

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## ENDOCRINOLOGIA Y GENETICA

ARTURO ZÁRATE,\* ELÍAS S. CANALES \* y GERARDO FORSBACH \*

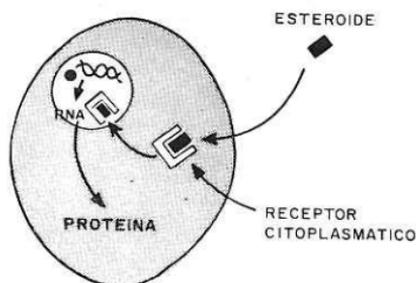
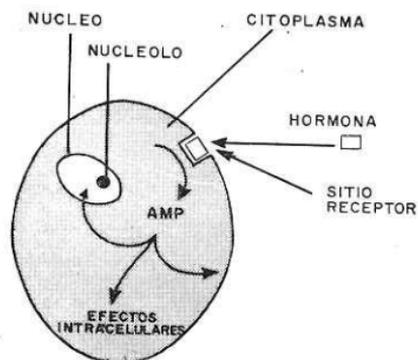
*Los antecedentes hereditarios y familiares son de capital importancia en endocrinología ya que existen varios padecimientos cuya etiología radica en alteraciones genéticas y, aunque este conocimiento no modifica su tratamiento, sirve para proporcionar consejo genético e investigar la presencia de la alteración en otros miembros de la familia.*

Las observaciones de Mendel se aplicaron inicialmente en el humano en relación con los fenómenos de fácil observación como eran las características étnicas; posteriormente llamó la atención que algunas enfermedades tenían la peculiaridad de presentarse en forma familiar. Al mejorarse los recursos diagnósticos y terapéuticos, se pudieron detectar alteraciones subclínicas de las enfermedades y además se encontró una cierta relación entre los ascendientes y los descendientes del enfermo. A pesar del avance que se iba presentando en este campo, no siempre

\* Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1. Instituto Mexicano del Seguro Social.

era posible establecer las características hereditarias de un padecimiento. En algunos casos se podía detectar una alteración morfológica en los cromosomas y encontrar una relación causa-efecto, pero en otros la alteración escapaba a su detección ya que radicaba en los genes.

En la actualidad se considera que hay genes "estructurales" y genes "reguladores"; los primeros llevan el mensaje para producir una proteína y los segundos el



1 Esquema de la acción de la hormona a nivel de la membrana celular y de los esteroides sobre el material genético.

mensaje que regula su cantidad; de esta manera se explica cómo alteraciones de diferente nivel metabólico pueden traducir la misma alteración clínica y por qué un cuadro clínico puede tener diversos grados de magnitud.

Para entender la fisiopatogenia de una serie de endocrinopatías de carácter genético, es necesario recordar el mecanismo de la acción hormonal. Las hormonas ejercen su acción celular a través de dos mecanismos (fig. 1): las de naturaleza proteínica actúan a nivel de la membrana celular mediante un "receptor" que estimula la adenilciclasa para formar el AMP cíclico o "segundo mensajero" y éste a su vez desencadena el proceso de síntesis intracelular; las hormonas de naturaleza esteroidea deben introducirse en la célula para unirse a un receptor protéinico, en la fracción soluble del citoplasma que se conoce como citosol, con el cual llegan hasta el interior del núcleo para transmitir su mensaje.

### Significado clínico del patrón hereditario

Las alteraciones genéticas pueden producirse por un trastorno en la formación y desarrollo del huevo, o seguir un patrón hereditario; la primera es una alteración *de novo* y la segunda sigue las leyes mendelianas de la herencia o corresponde al grupo de herencia multifactorial. Las alteraciones cromosómicas pertenecen al primer grupo, raramente son heredadas y se presentan en forma esporádica afectando generalmente sólo a un individuo de la familia. Las alteraciones de los genes siguen las leyes mendelianas de la herencia o corresponden al grupo de herencia mul-

tifactorial, y generalmente se traducen por la deficiencia o ausencia de una enzima, lo que bloquea la producción hormonal. La herencia mendeliana puede ser: 1) autosómica dominante, 2) autosómica recesiva, y 3) ligada al sexo. En el primer caso, uno de los padres padece la enfermedad, la que se manifiesta en la mitad de la descendencia de ambos sexos. Cuando es recesiva, ambos padres son aparentemente normales pero son portadores del gene anormal, manifestándose la enfermedad en el 25 por ciento de la descendencia. Por último, en el patrón hereditario ligado al sexo, el gene anormal se encuentra en el cromosoma X de las mujeres portadoras, las cuales no padecen la enfermedad pero la transmiten al 50 por ciento de sus hijos varones. Así mismo, existe un grupo de padecimientos que se expresan en parientes directos pero en los cuales no se puede demostrar un patrón hereditario específico, denominándolas herencia multifactorial o poligénica por encontrarse varios genes alterados. También pueden aparecer mutaciones como responsables de la aparición de una enfermedad de carácter dominante, siendo ambos padres sanos.

