

### Síndrome de resistencia a glucocorticoides

Actualmente, el síndrome de resistencia a glucocorticoides (SRGC) es considerado una entidad muy poco frecuente, habiéndose descrito pacientes con manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles así como familiares portadores sanos, que sólo expresan alteraciones bioquímicas<sup>1</sup>. La hormona liberadora de corticotrofina (CRH) producida por el hipotálamo estimula la producción hipofisaria de adenocorticotrofina (ACTH). Esta última a su vez estimula la producción adrenal de cortisol y secundariamente de mineralocorticoides y andrógenos por la glándula suprarrenal. El cortisol ejerce un retrocontrol negativo sobre la síntesis y secreción de CRH y ACTH. A diferencia del cortisol, los mineralocorticoides y los andrógenos no poseen efectos inhibitorios sobre la secreción de CRH ni la de ACTH. Este último punto es fundamental para comprender la sintomatología del SRGC.

Los efectos biológicos de los glucocorticoides están mediados por su unión a un receptor intracelular específico (acción genómica) y por acciones a nivel de la membrana plasmática (acción no genómica). Los miembros de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas comparten una estructura en común. En el extremo carboxilo terminal se encuentra el dominio de unión a hormonas, cerca del cual se encuentra el dominio de unión al ADN y en el extremo amino terminal se encuentra el dominio inmunogenético. En ausencia de estímulo hormonal, el receptor se encuentra en el citoplasma formando heterocomplejos a través de la unión de tres proteínas (hsp 90, hsp 70 y hsp 56) en el dominio de unión a hormonas del receptor de glucocorticoides. La especial interacción con la proteína hsp 90 parecería facilitar la unión del esteroide con el receptor y aumentar la efectividad en la respuesta a los glucocorticoides. Esta unión resulta en la liberación del complejo esteroide-receptor de la proteína hsp 90 y en el desenmascaramiento de dominios responsables de la dimerización, localización nuclear, unión al ADN y transactivación. Los monómeros o dímeros de los receptores unidos a esteroides parecerían introducirse en el núcleo por el reconocimiento de sus dominios de localización nuclear a través de proteínas de los poros nucleares. En el núcleo, los glucocorticoides unidos al receptor ejercen su acción por dos mecanismos. El tipo I es a través de la unión con porciones de ADN denominadas elementos respondedores a glucocorticoides (GREs) y es predominantemente estimulador, mientras que el tipo II que es principalmente inhibitorio involucra la unión del receptor de glucocorticoides con otros factores transcripcionales diferentes del ADN, como C-Jun entre otros<sup>2, 3</sup>.

El SRGC puede ser primario o adquirido. La resistencia primaria al cortisol es una enfermedad familiar o esporádica, caracterizada por aumento de las concentraciones séricas y urinarias del cortisol, con conservación del ritmo circadiano, resistencia adrenal a la supresión con dexametasona y ausencia de estigmas clínicos de síndrome de Cushing. La alteración primaria se encuentra a nivel del receptor de glucocorticoides. Al haber menor acción de glucocorticoides se produce un aumento de ACTH con el consiguiente estímulo de la glándula suprarrenal, lo cual provoca aumento de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos. Este incremento de las concentraciones séricas de esteroides sexuales y mineralocorticoides sería en parte responsable de las manifestaciones clínicas del SRGC.

Una hipótesis alternativa es la posibilidad de que los niveles aumentados de glucocorticoides, interactúen con el receptor de mineralocorticoides ejerciendo de esta forma, un efecto mineralocorticoide. Este hecho es avalado por la presencia de un 100% de reactividad cruzada del cortisol con los receptores de mineralocorticoides<sup>4</sup>, y además estudios recientes demuestran que la enzima 11 $\beta$  hidroxisteroide dehidrogenasa modula la actividad del cortisol a nivel del receptor a través de su metabolización. Una alteración a nivel de esta enzima podría tener relación con distintas patologías relacionadas con el cortisol<sup>5</sup>. Los estudios cuali y cuantitativos de receptores de glucocorticoides, revelaron gran variabilidad en relación con la alteración presente en el receptor, habiéndose descrito: disminución en el número, y afinidad de receptores en célula entera y en citoplasma celular, alteraciones de la capacidad de unión del ADN al receptor y una mayor termolabilidad<sup>6</sup>.

