

FISIOPATOLOGIA DE LA CORTEZA SUPRARENAL

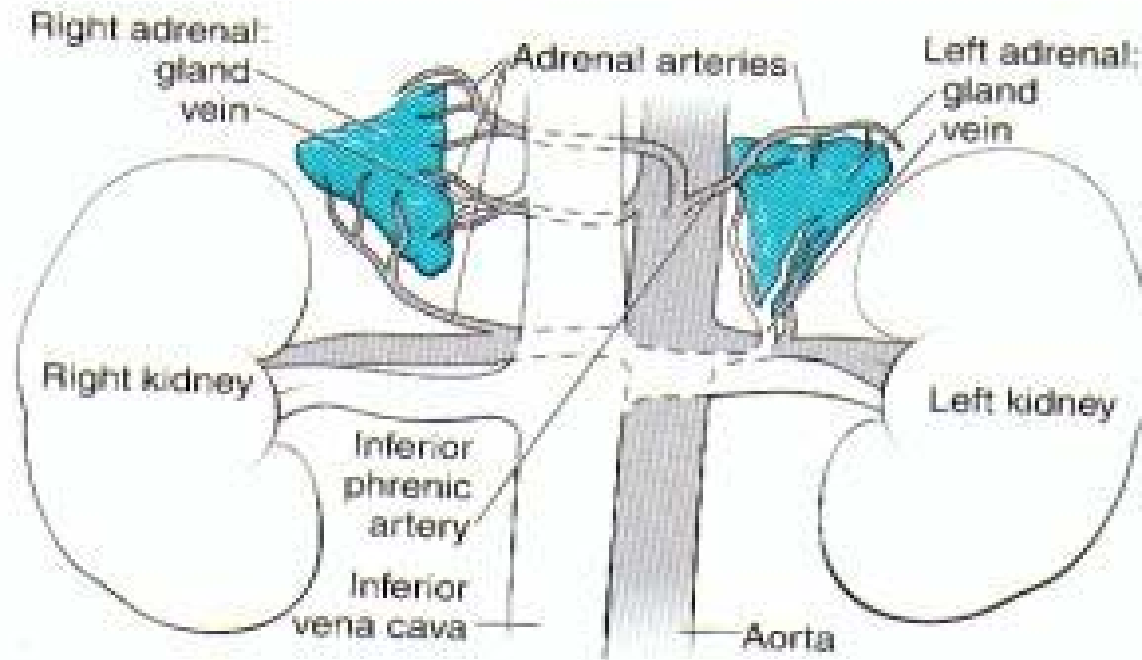
Dra. Marcela Hermoso R.

