

Recomendaciones para la exploración hormonal del hirsutismo

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Hormonas¹

Documento C, Fase 3, Versión 2

Preparado por L. Audí Parera y M.L. Granada Ybern

Índice

0 Introducción

1 Exploración hormonal del hirsutismo

1.1 Determinaciones basales

- 1.1.1 Testosterona en suero
- 1.1.2 Testosterona no unida a proteínas, en suero y plasma, y testosterona en saliva
- 1.1.3 Globulina enlazante de hormonas sexuales
- 1.1.4 Dihidrotestosterona
- 1.1.5 Glucurónido de 3 α -androstanodiol
- 1.1.6 Esteroides precursores de la testosterona
- 1.1.7 Estradiol-17 β
- 1.1.8 Gonadotropinas: lutropina y folitropina
- 1.1.9 Prolactina

1.2 Pruebas funcionales hormonales

- 1.2.1 Supresión suprarrenal con dexametasona
- 1.2.2 Estimulación suprarrenal con tetracosáctida
- 1.2.3 Estimulación hipofisaria y ovárica con análogos de la gonadorelina
- 1.2.4 Supresión ovárica con análogos de la gonadorelina (triptorelina)
- 1.2.5 Estimulación ovárica con coriogonadorelina

2 Conclusiones

0 Introducción

Existen varios tipos de pelo: el pelo fino y suave que conforma el vello llamado pelusa y el pelo grueso y pigmentado llamado terminal. En algunas áreas del cuerpo, el crecimiento del pelo terminal está regulado por esteroides de acción androgénica, diferenciándose unas zonas que responden a concentraciones bajas de andrógenos (pubis y axilas)

y otras en las que son necesarias concentraciones más elevadas de andrógenos activos como la testosterona y la dihidrotestosterona (línea media suprapúbica, tórax, piernas y brazos, mejillas y bigote).

El término hirsutismo indica la aparición de una cantidad excesiva de pelo terminal en zonas en las que normalmente existe vello fino o en zonas en las que sólo individuos adultos del sexo masculino deberían presentarlo. En general se aplica al sexo femenino a partir de la pubertad, sin embargo, puede tratarse de un niño o una niña en edad prepuberal. Debe diferenciarse de la hipertricosis, que es un aumento generalizado de vello fino y puede ser debido a ingesta de fármacos, alteraciones metabólicas o estar asociado a algunas neoplasias. El hirsutismo es la expresión del exceso de andrógenos en el folículo piloso en áreas andrógeno-dependientes y puede presentarse asociado a otras manifestaciones de hiperandrogenismo como acné, alopecia o alteraciones menstruales. En casos más graves, el exceso de andrógenos puede dar lugar a hipertrofia del clítoris, calvicie temporal, desarrollo muscular, cambio del tono de voz, etc., siendo entonces más apropiado hablar de virilización.

Ante una consulta por hirsutismo, el diagnóstico etiológico se establecerá en base a una anamnesis detallada, una exploración física y la realización de diversas exploraciones complementarias. Entre éstas, las exploraciones bioquímicas hormonales tienen como objetivo demostrar un aumento de las concentraciones plasmáticas de andrógenos y averiguar su lugar de producción. El exceso de andrógenos en la mujer puede tener su origen en el ovario, en la corteza suprarrenal, o bien ser debido a la conversión de precursores androgénicos en tejidos periféricos, fundamentalmente en la piel. Aunque las determinaciones hormonales a realizar dependerán de la historia clínica (edad del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad, existencia de trastornos menstruales, etc.) y de la exploración física (valoración del grado de hirsutismo, presencia de otros signos de hiperandrogenismo, signos de exceso de glucocorticoides, etc.), existen protocolos diagnósticos que permiten descartar, de una manera sistematizada, las principales causas de hirsutismo.