Los estudios genealógicos demostraron que podría tratarse de una enfermedad recesiva, con algunos pacientes heterocigotas y otros pacientes homocigotas, o bien de una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable<sup>7</sup>. En el año 1985, pudo clonarse el gen que codifica al receptor

de glucocorticoides humano, lo que permitió realizar estudios en la búsqueda de las bases moleculares del SRGC. De esta manera en 1991 se logró secuenciar el ADNc en la primer familia descrita, encontrándose una mutación puntual homocigota en el nucleótido 2054 con la sustitución de un residuo timidina por alanina lo que determina el cambio de valina por ácido aspártico en el residuo aminoacídico 641. Recientemente, se han publicado los resultados de los estudios moleculares llevados a cabo en otras dos familias afectadas. En dos individuos de una misma familia se encontró una mutación puntual homocigota en el nucleótido 2317 con la sustitución de alanina por guanina lo que causa el cambio del aminoácido isoleucina por valina en el residuo 729 y finalmente en el año 1993 Karl publica las alteraciones moleculares encontradas en un caso de SRGC caracterizadas por una delección puntual heterocigota asociada a la sustitución de asparagina por serina en el residuo 363<sup>7,8</sup>. En resumen todas las familias estudiadas hasta el momento presentaron alteraciones moleculares similares caracterizadas por mutaciones puntuales.

Debido a la gran variabilidad de alteraciones moleculares, el SRGC tiene grandes diferencias en la forma de presentación. Las mutaciones de receptores son mecanismos comunes de resistencia hormonal, como es el caso de la resistencia a hormonas tiroideas, andrógenos, vitamina D y estrógenos<sup>9-12</sup> todas asociadas a mutaciones de sus respectivos receptores. Aún no está determinado si todos los casos descritos de SRGC son causados por mutaciones del gen que codifica al receptor de glucocorticoides. Con respecto a esto último es interesante destacar que se ha publicado un caso de resistencia a vitamina D<sup>13</sup> y dos casos de resistencia a mineralocorticoides<sup>14</sup> sin alteraciones de los respectivos receptores.

Una posible etiología del SRGC que aún no ha sido evaluada es la posibilidad de que los pacientes presenten anticuerpos contra el receptor de glucocorticoides como puede verse en otras patologías hormonales. Con respecto a la resistencia adquirida a glucocorticoides, se han descrito casos en pacientes con anorexia nerviosa, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfoma maligno y en pacientes tratados con el antagonista competitivo del cortisol RU 486<sup>15</sup>. Asimismo se ha descrito la resistencia localizada a GC en pacientes con artritis reumatoidea, en la hipófisis de un paciente con síndrome de Nelson<sup>15</sup> y en pacientes asmáticos en los que recientemente se describieron dos mecanismos diferentes de reducción de afinidad del glucocorticoide: tipo I, inducido por citoquinas y tipo II independiente de citoquinas<sup>3</sup>.

Como fue mencionado previamente, la clínica del SRGC es debida en parte al incremento de mineralocorticoides y andrógenos adrenales por el aumento de ACTH. En la mayoría de los pacientes publicados se observa hipersecreción de precursores de aldosterona (corticosterona, 11 desoxicortisol, desoxicorticosterona), provocando hipertensión arterial (HTA) que en las formas graves de la enfermedad se acompaña de hipokalemia espontánea o inducida por hidroclorotiazidas. En las mujeres portadoras del síndrome, el hiperandrogenismo se manifiesta por acné, hirsutismo y oligomenorrea. Estudios recientes demuestran que en pacientes que consultan por hirsutismo la incidencia de SRGC es mayor que la incidencia de hiperplasia suprarrenal tardía, concluyendo los autores la necesidad de incluir el dosaje de cortisol libre urinario (CLU) en la evaluación del hirsutismo<sup>6</sup>. Otros síntomas poco frecuentes que han sido descritos son oligospermia, infertilidad e insuficiencia suprarrenal, mientras que en la población pediátrica se comunicó un niño con pubertad precoz.

En resumen el SRGC, puede abarcar un amplio espectro desde su presentación asintomática hasta el cuadro completo con HTA, hipokalemia, acné, hirsutismo, fatiga crónica y pubertad precoz en los niños. Por otra parte el SRGC ha sido descrito en pacientes con linfoma, anorexia nerviosa y SIDA, siendo en estos casos un síndrome adquirido<sup>6</sup>. Las técnicas actuales de biología molecular permitirían un detallado análisis de estos síndromes y su comparación con el de resistencia primaria.

