

Interrelación en la Acción de ACTH y FSH en la Función Androcorticoidea*

Dra. María Eleonora Guimaraens**

INTRODUCCION

A propósito de un caso de hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalámico con déficit selectivo de hormona folículo estimulante (FSH), se efectúan observaciones clínicas y paraclínicas de la funcionalidad hipofisaria, gonadal y suprarrenal (SR) en estado basal. Se plantean interrogantes sobre la importancia de la acción de las gonadotropinas, en particular FSH, sobre la función testicular y SR productora de andrógenos, y el papel que la FSH juega en la etapa puberal para la maduración sexual. Se busca la respuesta SR a la estimulación con hormona adrenocorticotrófica (ACTH), gonadotropina coriónica humana (hCG), y gonadotropina humana de la menopausia (hMG). Se comprueba que la FSH estimula la vía metabólica SR productora de andrógenos, en la etapa prepuberal, que se manifiesta clínicamente con la aparición de la adrenarquia y que aumenta la respuesta de las células de Leydig a la hCG.

Reseña Fisiológica

En el suero del feto, la LH y la FSH secretadas por la hipófisis, se encuentran en altas concentraciones, desde los 120 días de gestación, decreciendo al final de ésta.

Al nacer, y en el período neonatal, nuevamente alcanzan niveles significativos junto a la testosterona (T) y a la dehidroepiandrosterona (DHEA); van disminuyendo progresivamente hasta el primer año, en que llegan a niveles muy bajos, y se mantienen así durante la infancia. (10)

En la etapa prepuberal, aumenta en el hipotálamo la secreción de LH-RH, llegando a triplicar su valor al final de la pubertad. (2)

Paralelamente aumentan las gonadotropinas. En la pubertad temprana, (estadíos II y III de la clasificación de Tanner) los niveles de FSH se elevan en mayor proporción que los de LH. Cerca del estadio III, aparece un modelo pulsátil, con un aumento llamati-

vo de las gonadotropinas relacionado con el sueño, modelo que no está presente ni en el niño prepuberal ni en el adulto (4). En los estadíos IV y V de la maduración sexual, la concentración de FSH alcanza una meseta, mientras que la LH y la T muestran aumentos progresivos y firmes, hasta que llegan a su concentración máxima hacia el final de la pubertad, y se estabilizan (1, 2).

Esta regulación se efectúa por medio de mecanismos de feed-back entre la T producida por las células de Leydig y la LH, y entre la inhibina, un factor peptídico sintetizado y secretado por las células de Sertoli y la FSH. (11) Fig. 1.

Previo al aumento de los esteroides gonadales (estrógeno y T) en el período prepuberal, la SR aumenta su producción de DHEA, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y de Δ^4 androstenediona.

La DHEA y la DHEA-S, se convierten periféricamente a androstenediona, y ésta puede ser convertida a su vez, en T biológicamente activa.

El aumento de concentración de estos esteroides provee una base fisiológica para que ocurra la adrenarquia (aparición del vello púbico y axilar) (5).

Se quiso relacionar a la adrenarquia con un aumento de ACTH en el período prepuberal, porque la producción de estos esteroides puede ser inhibida con dexametasona (7), que inhibe la ACTH hipofisaria; y también, porque muestran una variación circadiana y episódica, paralela al cortisol del plasma, y porque el joven en etapa prepuberal estimulado con ACTH aumenta su secreción androgénica SR (8), pero se comprobó que dicho aumento no estaba asociado a un incremento de la ACTH ni del cortisol plasmático en este período (5). Fig. 2.

CASO CLINICO

Paciente de 26 años, que recién a los 14 años notó aparición del vello púbico en muy escasa cantidad. Aumento progresivo en la talla corporal hasta los 21 años, sin empujes de crecimiento. Al momento de la consulta no había experimentado cambios en los caracteres sexuales secundarios ni en la funcionalidad sexual.

Examen físico: hábito longilíneo con proporciones eunucoideas. Voz, facies e implantación frontal del

* Trabajo presentado el 8 de abril de 1983.

** Alférez Méd. Dpto. Medicina, H.C.F.F.A.A. (Jefe: Equip. Tte. Cnel. Méd. Prof. Dante Tomalino), Postgrado de Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Fac. de Medicina.