Las alteraciones genéticas que clínicamente se manifiestan con una endocrinopatía, pueden localizarse a varios niveles: 1) en el proceso bioquímico de la síntesis de hormonas; 2) en las proteínas transportadoras; y 3) en los receptores hormonales periféricos. Estas alteraciones genéticas pueden aparecer esencialmente en dos condiciones: en presencia de un cariotipo anormal, en el que hay ausencia o exceso de los cromosomas sexuales, y con un cariotipo normal en donde caben las alteraciones que cursan con produc-

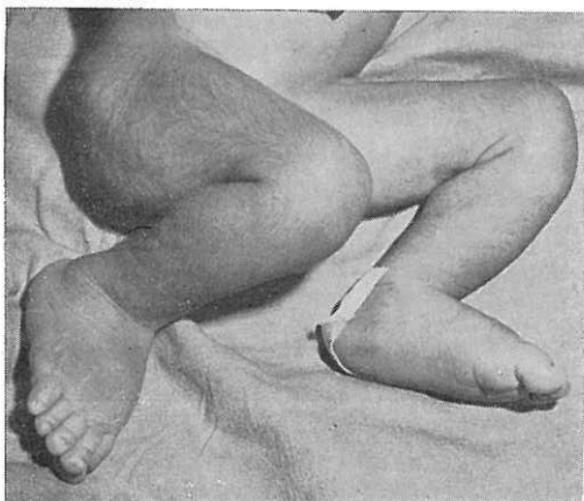
ción excesiva de una hormona determinada; las que tienen ausencia de receptores en células periféricas y los casos de producción hormonal disminuida.

### Endocrinopatías con cariotipo anormal

Los casos de este grupo se deben a una falta o a un exceso de algunos de los cromosomas sexuales, se presentan en forma esporádica y generalmente no se heredan. Los padecimientos más frecuentes son los síndromes de Turner, de Klinefelter y el de trisomía X.

El síndrome de Turner-45 X, se manifiesta por infantilismo sexual, estatura corta y otros estigmas físicos como la implantación baja del cabello y de los pabellones auriculares, paladar ojival, *pterygion colli*, *cubitus valgus* e hipertelorismo mamario, así como malformaciones cardiovasculares y renales. Este síndrome puede identificarse al nacimiento por la presencia de linfedema en miembros inferiores (fig. 2). El síndrome de Turner puede asociarse con el llamado mosaico —45,X/46,XX— que se presenta en aproximadamente el 20 por ciento de los casos con fenotipos de Turner, variando en sus manifestaciones de acuerdo con la línea celular predominante. También puede encontrarse asociado con un cariotipo —45,X/46,XY— lo que origina un fenotipo masculino, ambigüedad de genitales externos y puede asociarse a carcinoma de la gónada disgenética.

El síndrome de Klinefelter posee una composición cromosómica 47,XXY la cual es la alteración genética más frecuente en el hombre. Clínicamente se caracteriza por aspecto eunucoide, ginecomas-



2 Recién nacido con linfedema e hipertrichosis, característicos del síndrome de Turner.

tía, testículos pequeños y esterilidad por azoospermia. En el 25 por ciento de los casos hay cierto grado de retraso mental.

En los casos de trisomía X (47,XXX) el fenotipo es femenino y se conserva la función gonadal, pero se acompaña de retraso mental que se correlaciona con el número excesivo de cromosomas X; cuando estas pacientes se embarazan, la descendencia puede presentar alteraciones cromosómicas semejantes.

En el hermafroditismo verdadero, existe tejido testicular y ovárico; en la mitad de los casos el componente cromosómico es 46,XX/XY, siendo el fenotipo habitualmente femenino pero con genitales externos ambiguos.

### Endocrinopatías con cariotipo normal

En este grupo se encuentran las alteraciones genéticas por: 1) producción excesiva

de hormonas, 2) ausencia de receptores para las hormonas, y 3) producción disminuida de hormonas por bloqueo enzimático.

