



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

**CARACTERÍSTICAS DE LA FUNCIÓN HIPOFISARIA EN VARONES  
ADULTOS CON DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

PRESENTA: DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

TUTORES: DRA. MARÍA DEL CARMEN CRAVIOTO GALINDO  
DR. FERNANDO LARREA GALLO

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CRAVIOTO GALINDO**  
**Profesora adjunta del curso**  
**Tutora de tesis**

**DR. FERNANDO LARREA GALLO**  
**Profesor titular del curso**  
**Tutor de tesis**

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por aceptarme en las filas de sus residentes y contagiarme de la mística de esta gran Institución.

A mi esposo Israel Olvera por apoyarme en este proyecto y brindarme toda su comprensión.

A mi hijo Luis Esteban, que es la alegría de mi vida y mi mayor realización.

A mis suegros, Dr. Esteban Olvera y Sra. Marina Álvarez porque gracias a ellos finalicé este reto.

Al Dr. Fernando Larrea por la oportunidad de estar en este curso, por toda su enseñanza, por contagiarme su espíritu de investigador y ser un ejemplo a seguir.

A la Dra. Ma. del Carmen Cravioto por su tiempo invertido en mi formación y apoyo en la realización de este trabajo de investigación.

A los Dres. Alberto Vielma y Martha Durand por toda la enseñanza y amistad que me brindaron.



## ÍNDICE

---

<b>Resumen</b> -----	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b> -----	<b>5</b>
<b>Objetivos</b> -----	<b>7</b>
<b>Sujetos y métodos</b> -----	<b>8</b>
<b>Resultados</b> -----	<b>10</b>
<b>Discusión</b> -----	<b>15</b>
<b>Bibliografía</b> -----	<b>17</b>

### **CARACTERÍSTICAS DE LA FUNCIÓN HIPOFISARIA EN VARONES ADULTOS CON DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA.**

**INTRODUCCIÓN:** Diversos datos experimentales y clínicos sugieren que los corticosteroides ejercen retroalimentación negativa en la concentraciones de la prolactina (PRL). Dicho efecto nunca ha sido explorado en casos de deficiencia de 21-hidroxilasa, pese a las implicaciones teóricas y terapéuticas que tendría.

**OBJETIVOS:** Investigar la existencia de hiperprolactinemia en varones adultos con deficiencia de 21-hidroxilasa, variedad clásica.

**MÉTODOS:** Serie de casos. Se estudiaron cuatro varones adultos con diagnóstico clínico, hormonal y genético de deficiencia de 21-hidroxilasa y cuatro varones sanos. Se cuantificó la PRL en muestras obtenidas cada 20 minutos durante 4 horas, en condiciones basales, y cada 30 minutos después de la administración oral de 10mg de metoclopramida (MCP) (Carnotprim, Laboratorio Carnot, México). La cuantificación de PRL se realizó con inmunoanálisis enzimático (Prolactin ELISA, Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA). Se realizó análisis estadístico descriptivo.

**RESULTADOS:** En el grupo control la PRL basal (media $\pm$ DE) fue de  $13 \pm 3.5$  ng/mL con área bajo la curva (ABC) de  $2,450 \pm 846.65$ ; la concentración máxima de PRL pos-estimulación fue de  $123 \pm 40$  ng/mL, ABC de  $8,825 \pm 3,446$  ( $\Delta$  6,375). El promedio $\pm$ DE de las 26 muestras basales de 2 pacientes bajo tratamiento con Dexametasona 0.5g/día fue de  $25 \pm 6$  ng/mL, y sus ABC de 3,174 y 8,789. En respuesta a la estimulación, la concentración máxima de PRL y ABC fueron 186 ng/mL y 21,073, respectivamente en un caso, y 1,185 ng/mL, ABC de 66,472 en el otro. El promedio $\pm$ DE de 26 muestras basales de 2 pacientes sin tratamiento fue de  $270 \pm 36$  ng/mL y sus ABC de 28,599 y 101,068. En respuesta a la estimulación, las concentraciones máximas fueron de 581 ng/mL y 882 ng/mL, con ABC de 45,651 y de 58,113.

**CONCLUSIONES:** La hiperprolactinemia es una alteración presente en la deficiencia 21-hidroxilasa, posiblemente originada por la deficiencia parcial de corticosteroides. En su génesis podrían participar la pérdida del efecto inhibitorio que el cortisol ejerce en la transcripción del gen de la PRL, el aumento de angiotensina II central derivado de la deficiencia de aldosterona, así como un aumento en la actividad de estrógenos y opioides endógenos.

## ANTECEDENTES

---

La hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a la deficiencia de 21-hidroxilasa se origina por alteraciones genéticas a nivel del gen que codifica para el citocromo P450C21 (CYP21). Dichas alteraciones (deleciones, mutaciones o inserciones) se traducen en disminución de la actividad enzimática de la 21-hidroxilasa.<sup>(1-5)</sup> Las diversas formas clínicas de la enfermedad se relacionan con el grado de actividad enzimática remanente, que es variable.