El SRGC se caracteriza por un aumento del cortisol plasmático. La concentración y capacidad de unión de la CBG es generalmente normal, mientras que el cortisol libre plasmático y urinario están aumentados, lo que descarta la posibilidad de un trastorno en la portación. Los niveles séricos de ACTH se encuentran elevados en la mayoría de los casos y sólo algunos pacientes presentaron niveles normales. La conservación de los ritmos circadianos de cortisol y ACTH, es un dato de utilidad para distinguir el SRGC del síndrome de Cushing. El hipercortisolismo se presenta con resistencia a la administración exógena de dexametasona (DXM). Sin embargo, la dosis de dexametasona necesaria para inhibir la secreción endógena de cortisol es variable, de 1,5 a 6 mg. La inhibición con DXM junto con la presencia de resultados normales en los tests dinámicos (prueba de CRH, ACTH, hipoglucemia insulínica y test de metopirona), confirman que no existe alteración funcional del eje

hipotálamo-hipófiso-adrenal. La investigación del sector mineralocorticoide evidencia aumento de los precursores de aldosterona (corticosterona, 11 desoxicorticosterona, y dehidrocorticosterona), mientras que los niveles séricos o urinarios de aldosterona son generalmente normales con tendencia a valores bajos. El sector androgénico también está estimulado en la mayoría de los pacientes, encontrándose aumento en la concentración sérica de DHEAS y androstenediona. En pacientes con hirsutismo e irregularidades menstruales se encontró aumento de los niveles séricos de testosterona y DHEAS. Las glándulas suprarrenales evaluadas por TAC o ecografía demostraron tener un tamaño normal, o bien la presencia de hiperplasia bilateral.

Los métodos de evaluación de receptores para glucocorticoides utilizados para el diagnóstico de resistencia fueron variables según el estudio, sin embargo todos los autores midieron número y afinidad de receptores en célula entera ya sea utilizando linfocitos, o fibroblastos de piel, incubándolos con concentraciones crecientes de DXM marcada en presencia o ausencia de un exceso de DXM no marcada. Los resultados de este método mostraron la variabilidad del SRGC ya que hubo pacientes que evidenciaron tener número disminuido de receptores o bien disminución de la afinidad y hubo 2 pacientes que presentaron tanto número como afinidad conservados. Además se demostró termolabilidad de los receptores y alteración funcional mediante el test de supresibilidad de DXM en la incorporación de timidina tritiada por parte de leucocitos mononucleares.

El diagnóstico del SRGC debe ser sospechado en pacientes que consultan con alguno de los siguientes síntomas: hirsutismo, acné, pubertad precoz, HTA y/o hipokalemia. Se inicia el estudio con el dosaje de CLU, que si es normal descarta el SRGC mientras que si está aumentado debe complementarse con una prueba de inhibición con 1 mg de DXM para descartar otras causas de elevaciones del CLU (alcoholismo, depresión, falsas elevaciones del CLU, obesidad), que habitualmente inhiben bien con 1 mg de DXM. Si no se logra inhibición del cortisol el próximo paso es la investigación del ritmo circadiano de cortisol para descartar el síndrome de Cushing y pseudocushing (alcoholismo), ambas situaciones con ritmo alterado de cortisol. Si el ritmo circadiano está conservado se deben arbitrar los medios para el diagnóstico de SRGC.

El hallazgo de alteración en el número y/o afinidad de receptores de glucocorticoides en linfocitos o fibroblastos hace el diagnóstico de SRGC y puede completarse con los estudios moleculares con el objetivo de la búsqueda de mutaciones.

Cabe destacar que en la actualidad el estudio de receptores de glucocorticoides así como los estudios moleculares no se realizan en forma rutinaria dadas las dificultades técnicas de los mismos. El diagnóstico diferencial del SRGC se debe realizar con el Síndrome de Cushing y los estados depresivos. La mayoría de los individuos afectados son asintomáticos y no requieren tratamiento, sin embargo debe realizarse el diagnóstico no solo en aquellos individuos que presentan síntomas clínicos tales como hirsutismo, oligomenorrea, acné, HTA, etc., sino también para evitar el tratamiento inadecuado del síndrome de Cushing. Actualmente, el tratamiento que debería ser administrado a los pacientes sintomáticos, debe ser considerado experimental, ya que no hay suficiente experiencia con el mismo. Una terapia racional sería el uso de un glucocorticoide que logre inhibir los niveles aumentados de ACTH, y evitar de esta forma el estímulo sobre los otros sectores adrenales sin desarrollar características cushingoides. Esta terapéutica se basa en el hecho fisiológico de que los pacientes con SRGC responden a dosis crecientes de DXM. El glucocorticoide elegido es la dexametasona; así con el uso de esta droga a una dosis de 3 mg/día se logró mejoría de los síntomas y supresión en las concentraciones séricas de mineralocorticoides<sup>16</sup>. En cuatro mujeres adultas el uso de dexametasona en dosis de 1 a 1,5 mg/día mejoró el acné e hirsutismo, se normalizó la tensión arterial y en una paciente se revirtió el cuadro de esterilidad secundaria. El niño que presentó pubertad precoz se benefició tanto clínica como bioquímicamente con el uso de este fármaco<sup>16</sup>.