#### 1. Producción excesiva de hormonas.

Un aumento en la producción hormonal puede ocurrir porque exista una mayor cantidad de tejido glandular o porque se esté produciendo la hormona en un tejido que habitualmente no sintetice esa hormona, "tejido ectópico". El síndrome de Bartter y la poliadenomatosis glandular son ejemplos de un aumento en el tejido. En el síndrome de Barteer hay una hiperplasia del aparato yuxtaglomerular con hipersecreción de renina y secundariamente de aldosterona, manifestándose clínicamente por alcalosis metabólica hipocalémica pero sin hipertensión; se hereda en forma autosómica recesiva.

El síndrome de poliadenomatosis glandular se presenta en dos formas que se denominan tipo I y II (cuadro 1), de

## Cuadro 1 Adenomatosis endocrina múltiple

### Tipo I

- A. Hipófisis (cromóforo o eosinófilo)
- B. Páncreas (células beta y de otro tipo)
- C. Paratiroides (hiperplasia)
- D. Suprarrenal (hiperplasia nodular y adenoma)
- E. Tiroides
- F. Lipomas y carcinoide bronquial

### Tipo II

- A. Paratiroides (células principales)
- B. Tiroides (cáncer medular)
- C. Suprarrenal (feocromocitoma)

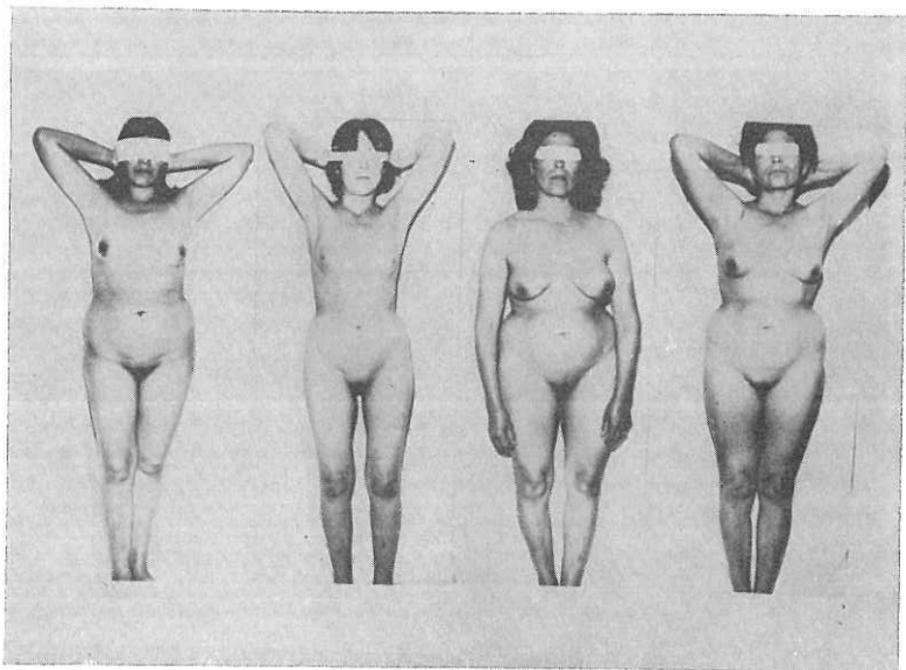
acuerdo con las glándulas involucradas y la forma de herencia. El tipo I se transmite en forma autosómica dominante; en cambio el tipo II es una displasia neuroectodérmica que origina carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia de las glándulas paratiroides, con una transmisión autosómica dominante. El síndrome de hipersecreción hormonal por tejido glandular ectópico, se caracteriza por la síntesis exclusivamente de hormonas proteínicas. Los tejidos que más frecuentemente desarrollan esta capacidad anómala son el pulmón, el páncreas, el riñón, el ovario y el cerebelo aunque debe tenerse en cuenta que, teóricamente, todos los tejidos tienen la capacidad potencial de sintetizar hormonas. Aunque el síndrome pluriglandular es de tipo familiar no se conoce su forma de herencia.

2. *Ausencia de receptores.* La carencia de receptores celulares a una hormona origina un cuadro clínico de insuficiencia, a pesar que se encuentre en la sangre una concentración normal de la hormona. Existen varias situaciones clínicas que co-

rresponden a esta patogenia. La diabetes insípida nefrogénica, es la incapacidad de los túbulos colectores del glomérulo para responder a la hormona antidiurética; predomina en los hombres y se hereda ligada al cromosoma X, aunque las mujeres portadoras también pueden presentar alteraciones discretas en la concentración urinaria. Otro ejemplo son los pigmeos que tienen un enanismo caracterizado por concentraciones normales de hormona de crecimiento y somatomedina, pero resistencia periférica a estas hormonas; la herencia de este padecimiento es dominante.