Así, se estima que en la forma clásica perdedora de sal la actividad enzimática es 0%, en la clásica virilizante simple es de 1-2% y en la no clásica varía entre 20 y 50%.<sup>(1,3,6)</sup> La principal expresión hormonal de este defecto está constituida por la disminución de la síntesis del cortisol, y en algunos pacientes también de aldosterona. Se conoce ampliamente que el estado de hipocortisolismo conlleva a la hipersecreción de la corticotrofina (ACTH), de la hormona liberadora de ACTH (CRH), y de los esteroides precursores del cortisol, así como de los andrógenos suprarrenales.<sup>(1,3)</sup> Sin embargo, el conocimiento sobre la síntesis y/o secreción de otras hormonas hipotalámicas e hipofisarias en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa es muy limitado. Existe evidencia de que en otras condiciones que cursan únicamente con deficiencia de corticosteroides, como la insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune (Enfermedad de Addison) y la ausencia quirúrgica de suprarrenales (en el tratamiento de la enfermedad de Cushing), las concentraciones de prolactina (PRL) y de tirotrófina (TSH) se incrementan, revirtiendo rápidamente con la administración de glucocorticoides.<sup>(7-9)</sup> Por otra parte, se ha observado disminución de la PRL en estados de hipercortisolismo como el estrés prolongado<sup>(10,11)</sup> y en condiciones experimentales en las cuales se ha inducido el incremento de cortisol mediante la administración de ACTH a hombres<sup>(12)</sup> y mujeres sanos.

En informes aislados se ha descrito la presencia de prolactinomas en pacientes con Addison<sup>(13,14)</sup> y otros autores han detectado microadenomas hipofisarios en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa, aunque sin precisar sus características funcionales.<sup>(16)</sup> Estos datos sugieren que los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa no tratada también pudieran presentar alteraciones de la secreción de PRL y TSH, secundarias a la deficiencia crónica de los corticosteroides. En la literatura no existe información respecto, a la PRL pero en la práctica asistencial hemos observado hiperprolactinemia de grado variable en algunos varones con deficiencia de 21-hidroxilasa.<sup>(15)</sup> En relación a TSH se ha observado que en niños prepuberales con deficiencia no clásica de 21-hidroxilasa, la media y la secreción integrada de TSH en 24 horas no varía en comparación con el grupo control; sin embargo durante algunos intervalos de tiempo durante el día las concentraciones en suero de TSH fueron significativamente menores que en los controles.<sup>(16)</sup>

**Definición del problema:** Se desconoce si además de las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, la deficiencia de 21-hidroxilasa origina anomalías en la síntesis y/o secreción de otras hormonas, en particular prolactina y TSH, y en caso positivo, cuáles serían sus implicaciones clínicas y terapéuticas.

**Justificación:** El conocimiento de las características de la función hipofisaria en casos de deficiencia de 21-hidroxilasa permitirá una mayor comprensión de la fisiopatología y las manifestaciones clínicas del padecimiento.

En la actualidad existe consenso en administrar tratamiento crónico con glucocorticoides a los varones adultos con la variedad clásica perdedora de sal de la enfermedad, y/o presencia de restos suprarrenales en el testículo, no obstante el riesgo de producir síndrome de Cushing iatrogénico (obesidad, estatura corta, osteoporosis, intolerancia a carbohidratos y dislipidemia). Sin embargo, se piensa que en los casos de varones adultos con la forma clásica no perdedora de sal de la enfermedad, o con la variedad no clásica, sería más recomendable suspender el tratamiento debido a que el riesgo de producir síndrome de Cushing estaría injustificado. La existencia de otras alteraciones endocrinológicas con implicaciones clínicas podría modificar sustantivamente la conducta terapéutica en los pacientes que no tienen pérdida de sal. De ahí la importancia de investigar en forma extensa la función hipofisaria.

**Hipótesis:** La deficiencia de 21-hidroxilasa cursa con hipersecreción de PRL y TSH, originada por la deficiencia crónica de cortisol y en menor grado de aldosterona.

## OBJETIVOS

---

El objetivo final de este estudio fue conocer las características de la función hipofisaria en términos de secreción de prolactina y TSH, en varones adultos con deficiencia de 21-hidroxilasa. Los objetivos específicos que se plantearon fueron los siguientes:

1. Conocer las características del patrón de secreción de PRL y TSH en hombres afectados de deficiencia de 21-hidroxilasa.
2. Determinar el efecto de la administración de glucocorticoides sobre el patrón basal de secreción de la PRL y TSH en estos varones.
3. Investigar las características del tono dopaminérgico hipofisario en mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa.
4. Determinar el efecto que la administración de glucocorticoides tiene sobre el tono dopaminérgico basal.
5. Investigar la sensibilidad hipofisaria a la estimulación de la hormona liberadora de tirotrófina, en términos de TSH y PRL.
6. Determinar el efecto que la administración de glucocorticoides tiene sobre la sensibilidad hipofisaria a TRH.