CORTEZA SUPRARENAL

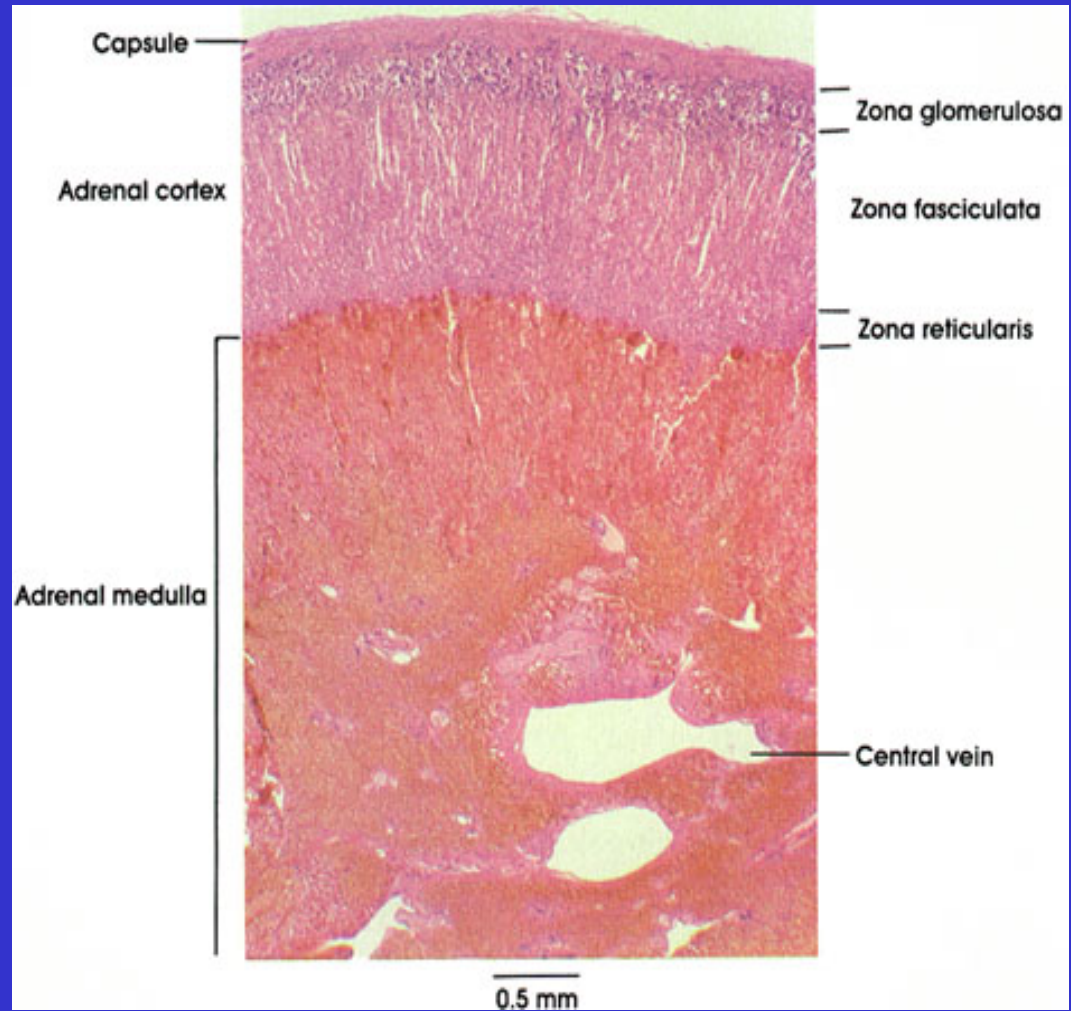
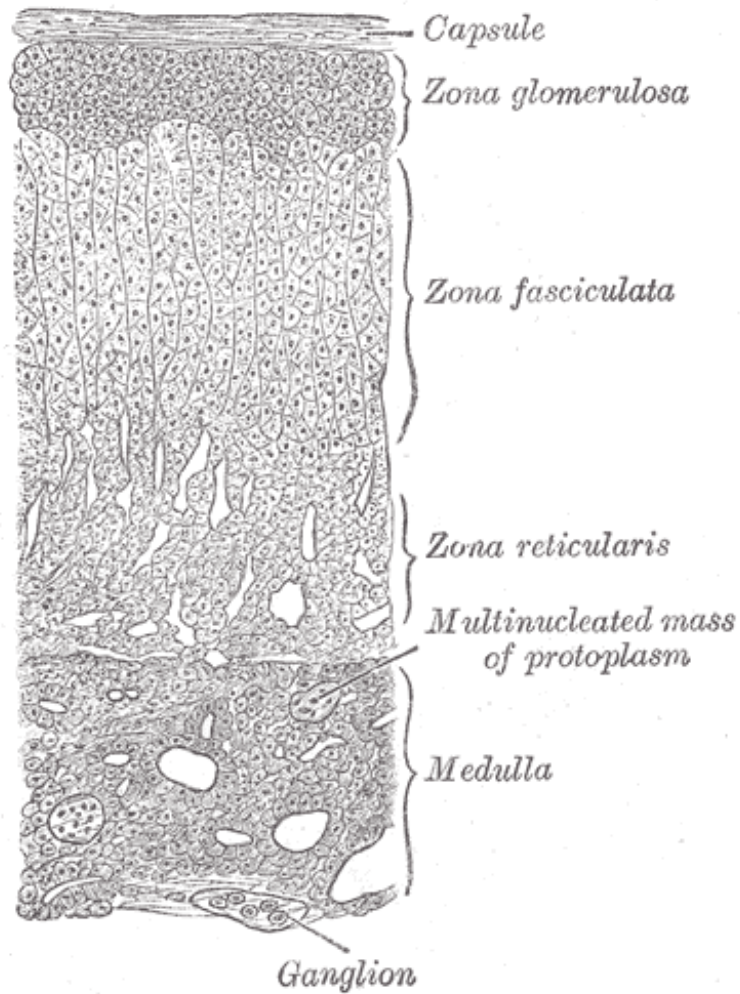
Anatomía