En los casos de pseudohermafroditismo masculino se puede encontrar una insensibilidad tisular a los andrógenos. Como en el síndrome de testículo feminizante que se observa en individuos que cromosómicamente son 46,XY con fenotipo y genitales externos femeninos vagina en fondo de saco, desarrollo de glándulas mamarias en la época de la pubertad y vello axilar y pubiano muy escaso o ausente (fig. 3). Los testículos se encuentran en la cavidad abdominal y característicamente no hay estructuras de Müller ni de Wolff ya que al haber insensibilidad tisular a la testosterona no se desarrollan los conductos de Wolff pero por otro lado el principio inhibidor mülleriano sí ejerce su efecto. En estos casos, al faltar la proteína intracelular transportadora de testosterona, el núcleo no recibe la información de los andrógenos.

La forma incompleta del síndrome, así como las variedades de Reifenstein, Lubs y Dreyfus se explican por el mismo mecanismo. En cambio en la pseudovagina perineoescretal lo que falta es la enzima que transforma testosterona a dehidrotestosterona que es la forma activa.



3 Cuatro hermanos con síndrome de testículo feminizante; se puede observar la ausencia de vello sexual y aceptable desarrollo mamario.

El padecimiento se hereda en forma autosómica dominante o ligada al cromosoma X.

Ultimamente se ha descrito resistencia periférica a otras hormonas como es la HACT, a la tiroxina y a la paratohormona, esta última en el síndrome conocido como osteodistrofia hereditaria de Albright.

3. *Producción hormonal disminuida.* Ya se mencionó que puede deberse a la ausencia de tejido glandular o a la falta de una enzima necesaria para la síntesis hormonal. Las entidades patológicas que mejor se han estudiado son la diabetes

insípida que responde a vasopresina y que es causada por una disminución de la cantidad de células nerviosas del núcleo supraóptico; esta condición tiene un patrón hereditario ligado al cromosoma X o autosómico dominante.

Los síndromes de enanismo hipofisario en el que existe deficiencia de la hormona de crecimiento (HC) poseen un patrón genético que puede ser autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. En la deficiencia aislada o selectiva de HC existen dos tipos clínicos que son el que se acompaña de deficiencia de insulina y se transmite por herencia autosómica recesiva, y el que cursa con hiperinsulinemia y una respuesta pobre a la administración de HC; se presenta en forma esporádica

Cuadro 2 Deficiencia enzimática de las suprarrenales

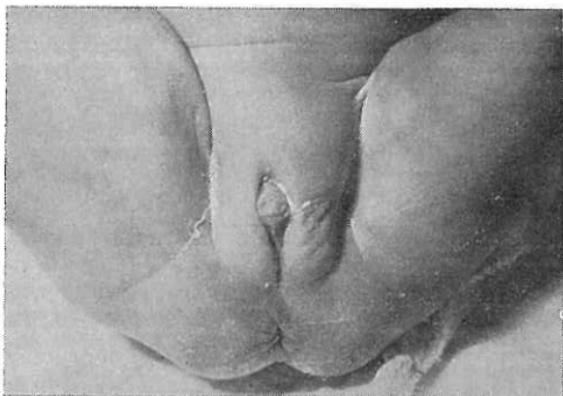
Deficiencia enzimática	Hombre	Mujer	Otros datos
I. Colesterol desmolasa	Seudohermafroditismo genitales externos ♀	Genitales normales	TA↓ perdedor de sal cortisol↓
II. 3 β-ol-OH-dehidrogenasa	Seudohermafroditismo	Genitales infantiles	TA↓ cortisol↓ sal↓
III. 17-hidroxilasa	Genitales infantiles "tipo ♀"	Genitales infantiles	TA↓ DOC↓ K↓ Na↑ E↓ A↓
IV. 21-hidroxilasa a) parcial b) completa	Precocidad sexual	Seudohermafroditismo	TA↓
V. 11-β-OH	Precocidad sexual	Seudohermafroditismo	TA↑

y cuando sigue un patrón genético es autosómico dominante. El enano tipo "Laron", no es posible diferenciarlo clínicamente de la deficiencia aislada de HC "tipo I" pero característicamente tiene niveles normales o elevados de HC asociados a una actividad disminuida de somatomedina y resistencia periférica a los efectos metabólicos de la HC. En el síndrome de Laron no se ha precisado el factor hereditario.

