

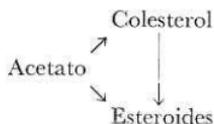
III. PERTURBACIONES DEL METABOLISMO ENDOCRINO

SINDROME ADRENOGENITAL

DR. ROBERTO LLAMAS

SE CONSIDERA al síndrome adrenogenital, por hiperplasia congénita de la corteza suprarrenal, como padecimiento de origen genético, porque su etiopatogenia se explica por la existencia de deficiencias enzimáticas, que hacen que dicha corteza sea incapaz de sintetizar hidrocortisona, el más importante esteroide del tipo de los glucocorticoides, que representa el punto final de un largo proceso de biosíntesis hormonal.

Para comprender las características bioquímicas y clínicas de esta anomalía, es necesario recordar este proceso en sus aspectos fundamentales: Zaffaroni, Hechter y Pincus,¹ han demostrado que cuando se perfunden suprarrenales de buey con hormona adrenocorticotrófica, se produce hidrocortisona y corticosterona a partir del colesterol y del acetato C¹⁴. Esta investigación demuestra, por lo tanto, que las materias primas para la biosíntesis de la hidrocortisona son el colesterol y el acetato. Los trabajos de Hechter y Col.² señalan que el acetato no requiere transformarse previamente en colesterol para llegar a hidrocortisona, es decir, que ambas sustancias intervienen en la esteroidogénesis en forma independiente. Por otra parte, el acetato es, a su vez, fuente importante de colesterol en el organismo.



Stone y Hechter,³ mediante perfusión de suprarrenales de buey con colesterol, progesterona y acetato C¹⁴, en presencia o en ausencia de corticotrofina, encuen-

tran que la hormona adrenocorticotrófica aumenta la incorporación de C^{14} en las hormonas corticales, solamente cuando el sustrato es el colesterol y carece de influencia sobre el acetato y sobre la progesterona. Esto quiere decir que la biosíntesis de esteroides es estimulada por la corticotrofina, y hace que el colesterol se transforme en progesterona, pero que el acetato experimenta igual transformación sin hormona adrenocorticotrófica, o sea que la corteza suprarrenal es capaz de sintetizar cantidades adicionales de hidrocortisona sin la intervención de la hipófisis.

Por otra parte, la hormona adrenocorticotrófica no estimula los pasos sucesivos en este proceso de biosíntesis, a partir de la progesterona.

El efecto fundamental de la hormona adrenocorticotrófica es la transformación del colesterol en $\Delta 5$ pregnenolona, al suprimir la cadena lateral hidrocarbonada que parte del C_{20} de aquél y permitir la aparición de un grupo cetónico en este mismo sitio. Es decir, un compuesto de 27 átomos de carbono, como el colesterol, se transforma en otro de 21 como la pregnenolona.

Colesterol ————— 20 beta OH Colesterol? —————
 ————— 20.22 dihidroxicolesterol ————— 5 Pregnenolona.

La transformación del radical oxhidrilo del carbono 3 de la pregnenolona en grupo cetona y el desplazamiento de la doble ligadura entre 5 y 6 a la posición 4-5 de la misma, hace que esta sustancia se transforme en progesterona. El paso posterior es la formación de 17-hidroxi-progesterona, es decir, la introducción de un grupo hidroxilo en el carbono 17. Lombardo y Col.⁴ han demostrado que las glándulas suprarrenales efectúan la alfa hidroxilación en 17. Un hallazgo importante señalado por Bongiovanni y Eberlein⁵ y por Bongiovanni y Clayton⁶ es el de que pacientes con síndrome adrenogenital eliminan frecuentemente cantidades elevadas de pregnantriol por la orina. Esta sustancia deriva de la 17-hidroxiprogestero, lo que quiere decir que en el padecimiento que nos ocupa se descubre, desde luego, un bloqueo metabólico consistente en la incapacidad del organismo para transformar la 17, hidroxiprogestero, la cual se acumula y se elimina en forma de pregnantriol. Normalmente la 17-hidroxiprogestero se transforma en el llamado compuesto S, mediante la introducción de un radical oxhidrilo en el carbono 21, el cual pasa de $-C_3$ a $CH^2 - OH$.