Cada glándula consiste en dos órganos endocrinos

diferentes: corteza y médula



CORTEZA SUPRARENAL



CORTEZA SUPRARENAL

Microscopía

Glomerulosa:

Productora de aldosterona

Estímulo de la secreción: *angiotensina* y K^+

Inhibición de la secreción: *ANP* y *somatostatina*

Fasciculada: 75% corteza

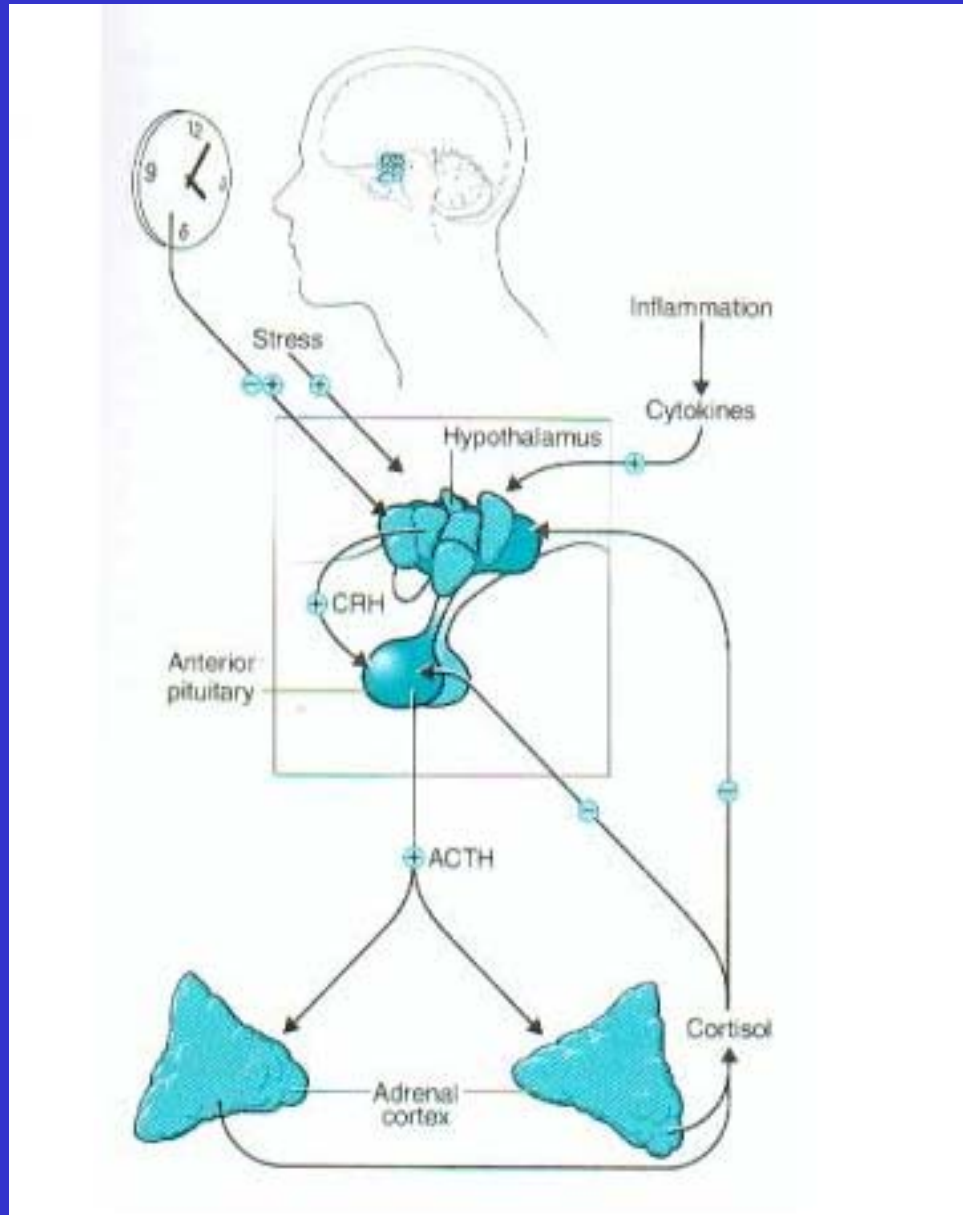
Reticulada: capa más interna

secretan ***glucocorticoides*** que responden

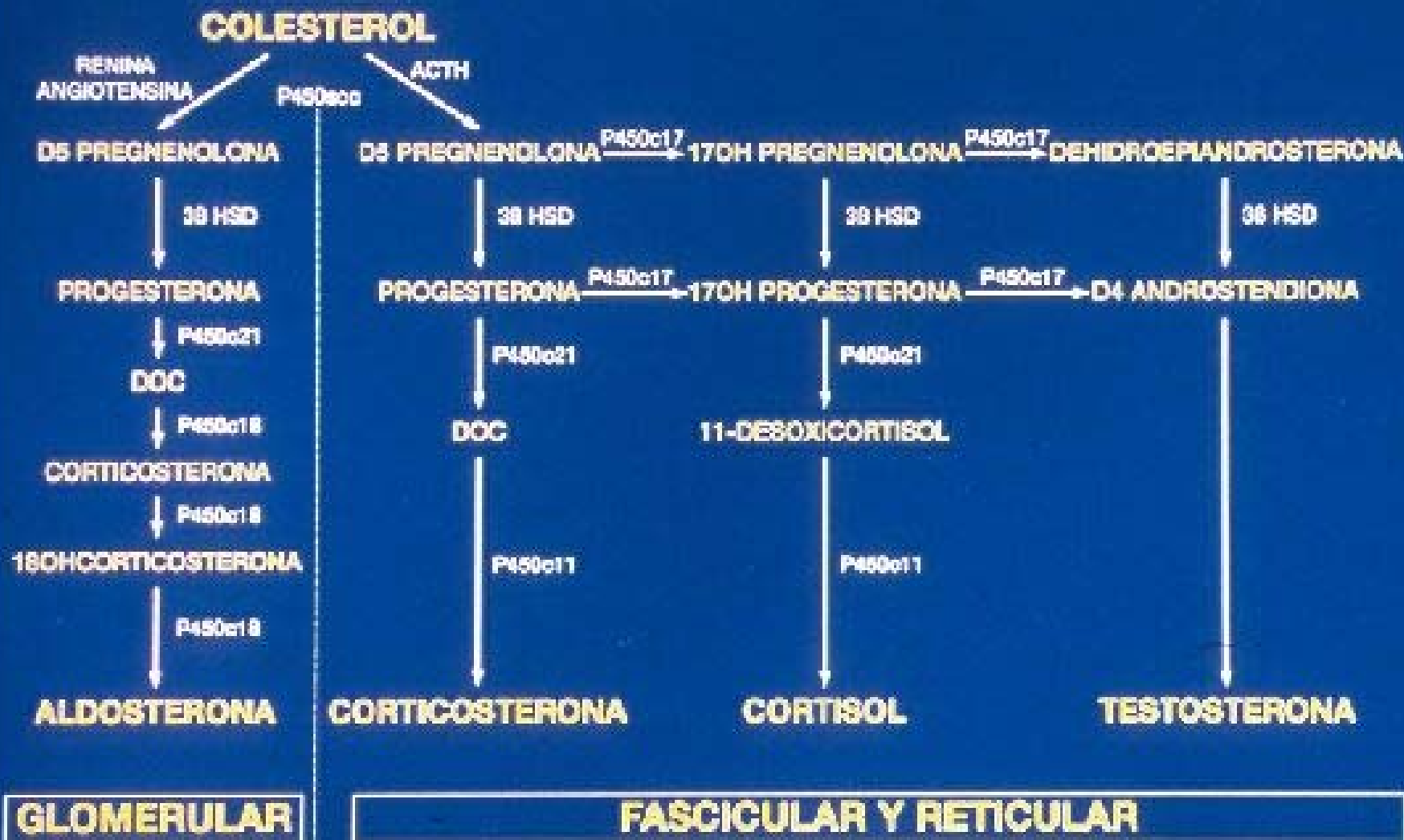
a ACTH que **también promueve el crecimiento de la glándula.**

También producen DHEA y andrógenos.