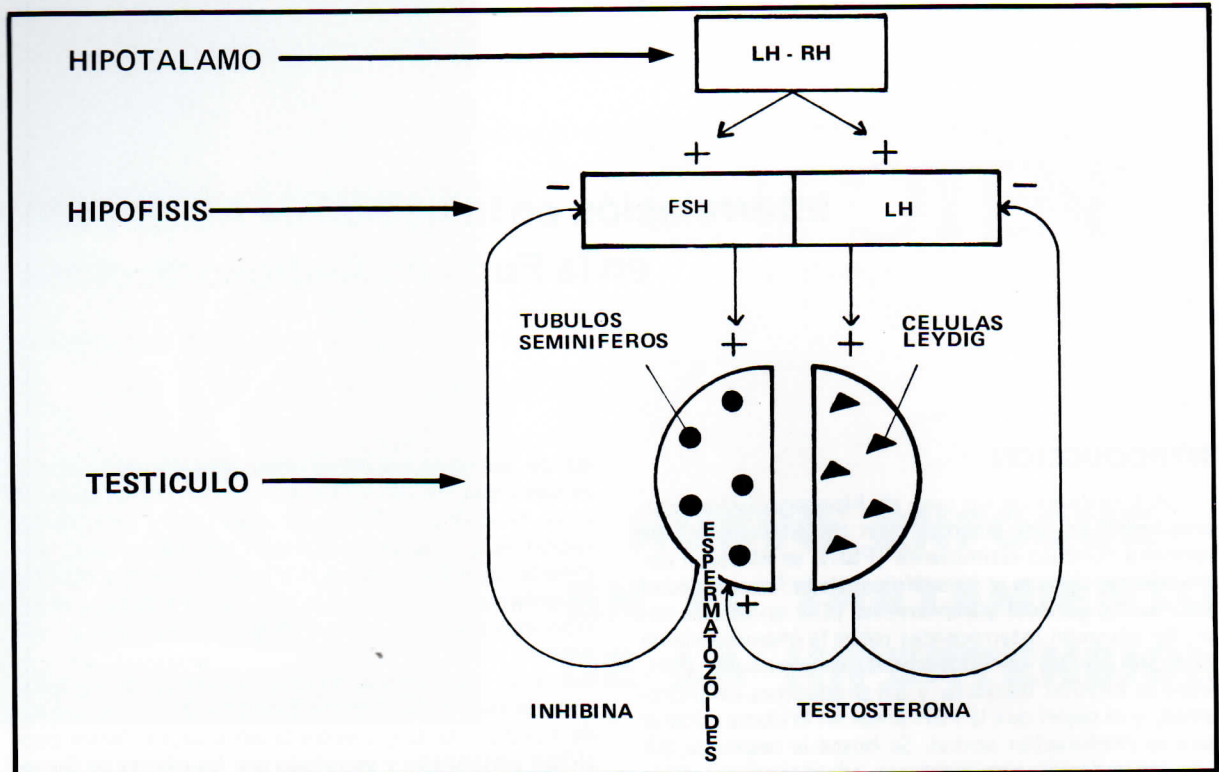


Fig. 1. Mecanismos principales de control de las gonadotropinas.