El objetivo de este documento es elaborar un protocolo de las determinaciones basales y las pruebas funcionales hormonales que deberían realizarse para intentar llegar a un diagnóstico etiológico. Es importante recordar que las concentraciones de esteroides sexuales y hormonas hipotálamo-hipofisarias varían, en la mujer, en función de las fases del ciclo ovárico. Por ello se recomienda que las exploraciones

¹Composición de la Comisión:

L. Audí Parera, E. Berlanga Escalera, R. Casamitjana Abella, M.L. Granada Ybern, G. Juste Rullo, M.E. Martínez, M. Mauri Dot, M.A. Navarro Moreno (Presidente), N. Potau Vilalta, J. Rodríguez Espinosa, C. Rojo García-Conde.

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DEL HIRSUTISMO

Lutropina, Folitropina, Prolactina basales

y

Testosterona

Deshidroepiandrosterona

Cortisol

Basales + Supresión con dexametasona (1 mg/m² × 5 d)

Supresión incompleta de andrógenos

Supresión normal de andrógenos

+ supresión N del cortisol

+ supresión aN del cortisol

+ Prueba de ACTH aN + Prueba de ACTH N

*Hiperandrogenismo
ovárico funcional
*Ovario poliquístico

*Tumor
*Hermafroditismo
*Hiperproducción hCG

*Síndrome de Cushing
*Incumplimiento

*Adrenarquia¹
*Hiperplasia
suprarrenal congénita

*Exceso prolactina
*Exceso somatotropina
*Idiopático

¹ = la anomalía está en relación con la edad y/o intensidad de desarrollo de la adrenarquia.

N = normal.

aN = anormal.

ACTH = tetracosáctida.

Figura 1.

hormonales se realicen al inicio de la fase folicular, entre el 2º y el 5º día del ciclo menstrual, momento en el que la contribución del ovario a las concentraciones de andrógenos es menor.

1 Exploración hormonal del hirsutismo

Existen en la literatura múltiples algoritmos para la exploración hormonal del hirsutismo, y las discretas variaciones entre ellos no están sino en función del tipo de paciente al que deben ser aplicados: pacientes en edad pediátrica, procedentes de ginecología, de endocrinología o de consultas de medicina general. El algoritmo que recomendamos (figura 1) es una modificación del propuesto por Rosenfield y Lucky (1) que realiza en primer lugar una prueba de supresión con dexametasona, sean cuales sean las concentraciones séricas basales de testosterona y de sulfato de deshidroepiandrosterona; algunos autores realizan la supresión con dexametasona solamente cuando existen concentraciones de testosterona y/o de sulfato de deshidroepiandrosterona elevadas, en cuyo caso pueden dejar de diagnosticarse pacientes con cifras en el límite superior del intervalo de referencia, en especial las pacientes con déficit enzimáticos suprarrenales. Otros autores comienzan la exploración con una prueba de estimulación con tetracosáctida, detectando en primer lugar los déficit enzimáticos suprarrenales; este procedimiento conlleva la realización de un porcentaje elevado de pruebas de estimulación innecesarias.

El hallazgo de una concentración sérica de testosterona superior a 7,0 nmol/L obliga a descartar la existencia de un tumor virilizante, mientras que una concentración de sulfato de deshidroepiandrosterona superior a 15,6 nmol/L debe hacer sospechar un tumor suprarrenal. En función de la respuesta a la prueba de dexametasona, las pacientes se clasifican de la siguiente manera:

1. Una supresión normal de la concentración sérica de andrógenos orienta hacia un origen corticosuprarrenal de la producción de los mismos. En este caso la respuesta de los precursores esteroideos a la estimulación con tetracosáctida permitirá diagnosticar la existencia de algún déficit enzimático como causa del hirsutismo. Si la respuesta a la tetracosáctida es también normal, la hiperfunción androgénica puede ser debida a un exceso de prolactina o de somatotro-

pina, o bien tratarse de una alteración del metabolismo de los andrógenos a nivel periférico.

2. Si no hay disminución de la concentración sérica de testosterona, pero sí de la de sulfato de deshidroepiandrosterona y cortisol, el origen más probable del hiperandrogenismo es el ovario. El síndrome del ovario poliquístico y el hiperandrogenismo ovárico funcional se pueden explorar también mediante estimulación hipofisaria y ovárica con análogos de la gonadotropina.