## SUJETOS Y MÉTODOS

---

### SUJETOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), habiéndose realizado entre Febrero de 2005 y Septiembre de 2006.

**Pacientes:** Se incluyeron varones adultos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa, con o sin pérdida de sal, atendidos en el Departamento de Biología de la Reproducción del INCMNSZ, que contaran con el diagnóstico genético de la deficiencia, y que después de haber sido informados acerca de los objetivos y procedimientos del estudio otorgaron su consentimiento por escrito.

**Grupo Control:** Se integró con varones sanos, voluntarios, pareados por edad  $\pm$  2 años con los pacientes, que voluntariamente aceptaron participar, otorgando asimismo su consentimiento por escrito.

Se excluyeron del estudio aquellos individuos que presentaran los siguientes datos: diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, anemia, insuficiencia renal (creatinina sérica  $>1.5$  mg/dL) o hepática. También se excluyeron quienes refirieron administración de medicamentos que alteran las concentraciones en suero de la PRL, tales como metoclopramida, veraliprida, domperidona, cisaprida, inhibidores de la recapturación de serotonina, fenotiazinas, haloperidol, inhibidores de la monoaminoxidasa, reserpina, alfa metil-dopa, verapamilo y cocaína.

### PROTOCOLO

Los estudios se realizaron en la Unidad Metabólica del Instituto, habiéndose iniciado a las 8.00AM, después de 12 horas de ayuno. En cada ocasión, para la obtención de muestras sanguíneas se colocó un catéter en una vena periférica que se mantuvo permeable con solución salina al 0.9%. En la primera sesión de estudio las muestras sanguíneas se obtuvieron cada 20 minutos durante 4 horas continuas, al cabo de las cuales se administró por vía oral una dosis única de 10 mg de metoclopramida (MCP) (Carnotprim, Laboratorio Carnot, México), continuándose el muestreo por 2 horas más a intervalos de 30 minutos. En cada tiempo de muestreo, los primeros 0.3 mL de sangre fueron desechados para evitar un error de dilución. Después de centrifugar las muestras 5 minutos, a 3000 rpm, los sueros obtenidos se almacenaron a  $-35^{\circ}\text{C}$  en un congelador hasta el día de su procesamiento. En cada una de las muestras obtenidas en condiciones basales y después de la administración de MCP se cuantificaron PRL y TSH por duplicado. Además, en las muestras basales se cuantificaron en una sola ocasión las siguientes hormonas: ACTH, cortisol,  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona ( $17\text{OH-P4}$ ), progesterona (P4), androstendiona ( $\Delta 4\text{-A}$ ), dehidroepiandrosterona (DHEA), testosterona, estradiol, T3, T4, aldosterona y actividad plasmática de renina. Para el estudio de estas dos últimas hormonas se restringió el uso de algunos medicamentos como los inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina,  $\beta$ - bloqueadores e inhibidores competitivos de la aldosterona, y además se verificó que el paciente se encontrara en normokalemia.

## ANÁLISIS HORMONALES

Las cuantificaciones de ACTH, Cortisol,  $17\alpha$ -OHP4, P4, DHEA,  $\Delta 4A$ , T, E2, LH, FSH, TSH y PRL se realizaron en el laboratorio del Departamento de Biología de la Reproducción, utilizando estuches comerciales: análisis enzimático para la PRL (Prolactin ELISA DSL-10-4500, Diagnostic Systems Laboratorios, Inc. Webster, Texas, USA), Cortisol (Immulite, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA, USA), LH (Immunometrics (UK) Ltd, 280 Munster Road, London SW6 6BQ), FSH (WHO immunoassay, London W6 0XG); radioinmunoanálisis con  $I^{125}$ , de fase sólida para DHEA,  $17\alpha$ -OHP4, P4, E2 y T (Coat-A-Count, Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA, USA); análisis inmunoradiométrico para TSH ((Coat-A-Count TSH IRMA, Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, El resto de cuantificaciones, (hormonas tiroideas, ACTH, aldosterona y actividad plasmática de renina) se realizaron en los laboratorios de rutina del Instituto utilizando técnicas previamente establecidas.

Los coeficientes de variación intra-análisis e inter-análisis fueron de 7.9% y 10.4% para PRL y 2.3% y 5.5% para TSH respectivamente.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables. La comparación entre grupos para las variables cuantitativas se realizó con U de Mann Whitney. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando  $p < 0.05$ . Se utilizó el programa estadístico SPSS 13.0

## RESULTADOS

Hasta el momento se han estudiado cinco pacientes y cinco controles sanos. Las principales características clínicas de los afectados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de cinco varones con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa.