Esta modificación estructural es efectuada por la 21 hidroxilasa. Jailer⁷ señala que la incapacidad del organismo para transformar la 17-alfa hidroxiprogestero a compuesto S y después a hidrocortisona, es el defecto metabólico fundamental, que explica el aumento en la excreción de pregnantriol existente en el síndrome adrenogenital y que, además, ha sido observado experimentalmente cuando se administra 17-alfa-hidroxiprogestero a pacientes con esta enfermedad o a sujetos normales. Childs⁸ señala, además, que en los padres de pacientes

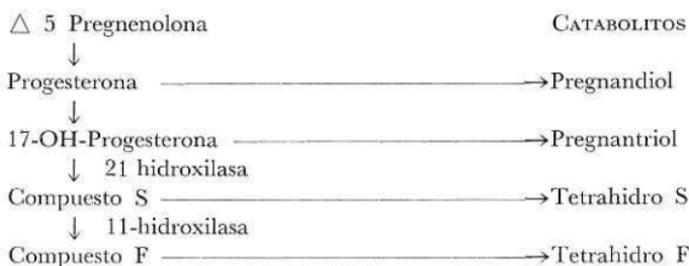
con síndrome adrenogenital, la administración de 60 a 80 U. de hormona adrenocorticotrófica, estimula la formación de cantidades mayores de pregnantriol que en personas con descendencia sana, esto puede considerarse como compatible con la determinación genética de la enfermedad. La hidroxilación en 21 por sobre el tejido cortirrenal *in vitro* ha sido descrita por Lombardo.⁴ A partir del compuesto S se forma la hidrocortisona o sea el compuesto F, mediante la introducción de un oxhidrilo en el carbono 11. En pacientes con síndrome adrenogenital se han encontrado cantidades elevadas de tetrahidro S en la orina. Este compuesto es el catabolito de la sustancia S y su aumento en la orina significa que el mencionado compuesto no puede transformarse en hidrocortisona y que se elimina por la orina en forma del tetrahidro. Además, las cantidades de compuesto S aumentan en la sangre. Eberlein y Bongiovanni^{9, 10} en efecto, señalan esta posible falla metabólica, sobre todo en el síndrome adrenogenital con hipertensión arterial, ya que la ausencia de esta hidroxilasa en 11 permite, según estos autores, la formación de cantidades elevadas de desoxicorticosterona. Touchstone y Col.¹¹ han encontrado, a su vez, aumentos del compuesto S y de su derivado catabólico, el tetrahidro S, en el síndrome adrenogenital, lo que apoya la ausencia o disminución de actividad de la 11 beta-hidroxilasa.

Los estudios de Bergstrand y Gemzell¹² demostraron que en 6 niños con hiperplasia suprarrenal congénita había aumento del pregnandiol urinario y que éste disminuía al tratarlos con cortisona. Este hallazgo parece señalar deficiencias de 17 hidroxilasa, o sea de incapacidad para transformar la progesterona, que se elimina como pregnandiol, a 17 hidroxiprogesterona que se elimina como pregnantriol o que sigue su vía metabólica normal transformándose en compuesto S.

Se advierte, por lo tanto, que en el síndrome adrenogenital existen anomalías enzimáticas caracterizadas por el déficit o por la ausencia de las hidroxilasas 21 y 11 y posiblemente también de la 17, cuya consecuencia final y más importante es la incapacidad del organismo para sintetizar hidrocortisona.

Según Masuda,¹³ en la hiperplasia suprarrenal se secretan cantidades altas de 21 desoxihidrocortisona, de 17-hidroxiprogesterona, de androstenediona y de 11 hidroxandrostenediona, es decir, se advierte falta de hidrocortisona y la presencia de 2 fracciones hormonales de naturaleza androgénica o virilizante como son la androstenediona y la 11 hidroxandrostenediona.

Eberlein y Bongiovanni¹⁴ encuentran, mediante técnicas de cromatografía en papel y en columna, que en la hiperplasia suprarrenal se elabora muy poco compuesto F o sea hidrocortisona y que esta anomalía bioquímica no es debida solamente a la falta de 11 beta hidroxilasa o solamente a la ausencia de 21 hidroxilasa, sino de ambas, y que pueden existir anomalías más complicadas de enzimas y de cofactores enzimáticos.



La falta de síntesis de hidrocortisona en este padecimiento fué señalado desde 1951 por Bartter, Albright y Col.¹⁵ lo que pudo ser comprobado por estos autores al demostrar que en la sangre de pacientes con síndrome adrenogenital, existe baja cantidad de hidroxicorticoides y además por el hecho de que no ascienden cuando se administra hormona adrenocorticotrófica.

El síndrome adrenogenital por hiperplasia congénita de las suprarrenales, aparece tanto en mujeres como en hombres. En el sexo femenino las anomalías características de esta enfermedad existen desde el nacimiento, o sea que se han establecido lentamente desde épocas tempranas del desarrollo intrauterino. Aparece, por lo tanto, un cuadro de pseudo-hermafroditismo, originado por el exceso de hormonas androgénicas de origen suprarrenal y que debe ser distinguido de los cuadros intersexuales provocados por alteraciones propiamente gonadales como el ovotestes por ejemplo. En la hiperplasia suprarrenal que se inicia durante la vida fetal, la hiperfunción cortical, presente desde antes del nacimiento, hace que la paciente tenga las características del pseudo-hermafroditismo ya mencionado y que consisten fundamentalmente en hipertrofia del clítoris a las veces muy notable, al grado de que este órgano puede aparecer como un falo hipertrófico. Existe crecimiento de los labios mayores y falta de desarrollo de los menores, persiste el seno urogenital que se comunica con la uretra y con la vagina.

