgen secretion and metabolism in polycystic ovary syndrome. *Clinics Obstet Gynaecol* 12:633, 1985

10. Bongiovanni AM: Introduction. Ann NY Acad Sci 458: ix, 1985
11. Bongiovanni AM: In vitro hydroxylation of steroid by whole adrenal homogenates of beef, normal man and patients with the adrenogenital syndrome. J Clin Invest 37:1342, 1985
12. Jones GE, Howard JE, Langford H: The use of cortisone in follicular phase disturbances. Fertil Steril 4:49, 1953
13. New MI, Lorenzen F, Pang S, Gunczler P, Dupont B, Levine LS: "Acquired" adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency is not the same genetic disorder as congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 48:356, 1979
14. Miller WL, Levine LS: Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. The J Pediatrics 111:1, 1987
15. Brodie BL, Wentz AC: Late onset congenital adrenal hyperplasia: a gynecologist's perspective. Fertil Steril 48:175, 1987
16. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI: High frequency of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 37:650, 1985
17. Lobo RA, Goebelsmann U: Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease. Am J Obstet Gynecol 138:720, 1980
18. Chetkowski RJ, De Fazio J, Shamonki I, Judd HL, Chang RJ: The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency among hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 65:595, 1984

19. Kurtern F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucoddine C, Thalabard J, Madalonia T, Spritzer P, Mieszowicz I, Boue A, Mauvais-Jarvis P: Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Eng J Med* 313:224, 1985
20. Pang S, Lerner AJ, Stoner E, Levine LS, Oberfield SE, Engel I, New MI: Late-onset adrenal steroid 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and post-pubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 428, 1985
21. Lobo RA, Gobelmann U: Evidence for reduced 3 β -ol-hydroxysteroids dehydrogenase activity in some hirsute women thought to have polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 53:394, 1981
22. Bongiovanni AM: Acquired adrenal hyperplasia: with special reference to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Fertil Steril* 35:599, 1981
23. Axelrod LR, Goldzieher JW, Ross SD: Concurrent 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in adrenal and sclerocystic ovary. *Acta Endocrinol (Copenh)* 48:392, 1965
24. Rosenfield RL, Rich BH, Wolfsdorf JL, Cassorla F, Parks JS, Bongiovanni AM, Wu CH, Shackelton CHL: Pubertal presentation of congenital 4 β -3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 51:345, 1980
25. Bongiovanni AM: Late-onset adrenal hyperplasia (Letter). *N Eng J Med* 314:450, 1986
26. Medina M, Herrera J, Flores M, Martin O, Bermúdez JA, Zárate A: Normal ovarian function in a mild form of late-onset of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Fertil Steril* 46:1021, 1986

27. Medina M, Martin O, Flores M, Zárate A: Secreción de gonadotropinas en la hiperplasia suprarrenal congénita antes y durante glucocorticoterapia. Diferencias entre las formas del recién nacido y la de inicio tardío. *La Rev Invest Clin(Mex)* 38:401, 1986
28. Lorenzo EM: Familial study of hirsutism. *J Clin Endoc* 31:556, 1970
29. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440, 1961
30. Abraham GE, Maroulis GB, Boyers SP, Buster JE, Magyar DM, Elsner CW: Predictive value of dexamethasone supression test in the clinical response of hyperandrogenized patients to endocrine therapy. *Obstet Gynecol* 57:2, 1981
31. Franks S, Adams J, Mason H, Polson D: Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clinics Obstet Gynaecol* 12:605, 1985
32. Morán C, Flores M, Vázquez C, Zárate A, Loyo M, Kleriga E. Problemas en el tratamiento de la enfermedad de Cushing. *ArchInvest Med (Mex)* 16:21, 1985
33. Morán C, Zárate A: Manejo del hirsutismo idiopático con una combinación de ciproterona-etinil estradiol. *Rev Med IMSS (Mex)* 25:263, 1987
34. Hammond MG, Talbert LM, Groff TR: Hyperandrogenism. Test that simplify evaluation. *Postgrad Med* 79:107, 1986
35. Cobin RH, Futterweit W, Fiedler RP, Thornton JC: ACTH testing in idiopathic hirsutism and polycystic ovarian disease: a test of limited usefulness. *Fertil Steril* 44:224, 1985

36. Cravioto MC, Ulloa-Aguirre A, Bermúdez JA, Herrera J, Lisker R, Méndez JP and Pérez-Palacios G: A new inherited variant of the 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase deficiency syndrome: evidence for the existence of two isoenzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 62:360, 1986
37. Cheatum SG, Warren JC: Purification and properties of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and Δ^5 -3-ketosteroid isomerase from bovine corpora lutea. *Biochim Biophys Acta* 122:1, 1966

