

Caracterización de la secreción de prolactina y tiotropina en mujeres adultas con deficiencia de 21-hidroxilasa

Juan Carlos Paredes Palma,* Josué Mora Pérez,** Lorena Balladares Macedo,*** Alfredo Sierra Ramírez****

RESUMEN

Antecedentes: la deficiencia de cortisol y la hipersecreción de andrógenos y progestágenos caracterizan al síndrome de deficiencia de 21-hidroxilasa; esta alteración puede influir en la síntesis y la secreción de hormonas hipotalámicas e hipofisarias.

Objetivos: 1) determinar y cuantificar las concentraciones de prolactina (PRL) y tiotropina (TSH) en mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa y en mujeres control. 2) Investigar el tono dopaminérgico hipofisario en mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa.

Pacientes y métodos: estudio observacional, transversal y analítico de casos y controles. Se incluyeron cinco pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa y cinco mujeres sanas y se obtuvieron muestras sanguíneas cada 20 minutos durante cuatro horas, al cabo de las cuales se administró por vía oral una dosis única de 10 mg de metoclopramida; se continuó el muestreo durante dos horas más. En cada una de las muestras obtenidas se cuantificaron: PRL, TSH, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP4), cortisol, hormona foliculoestimulante (FSH), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y testosterona libre. Después de la administración de metoclopramida, se cuantificaron PRL y TSH.

Resultados: las concentraciones de cortisol fueron mayores en las pacientes que en el grupo control (6 vs 4 µg/dL, $p < 0.05$), la TSH fue menor en los casos (0.9 vs 1.7 µUI/mL, $p < 0.05$). Las concentraciones de PRL fueron menores respecto al grupo control, sin significado estadístico; se estableció una correlación inversa con el cortisol, la PRL y la TSH ($r = -0.62$ y $r = -0.07$) en las pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa.

Conclusiones: la secreción de PRL y TSH en condiciones basales y la estimulación posterior con metoclopramida en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa respecto a las de las pacientes control fueron menores; incluso, fue estadísticamente significativa en el caso de la TSH.

Palabras clave: 21-hidroxilasa, deficiencia, cortisol, neuroregulación, TSH, PRL, tono dopaminérgico.

ABSTRACT

Background: The 21-hydroxylase deficiency is characterized by deficiency of cortisol, androgens and progestin hypersecretion; this may influence the synthesis and secretion of other hypothalamic hormones.

Objectives: 1) To identify and quantify concentrations of PRL and TSH in women with 21-hydroxylase deficiency and controls. 2) To investigate the characteristics of pituitary dopaminergic tone in women with 21-hydroxylase deficiency.

Patients and methods: An observational, transversal, analytical case-control study was done in which five patients with 21-hydroxylase deficiency were included as well as five healthy women. Blood samples were obtained every 20 minutes during for hours, after which a single oral dose of 10 mg of metoclopramide was administered, and sampling continued for two hours, in each of the samples were quantified: PRL, TSH, 17-OHP4, cortisol, FSH, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and free testosterone. After administration of metoclopramide PRL and TSH were measured.

Results: In patients with 21-hydroxylase deficiency, cortisol concentrations were higher than in the control group (6 vs 4 µg/dL, $p < 0.05$), TSH was lower in cases (1.7 vs 0.9 µUI/mL, $p < 0.05$) and PRL concentrations were higher in the control group with no statistical significance. It was established an inverse correlation with cortisol and PRL and TSH ($r = -0.62$ and 0.07) in patients with 21-hydroxylase deficiency.

Conclusions: The PRL and TSH secretion in basal conditions and after stimulation with metoclopramide in patients with 21-hydroxylase deficiency with respect to controls were lower even statistically significantly in the case of TSH.

Key words: 21-hydroxylase, deficiency, cortisol, neuroregulation, TSH, PRL, dopaminergic tone.

La enzima 21-hidroxilasa (CYP21), que es una enzima del citocromo P450, se localiza en el retículo endoplásmico y cataliza dos reacciones importantes: la conversión de 17 α -hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol, precursor del cortisol, y la de progesterona a desoxicorticosterona, precursor de la aldosterona.^{1,2} La deficiencia total o parcial de la enzima 21-hidroxilasa constituye la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita. Se origina por alteraciones en el gen que codifica la enzima citocromo P450c21.^{3,4} Dichas alteraciones causan diversos cuadros clínicos, que se relacionan con el grado de actividad enzimática.