El crecimiento corporal es habitualmente rápido y aparece vello pubiano y axilar en edades muy tempranas al propio tiempo que la voz adquiere timbre grave. A pesar de este crecimiento corporal acelerado durante los primeros años de la vida, el cierre prematuro de las epífisis, provocado por el exceso de hormonas androgénicas, hace que la estatura definitiva que estos pacientes alcanzan sea por lo común menor que la normal.

En el niño el padecimiento no se inicia durante la vida embrionaria. La diferenciación sexual, durante esta época, es aparentemente normal y en el momento del nacimiento no existen anomalías en la esfera genital. Pero pronto estas anomalías aparecen y se establece el cuadro conocido como *macrogenitosomia praecox*, que se caracteriza por rápido crecimiento corporal con edad ósea superior a la cronológica, aparición prematura de vello pubiano y axilar, voz grave

y crecimiento del pene. Este cuadro no representa precocidad sexual verdadera porque los testículos permanecen pequeños, no existen células de Leydig, el epitelio seminífero no se desarrolla y hay falta de producción de espermatozoides.

La hiperplasia suprarrenal puede manifestarse solamente por los signos y síntomas de virilización, o bien pueden existir, como manifestaciones agregadas, alteraciones electrolíticas o hipertensión arterial, lo que da origen a 3 modalidades importantes de esta enfermedad, explicables por la existencia de diferentes fallas enzimáticas que modifican el proceso de biosíntesis hormonal.

En la primera modalidad, el exceso de pregnantriol eliminado por la orina, permite aceptar el hecho de que existen cantidades anormalmente elevadas de 17 hidroxiprogesterona, porque su conversión a compuesto S se dificulta, es decir, existe inactividad de la 21 hidroxilasa. La falta de compuesto S hace que tampoco se pueda sintetizar compuesto F o sea hidrocortisona. A su vez, la ausencia de esta hormona produce exceso de corticotrofina, hiperplasia suprarrenal y producción elevada de andrógenos corticales, responsables del pseudo-hermafroditismo en la niña y de la *macrogenitosomía praecox* en el niño.

La segunda modalidad del padecimiento es aquella en la cual existen trastornos electrolíticos. La natremia desciende notablemente, el potasio plasmático se eleva y aparecen vómitos, pérdida de peso y manifestaciones de deshidratación. En algunos casos se ha encontrado ausencia de la zona glomerulosa de las suprarrenales, o sea de la zona en donde se elabora la aldosterona, que como es bien sabido, constituye el más importante factor hormonal de retención de sodio. En niños de muy poca edad, los signos o síntomas que son producidos por estas perturbaciones electrolíticas pueden aparecer antes de que se manifiesten las características somáticas de la *macrogenitosomía praecox*. La falta de hidrocortisona en estos casos, puede ser casi total y es capaz de conducir al paciente a estados de insuficiencia suprarrenal particularmente severos.

El exceso de pregnantriol en esta modalidad apoya la falta de 21-hidroxilasa, a la que había que agregar deficiencias en la síntesis de mineralo-corticoides; desoxicorticosterona o aldosterona, cuya explicación se desconoce.

La tercera modalidad del síndrome adrenogenital es la que cursa con hipertensión arterial; Eberlein y Bongiovanni⁹ describieron el caso de un pseudo-hermafrodita de 8 1/2 años de edad, con hiperplasia suprarrenal congénita, en el que existía hipertensión arterial severa. En la sangre se encontraron cifras muy elevadas de 17-hidroxicorticosteroides. El estudio fraccionado de estos esteroides, mediante cromatografía en papel, reveló la presencia de un solo esteroide cuyas características correspondieron a las del compuesto S. Al hidrolizar el plasma con beta glucuronidasa, el esteroide que se pudo demostrar fué el tetrahidro S. Además, no se encontró compuesto F, o sea hidrocortisona, ni ninguno de los metabolitos normales de éste. Estos hallazgos, aunados al de no haberse encontrado esteroides oxigenados en posición 11, hicieron pensar a los autores en la

deficiencia de la enzima o enzimas cortirrenales que tiene a su cargo la introducción de un grupo hidroxilo en el carbono 11 de la molécula del esteroide. La ausencia de la 11-beta hidroxilasa, por lo tanto, parece ser la falla metabólica principal o más importante encontrada en esta modalidad del síndrome. La hipertensión arterial se explica, a decir de estos autores, por el aumento de producción de desoxicorticosterona.