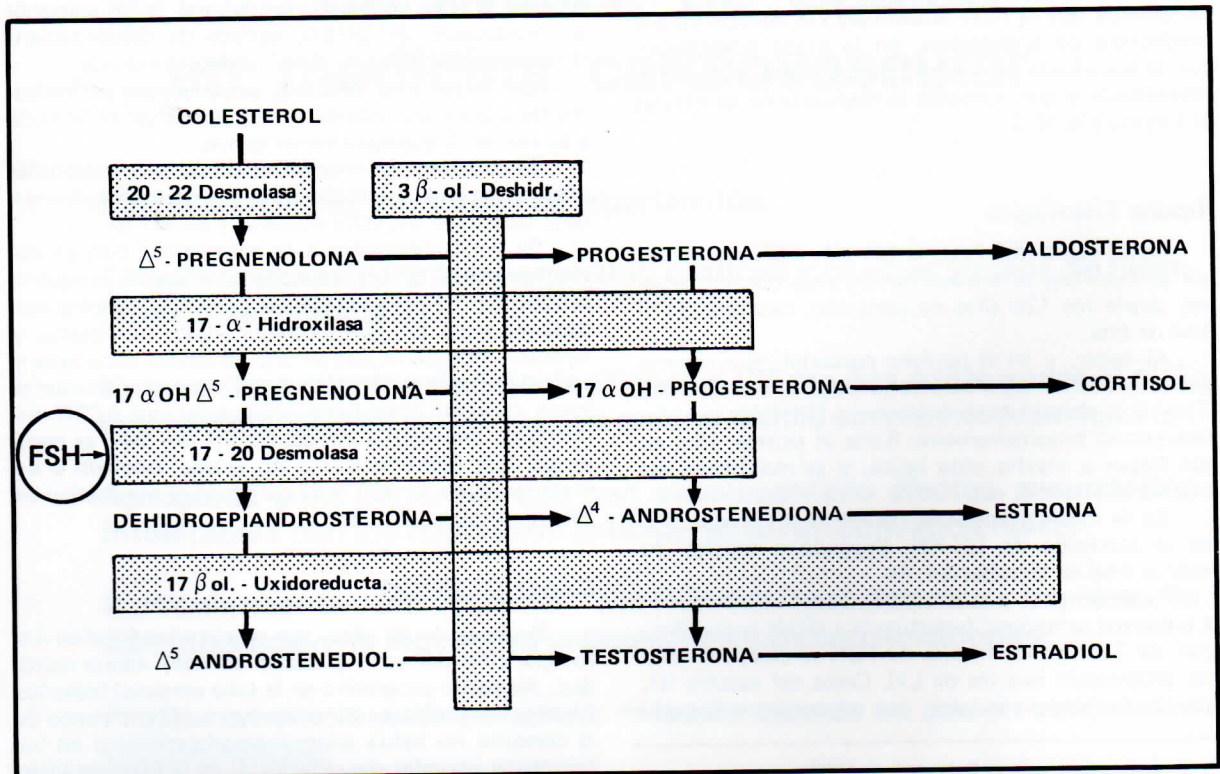


Fig. 2. Vía biosintética de la esteroidogénesis, común a la corteza SR y a las gonadas donde se indica el probable lugar de acción de la FSH. Las flechas punteadas abrevian las vías metabólicas hacia la aldosterona y el cortisol, que son exclusivamente SR.

cabello con características infantiles, ausencia total de vello facial. Falta desarrollo laríngeo, vello en tronco y axilas y sudoración de éstas. Vello pubiano escaso y lacio con límite superior horizontal y genitales infantiles. En suma: paciente de 26 años, impuber.

Por las características de las gónadas, de tamaño menor que las del adulto, se considera una falla de la línea seminal, asociada a una insuficiencia Leydigiana, por carecer el paciente de signos de impregnación androgénica. Sus proporciones eunucoideas, ubican el comienzo de la afección antes del período puberal cronológico. Reafirmando conceptos, es un **hipogonadismo prepuberal severo y total** (por afectar las dos líneas testiculares), diagnóstico que induce a topografiar clínicamente la lesión causal a nivel hipotálamo-hipofisario. (12)

Exámenes paraclínicos:

- testosterona (T): 1.06 y 0.56 ng/ml (2 dosificaciones) [Normal (N): 3 a 7 ng/ml].
- 17 cetosteroides neutros urinarios (17K): 7 y 6 mg/24h (2 dosificaciones) (N para su edad y sexo: 15 a 18 mg/24h).
- dosificación de FSH: 2.80, 1.80 y 2.03 mUI/ml (3 dosificaciones) (N: 7.2 ± 2.0 mUI/ml).
- dosificación de hormona luteinizante (LH): 5.92, 3.88 y 4.35 mUI/ml (3 dosificaciones) (N: 5.40 ± 2.80 mUI/ml).
- prueba de estimulación con 100µg de hormona liberadora de gonadotropina (LH-RH):

	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)
basal	2.03	3.40
15 (min)	3.25	11.10
30 "	4.34	8.59
45 "	5.61	11.60
60 "	2.99	8.59
90 "	4.57	10.30
120 "	5.57	8.32

- estudio campimétrico: Normal
- Rx de silla turca: Normal
- dosificación de hormona tritrófica (TSH), ACTH y prolactina: Normal
- estudio cromosómico: 46 XY

COMENTARIO Y METODO DE ESTUDIO

Los exámenes paraclínicos basales confirman el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalámico.

Nuestra experiencia con otros pacientes con similar perfil clínico y hormonal, (LH normal, o normal bajo y FSH muy disminuida) es que habiéndolos tratado con hCG por lapsos prolongados, no se logró el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Dados los antecedentes, se medicó a este paciente con 1000UI de hCG, asociada a 150UI de FSH, día por medio durante 5 meses, y se logró un nivel de T

plasmática de 11.6 ng/ml (N: 3 a 9 ng/ml) y de 16.14 mg/24hs de 17K en orina (N: 15 a 18 mg/24hs) a los 15 días de tratamiento.