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Mutación del CYP21	I172N +,- R356W +,-	I172N +,- I2(A-G) +,-	Q141H +,-	I2(A-G) +,+	I2(A-G) +,- R356W +,-
Edad, años	30	51	29	24	28
Edad de inicio de síntomas, años	5	NA	2	5	28
Edad al diagnóstico, años	5	49	2	5	28
Pubertad precoz	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Talla, m	1.71	1.43	1.56	1.55	1.51
Peso, kg	72	61	65	49	49
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24.6	29.8	26.7	20.3	22.2
Tensión arterial, mm Hg	120/70	110/60	150/80	120/70	110/70
Genitales externos	Hipospadias	Hipotrofia testicular	Tumor testicular bilateral	Tumor testicular bilateral	Hipotrofia testicular
Volumen testicular D/I, cc	22/25	12/12	>25/>25	>25/>25	11/15
Tratamiento Dexametasona 0.75 mg/día	No	No	Sí	Sí	Sí

NA= no aplica

En los pacientes 1, 3 y 4 el diagnóstico se estableció en la infancia por presentar pubertad precoz, mientras que en los pacientes 2 y 5 fue hasta la vida adulta a través del estudio familiar de hermanos afectados. Con excepción del paciente 1, el grupo se caracteriza por presentar talla baja y alteraciones en la anatomía testicular. Al momento del estudio sólo los pacientes 1 y 2 se encontraban sin tratamiento, ya que los demás recibían corticosteroides por presentar tumores testiculares de restos suprarrenales y/o datos de desequilibrio electrolítico.

En la tabla 2 se resumen las características hormonales y bioquímicas de los pacientes y controles evaluados hasta el momento. Es de notar que los pacientes sin

tratamiento tienen concentraciones séricas de  $17\alpha$ -OH-progesterona diagnósticas y compatibles con la falta de supresión terapéutica, como se corrobora con la ACTH del paciente número 1. Uno de los pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides presenta un patrón semejante al de los pacientes sin tratamiento, lo que podría deberse a una supresión farmacológica subóptima o por falta de adherencia al tratamiento.

Todos a excepción del paciente 5 tienen concentraciones de cortisol en suero normales comparadas con el grupo control. En lo que respecta a los demás esteroides de la serie delta-4 evaluados es notoria la elevación de  $17\alpha$ -OHP, P4 y  $\Delta^4$ -A en los pacientes insuficientemente o no tratados, sin correlación evidente con las concentraciones de DHEA. De hecho este esteroide delta-5 únicamente se encontró elevado en uno de los dos pacientes sin tratamiento (No.2).

Llama la atención que independientemente del grado de supresión suprarrenal todos los pacientes presentaron concentraciones de T dentro de rango normal para su edad, e incluso por arriba del rango de normalidad en el caso No. 4. En términos generales las concentraciones de T guardan una relación directa con las del estradiol, seguramente debido a que una proporción importante de éste proviene de aromatización periférica de los andrógenos.

Con respecto a las gonadotrofinas se observan resultados variables, desde hipogonadotropismo en los pacientes 2 y 4, a franco hipergonadotropismo en el paciente 3, en presencia de concentraciones de T normales. Los casos hipogonadotrópicos podrían explicarse en función de una actividad supresora a nivel hipotálamo-hipofisaria ejercida por las altas concentraciones de los esteroides producto del bloqueo, principalmente la testosterona. En este supuesto la T circulante no sería de origen testicular. En el caso de hipergonadotropismo del paciente 3 podría existir daño testicular primario originado por las tumoraciones de restos suprarrenales, y al igual que en los hipogonadotrópicos la T sería de origen extra-testicular. Con respecto a la función tiroidea se encontraron concentraciones de tiroxina dentro de la normalidad, sin embargo las concentraciones de TSH correspondieron a los límites inferiores del rango normal.

Finalmente, el hallazgo más trascendente está constituido por la existencia de hiperprolactinemia de gran magnitud en los dos pacientes no tratados, y en menor grado en el insuficientemente tratado y uno de los bien controlados. Sólo en paciente No. 3 la PRL estuvo dentro del rango de los controles.

**Tabla 2. Características hormonales y bioquímicas de cinco varones con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa, y sus controles.**