Las características genéticas del padecimiento se encuentran bien establecidas. Knudson (cit. por Childs⁸) las ha estudiado en 11 niños enfermos pertenecientes a 8 familias, a estos casos añade 32 de 26 familias, tomadas de la casuística publicada con anterioridad. Los estudios de este autor apoyan el punto de vista de que el padecimiento se debe a la existencia de un gene anormal con carácter recesivo. Los estudios de Childs⁸ comprenden 56 familias con 76 pacientes y se confirma que el padecimiento se produce por la presencia de un gene autosómico recesivo.

En el año de 1950 Wilkins y Col.¹⁰ demostraron que la cortisona suprime la elevada producción de andrógenos en la hiperplasia suprarrenal congénita, y atenúa o hace desaparecer las manifestaciones clínicas peculiares del padecimiento, el mecanismo de acción es doble: por una parte se suministra al organismo la hormona que no se sintetiza normalmente, y por la otra se inhibe la producción de hormona adrenocorticotrófica, por lo cual la corteza suprarrenal deja de estar anormalmente estimulada y se sintetizan cantidades mucho menores de las hormonas androgénicas responsables del cuadro patológico.

REFERENCIAS

1. Zaffaroni, A., Hechter, O., Pincus, G.: *Adrenal conversion of C14 labelled cholesterol and acetate to adrenal cortical hormones*. J. Am. Chem. Soc. Vol. 73, pág. 1390, 1951.
2. Hechter, O., Solomon, M. M., Zaffaroni, A., Pincus, G.: *Transformation of cholesterol and acetate to adrenal cortical hormones*. Rev. Arch. Biochem. and Biophys. Vol. 46, pág. 201, 1953.
3. Stone, D., Hechter, O.: *Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals. The site of action of ACTH in corticosteroids genesis*. Arch. Biochem. and Biophys. Vol. 46, 201, 1953.
4. Lombardo, M. E., Roitman, E., and Hudson, P. B.: *Conversion of Progesterone, 17-a hydroxprogesterone and 11-deoxycortisol to cortisone by the human adrenal gland in vitro*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 16, pág. 1283, 1956.
5. Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R., and Cara, J.: *Studies on the metabolism of adrenal esterooids in the adrenogenital syndrome*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 14, pág. 409, 1954.
6. Bongiovanni, A. M., Clayton, G. W.: *A simplified method for the routine determination of pregnanediol and pregnanetriol in urine*. Bull. Johns Hopkins Hops. Vol. 94, pág. 180, 1954.
7. Jailer, J. W., Gald, J. J., Vande, W. R., and Lieberman, S.: *17-a hydroxyprogesterone and 21-desoxydrocortisone; their metabolism and possible role in congenital adrenal virilism*. J. Clin. Invest. Vol. 34, pág. 1639, 1955.
8. Childs, B., Grumbach, M. M., Van Wyk, J. J.: *Virilizing adrenal hyperplasia: A genetic and hormonal study*. J. Clin. Invest. Vol. 35, pág. 213, 1956.

9. Eberlein, W. R., and Bongiovanni, A. M.: *Congenital adrenal hyperplasia with hypertension: unusual steroid pattern in blood and urine*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 15, Pág. 1513, 1955.
10. Eberlein, W. R., and Bongiovanni, A. M.: *Il beta hydroxylase deficiency in the hypertensiva form of congenital adrenal hyperplasia*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 16, pág. 920, 1956.
11. Touchstone, J. C., Richardson, E. M., Bulaschenko, H., Landol, T. I., and Dohan, F. C.: *Isolation of pregnane-3-alpha-17 alpha. 21-triol-20-one (Tetrahydro compound S) from the urine of a woman with metastatic adrenal carcinoma*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 14, pág. 676, 1954.
12. Bergstrand, C. G., Gemzell, C. A.: *Pregnanediol excretion in normal children and in children with various endocrine disorders, including congenital adrenal hyperplasia*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 17, pág. 870, 1957.
13. Masuda, M.: *Urinary ketosteroid excretion patterns in congenital adrenal hyperplasia*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 17, pág. 1181, 1957.
14. Eberlein, W. R., Bongiovanni, A. M.: *Partial characterization of urinary adrenocortical steroids in adrenal hyperplasia*. J. Clin. Invest. Vol. 34, pág. 1337, 1955.
15. Bartter, F. L., Albright, F., Forbes, A. P., Leaf, A., and Dempsey, E. C.: *The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia: An attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern*. J. Clin. Invest. Vol. 30, pág. 237, 1951.
16. Wilkins, L., Lewis, R. A., Klein, R., Rosenberg, E.: *The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia*. Bull. Johns Hopkins Hosp. Vol. 86, pág. 249, 1950.