La no supresión de la concentración de testosterona o de la de sulfato de deshidroepiandrosterona asociada a una supresión normal de la concentración de cortisol puede ser indicativa de hiperproducción androgénica tumoral de origen ovárico o adrenal.

3. Si no hay supresión de la concentración de andrógenos, ni tampoco de la de cortisol, puede indicar la falta de colaboración del paciente en la realización de la prueba, o bien ser indicativo de síndrome de Cushing que deberá ser explorado con las pruebas pertinentes.

A continuación se detallan las diferentes magnitudes hormonales y compuestos relacionados basales, así como las pruebas funcionales hormonales que podría ser necesario realizar para diagnosticar la etiología de un hirsutismo.

1.1 Determinaciones basales

1.1.1 Testosterona en suero

La testosterona es el andrógeno extracelular cuantitativamente más importante. Debe ser cuantificada por inmunoanálisis utilizando anticuerpos lo más específicos posible (con una baja reacción cruzada con la dihidrotestosterona). El hallazgo de una concentración sérica de testosterona elevada (superior a lo fisiológico en mujeres no hirsutas) confirma la existencia de una hipersecreción de andrógenos cuyo origen, suprarrenal u ovárico, habrá que estudiar. Sin embargo, la presencia de concentraciones fisiológicas no descarta la existencia de hiperandrogenismo, puesto que podrían estar elevados alguno o algunos precursores que a nivel periférico pueden ser transformados en andrógenos más activos. Una concentración de testosterona sérica basal superior a 12,1 nmol/L es altamente sugestiva de tumor virilizante y concentraciones entre 12,0 y 7,0 nmol/L obligan a descartarlo.

1.1.2 Testosterona no unida a proteínas, en suero o plasma, y testosterona en saliva

Es conocido que sólo la fracción no unida a proteína es accesible a las células. En la mujer adulta sólo el 1,5% de la testosterona plasmática circula no unida a la globulina enlazante de hormonas sexuales ni a otras proteínas con menor afinidad como la albúmina. En general la presencia en suero de una concentración de testosterona no unida a proteínas elevada suele ir acompañada de un aumento en la concentración de testosterona total. Sin embargo puede haber un aumento sólo de la fracción no unida a proteínas en aquellos casos en que hay una disminución de la concentración de globulina enlazante de hormonas sexuales o de la albúmina. Existen diversos procedimientos que permiten estimar la fracción biodisponible de la testosterona (2):

—Diálisis de equilibrio: aunque es el procedimiento de referencia, su realización es muy laboriosa y no es practicable en la mayoría de laboratorios clínicos.

—Cálculo del índice de andrógeno no unido a proteína a partir de la concentración sérica de testosterona y de la concentración sérica de globulina enlazante de hormonas sexuales.

—Medición por radioinmunoanálisis: utiliza un análogo de la testosterona marcado radiactivamente, que no se une a las proteínas enlazantes séricas y compete con la fracción libre de la testosterona por la unión a un anticuerpo contra la testosterona. Este anticuerpo tiene menor afinidad por la testosterona que la globulina enlazante específica. Las concentraciones obtenidas con este método son inferiores a las estimadas mediante los métodos de referencia que aplican una diálisis, una ultrafiltración o el cálculo matemático a partir de las concentraciones de testosterona, globulina enlazante de hormonas sexuales y albúmina (3,4), pero se correlacionan significativamente con ellas y con el índice de andrógeno no unido a proteína.

—Cuantificación de la testosterona salival: se realiza mediante una modificación del procedimiento de inmunoanálisis para suero. Representa una fracción cuantitativamente superior a la no unida a proteínas en el suero, probablemente porque existe metabolismo de precursores esteroideos en las glándulas salivales. Sin embargo esta magnitud se correlaciona muy bien con el índice de andrógeno no unido a proteína, y con la concentración de testosterona sérica no unida a proteína medida por radioinmunoanálisis o por métodos clásicos de diálisis (5-7).