Analito	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Control N = 5 media±DE
ACTH, pg/mL	240	NR	40	67	10	35±8
Cortisol, ng/mL	75	83	89	66	11	66±31
17 $\alpha$ -OHP, ng/mL	>250	>250	2.0	>250	2.2	1.7±0.4
P4, ng/mL	11.6	39.2	0.8	>40.0	1.2	0.8±0.7
DHEA, ng/mL	3.5	20.1	0.6	4.9	0.9	5.3±2.6
$\Delta^4$ -A, ng/mL	8.4	12.7	0.5	30.3	0.4	0.5±0.6
Testosterona, ng/mL	7.3	5.0	6.1	16.0	3.9	5.6±2.5
Estradiol pg/mL	54	26	33	119	22	21±3
LH, mUI/mL	0.6	<0.5	25.1	0.1	10.9	3.2 ±1.34
FSH, mUI/mL	5.7	<0.8	62.5	0.9	13.7	3.6 ±1.3
Tiroxina, mmol/L	111	110	70	NR	100	100±21
TSH,* UI/mL	1.04±0.8	1.40±0.2	0.40±0.1	1.50±1.3	0.90±0.1	1.60±0.9
Prolactina,* ng/mL	119±7.0	420±17	13±1.6	36±3.3	41±3.1	9.1±4.0
Sodio, mmol/L	137.5	141.8	140.8	141.0	134.8	140±1.2
Potasio, mmol/L	4.0	3.9	3.8	3.5	4.1	3.8 ±0.3

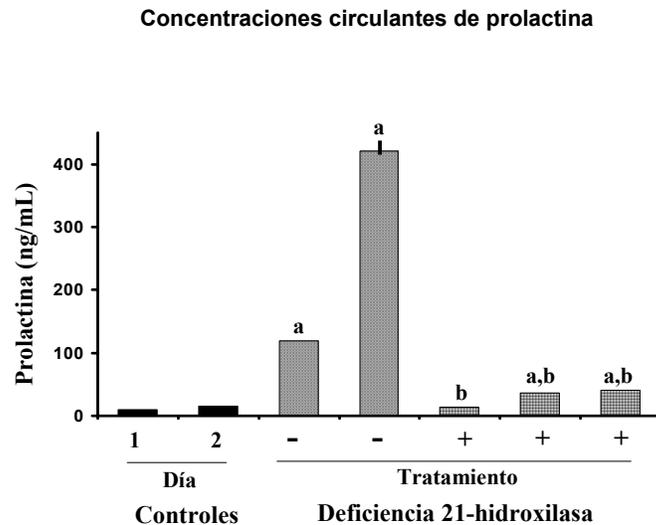
Abreviaturas: ACTH= hormona adrenocorticotrópica, 17 $\alpha$ -OHP= 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, P4= progesterona, DHEA= Dehidroepiandrosterona,  $\Delta^4$ -A= Androstendiona, TSH= Tirotrófina, LH= hormona luteinizante, FSH= hormona estimulante del foliculo. NR= no realizado.

\*= media de 13 muestras basales ± DE

## CONCENTRACIONES BASALES DE PROLACTINA

En la siguiente figura se muestra el promedio ( $\pm$  DE) de las concentraciones de PRL en las muestras obtenidas a lo largo de las 4 horas de estudio basal, N = 65 para los controles en cada día de evaluación, y N = 13 en cada paciente. Como puede observarse, en los dos pacientes no tratados la PRL fue significativamente mayor que

en el grupo control, alcanzando valores dentro del rango tumoral:  $120 \pm 7$  y  $420 \pm 18$  vs.  $10.3 \pm 4.1$  ng/mL, ( $P < 0.001$ ).



a:  $P < 0.001$  vs controles

b:  $P < 0.001$  vs sin tratamiento

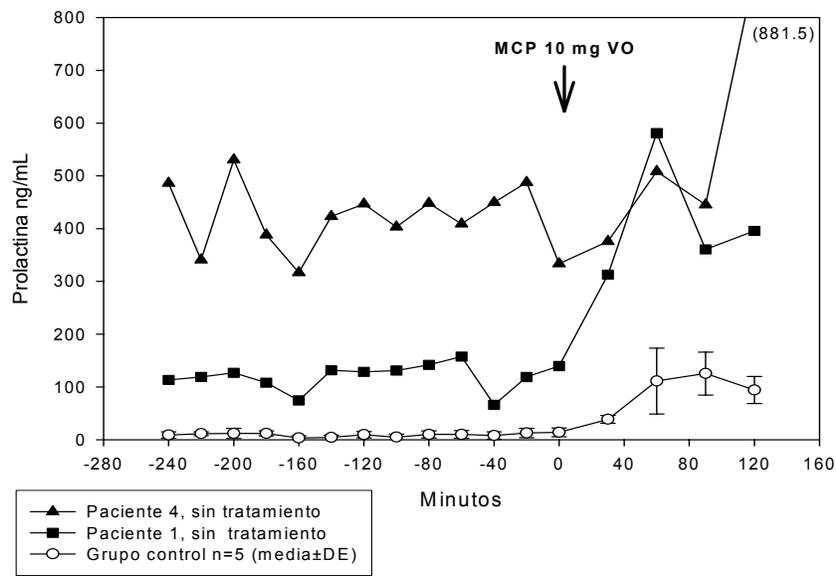
n= 13 - 65 muestras sanguíneas

En los tres pacientes que recibían dexametasona también se observó elevación de la PRL pero de menor magnitud que en los pacientes no tratados:  $13 \pm 1.5$ ,  $36 \pm 3.3$  y  $41 \pm 3$  vs.  $10.3 \pm 4.1$  ng/mL ( $P < 0.001$ ). La secreción integrada de PRL ng/4 hs., se analizó mediante el área bajo la curva (ABC), distribuyendo a los pacientes en dos grupos, uno sin y otro con tratamiento. Los resultados obtenidos fueron:  $2147 \pm 967$  en el grupo control,  $65833 \pm 51243$  en el grupo sin tratamiento y  $7230 \pm 3543$  en el grupo con tratamiento.