Tabla 1. Principales causas de hirsutismo

Síndrome de ovarios poliquísticos

Tumores virilizantes

Hiperplasia suprarrenal tardía

Adenoma suprarrenal

Adenocarcinoma suprarrenal

Enfermedad de Cushing

Introgénica

Idiopática

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas que pueden presentar
las pacientes con hiperplasia suprarrenal tardía**

Adrenarca precoz
Acné
Piel grasosa
Recesos Temporales
Clitoromegalia
Estatura corta
Hirsutismo
Irregularidades menstruales
Amenorrea
Esterilidad

**Tabla 3. Evaluación clínica del hirsutismo
en 25 pacientes**

Grado	Nº de casos
Mínimo	4
Leve	11
Moderado	5
Severo	5
Total	25

Tabla 4. Datos ultrasonográficos en 25 pacientes estudiadas por hirsutismo

Hallazgos	Nº de casos
Ovarios poliquísticos	23
Normales	2
Total	25

Tabla 5. Resultados hormonales en fase folicular temprana de 25 pacientes con hirsutismo

HORMONA	Nº DE PACIENTES	RESULTADOS*	NORMALES
LH	22	20.9 ± 16.8	< 25 ng/mL
FSH	22	8.6 ± 3.0	< 20 ng/mL
E ₂	15	60.7 ± 32.0	> 25 pg/mL
PRL	21	12.8 ± 6.4	< 20 ng/mL

* Los valores indican M ± D.E.

Tabla 6. Proporción de incrementos hormonales una hora después de ACTH en pacientes con hiperplasia suprarrenal tardía

Caso Nº	P ₅ /P	17-OHP ₅ /17-OHP	DHEA/A
1	18.7	15.9	20.9
2	3.4	50.0	1.9
3	15.8	6.2	4.7
4	11.3	4.7	2.2
5	8.6	4.8	1.8
6	2.6	17.9	2.8
Testigo	4.8	6.3	3.1

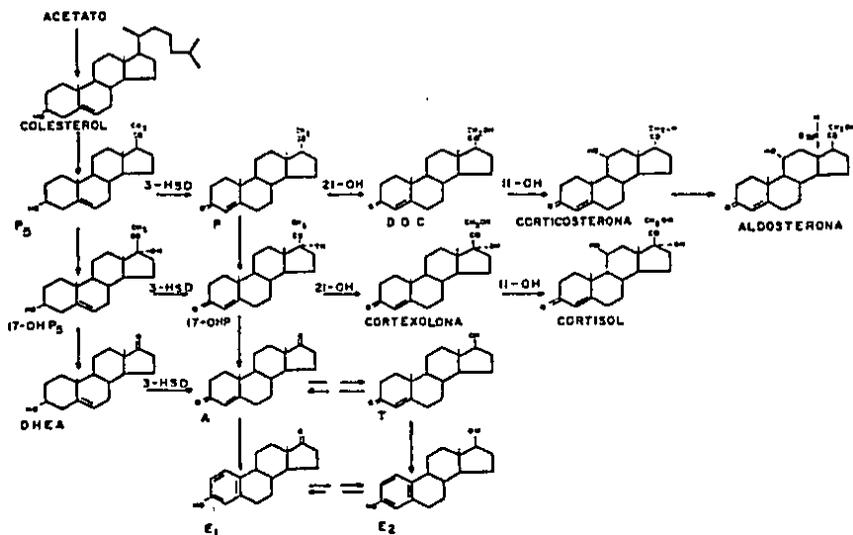


Figura 1. Esquema que representa las fórmulas estructurales de los precursores y las hormonas sintetizadas en la suprarrenal. Obsérvese que la enzima 3β-ol-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3-HSD) cataliza las reacciones para la conversión de los delta 5 a los delta 4.

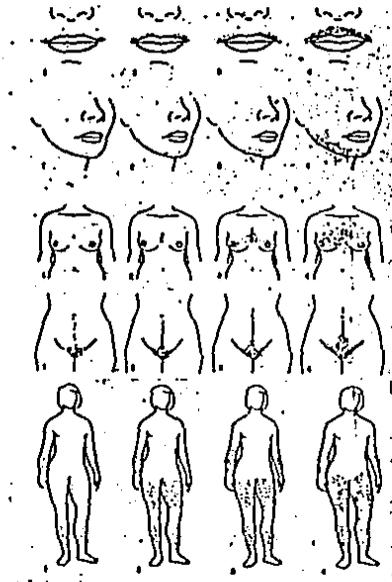


Figura 2. Esquema para la evaluación clínica del hirsutismo (modificado de Lorenzo EM [28]). Se considera como hirsutismo mínimo de 1 a 5 puntos, leve de 6 a 10, moderado de 11 a 15 y severo de 16 a 20 puntos.