1.1.3 Globulina enlazante de hormonas sexuales

Se trata de una glicoproteína de síntesis hepática, regulada por andrógenos, estrógenos, insulina y hormonas tiroideas, entre otros. Presenta una elevada afinidad por la dihidrotestosterona, la testosterona y el estradiol. El hombre adulto presenta concentraciones bajas debido al efecto negativo que ejercen los andrógenos sobre su regulación. En la mujer se halla disminuida en estados de hiperandrogenismo por lo que puede constituir un marcador de esta situación. Sus concentraciones, determinadas clásicamente por métodos de unión competitiva de la dihidrotestosterona a proteínas séricas, y actualmente por inmunoanálisis, sirven también para el cálculo del índice de andrógenos no unidos a proteínas.

1.1.4 Dihidrotestosterona

Es el metabolito androgénico más potente, por lo que la medición de su concentración en suero debería constituir el mejor indicador de actividad androgénica. Sin embargo su cuantificación específica es metodológicamente difícil ya que es necesario separarla cromatográficamente de la testosterona, los anticuerpos tienen poca especificidad y además las

concentraciones séricas son muy bajas. Por otra parte, diversos estudios han demostrado que las mediciones de la concentración de dihidrotestosterona en suero no reflejan sus concentraciones intracelulares y carecen de sensibilidad diagnóstica.

1.1.5 Glucurónido de 3α -androstano diol

El 3α -androstano diol es el metabolito de la dihidrotestosterona que se forma en los tejidos que responden a los andrógenos y en el hígado. Su conjugado glucuronado tiene una semivida más larga y es cuantificable en suero mediante métodos de inmunoanálisis. Ha sido propuesto como marcador de actividad androgénica periférica (8,9). Sin embargo existen grandes divergencias en los resultados obtenidos en función del método utilizado: radioinmunoanálisis clásico tras hidrólisis del conjugado, cromatografía en columna con antígeno tritiado o radioinmunoanálisis comercializado, sin hidrólisis ni cromatografía y antígeno yodado. Con los métodos comercializados, la detección de concentraciones fisiológicas en una mujer con hirsutismo no descarta la existencia de hiperactividad androgénica periférica.

1.1.6 Esteroides precursores de la testosterona

Los esteroides precursores de la testosterona en la cadena de biosíntesis suprarrenal y gonadal que pueden aportar información diagnóstica en el hirsutismo son los siguientes (1):

• *Deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona*

La deshidroepiandrosterona tiene un origen más suprarrenal que ovárico. Sus concentraciones séricas presentan variaciones circadianas y en función de la fase del ciclo menstrual. Su cuantificación en suero permite orientar hacia una hiperproducción suprarrenal de andrógenos, cuya etiología habrá que estudiar:

—Hiperproducción funcional benigna, suprimible por glucocorticoides.

—Déficit enzimático congénito de 3β -hidroxi- Δ_5 -esteroides deshidrogenasa (EC 1.1.1.145), inhibible por glucocorticoides y estimulable mediante tetracosáctida.

—Hiperproducción tumoral benigna o maligna.

El sulfato de deshidroepiandrosterona tiene un origen casi exclusivamente suprarrenal. Es cuantitativamente el principal andrógeno secretado por la corteza suprarrenal y sus concentraciones séricas no presentan fluctuaciones circadianas. El hallazgo de concentraciones séricas de sulfato de deshidroepiandrosterona elevadas apunta hacia un origen suprarrenal de la hiperproducción de andrógenos. La presencia de concentraciones séricas superiores a 15,6 mmol/L obliga a descartar la existencia de un tumor suprarrenal.

• *Androstenodiona*

Tiene un doble origen, suprarrenal y ovárico, siendo sus concentraciones plasmáticas ligeramente más elevadas durante la fase lútea del ciclo ovárico. El hallazgo de concentraciones séricas elevadas puede indicar:

Hipersecreción suprarrenal:

—Funcional benigna

—Déficit de esteroide 21-monooxigenasa (EC 1.14.99.10; también conocida como P450c21 o 21- hidroxilasa)

—Déficit de esteroide 11 β -monooxigenasa (EC 1.14.15.4; también conocida como P450c11 u 11 β -hidroxilasa)

—Tumor benigno o maligno.

Hipersecreción ovárica:

—Poliquistosis ovárica

—Tumor benigno o maligno.