El hipoparatiroidismo familiar neonatal que acompaña al síndrome de Di George, en el que se encuentra ausencia de glándulas paratiroides y del timo, se manifiesta en las primeras semanas de vida por tetania neonatal y se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X. El hipoparatiroidismo familiar acompañado o no de enfermedad de Addison y moniliasis, se manifiesta entre los 6 meses y los 20 años de edad; en estos casos, el análisis genealógico sugiere una herencia autosómica recesiva. En el cretinismo atiroideo no hay desarrollo de la glándula tiroides, aparece en forma esporádica en mujeres, aunque se ha observado en ambos sexos, relacionado a consanguinidad paterna. Se

calcula que es una causa de hipotiroidismo muy frecuente en infantes. Otros defectos enzimáticos son causa relativamente frecuente de insuficiencia suprarrenal con trastornos en la diferenciación sexual.

En los casos de bloqueo enzimático, las glándulas suprarrenales conservan su morfología pero la producción hormonal está alterada (cuadro 2). En este grupo se encuentra el síndrome de hiperplasia suprarrenal congénita que es la causa más frecuente de pseudohermafroditismo en el recién nacido del sexo femenino (fig. 4). La deficiencia enzimática provoca carencia de cortisol, lo que a su vez desencadena la hipersecreción de HACT y aumento de todos los precursores y colaterales del cortisol, en particular los andrógenos. Las variedades clínicas dependen del tipo de enzima que falte. La forma hereditaria es autosómica recesiva. En la glándula tiroides también pueden existir deficiencias enzimáticas que produzcan hipotiroidismo. El síndrome de Pendred que se manifiesta por bocio familiar y sordera neurológica, se debe a una alteración localizada a nivel de la enzima que organifica el yodo. La forma



4 Genitales externos de un recién nacido de genotipo femenino; el diagnóstico es hiperplasia suprarrenal congénita que ocasiona un pseudohermafroditismo femenino.

de transmisión del padecimiento es autosómico recesivo.

Existe otro grupo de síndromes cuya etiología no es clara, pero en los cuales se encuentran datos suficientes para considerarlos dentro de la categoría arriba descrita, como son el raquitismo resistente a vitamina D en el cual se desarrolla raquitismo u osteomalasia y no hay respuesta a la administración de cantidades fisiológicas de vitamina D. En este padecimiento la reabsorción tubular de fosfatos está disminuida y la alteración se debe a la falta de conversión de vitamina D a 25-hidroxi-colecalciferol en el hígado. La resistencia a la vitamina D se presenta en forma dominante o ligada al cromosoma X.

La diabetes y la obesidad, por su mutua asociación, alta frecuencia y herencia multifactorial se analizan en forma conjunta: la diabetes es la alteración endocrinológica más frecuente y sigue un patrón hereditario poligénico, por lo cual no se puede predecir su comportamiento en generaciones subsiguientes. Se conoce la importancia de la carga genética pero no ha

sido posible desglosar sus múltiples posibilidades. La obesidad es otra entidad difícil de analizar desde el punto de vista genético, ya que en ella incurren múltiples variables médicas y sociales. Se ha discutido si el síndrome de Stein-Leventhal es hereditario pero hasta el momento no se ha identificado un patrón hereditario y se caracteriza por infertilidad, amenorrea secundaria, hirsutismo y crecimiento bilateral de ovarios.

#### REFERENCIAS

1. Armendarez, S.: *Citogenética humana*. Editorial Interamericana, S. A. México, 1968.
2. Aurbach, G. D.: *Clinical delineation of birth defects*. Capítulo X. *The endocrine system*. Baltimore, Williams & Wilkins, Co. 1971.
3. Rimoin, D. L.; Merimee, T. J.; Rabinowitz, D. y McKusick, V.: *Genetic aspects of clinical endocrinology*. Recent Prog. Horm. Res. 24: 365, 1968.
4. Spinner, M. W.; Blizzard, R. y Childs, B.: *Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:795, 1968.
5. Stanbury, J. B. y Wyngaarden, J. B.: *The metabolic basis of inherited disease*. 3a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Book, Co. 1972.
6. Zárate, A.; MacGregor, C. y Castelazo-Ayala, L.: *Endocrinología ginecológica y del embarazo*. Prensa Méd. Mex. México, 1973.