Existen por lo menos tres formas clínicas de la deficiencia de 21-hidroxilasa: la clásica, que incluye las variedades perdedora de sal y virilizante simple, y la no clásica.^{3,4} La prevalencia varía de 0.2 a 2% en la población hispana.^{5,6}

La glándula hipofisaria secreta hormona corticotropina (ACTH), que estimula la corteza suprarrenal para inducir la producción de cortisol, preferentemente, y de aldosterona, en menor grado. La pérdida de la regulación, que ejerce el cortisol sobre la unidad hipotálamo-hipofisaria, induce la hipersecreción de la hormona corticotropina (ACTH), y ésta, a su vez, induce la sobreproducción de precursores de cortisol y de andrógenos suprarrenales.²⁻⁴

La deficiencia de cortisol y la hipersecreción de andrógenos y progestágenos, que distinguen al síndrome de deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, pudieran influir en la síntesis y la secreción de otras hormonas hipotalámicas e hipofisarias.

La información disponible en la bibliografía médica sólo proporciona datos escasos acerca de las gonadotropinas. En mujeres adultas con esta deficiencia el patrón de secreción de hormona luteinizante (LH) y FSH es similar al observado en el síndrome de ovarios poliquísticos, en el que la LH estimula la producción de androstendiona en las células de la teca del ovario, con lo cual se favorece la producción de estrona, lo que produce un estado de anovulación crónica.⁷

En términos fisiológicos, la regulación de la PRL y la TSH se produce a través de un sistema hormonal inhibitorio hipotalámico mediado por la hormona dopamina. De modo que si la secreción de PRL y TSH se incrementa, la contrarregulación hipotalámica a través de la secreción de dopamina también se incrementa (tono dopaminérgico alto).⁸⁻¹⁰

La neuroregulación endocrina de las mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa sólo se ha estudiado parcialmente. Existe relación con la secreción de ACTH, LH y FSH, así como su repercusión en las concentraciones de corticoesteroides, mineralocorticoides, andrógenos y estrógenos. Sin embargo, no existe información en cuanto a la regulación de otras hormonas hipofisarias, sobre todo de PRL y TSH. Del mismo modo, en esta enfermedad aún se desconoce la repercusión en la regulación hormonal hipofisaria de los andrógenos, los estrógenos y los progestágenos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar las concentraciones de PRL y TSH, así como el tono dopaminérgico hipofisario en mujeres adultas con deficiencia de 21-hidroxilasa y en mujeres sanas.

Objetivos específicos

Cuantificar las concentraciones basales de PRL y TSH en mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa e investigar las características del tono dopaminérgico hipofisario en mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa.

* Investigador del servicio de Medicina Interna y Endocrinología.

** Servicio de Medicina Interna.

*** Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE, México, DF.

**** Investigador del Laboratorio de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Perinatología, México, DF.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Paredes Palma. Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez. Felipe Ángeles y Canario s/n, colonia Bellavista, CP 01140, México, DF. Correo electrónico: jcpp2024@hotmail.com

Recibido: marzo, 2012. Aceptado: agosto, 2012.

Este artículo debe citarse como: Paredes-Palma JC, Mora-Pérez J, Balladares-Macedo L, Sierra-Ramírez A. Caracterización de la secreción de prolactina y tirotropina en mujeres adultas con deficiencia de 21-hidroxilasa. *Rev Esp Méd Quir* 2012;17(3):164-169.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, transversal y analítico de casos y controles. El estudio, que fue aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez (ISSSTE), se realizó entre marzo de 2009 y marzo de 2011.

La población de estudio fueron mujeres adultas en edad reproductiva (18 a 50 años), quienes acudieron a Consulta Externa del Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción del Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez (ISSSTE).

Se incluyeron mujeres adultas de 18 a 50 años de edad, con diagnóstico clínico y hormonal de deficiencia de 21-hidroxilasa y sin tratamiento con glucocorticoides o mineralocorticoides ni hormonal previo, por lo menos en los últimos seis meses.

Se excluyeron del estudio las mujeres con los siguientes datos: diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades tiroideas, anemia e insuficiencia renal (creatinina sérica > 1.5 mg/dL) o hepática. Ingestión de medicamentos que alteran las concentraciones en suero de PRL, como metoclopramida, veraliprida, domperidona, cisaprida, inhibidores de la recaptura de serotonina, fenotiazinas, haloperidol, inhibidores de la monoaminooxidasa, reserpina, alfa-metildopa, verapamilo y cocaína.