• *17-hidroxiprogesterona*

Este esteroide tiene también un origen mixto, suprarrenal y ovárico, presenta variaciones circadianas y sus concen-

traciones plasmáticas son más elevadas durante la fase lútea. Su cuantificación tiene interés en el estudio de los déficits enzimáticos congénitos de la esteroidogénesis.

La presencia de concentraciones séricas basales superiores a 30 nmol/L permite diagnosticar el déficit enzimático más frecuente, el de esteroide 21-monooxigenasa. Si no son tan elevadas, entre 10 y 30 nmol/L, es preciso realizar una prueba con tetracosáctida para confirmar el diagnóstico. Si las concentraciones basales son inferiores a 10 nmol/L es necesario demostrar un aumento patológico de las concentraciones séricas estimuladas para realizar el diagnóstico.

El cálculo de cocientes entre la concentración sérica de 17-hidroxiprogesterona y la de otros precursores puede ser útil en el diagnóstico del déficit de esteroide 11 β -monooxigenasa y el de 3 β -hidroxi- Δ_5 -esteroide deshidrogenasa.

La respuesta exagerada de 17-hidroxiprogesterona al estímulo con análogos de la gonadotropina pone de manifiesto el origen ovárico de la hiperproducción androgénica.

• 17-hidroxipregnenolona

Este esteroide también tiene un origen doble, aunque predomina el suprarrenal. Su determinación en suero es laboriosa ya que se realiza por inmunoanálisis con antígeno marcado con ^3H , tras separación cromatográfica. Su elevación permite el diagnóstico del déficit de 3 β -hidroxi- Δ_5 -esteroide deshidrogenasa. Sólo está justificado realizarla una vez se ha demostrado un aumento de la concentración sérica de deshidroepiandrosterona en condiciones basales y/o tras estimulación con tetracosáctida, siendo su elevación más sensible que la de esta última en el diagnóstico del déficit enzimático.

• 11-desoxicortisol

Su cuantificación se realiza por inmunoanálisis y permite diagnosticar el déficit de esteroide 11 β -monooxigenasa, sea en condiciones basales o tras la estimulación con tetracosáctida.

• Progesterona

Este esteroide puede ser de origen suprarrenal y su concentración plasmática está elevada en los déficits de esteroide 21-monooxigenasa y de esteroide 11 β -monooxigenasa. Sin embargo, su origen es predominantemente ovárico, durante la fase lútea, por lo que su cuantificación sólo está justificada en el marco del estudio de los déficits enzimáticos suprarrenales o como marcador de fase lútea ovárica.

1.1.7 Estradiol-17 β

La determinación de la concentración sérica de estradiol-17 β , principal estrógeno ovárico, no tiene interés en el marco del estudio del hirsutismo a menos que se desee comprobar una baja concentración correspondiente al inicio de la fase folicular o a la falta de maduración folicular.

1.1.8 Gonadotropinas: lutropina y folitropina

La determinación de la concentración sérica de estas hormonas es útil en el diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico, en el que existe una hipersecreción de lutropina en condiciones basales o tras el estímulo con gonadotropina. El hallazgo de un cociente entre las concentraciones séricas de lutropina y folitropina elevado apoya el diagnóstico de ovario poliquístico.

1.1.9 Prolactina

La hiperprolactinemia puede ser causa de hiperandrogenismo por varios mecanismos: estimulación suprarrenal, disminución de la globulina enlazante de hormonas sexuales y/o inhibición de la aromatasa ovárica (también llamada P450-AROM).

1.2 Pruebas funcionales hormonales

1.2.1 Supresión suprarrenal con dexametasona

Procedimiento: administración oral de 1 mg/m²/día, repartido en 3 dosis, durante 5 días. Extracción de sangre basal y 8 horas después de la última dosis de dexametasona para la determinación de las concentraciones séricas de: cortisol, testosterona (y/o testosterona no unida a proteína) y sulfato de deshidroepiandrosterona.

La concentración sérica de cortisol tras la dexametasona deberá ser inferior a 27,5 nmol/L. Una disminución insuficiente del cortisol puede ser indicativa de incumplimiento del paciente en la toma de la medicación, o bien ser debida a un síndrome de Cushing.