Del análisis de las dosificaciones basales, surgen estas preguntas:

1. ¿Por qué si hay sólo una LH-RH que estimula un único tipo celular (9) capaz de secretar LH y FSH al mismo tiempo, (14) el paciente carece selectivamente de FSH?
2. ¿Por qué con una LH normal, la T está baja?
3. ¿Por qué los 17K, que en un 80% provienen de la SR, están bajos; reflejándose en la clínica por la carencia de adrenaquia, si aparentemente esto es sólo un trastorno del eje hipotálamo-hipofisogonadal?

Con el fin de contestarlas, se suspendió la medicación durante dos meses, y se efectuaron posteriormente estimulaciones hormonales con ACTH, hCG (acción LH) y hMG (acción FSH):

- las hormonas se administraron a las 20 hs.
- las dosificaciones hormonales plasmáticas, se efectuaron a las 8 hs del día siguiente a la última dosis.
- los 17K y los 17-21 hidrocorticoides (17-21 OHCS), se dosificaron en una diuresis de 24 hs, a partir de las 8 hs del día siguiente a la administración hormonal.

1. Se ha visto que la respuesta hipofisaria a la estimulación mantenida con LH-RH en la pubertad, produce primero el aumento de FSH y luego la elevación de LH. Este paciente tiene una respuesta adulta normal de LH, y dado que es la última que se eleva, suponemos que ha habido un estímulo adecuado de LH-RH sobre la hipófisis, aunque la FSH no haya aumentado. La hipófisis responde a la prueba de LH-RH, con lo que demostramos su indemnidad. Esto sugiere que el control específico de la secreción de FSH y LH estaría ejercido a nivel de los gonadotrofos hipofisarios, al modular la síntesis o la liberación de las dos gonadotropinas. Y queda sin resolver la pregunta: ¿La FSH disminuida, es consecuencia de la falta de un estimulador (una probable FSH-RH) o de la existencia de una inhibición mantenida que debía desaparecer en el período prepuberal?
2. Si la LH fuese la única hormona que tiene acción sobre las células de Leydig para que secreten T, en este paciente, con una LH normal, la T no tendría por qué estar disminuida, salvo que se acepte una falla primaria testicular. Relacionamos entonces los niveles bajos de T, con los de FSH del paciente, que también son bajos. Esto nos llevó a pensar que la FSH actuaría como un factor permisivo para la acción de la LH sobre las células de Leydig, observación que coincidiría con las investigaciones efectuadas por Odell y Swerdloff en 1975 (6), en la rata, que mostraron que la FSH aumenta los receptores Leydigianos para la LH. También apoyarían esta interpretación, los estudios de Sizonenko y col. (10), en los que estable-

cieron que la magnitud de la respuesta a la hCG en los niños, se correlaciona mejor con sus niveles séricos basales de FSH.

Para ratificar estas observaciones, se inyectaron 1500 UI de hCG i/m día por medio, con un total de 7. La T basal fue de 0,27 ng/ml y al finalizar la serie, alcanzó 4,43 ng/ml. Se compara esta cifra con el nivel logrado de T (11,6 ng/ml), luego de 15 días de tratamiento con 1000UI hCG asociadas a 150 UI FSH día por medio, y es marcadamente inferior.

3. Para dilucidar qué hormonas producen la elevación de los 17 K urinarios, se hicieron estimulaciones con hCG, ACTH y hMG.
 - a. Luego de la estimulación ya descrita con hCG, la dosificación de 17K fue de 6,3 mg/24 hs.
 - b. Se inyectó 1 mg de ACTH i/m.
 basal: 8,03 mg/24 hs de 17K
 9,68 mg/24 hs de 17-21 OHCS
 post ACTH: 15,3 mg/24 hs de 17K
 38,5 mg/24 hs de 17-21 OHCS
 - c. Para la prueba con hMG.
 Se efectuó una dosificación basal de 17K: 7.65 mg/24h y 17-21 hidroxycorticoides: 7.02 mg/24h. Se inyectó una ampolla diaria de hMG (totalizando 7 días) luego de las cuales se dosificó nuevamente 17K: 14.20 mg/24h y 17-21 hidroxycorticoides: 5.15 mg/24h.

Al octavo día, se inyectó una ampolla de

hMG más una ampolla de 1 mg de ACTH, con los siguientes resultados 17K: 21.40 mg/24h y 17-21 hidroxycorticoides: 11.50 mg/24h.