CORTEZA SUPRARENAL



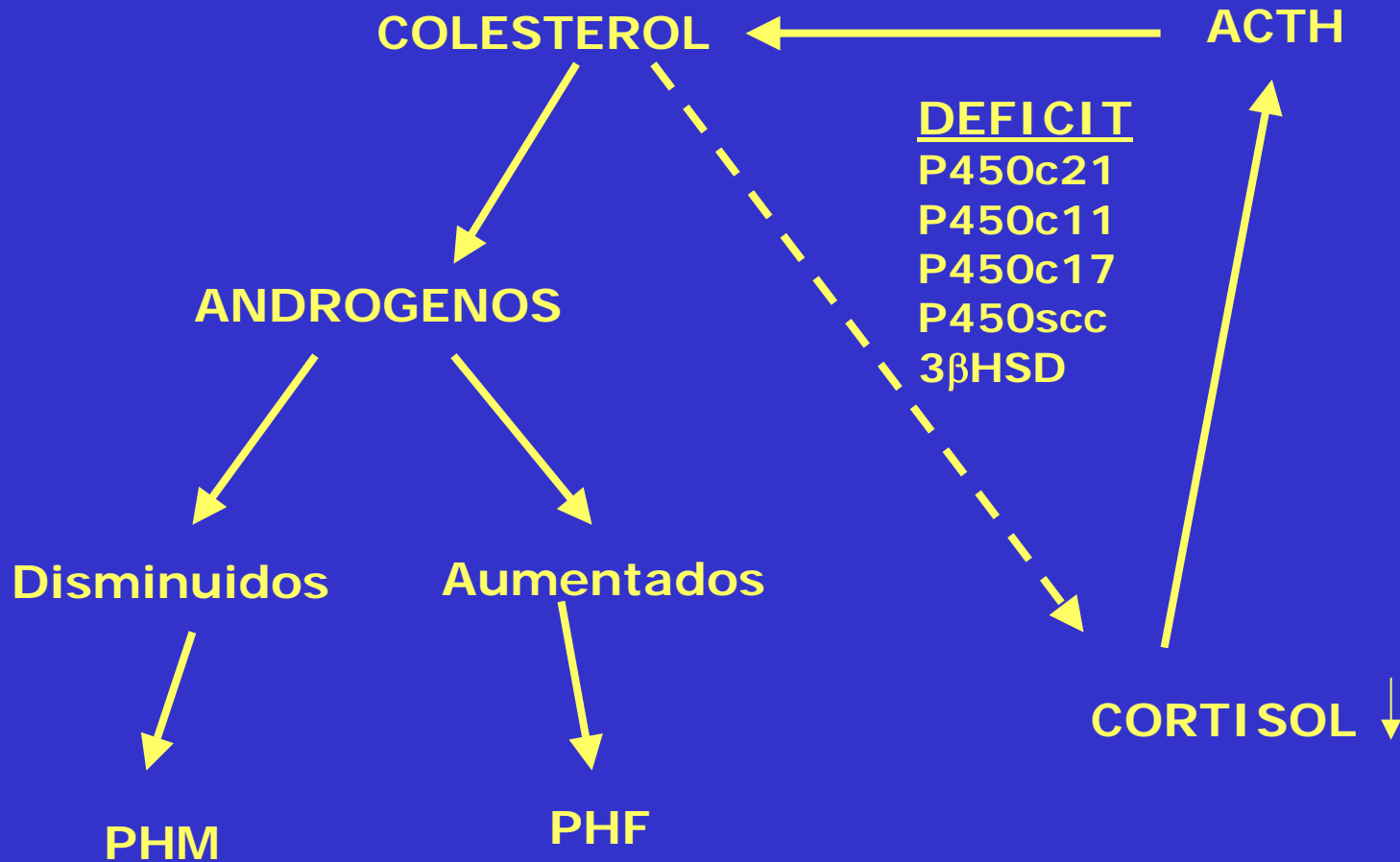
ESTEROIDOGENESIS SUPRARRENAL



ENZIMAS DE LA BIOSINTESIS DEL CORTISOL Y DE LA ALDOSTERONA

| Enzima | Reacción Enzimática | Gen | Cromosoma |
|-----------------|--|-----------------|-----------|
| P450scc | 20-22 desmolasa | CYP11A | 15 |
| P450c17 | 17a hidroxilación | CYP17 | 10 |
| P450c21 | 21 hidroxilación | CYP21 | 6 |
| P450c11 β | 11 hidroxilación 18 hidroxilación | CYP11B1 | 8q22 |
| P450c18 | 11 hidroxilación 18 hidroxilación 18 oxidación | CYP11B2 | 8q22 |
| 3 β HSD | 3 β HSD | 3 β HSD-I | 1p13 |

HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA



PHM: Pseudohermafroditismo masculino;
PHF: Pseudohermafroditismo femenino

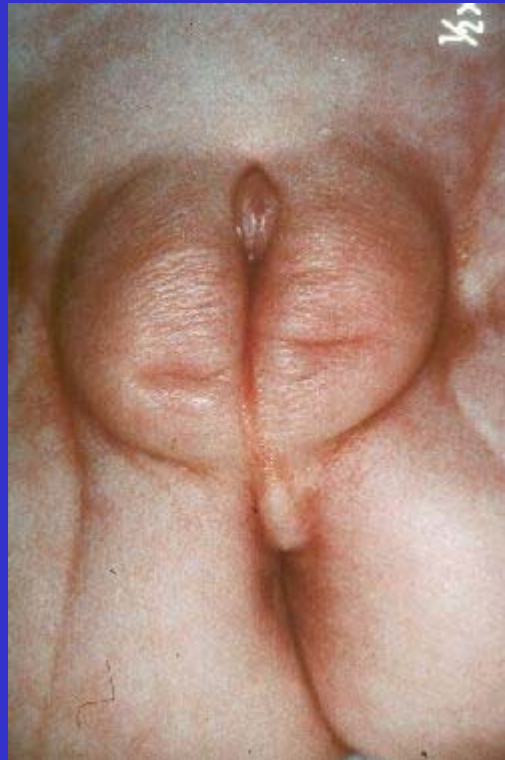
GENITALES AMBIGUOS TIPO PRADER

Manifestaciones más importantes de las diferentes formas de hiperplasia suprarrenal congénita.

La forma más frecuente es el pseudohermafroditismo femenino secundario al déficit de P450c21 y P450c11.

GENITALES AMBIGUOS TIPO PRADER

- TIPO I: genitales completamente femeninos
- TIPO II: Hipertrofia simple del clítoris



GENITALES AMBIGUOS TIPO PRADER

- **TIPO III**: Hipertrofia de clítoris, fusión de labios mayores y seno urogenital único



GENITALES AMBIGUOS TIPO PRADER

- **TIPO IV**: Hipertrofia de clítoris con hipospadias perineal, fusión de labios mayores con apariencia escrotal



GENITALES AMBIGUOS TIPO PRADER

- TIPO V: Hipertrofia de clítoris con meato urinario en punta, apariencia completa de genitales masculinos



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

FORMAS CLINICAS DEL DEFICIT DE P450c21

- CLASICA CON PERDIDA SALINA

Se presenta en el período neonatal por pérdida salina

- SIMPLE VIRILIZANTE

Se manifiesta en cualquier edad, la virilización es la característica

- TARDIA

Se diagnostica tardíamente por adrenarquia
Precoz, hirsutismo, oligomenorrea, infertilidad...