Se considerará que existe supresión adecuada de andrógenos tras dexametasona si la concentración sérica de testosterona desciende hasta valores que se alcanzan tras la administración de dexametasona en mujeres no hirsutas, y la de sulfato de deshidroepiandrosterona es inferior a la concentración fisiológica en adultos. Habrá supresión en los casos de hiperproducción suprarrenal de andrógenos de tipo funcional o por déficits enzimáticos congénitos.

El hallazgo de una supresión inadecuada de testosterona junto a una supresión normal suprarrenal (cortisol y sulfato de deshidroepiandrosterona) orienta hacia un hiperandrogenismo ovárico funcional.

La no supresión de la concentración sérica de testosterona y/o de sulfato de deshidroepiandrosterona puede ser debida a una hiperproducción androgénica tumoral, benigna o maligna, cuyo origen puede ser ovárico o suprarrenal.

1.2.2 Estimulación suprarrenal con tetracosáctida

La tetracosáctida es un derivado sintético de la corticotropina formado por los primeros 24 aminoácidos del extremo aminoterminal de la molécula.

Procedimiento: administración de 0,25 mg e.v. en bolus de tetracosáctida soluble. Extracciones de sangre basal y a los 30 y/o 60 minutos y separación de alícuotas para la determinación en suero de las concentraciones de los esteroides siguientes: 17-hidroxiprogesterona, deshidroepiandrosterona, 11-desoxicortisol, androstenediona, 11-desoxicorticosterona y 17-hidroxipregnenolona. Numerosos autores realizan ambas extracciones, a los 30 y 60 minutos, sin embargo se ha demostrado que el estímulo máximo de cortisol y de los precursores se obtiene indistintamente a los 30 o los 60 minutos. La determinación de estos compuestos debería realizarse de modo secuencial, empezando por la del esteroide indicador de la deficiencia enzimática de presentación más frecuente (por ejemplo, 1 $^\circ$, 17-hidroxiprogesterona, 2 $^\circ$, deshidroepiandrosterona, 3 $^\circ$, 11-desoxicortisol). La determinación de precursores tales como 17-hidroxipregnenolona, androstenediona y 11-desoxicorticosterona se efectuaría si los resultados de alguna de las anteriores indicaran la presencia de alguna deficiencia específica (por ejemplo, si hay un aumento de la concentración de deshidroepiandrosterona, medir 17-hidroxipregnenolona).

El aumento exagerado de precursores permite diagnosticar bioquímicamente los déficits enzimáticos suprarrenales que pueden provocar hiperandrogenismo en la mujer: el déficit de esteroide 21-monooxigenasa, el más frecuente, el de esteroide 11 β -monooxigenasa y el de 3 β -hidroxi- Δ_5 -esteroide deshidrogenasa (10-12). En los déficits clásicos, las concentraciones basales son muy elevadas y no es necesario realizar la estimulación con tetracosáctida. En las formas no clásicas de la enfermedad, las concentraciones basales pueden ser fisiológicas y sólo las estimuladas superar los valores de los controles sanos por encima de la media más 2 desviaciones típicas o del percentil 95.

Nombre recomendado por la IUBMB*	Nomenclatura usual
Esteroides 21-monooxigenasa	21-hidroxilasa (P450c21)
Esteroides 11 β -monooxigenasa	11 β -hidroxilasa (P450c11)
3 β -hidroxiesteroide: NAD (P)+ oxidoreductasa	3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -OHS)
Deshidroepiandrosterona	DHEA
Sulfato de deshidroepiandrosterona	DHEA-S
Globulina enlazante de hormonas sexuales	SHBG
Tetracosáctida	ACTH
Gonadotropina coriónica	hCG

*La IUBMB, la IUPAC, la IFCC y la SEQC no recomiendan el uso de abreviaturas.

En el déficit de esteroide 21-monooxigenasa, el aumento más significativo corresponde a la 17-hidroxiprogesterona. Una concentración tras el estímulo superior a 36,3 nmol/L permite diagnosticar la forma no clásica de este déficit.