Por todo esto la dexametasona parece ser útil e inocua en el tratamiento del SRGC, con monitoreo clínico y bioquímico constante, utilizando como dosis de inicio 1 mg/día e ir incrementando la dosis posteriormente en función de la respuesta clínica hasta llegar a 3 mg/día.

En conclusión el SRGC es una forma generalizada de resistencia al cortisol causada por una alteración funcional de receptores para glucocorticoides y caracterizada por hipercortisolemia sin otras manifestaciones de exceso de glucocorticoides. La resistencia hipofisaria al cortisol provoca un aumento de la concentración sérica de ACTH con el consiguiente estímulo de la glándula suprarrenal lo cual desencadena aumento en la producción de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos. El aumento de mineralocorticoides y andrógenos puede provocar HTA, hipokalemia, hirsutismo, acné y

pubertad precoz, mientras que al haber resistencia periférica al cortisol, los pacientes afectados no presentan signo-sintomatología del síndrome de Cushing.

El SRGC se presenta con hipercortisolemia, generalmente familiar, con ritmo de ACTH y cortisol conservados y respuestas normales a las pruebas de evaluación hipotálamo-hipófiso-adrenal. Estas características bioquímicas junto con la presencia de alteraciones cuali y cuantitativas de los receptores para glucocorticoides y mutaciones en el gen que codifica para el receptor, hacen el diagnóstico y son de utilidad para el diagnóstico diferencial con el síndrome de Cushing y otras causas de hipercortisolismo. Creemos necesario el dosaje de CLU en todas las pacientes que consultan por hirsutismo como lo demuestra un estudio reciente<sup>6</sup>.

Los individuos afectados del SRGC, con evidencia clínica de exceso de mineralocorticoides y andrógenos adrenales pueden requerir tratamiento. La dexametasona en dosis controladas suprime la secreción de ACTH, siendo el fármaco de utilidad terapéutica actual en el tratamiento del SRGC. Finalmente, quisiéramos no sólo actualizar el tema sino también alertar al médico tratante a considerar el SRGC dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes que consultan por hirsutismo y otros síntomas descritos anteriormente ya que la incidencia de este síndrome cambiaría sustancialmente.

*Cecilia Calvar, Susana I. Deutsch, Alberto D. Intebi*  
Hospital Fernández, Cerviño 3356, 1425, Buenos Aires

1. Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1113-24.
2. Pratt WB, Hutchison KA, Scherrer LC. Steroid receptor folding by heat-shock proteins and composition of the receptor heterocomplex. *Trends Endocrin Metab* 1992; 3: 326-33.
3. Bamberger CHM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endoc Rev* 1996; 17: 245-61.
4. De Kolet ER, Rots NY, Van Den Berg DTWM, Oitzl MS. Brain mineralocorticoid receptor function. *Ann NY Acad Sci* 1994; 746: 8-21.
5. Palermo M, Shackleton CHL, Mantelo F, Stewart PM. Urinary free cortisone and the assessment of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 605-11.
6. Stratakis CA, Karl M, Schulte HM, Chrousos GP. Glucocorticosteroid resistance in humans. *Ann NY Acad Sci* 1994; 746: 362-76.
7. Ray DW. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance. *J Endocrinology*. 1996, 149: 1-5.
8. Karl M, Lamberts SWJ, Detera-Wadleigh SD, Encio IJ, Stratakis CA, Hurley DM, Accili D, Chrousos GP. Familial glucocorticoid resistance caused by a split site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 683-89.
9. Sakurai A, Takeda K, Ain K, et al. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor  $\beta$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8977-81.
10. Marcelli M, Tilley WD, Wilson CM, Wilson JD, Griffin MC, Phaul MJ. A single nucleotide substitution introduces a premature termination codon into the androgen receptor gene of a patient with receptor-negative androgen resistance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1522-8.
11. Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* 1988; 242: 1702-5.
12. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1056-61.
13. Hewison M, Rut A, Kristjansson K, et al. Tissue resistance to 1,25-dihydroxy-vitamin D without a mutation of the vitamin D receptor gene. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 663-70.
14. Arai K, Chrousos GP. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Steroids* 1995; 60: 173-9.
15. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 125-40.
16. Malchoff CD, Reardon G, Javier EC, et al. Dexametasone therapy for isosexual precocious pseudopuberty caused by generalized glucocorticoid resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1632-36.