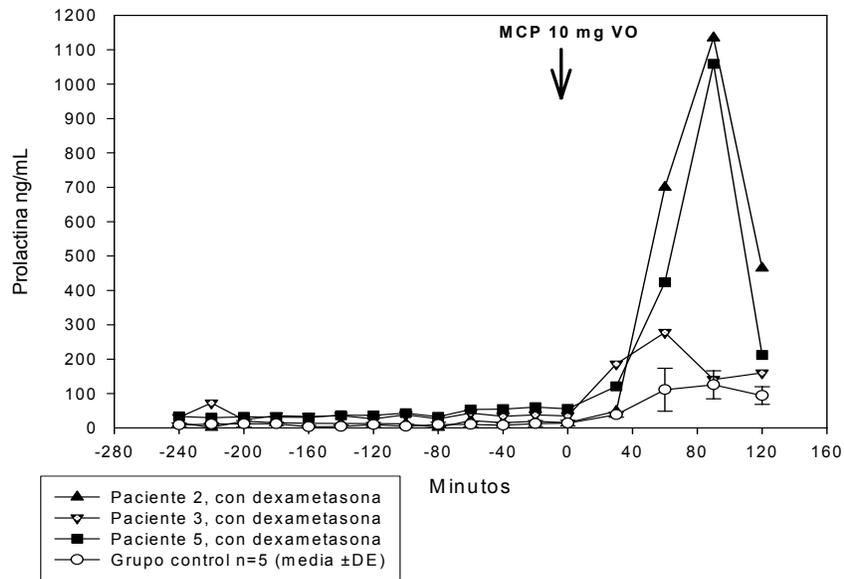
### PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON METOCLOPRAMIDA

En la siguiente figura puede observarse que tanto los pacientes con tratamiento (Panel A), como los no tratados (Panel B) presentaron una respuesta significativamente mayor de PRL que los controles, compatible con incremento del tono dopaminérgico central. La valoración de la respuesta a MCP del paciente 4 fue incompleta puesto que se extendió más allá del periodo de muestreo.

A.



B.



Con los resultados obtenidos en la evaluación de los pacientes afectados con deficiencia de 21-hidroxilasa podemos corroborar la hipótesis establecida del probable estado hiperprolactinéxico que estos pudieran presentar ya que se demostró que estos cursan con hiperprolactinemia de grado variable, probablemente secundaria a la cronicidad del padecimiento y a la presencia o no de de tratamiento supresor de la función suprarrenal.

Como podemos observar dos de los pacientes no tratados cursan con concentraciones en suero de prolactina en rangos tumorales. En uno de ellos el diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa se realizó a partir del estudio de hermanos afectados y nunca había tenido tratamiento con glucocorticoides, el segundo paciente con hiperprolactinemia tenía un año sin tratamiento en el momento de la evaluación hormonal y había recibido tratamiento supresor los 24 años previos a su estudio.

En cuanto a los mecanismos que pudieran sustentar la existencia de una relación inversa entre las concentraciones de cortisol por un lado y las de PRL y TSH por el otro, se ha postulado que el cortisol ejerce un efecto supresor de la transcripción del gen de PRL.<sup>(8,18)</sup> En el caso de la deficiencia de 21-hidroxilasa otras hormonas como la angiotensina II, los estrógenos y las endorfinas podrían contribuir a la elevación de la PRL. La angiotensina II es capaz de estimular la secreción de prolactina según ha sido demostrado en estudios *in vitro*,<sup>(19,20)</sup> posiblemente a través de una acción autocrina mediada por receptores ATII específicos<sup>(21-24)</sup>, ya que, renina, angiotensinógeno y enzima convertidora de angiotensina están presentes en el lactotrofo de hipófisis normales. La angiotensina II, incrementada en casos de déficit de aldosterona, induce la liberación de PRL a través de un mecanismo dependiente de calcio.<sup>(25-27)</sup> En primates no humanos la inyección intracerebro-ventricular de angiotensina II incrementa los niveles de PRL plasmática en una forma dosis dependiente.<sup>(24)</sup> Los estrógenos, originados por la aromatización periférica de los andrógenos suprarrenales y gonadales son importantes estimuladores fisiológicos de la liberación de PRL. Estudios *in vitro*, demuestran que el estradiol produce hiperplasia e hipertrofia del lactotrofo y aumenta la biosíntesis de PRL a través de un efecto estimulatorio.<sup>(19,20,29)</sup> Otro probable mecanismo es que pueden además alterar el tono dopaminérgico e incrementar la respuesta a otros neuromoduladores.<sup>(18,19,27)</sup>

