



Monografía

Síndrome de Cushing adrenal dependiente de hormona luteinizante



Elber Alberto Soler Arias^{a,*} y Víctor Alejandro Castillo^b

^a Especialista en Endocrinología y Metabolismo SAEM, Unidad de Endocrinología Hospital Escuela de Medicina Veterinaria (HEMV), Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

^b Cátedra de Clínica Médica de Pequeños Animales, Unidad de Endocrinología HEMV, FCV-UBA, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de octubre de 2015

Aceptado el 26 de abril de 2016

On-line el 6 de junio de 2016

Palabras clave:

Receptores aberrantes
Adenoma adrenal
Hiperplasia macronodular adrenal
Gonadotropina coriónica humana
Perro

Keywords:

Aberrant receptors
Adrenal adenoma
Macronodular adrenal hyperplasia
Human chorionic gonadotropin
Dog

R E S U M E N

La hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica humana (hCG) puede inducir esteroidogénesis, hiperplasia y tumorigénesis adrenal a través del estímulo sobre el receptor constitutivo de la LH (R-LHCG) en la corteza adrenal. Los mecanismos fisiopatológicos del síndrome de Cushing adrenal dependiente de LH (SCa-LH) no se han establecido plenamente, pero es reconocida la relación ontogénica adrenal-gonadal con mutua participación de diversos genes, factores de transcripción y enzimas esteroidogénicas como posible causa. El SCa-LH fue descrito en mujeres durante la gestación por el estímulo de hCG y en la posmenopausia ante el aumento de LH, así como en hurones luego de la gonadectomía quirúrgica.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Luteinising hormone-dependent Cushing's syndrome

A B S T R A C T

Luteinising hormone (LH) and human chorionic gonadotropin (hCG) can induce steroidogenesis, hyperplasia, and adrenal tumorigenesis through the stimulus of the constitutive LH receptor (R-LHCG) within the adrenal cortex. The pathophysiological mechanisms of luteinising hormone-dependent Cushing's syndrome are not completely understood, but the ontogenic relationship between the adrenal cortex and the gonads, with mutual participation of different genes, transcription factors and steroidogenic enzymes cited as a possible cause, is well-recognised. SCa-LH has been described in pregnant women, as a result of hCG stimulus, and in post-menopausal women, due to increased levels of LH, as well as in ferrets after gonadectomy.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mveterinario@yahoo.es (E.A. Soler Arias).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.006>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Con el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, el desarrollo de la inmunohistoquímica y el avance de la biología molecular se ha logrado aclarar varios mecanismos patológicos con referencia al síndrome de Cushing adrenal (SCa), anteriormente denominado «ACTH-independiente» (sigla en inglés de *adrenocorticotropic hormone* o adrenocorticotropina). Se han estudiado diferentes etiologías del SCa, una de las cuales, la presencia de receptores ectópicos o eutópicos de diferentes hormonas con sobreexpresión en la corteza adrenal, ha sido motivo de investigaciones recientes. El hallazgo de estos receptores y su asociación con el SCa ha obligado a ampliar la exploración diagnóstica y a considerar nuevas manifestaciones clínicas y subclínicas de presentación. El objetivo de esta monografía es caracterizar el SCa-LH, resaltando la íntima e importante relación ontogénica adrenal-gonadal.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing (SC) endógeno hace referencia a la constelación de anomalías clínicas y bioquímicas que resultan de la exposición crónica al exceso de cortisol producido por la corteza adrenal. Entre el 80 y el 85% del SC es causado por un adenoma hipofisario productor de ACTH, que se denomina «enfermedad de Cushing» (EC) Con menos frecuencia puede ocurrir por un tumor extrahipofisario (síndrome de ACTH ectópico) o, muy raramente, por un tumor secretor de hormona liberadora de corticotropina (CRH, por su sigla en inglés). El SC también puede ser adrenal (SCa), entre el 15 y el 20% de los casos, cuando el exceso de secreción de cortisol derivó de un adenoma adrenocortical (AA), carcinoma adrenocortical (CA), hiperplasia adrenocortical macronodular bilateral primaria (BMAH, por su sigla en inglés), enfermedad adrenocortical micronodular no pigmentada (MAD, por su sigla en inglés) y enfermedad adrenocortical micronodular pigmentada primaria (PPNAD, por su sigla en inglés)¹. En el ser humano, el SC es un trastorno raro, con una incidencia estimada de 1,2 a 1,7 nuevos casos por millón de habitantes/año².