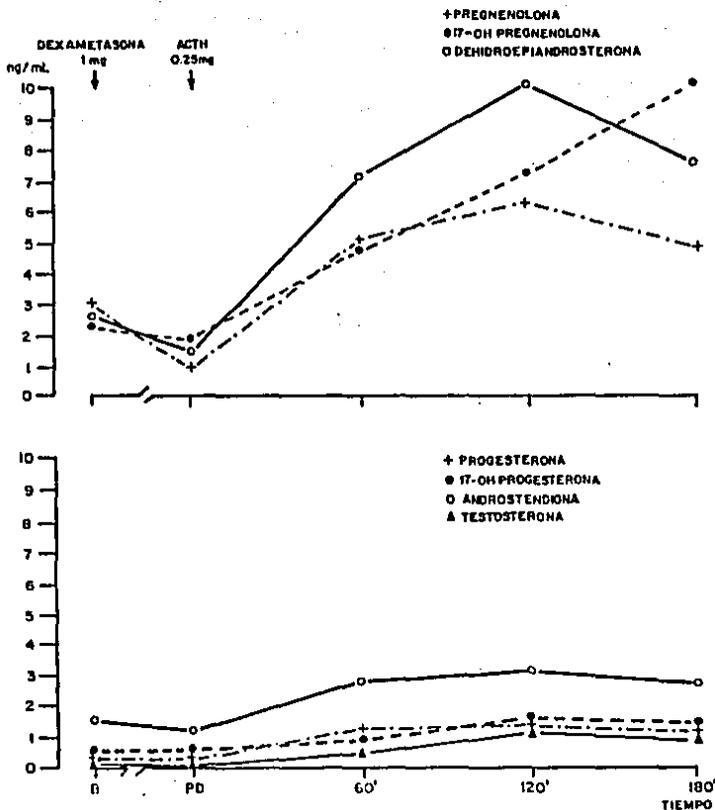


Figura 3. Producción normal de los delta 5 (arriba) y los delta 4 (abajo) en respuesta al estímulo con ACTH iv, previa inhibición con dexametasona (caso testigo). Obsérvese que los delta 5 responden en forma más importante que los delta 4.

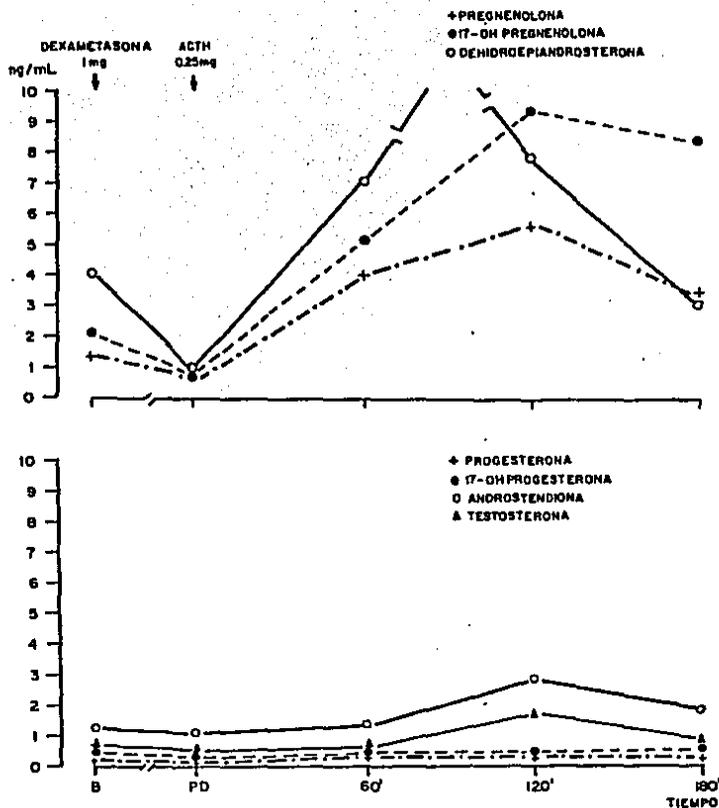


Figura 4. Respuesta de los esteroides suprarrenales al estímulo con ACTH iv en una paciente con hirsutismo (caso Nº 1). No se aprecia respuesta de la progesterona y de la 17-hidroxiprogesterona en presencia de un incremento importante de la pregnenolona y de la 17-hidroxipregnenolona. Además, la respuesta de la androstendiona fue ligera en comparación al exagerado incremento de la dehidroepiandrosterona, lo cual sugiere un bloqueo parcial en los tres pasos en que interviene la enzima 3 β -ol-hidroxi-esteroide deshidrogenasa.