En cuanto a la regulación de la TSH existen datos que indican que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal tiene una influencia negativa en la secreción endógena de la TSH y que cambios moderados en la biosíntesis de cortisol (como es el caso de la deficiencia de 21-hidroxilasa) se asocian con discretas alteraciones de la TSH.<sup>(16)</sup> Es sabido que en estados de hipercortisolismo como el Síndrome de Cushing disminuye la amplitud de los pulsos de secreción de TSH y la media de TSH en 24 horas.<sup>(16,19)</sup> Los posibles mecanismos de cómo se interrelacionan los ejes corticotrofo y tirotrofo aún no están bien dilucidados, sin embargo tanto en modelos animales (ratas), como en seres humanos, la administración de glucocorticoides inhibe la función tiroidea y cuando se infunde corticosterona en la adenohipófisis de ratas se suprime significativamente la respuesta hipofisaria de la TSH a la

estimulación de la hormona liberadora de la TSH (TRH). De forma contraria la adrenalectomía en ratas resulta en un incremento en el RNA mensajero de la pro-TRH en las neuronas del núcleo paraventricular, mientras que la infusión de corticosterona y dexametasona en ratas intactas resulta en una reducción del RNA mensajero de la prepro-TRH.<sup>(16)</sup>

Se ha propuesto además que los cambios inducidos por el cortisol sobre la secreción de TSH pudieran ser mediados por alteraciones recíprocas en la liberación hipotalámica de CRH y  $\beta$ -endorfinas.<sup>(31)</sup> Algunos autores comentan que las alteraciones de la TSH pueden ser debidas a los opioides endógenos (claramente implicados en el control de la secreción de gonadotropinas, ACTH y AVP), sin embargo este efecto sobre la PRL y TSH es ampliamente controvertido.<sup>(10,16,30)</sup> Estudios en modelos animales reportan que los opioides tienen una influencia inhibitoria sobre la secreción de TSH aparentemente mediada por una disminución de la liberación de TRH en el hipotálamo.

La administración aguda de péptidos opioides puede ser inocua, inhibir o incrementar la liberación de TSH basal o estimulada por TRH. Algunos datos experimentales han sugerido que los opioides endógenos pueden influenciar la liberación de TSH hipofisaria por vía de una interacción con receptores opioides sobre las terminaciones nerviosas dopaminérgicas que disminuyen la liberación de dopamina en la eminencia media.<sup>(8,30)</sup> Se puede inferir que la modesta estimulación de la secreción de TSH durante el estrés agudo quizá sea inducida por opioides endógenos secretados en respuesta a liberación de CRH y así se observa que el estado de baja actividad del eje tirotrópico que ocurre durante el estrés prolongado es causado por una inhibición de la liberación de TSH y TRH mediada por cortisol.<sup>(8)</sup> Sin embargo estudios *in vivo* que comparan la variabilidad de la TSH en niños con hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío comparados con controles sanos no han demostrado diferencias cuantitativas en los parámetros de secreción de TSH en 24 horas, sin embargo durante algunos periodos matutinos, las concentraciones de TSH son menores que las de los niños sanos.<sup>(16)</sup> Estos datos son similares a los que obtuvimos en el muestreo de 4 horas que realizamos en nuestros pacientes, donde la media de 13 muestras basales fue la mitad de la de los controles, encontrando diferencia estadísticamente significativa.

Es bien conocido que pacientes con esta enfermedad frecuentemente tienen alteraciones de la función gonadal y es pobre la predicción de la fertilidad para la vida adulta. Las concentraciones elevadas de andrógenos pueden suprimir al eje hipotálamo-gónadas dando como resultado testículos pequeños y disminución de la espermatogénesis. Con respecto a las hormonas luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH), se ha reportado desde normo, hipo e hipergonadotropismo en los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa. Además durante la supresión adrenal hormonal óptima, cuando se realiza la prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se observa una elevación significativa tanto de LH y FSH, dependiendo si existen o no restos de tejido suprarrenal, lo que indica una pérdida de la función de las células de Leydig para secretar testosterona.<sup>(31,32)</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-88.
2. Tusie-Luna MT, Ramirez-Jimenez S, Ordoñez-Sánchez ML, Cabello-Villegas J, Teran-García M, Altamirano-Bustamante N, et al. Low frequency of deletion alleles in patients with steroid 21-hydroxylase deficiency in a Mexican population. *Hum Genet* 1996;98:376-9.
3. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
4. Tusie-Luna MT, White PC. Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase) and CYP21P involve different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10796-800.
5. López-Gutiérrez AU, Riba L, Ordoñez-Sánchez ML, Ramirez-Jimenez S, Cerrillo-Hinojosa M, Tusie-Luna MT. Uniparental disomy for chromosome 6 results in steroid 21-hydroxylase deficiency: evidence of different genetic mechanisms involved in the production of the disease. *J Med Genet* 1998;35: 1014-9.
6. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002;136:320-34.
7. Lever EG, McKerron CG. Auto-immune Addison's disease associated with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1984;21:451-7.
8. Hangaard J, Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, Hagen C. The effects of endogenous opioids and cortisol on thyrotropin and prolactin secretion in patients with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 1595-601.
9. Veldman RG, Frolich M, Pincus SM, Veldhuis JD, Roelfsema F. Growth hormone and prolactin are secreted more irregularly in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 2000; 52:625-32.
10. Refetoff S, Block MB, Ehrlich EN, Friesen HG. Chiari-Frommel syndrome in a patient with primary adrenocortical insufficiency. *N Engl J Med* 1972; 287:1326-8.
11. Akcay G, Aral F, Ozbey N, Azezli A, Orhan Y, Sencer E, et al. Pituitary macroadenoma in Addison's disease. *J Int Med Res* 1996;24:221-7.
12. Bratusch-Marrain P, Vierhapper H, Waldhausl W, Nowotny P. Acute suppressive effect of ACTH-induced cortisol secretion on serum prolactin levels in healthy man. *Acta Endocrinol* 1982; 99:352-6.