A todas las participantes se les determinaron prolactina, tirotrópina, tiroxina, cortisol, adrenocorticotropina, 17-hidroxiprogesterona, aldosterona mediante IRMA o técnicas establecidas en los laboratorios del Departamento de Biología de la Reproducción del INPER y en el laboratorio central del Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez. Los resultados se expresaron en ng/mL, UI/mL, nmol/mL y pg/mL, según el caso.

Procedimiento de intervención

Al ingreso al estudio a todas las pacientes sin tratamiento glucocorticoide se les realizó evaluación hormonal basal y posterior al estímulo con metoclopramida. Se obtuvieron muestras cada 20 minutos durante cuatro horas continuas, al cabo de las cuales se administró por vía oral una dosis única de 10 mg de metoclopramida (Carnotprim®, Laboratorio Carnot, México); se continuó

el muestreo durante dos horas más a intervalos de 30 minutos.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva y se calculó el promedio y la desviación estándar de las concentraciones de PRL y TSH en condiciones basales y posteriores a la estimulación con metoclopramida. También se cuantificó el pico máximo de secreción, delta y el porcentaje de cambio de TSH y PRL después de la estimulación con metoclopramida. Las variables cuantitativas de los grupos se evaluaron con la prueba de la *t* de Student.

Las variables con muestras repetidas en el tiempo fueron evaluadas con ANOVA para muestras relacionadas.

La asociación entre las variables se evaluó mediante los coeficientes de correlación de Pearson. La diferencia se consideró estadísticamente significativa cuando *p* era menor de 0.05.

RESULTADOS

Las principales características clínicas de los casos se resumen en el Cuadro 1; se incluyeron dos pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa (de la variedad virilizante simple de la enfermedad) y tres pacientes con la variedad no clásica de la enfermedad. Todas las pacientes tenían concentraciones séricas de 17 α -OH-progesterona (17-OHP4) diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

Se encontró que todas tenían concentraciones de cortisol en suero normales. Sin embargo, después de las dos horas de inicio del muestreo sanguíneo, las concentraciones de las pacientes fueron significativamente mayores que en el grupo de mujeres control; esta diferencia se mantuvo hasta una hora después (casos 6 μ g/dL vs controles 4 μ g/dL, *p* < 0.05). En el caso del DHEA-S fue normal en todas las pacientes. Respecto a las gonadotropinas, se observó que la FSH fue normal en todas las pacientes y que todas se encontraban en fase folicular al momento del estudio. Se encontró que las concentraciones de TSH en las pacientes correspondieron a los límites inferiores del rango normal (Cuadro 2). Las concentraciones promedio basales y posteriores a la estimulación con metoclopramida fueron menores respecto al grupo control.

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de las mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa y de las mujeres control sanas

Variable	Paciente 1	Control 1	Paciente 2	Control 2	Paciente 3	Control 3	Paciente 4	Control 4	Paciente 5	Control 5
Edad	30	31	31	35	34	33	30	30	24	23
Inicio de los síntomas (años)	3		< 1		31		14		14	
Edad al diagnóstico (años)	5		3		31		20		23	
Pubertad precoz	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Talla (m)	1.46	1.44	1.43	1.41	1.58	1.59	1.55	1.56	1.63	1.61
Peso (kg)	60	62	64	63	65	67	68	69	65	67
IMC (kg/m ²)	28.16	29.95	29.41	31.81	26.1	26.58	27.3	28.39	21.88	26.07
Presión arterial (mmHg)	120/70	110/70	110/70	120/60	110/80	110/80	120/70	115/75	110/70	110/80
Genitales externos	Prader II	Prader 0	Prader II	Prader 0	Prader I	Prader 0	Prader I	Prader 0	Prader I	Prader 0
Variedad de la enfermedad	VS		VS		NC		NC		NC	

VS: virilizante simple; NC: no clásica.

Cuadro 2. Concentraciones de tirotrópina y prolactina basales y estimuladas con metoclopramida