En el déficit de esteroide 11 β -monooxigenasa el mayor aumento corresponde al 11-desoxicortisol. También se halla aumentada la 11-desoxicorticosterona y la 17-hidroxiprogesterona.

En el déficit de 3 β -hidroxi- Δ_5 -esteroide deshidrogenasa el principal incremento corresponde a la 17-hidroxipregnenolona. También están aumentadas las concentraciones de deshidroepiandrosterona y los cocientes entre las concentraciones estimuladas de: 17-hidroxipregnenolona/17-hidroxiprogesterona y deshidroepiandrosterona/androstenediona. En estos dos últimos déficit, el cálculo de cocientes entre precursores y productos permite aumentar la sensibilidad diagnóstica (9).

1.2.3 Estimulación hipofisaria y ovárica con análogos de la gonadotropina

La estimulación con análogos de la gonadotropina (acetato de leuporelina) permite explorar el eje hipotálamo-hipofisogonadal. Produce una respuesta máxima de gonadotropinas a las 3-4 horas y de esteroides gonadales a las 24 horas.

Procedimiento: administración subcutánea de 500 mg de acetato de leuporelina. Extracciones de sangre basal y a las 24 horas. Se determina la concentración sérica de 17-hidroxiprogesterona basal y a las 24 horas.

En el síndrome del ovario poliquístico hay un aumento exagerado de la concentración sérica de 17-hidroxiprogesterona a las 24 horas del estímulo que pone de manifiesto la existencia de una disregulación enzimática ovárica de la esteroide 17 α -monooxigenasa (EC 1.14.99.9; también conocida como P450c17 o 17 α -hidroxilasa) o de la 17 α -hidroxiprogesterona aldolasa (EC 4.1.2.30; también conocida como P450c17 o esteroide 17,20 liasa) como causa del hiperandrogenismo (13-16).

1.2.4 Supresión ovárica con análogos de la gonadotropina (triptorelina)

Procedimiento: administración de 3,75 mg de triptorelina (Decapept®) i.m. Extracción de sangre a las 3 semanas para determinar las concentraciones séricas de lutropina, folitropina y testosterona (17).

Algunos autores han realizado esta prueba para comprobar el origen ovárico y/o dependiente de la lutropina de una hiperproducción de testosterona.

1.2.5 Estimulación ovárica con coriogonadotropina

Esta prueba no suele realizarse porque puede provocar un síndrome abdominal agudo por rotura folicular. Puede tener interés en el estudio de tumores ováricos productores de

testosterona para demostrar su dependencia de la lutropina. Suele utilizarse una sola dosis i.m. o i.v. (en caso de cateterismo selectivo de venas suprarrenales y ováricas) de 1.500 o 2.500 u.int. de coriogonadotropina.

2 Conclusiones

El conjunto de determinaciones basales y pruebas funcionales que acabamos de describir permite, junto con la historia clínica, la exploración física y alguna exploración complementaria, demostrar en la mayoría de los casos la existencia de un hiperandrogenismo responsable del hirsutismo y conocer su etiología (9,18-21). Así se pueden diagnosticar:

—El síndrome del ovario poliquístico, a pesar de todas las incógnitas y teorías sobre su etiopatogenia.

—La hiperproducción suprarrenal funcional de precursores androgénicos, suprimible con glucocorticoides, y no genética.

—La hiperproducción suprarrenal de precursores androgénicos por alguno de los 3 déficit enzimáticos suprarrenales que pueden ser causa de hiperandrogenismo por hiperplasia suprarrenal congénita.

—La asociación entre hiperproducción suprarrenal y ovárica de andrógenos.

—La hiperproducción suprarrenal de deshidroepiandrosterona, o más raramente de testosterona, por la existencia de un síndrome de Cushing o de un tumor benigno o maligno.

—La hiperproducción ovárica por tumor primario o metastásico: luteoma del embarazo, tumor de Krukenberg o tumor de células de Leydig.