13. Allolio B, Winkelmann W, Hipp FX, Kaulen D, Mies R. Effects of a met-enkephalin analog on adrenocorticotropin (ACTH), growth hormone, and prolactin in patients with ACTH hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:1-7.
14. Van den Berghe G, Zegher F, Veldhuis J, Wouters P, Gouwy S, Stokman W, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clin Endocrinol* 1997; 47:599-612.
15. Funes K. Análisis molecular genético de pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa en población mexicana: correlación clínico-genética. Tesis para obtener el título de Especialista en Biología de la Reproducción UNAM/ INNCMSZ 2004.
16. Ghizzoni L, Mastorakos G, Street ME, Vottero A, Mazardo G, Vanelli M, et al. Spontaneous thyrotropin and cortisol secretion interactions in patients with nonclassical 21-hydroxylase deficiency and cortisol children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3677-83.
17. Speiser PW, Heier L, Serrat J, New MI, Nass R. Failure of steroid replacement to consistently normalize pituitary function in congenital adrenal hyperplasia: hormonal and MRI data. *Horm Res* 1995;44:241-6.
18. Schüle R, Muller M, Murakami-Otsuka H, Renkawitz R. Cooperativity of the glucocorticoid receptor and the CACCC-box binding factor. *Nature* 1988; 323:88-90.
19. Becker K, Bilezikian J, Bremen W, Hung W, Kahn R, Loriaux L, et al. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3th Ed. Edit Lippincott Williams & Wilkins. 2001.pp 145-70, 159-70.
20. Yen S, Jaffe R, Barbieri R. Reproductive Endocrinology. 4<sup>th</sup> Ed. Edit. W. B. Saunders, Company.1999. pp 30-80.
21. Anderson PW, Malarkey WB, Salk J, Kletsky OA, Hsueh WA. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on prolactin responses in normal and hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:518-2.
22. Denolle T, Rohmer V, Saint-André JP, Guyene TT, Galland F, Bigorgne JC, et al. Effect of the circulating renin-angiotensin system on prolactin release in human. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:288-92.
23. Díaz-Torga G, González IA, Achával-Zaia R, Libertun C, Becú-Villalobos D. Angiotensin II-induced Ca<sup>2+</sup> mobilization and prolactin release in normal and hyperplastic pituitary cells. *Am J Physiol* 1998;274:534-40.
24. Dufy-Barbe L, Rodriguez F, Arsaut J, Verrier D, Vincent J. Angiotensin II stimulates prolactin release in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1982;35: 242-7.
25. Eckart SM, Hirano T, Leedom TA, Takei Y, Grau G. Effects of angiotensin II and natriuretic peptides of the eel on prolactin and growth hormone release in tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Gen Comp Endocrinol* 2003;130: 333-9.

26. Malarkey WB, Zvara BJ, DeGroff VL. Angiotensin II promotes prolactin release from normal human anterior pituitary cell cultures in a calcium-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:713-7.
27. Myers LS, Steele MK. The brain renine-angiotensin system and prolactin secretion in the male rat. *Endocrinology* 1991; 129:1744-8.
28. Raymond V, Beaulieu M, Labrie F, Boissier J. Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science* 1978;200: 1173-8.
29. Maurer RA. Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. *J Biol Chem* 1982; 257:2133-9.
30. Vanvugt Da, Webb MY, Reid RL. Naloxone antagonism of corticotropin-releasing hormone stimulation of prolactin secretion in rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68: 1060-6.
31. Cabrera M, Vogiatzi M, New M. Long Term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3070-8.
32. Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fékété C. Follow-Up of 68 Children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2624-33.