Con el primer estudio, demostramos que la SR no responde a la acción LH símil de la hCG.

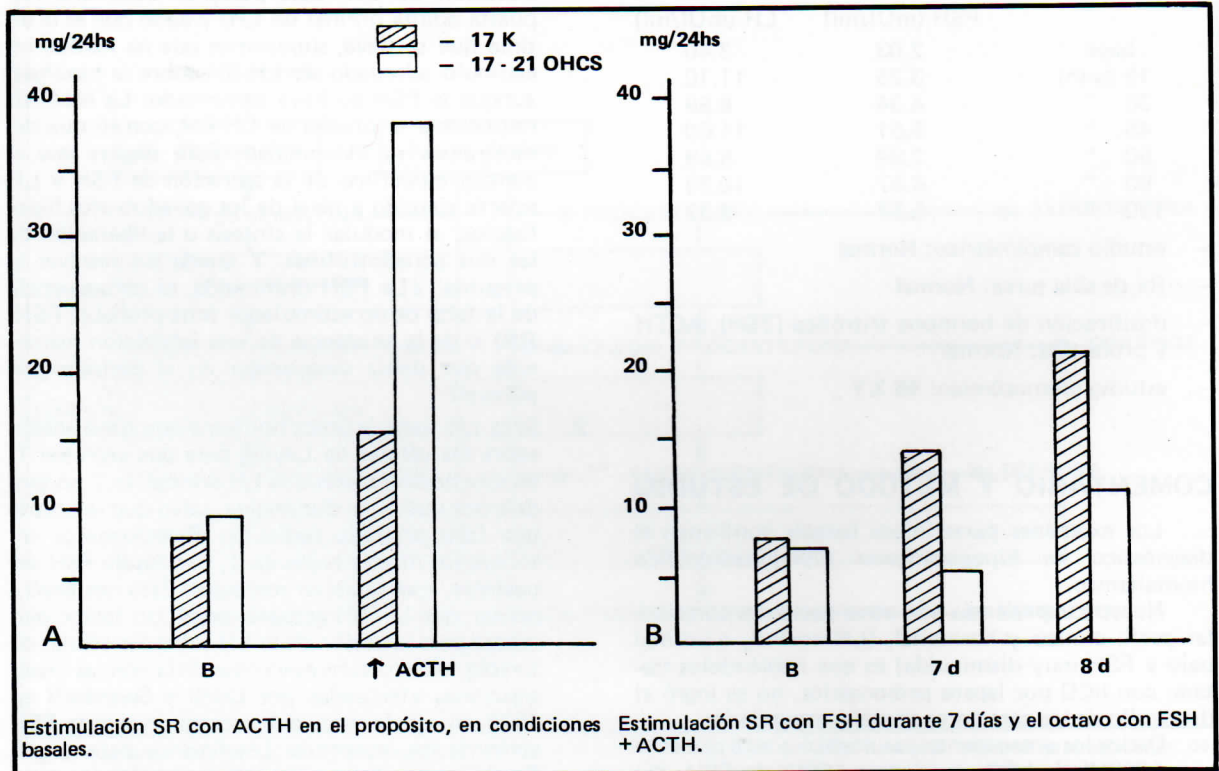
Con el segundo estudio, observamos una elevación de los 17 K al valor mínimo normal para su edad, y un aumento abrupto de los 17-21 OHCS.

Partimos de la base que el paciente tiene los niveles de LH de un adulto normal, y que aún habiendo sido estimulado con hCG, los 17 K permanecieron bajos, por lo que no influiría en nuestro resultado la LH inyectada junto a la FSH, con la hMG.

En el tercer estudio, al estimular el paciente con hMG, obtuvimos un aumento de los 17 K urinarios, y un leve descenso de los 17-21 OHCS, que podría explicarse por la apertura de la vía metabólica de los andrógenos SR, con consumo de precursores, con lo que la vía del cortisol tendría disponible menor cantidad de éstos.

Se hace más notorio, al agregar a FSH, la acción de ACTH: observamos el aumento de los 17 K por encima del valor máximo normal, y la duplicación de los 17-21 OHCS, mientras que la estimulación con ACTH aislada, cuadruplicó la cifra de estos últimos.

La elevación de los 17 K no estuvo influenciada por la conversión periférica de la T plasmática, ya que su dosificación simultánea a la prueba fue de 0,31 ng/ml, y ocurre sólo en el 20% del total de ésta.