En el perro, el SC se presenta con una alta incidencia, 1 a 2 casos/1.000 perros/año y, al igual que en el humano, cerca del 80 al 85% de los casos son por EC³. Aproximadamente del 71 al 80% de los tumores hipofisarios en esta especie surgen de la parte distal; el resto es originado en la parte intermedia³. No se han informado casos de SC por tumor secretor de CRH y la secreción de ACTH ectópica es muy rara^{3,4}. El SCa en el perro también puede derivar de AA, CA o BMAH³.

Síndrome de Cushing adrenal

El AA y el CA unilateral comprenden el 90% de los casos de SCa¹, mientras que el restante 10% lo constituyen los diferentes tipos de hiperplasia nodular adrenocortical⁵.

El 55% de los tumores adrenales (TA) corresponde a un AA y en ellos se identificaron mutaciones activantes en los genes PRKACA (subunidad catalítica de la proteína cinasa A)⁶ y GNAS1 (subunidad α de la proteína G)⁷, así como

mutaciones inactivantes en los genes PRKAR1A (subunidad reguladora de la proteína cinasa A) y PDE8B (fosfodiesterasa)⁸, y una mutación en la vía de señalización de Wnt/ β -catenina (gen CTNNB1) con aumento de la transcripción celular⁹.

En el CA, las alteraciones moleculares más frecuentes se presentan en la vía de señalización Wnt/ β -catenina, mutaciones en el gen supresor de tumores p53 y el gen RB1 (asociado al retinoblastoma); la alteración en la vía del monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) es rara¹⁰.

Recientemente fue descubierta la producción y regulación de ACTH intraadrenal en la hiperplasia adrenocortical macronodular independiente de ACTH (AIMAH, por su sigla en inglés), y con este hallazgo la AIMAH fue redefinida como «BMAH»^{11,12}. En su etiología se identificó una mutación germinal inactivante en el gen supresor de tumores ARMC5¹³ y mutaciones activantes en MC2R (receptor de melanocortina)¹⁴ y GNAS1, la última de las cuales está asociada con el síndrome de McCune-Albright¹⁵.

Se describen 2 formas de hiperplasia micronodular, la MAD y la PPNAD¹⁶. Los casos de MAD se asocian con mutaciones inactivantes en genes de la fosfodiesterasa PDE (PDE11A, PDE8B)¹⁶ (fig. 1). La variable PPNAD ha sido atribuida a una mutación germinal inactivante en el gen PRKAR1A, asociada con el 60% de los pacientes con el complejo de Carney (CNC en inglés)¹⁷. La PPNAD no asociada a CNC o aislada ha sido también vinculada a mutaciones inactivantes en PRKAR1A, así como a una alteración en los genes de la fosfodiesterasa PDE11A y PDE8B¹⁶.

En el perro, un tercio de los TA presenta una mutación activante de GNAS1³.

En el caso de AA, BMAH y, raramente, CA, fueron identificados receptores de membrana acoplados a proteína G (GPCR, en inglés) aberrantes (ectópicos o eutópicos con sobreexpresión)¹⁸.

Síndrome de Cushing por receptores aberrantes en corteza adrenal

La ACTH normalmente es la única hormona que estimula la adenilato-ciclasa a través de un GPCR y, por consiguiente, la esteroidogénesis adrenal. Sin embargo, otras hormonas con unión a GPCR aberrantes en TA y BMAH también lo estimulan y generan SCa¹⁸. En ratas, se encontró en la corteza adrenal la presencia de múltiples receptores de adrenalina, noradrenalina, hormona estimulante de la tiroides, LH y hormona foliculoestimulante¹⁹. Desde entonces, se han descrito en la corteza adrenal receptores ectópicos β -adrenérgicos (B-AR) en CA de ratas y humanos con BMAH^{18,20}, al péptido inhibidor gástrico (GIP-R) en AA^{18,21} y BMAH^{3,18,22}, a la vasopresina 2 (AVPR2) y vasopresina 3 (AVPR3) en BMAH¹⁸ y 5 hidroxitriptamina (5-HT) 5-HT¹⁸. También fue descrita la sobre expresión de receptores eutópicos para LH (R-LHCG) en BMAH^{18,23}, vasopresina 1 (AVPR1)¹⁸, 5-HT (5-HT4)¹⁸ y glucagón en BMAH²⁴.

En el perro, R-LHCG y AVPR1 se expresaron en glándulas adrenales normales (GAN) considerándose eutópicos, mientras que GIP-R y AVPR2 fueron considerados ectópicos por expresarse solo en TA secretores de cortisol³.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3277991>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3277991>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)