Mediciones en suero	HSC 21-OH s/tratamiento (media ± DE)	Sanas (media ± DE)	p
TSH prom. 4 h (μUI/mL)	0.61 ± 0.42	0.83 ± 0.23	0.13
AUC TSH (μUI/mL/min)	195 ± 79.25	212 ± 55.6	0.35
Pico TSH (μUI/mL) MCP	1.06 ± 0.83	1.63 ± 0.26	0.08
Δ-máx. TSH (μUI/mL) MCP	0.44 ± 0.44	0.74 ± 0.31	0.12
% Δ-máx. TSH (μUI/mL) MCP	1.54 ± 0.48	1.94 ± 0.48	0.11
AUC TSH (μUI/mL/min) MCP	76.36 ± 65.12	122.6 ± 27.35	0.09
PRL prom. 4 h (μUI/mL)	6.10 ± 2.20	10.18 ± 7.76	0.14
AUC PRL (μUI/mL/min)	1,513.4 ± 533.4	2,411.2 ± 1,908.5	0.17
Pico PRL (μUI/mL) MCP	113.9 ± 68.17	132.3 ± 35.74	0.30
Δ-máx. PRL (μUI/mL) MCP	107.7 ± 67.26	122.19 ± 29.71	0.33
% Δ-máx. PRL (UI/mL) MCP	18.11 ± 12.01	16.02 ± 6.72	0.37
AUC PRL (μUI/mL/min) MCP	7,477 ± 4,873.41	8,717.8 ± 3,700	0.33

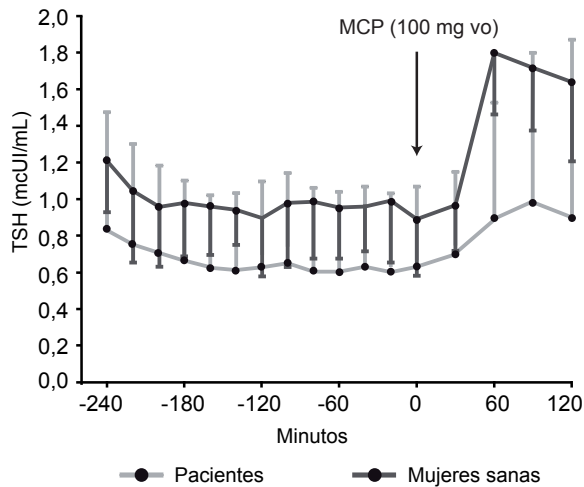
HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; 21-OH: enzima 21-hidroxilasa; TSH: tirotrópina; AUC: área bajo la curva; PRL: prolactina.

En términos de secreción integrada, observamos lo mismo después de seis horas de muestreo y a las dos horas de la aplicación de la metoclopramida (Figura 1). Incluso, 60 minutos después de la aplicación de metoclopramida el promedio de TSH en las pacientes fue significativamente menor respecto a las mujeres control (casos 0.9 μUI/mL vs control 1.7 μUI/mL, $p < 0.05$). Las concentraciones de PRL promedio basales y posteriores a la estimulación con metoclopramida fueron menores respecto al grupo control. Sin embargo, no alcanzaron nivel de significado estadístico. Si bien no se encontró aumento de las concentraciones de PRL y TSH en el grupo de pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa

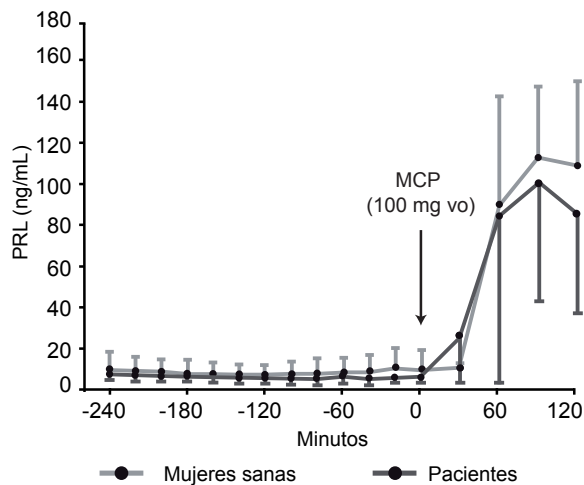
(Figura 2), se observó que sí se estableció una correlación inversa con el cortisol y dichas hormonas ($r -0.62$ y $r -0.07$, respectivamente). Se encontró una correlación débilmente positiva entre el cortisol y la 17-OHP4 ($r 0.16$) y una correlación fuertemente inversa entre 17-OHP4 y PRL y TSH ($r -0.55$ y $r -0.79$, respectivamente).

DISCUSIÓN

El cortisol es un regulador primario de la actividad secretora del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Asimismo, la regulación de la enzima 21-hidroxilasa, encargada de su metabolismo, no está completamente comprendida, por lo



□ □ Prueba de reserva hipofisaria. Promedio y desviación estándar de las concentraciones de tirotrópina (TSH) en las pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa y en las mujeres control sanas. MCP: metoclopramida.