CONCLUSIONES

Mediante los estudios efectuados, podemos decir que:

1. LH aumenta los niveles plasmáticos de T, como ya se conoce.
2. Al asociarse FSH a LH, se potencian sus efectos.
3. El estímulo con LH aislada, no produce elevación de los 17 K.
4. ACTH los aumenta, y también FSH.
5. Cuando se asocia ACTH a FSH, el aumento es más notorio.

Se ensaya la hipótesis que creemos queda demostrada, de la existencia de una acción de FSH sobre la hormonasíntesis SR, posiblemente por una acción estimuladora sobre la 17-20 desmolasa, pudiendo ser explicada la acción de FSH sobre la hormonasíntesis Leydigiana por el mismo mecanismo.

RESUMEN

A propósito de un caso de hipogonadismo hipogonadotrófico con carencia selectiva de FSH, se considera el papel fundamental que ésta juega en la maduración sexual, y se demuestra que estimula la vía metabólica de los androcorticoides suprarrenales en la etapa prepúberal, muy probablemente a nivel de la 17-20 desmolasa.

SUMMARY

Apropos of a case of hypogonadotrophic hypogonadism with selective deficiency of follicle-stimulating hormone, its important role in sexual maturity is taken into consideration and it is demonstrated to stimulate the metabolic route of suprarenal androcorticosteroids at the prepúberal stage, very probably at the level of the 17-20 desmolase.

RESUME

A propos d'un cas de hypogonadisme hypogonadotrophique avec absence selective de l'hormone follicule stimulante, l'on considere l'importance fondamentale qui joue dans la maturation sexuelle, et l'on demontra aussi son stimulation à la voie metabolique des androcorticoïdes, surrenaliens dans l'étape prepúberal fort probablement au niveau du 17-20 desmolase.

BIBLIOGRAFIA

1. Burr I, Sizonenko PC, Kaplan S, Grumbach MM. Hormonal changes at puberty. Correlation of serum LH and FSH with stages of puberty, testicular size and bone age in normal boys. *Pediatr Res* 1970; 4:25-6
2. Croze F, Franchimont P. Regulation of secretion and action of gonadotrophins; en: O'Riordan JLH: Recent Advances in Endocrinology and Metabolism. (vol 2) New York: Churchill-Livingstone, 1982:133-5
3. de Kretser DM, Kerr JB, Ruch KA, Risbridger G, Dobos M. Hormonal factors involved in normal spermatogenesis and following the disruption of espermatogenesis; en: Steinberger A, Steinberger E: Testicular development, structure and function. Raven Press, 1980:108
4. Forest MC. Diferenciación y desarrollo del varón; en: Clínica Endocrinológica. (vol. 2) Barcelona: Salvat, 1975:90
5. Nelson DH. The adrenal cortex: Physiological function and disease. (vol 18) Philadelphia: Saunders, 1980:108-9.
6. Odell WD, Swerdloff RS. The role of testicular sensitivity to gonadotrophins in sexual maturation of the male rat. *J Steroid Biochem* 1975; 6:853-7
7. Rosenfield RL. Plasma 17-ketosteroids and 17-beta hidroxisteroids in girls with premature development of sexual hair. *J Pediatr* 1971;79:260
8. Rosenfield RL, Grossman BJ, Ozoa N. Plasma 17-ketosteroids and testosterone in prepúberal children before and after ACTH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33:249
9. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, et al. Gonadotrophin releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of Luteinizing and Follicle Stimulating Hormone. *Science* 1971;173:1036-7
10. Sizonenko PC, Cuendet A, Pannier L. FSH I Evidence for its mediating role on testosterone secretion in cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:68-73
11. Steinberger A, Steinberger E. Secretion of an FSH inhibiting factor by cultured Sertoli cells. *Endocrinology* 1976; 99:918-21
12. Steinberger E. Desórdenes de la función testicular (hipogonadismo masculino); en: De Groot LG: *Endocrinología*. (vol 3) Panamericana, 1981:2085
13. Swerdloff RS. Physiological control of puberty. *Med Clin North Am* 1978; 62:356
14. Tougard C, Kerdelhue B, Tixier-Vidal A, Jutisz M. Localisation par cyto-immunoenzymologie de la LH, de ses sour-unites et de la FSH dans l'adénohipofyse de la rate castrée. *Comptes rendus de l'Académie des sciences* 1971; 273:897-900
15. Williams RH. Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 1974