—El síndrome de resistencia a los glucocorticoides en el que existe una hiperproducción de corticoliberina, de glucocorticoides y de andrógenos suprarrenales, sin clínica de exceso de glucocorticoides. Se trata de una alteración genética que ocasiona una patología muy poco frecuente. Lo mismo ocurre con el síndrome congénito de metabolismo exagerado del cortisol, que simula una resistencia a los glucocorticoides.

Por último, en un cierto porcentaje de casos no es posible demostrar un aumento de la actividad androgénica que explique el hirsutismo, por lo que, en ausencia de otras causas, se catalogan como hirsutismo de origen periférico, idiopático o por metabolismo aumentado a nivel de la unidad pilosebácea cuya etiología no está aclarada.

Correspondencia:
SEQC
Comisión de Hormonas
c/ Llançà 51 bajos-3
08015 Barcelona

Bibliografía

1. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism and alopecia in adolescent girls. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1993; 22: 507-32.
2. Luthold WW, Borges MF, Marcondes JAM, Hakohyama M, Wajchenberg BL, Kirschner MA. Serum testosterone fractions in women: Normal and abnormal clinical states. *Metabolism* 1993; 42: 638-43.
3. Rey F, Chiodoni G, Braillard K, Berthod C, Lemarchand-Béraud T. Free testosterone levels in plasma and saliva as determined by a direct solid-phase radioimmunoassay: A critical evaluation. *Clin Chim Acta* 1990; 191: 21-30.
4. Rivera-Coll A, Navarro MA. Further data on a RIA kit for the direct measurement of free testosterone in plasma. *Clin Chim Acta* 1991; 203: 103-4.
5. Villabona C, Navarro MA, Montaña E, Bonnin R, Soler J. Valor de la testosterona salival en el hirsutismo. *Med Clin* 1986; 86: 183-6.
6. Navarro MA, Juan L, Rosel P, Villabona C, Pujol A. Testosterona libre en suero: Su relación con la testosterona total y la testosterona salival. *Endocrinología* 1987; 34: 14-7.
7. Navarro MA, Huguet J, Rosel P, Rivera A, Bonnin MR, Blanco A. Significación funcional del cociente testosterona sérica/testosterona salival en distintas patologías. *Rev Esp Fisiol* 1991; 47: 161-6.
8. Horton R, Hawks D, Lobo R. 3α , 17β -Androstanediol glucuronide in plasma: A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. *J Clin Invest* 1982; 69: 1203-6.
9. Paulson RJ, Serafini PC, Catalino JA, Lobo RA. Measurements of 3α , 17β -androstanediol glucuronide in serum and urine and the correlation with skin 5α -reductase activity. *Fertil Steril* 1986; 46: 222-6.
10. Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB. Late onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. An allelic variant of congenital virilizing adrenal hyperplasia with a milder enzymatic defect. *Ann Intern Med* 1982; 96: 143-8.
11. Pang S, Lerner AJ, Stoner E, Levine LS, Oberfield SE, Engel I et al. Late onset adrenal steroid 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 428-36.
12. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: Adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 840-8.
13. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785-91.
14. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *New Engl J Med* 1992; 327: 157-62.
15. Barnes RB, Ehrmann DB, Brigell DF, Rosenfield RL. Ovarian steroidogenic responses to gonadotropin-releasing hormone agonist testing with Nafarelin in hirsute women with adrenal responses to ACTH suggestive of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 450-5.
16. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-1603.
17. Miras-Mirakian P, Pugeat M, Roberts M, Rousset H, Déchaid H, Dutrieux-Berger N et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 571-6.
18. Mehta A, Matwijiw I, Taylor PJ, Salamon EA, Kredentser JV, Faiman C. Should androgen levels be measured in hirsute women with normal menstrual cycles? *Int J Fertil* 1992; 37: 354-7.
19. Rittmaster RS. Hyperandrogenism. What is normal? *New Engl J Med* 1992; 327: 194-5.
20. Rodríguez-Rigau LJ. Hyperandrogenism during childhood and adolescence. Consequences on adult reproductive function. *Anal Esp Ped* 1994; Supl 58: 45-9.
21. Lobo RA. Investigating the cause of hirsutism and acne in women. *Clin Chem* 1995; 41: 12-3.