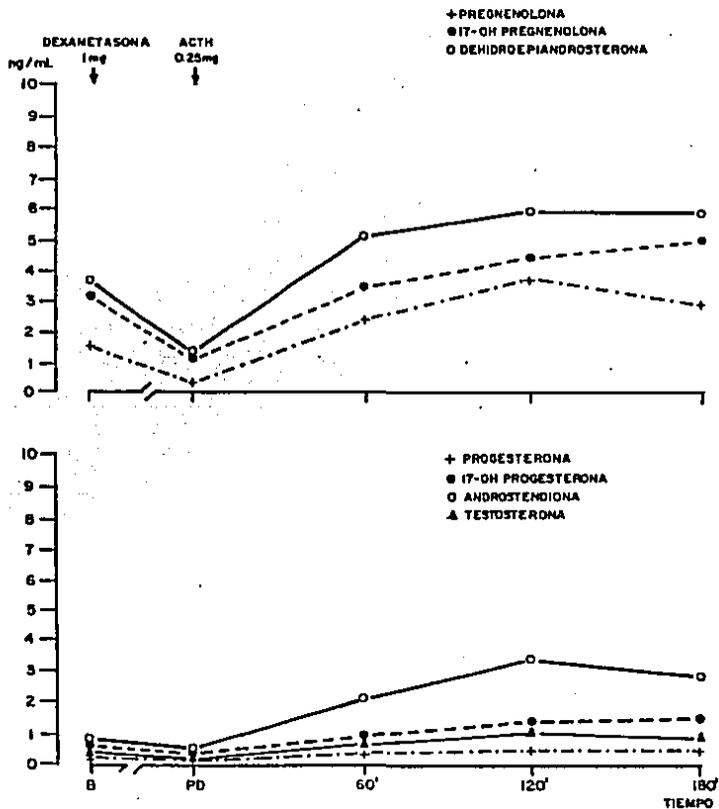


Figura 5. Respuesta de los esteroides suprarrenales al estímulo con ACTH iv en una paciente con hirsutismo (caso Nº 4). No se observa respuesta de la progesterona en presencia de un incremento normal de la pregnenolona, lo cual sugiere un bloqueo de la enzima 3 β - α 1-hidroxi-esteroide deshidrogenasa en este paso. Las respuestas de los otros delta 5 y delta 4 están dentro de límites normales.

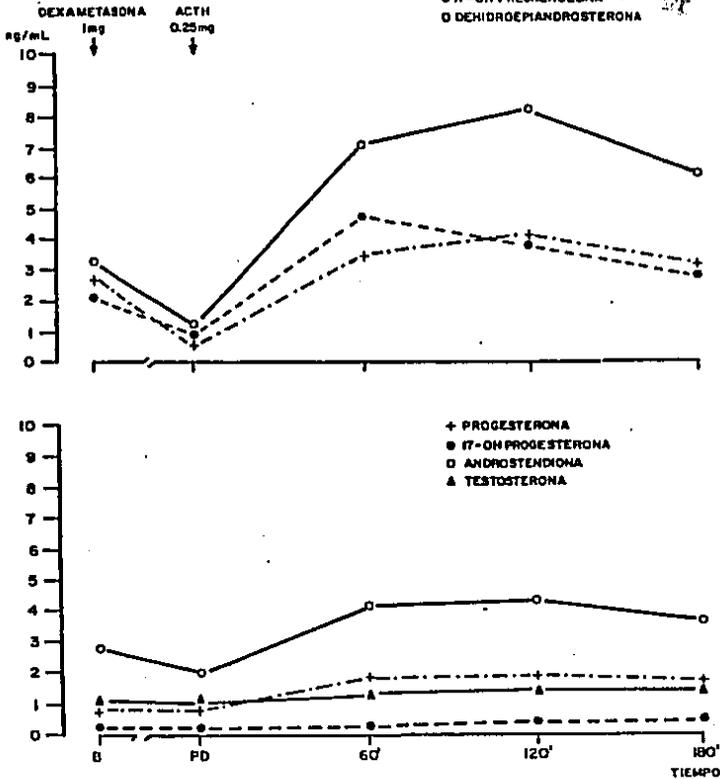


Figura 6. Respuesta de los esteroides suprarrenales al estímulo con ACTH iv en una paciente con hirsutismo (caso Nº 6). Se observa que no hay respuesta en la 17-hidroxi-progesterona en presencia de un incremento normal de la 17-hidroxipregnenolona, lo cual sugiere un bloqueo de la 3 β -ol-hidroxiesteroide deshidrogenasa en este paso. Las respuestas de los otros delta 5 y delta 4 son normales.