□ □ Prueba de reserva hipofisaria. Promedio y desviación estándar de las concentraciones de prolactina (PRL) en las pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa y en las mujeres control sanas. MCP: metoclopramida.

que en este estudio exploramos los patrones de secreción de diversas hormonas en mujeres diagnosticadas con deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, los cuales se compararon con los patrones de secreción hormonal de mujeres sanas.

En este estudio el cuadro clínico de las pacientes es comparable a lo descrito para otras poblaciones.²⁻⁴ En

las afectadas con la forma clásica, virilizante simple, el cuadro inició en la infancia temprana.

En las pacientes con la variedad no clásica los síntomas iniciaron en la perimenarca, a excepción de la paciente 3. Las concentraciones de TSH (basales y posteriores a la estimulación con metoclopramida) de las afectadas fueron menores con respecto al grupo control. Esto último no se ha reportado en ningún estudio de pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa y es una observación que es contraria a lo que esperábamos, y puede significar que el tono dopaminérgico de las afectadas no está aumentado sino disminuido. En relación con lo anterior, las concentraciones de PRL, basales y posteriores a la estimulación con metoclopramida, de las afectadas tendieron a ser significativamente menores que las del grupo control. Las diferencias en las concentraciones no alcanzaron significado estadístico tal vez por el tamaño de la muestra. A pesar de que las concentraciones de PRL y TSH fueron menores en las pacientes con respecto a las controles, se estableció una correlación inversa entre el cortisol y la PRL y la TSH de las pacientes debido al hecho de haber incluido la mayoría de pacientes con la forma no clásica de la enfermedad, en las que las concentraciones de cortisol se esperaba que fueran prácticamente iguales a las de la población sana, y en el caso de las dos pacientes con la forma virilizante simple en límites normales bajos, era de esperarse que las concentraciones de PRL y TSH no se encontraran elevadas, por lo que en dado caso necesitaríamos incluir a pacientes con la forma más severa de la enfermedad, perdedoras de sal.

La otra posibilidad es que la neuroregulación de las pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa en términos de PRL y TSH depende del grado de afectación y de las concentraciones de cortisol endógeno. En pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa llama la atención la probable pérdida de regulación de ACTH-cortisol después de un estímulo de estrés (punción con catéter al inicio de la prueba), lo que se traduce en concentraciones significativamente menores a las dos horas de la punción. Respecto a las mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa, tampoco se ha descrito este fenómeno en la bibliografía médica, que en determinado momento podría deberse al tono dopaminérgico hipofisario bajo que pudieran tener estas pacientes. Es decir, al tener menores concentraciones

de dopamina a nivel hipofisario (tono dopaminérgico) existe una menor inhibición de la secreción hipofisaria de la ACTH en respuesta a un aumento del cortisol, lo que trae consigo que las concentraciones de cortisol en suero tardan en regresar a sus valores normales. La dopamina ejerce una acción inhibitoria en la secreción hormonal hipofisaria. Cabe resaltar la correlación inversa (que se comprobó) entre la PRL y la TSH con respecto al cortisol, lo que era de esperarse, ya que esto se había demostrado en otras afecciones que cursan con hipocortisolismo o hipercortisolismo.^{10,11} A pesar de que se demostró esta correlación, la diferencia en términos de PRL y TSH no pudo verse porque se debió haber incluido a pacientes con la forma clínica de la enfermedad con mayor déficit de cortisol o, bien, para evidenciar cambios en la población de menor afectación se necesitaría que el tamaño de la muestra fuera mayor. Otra situación por destacar es la correlación inversa que se demostró entre la 17-OHP4 y la PRL y la TSH, situación que no se había descrito previamente; sin embargo, en estas pacientes se esperaba, puesto que a menores concentraciones de 17-OHP4, menores concentraciones de cortisol que puede biotransformarse, si se tiene en cuenta el bloqueo de la enzima 21-hidroxilasa. En conclusión, contrariamente a lo que se había planteado, se observó que la secreción de PRL y TSH en condiciones basales y posteriores a la estimulación con metoclopramida fue menor en las pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa con respecto a los controles, con significado estadístico en el caso de la TSH.

REFERENCIAS

1. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3070-3078.
2. Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, et al. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2624-2633.
3. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-291.
4. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-788.
5. 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;136:320-334.
6. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4205-4214.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
8. Lever EG, McKerron CG. Auto-immune Addison's disease associated with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21(4):451-457.
9. 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(5):1595-1601.
10. Adriaanse R, Brabant G, Endert E, Wiersinga WM. Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Cushing's syndrome. *Metabolism* 1994;43(6):782-786.
11. 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(6):1060-1066.