- CRÍPTICA

No presenta clínica y se diagnostica al estudiarse por presentar algún familiar afectado

DEFICIT DE P450c21 (21 HIDROXILASA) CON PERDIDA SALINA

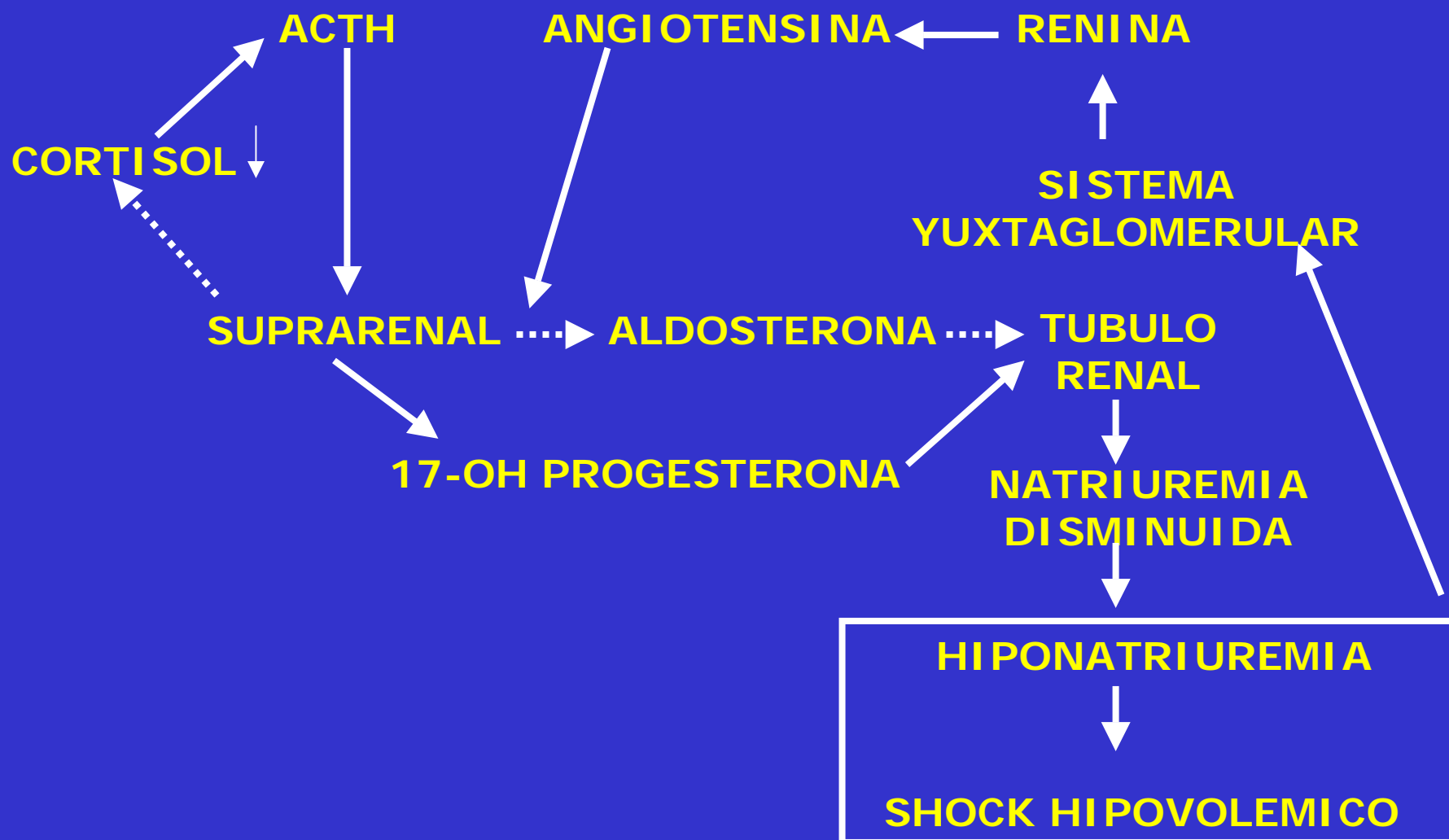
COLESTEROL



PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO CON PERDIDA SALINA

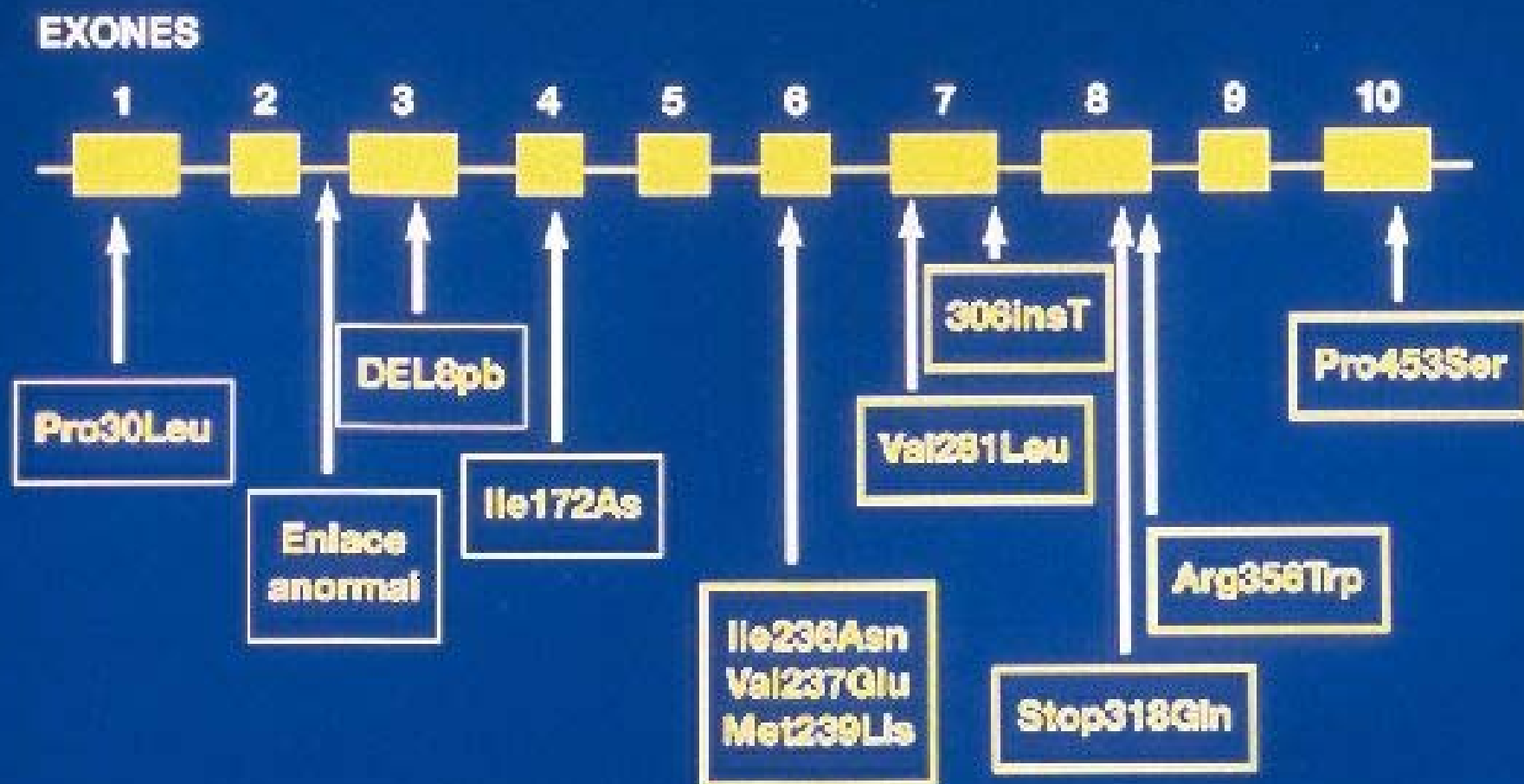
HSD-DEFICIT DE 21 HIDROXILASA

FISIOPATOLOGIA DE LA PERDIDA DE SAL



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

ESQUEMA DE DIVERSAS MUTACIONES EN EL GEN CYP21B



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

ANOMALIAS GENICAS DEL DEFICIT DE P450c21

| FORMA CLINICA | ANOMALIAS GEN CYP21B | LOCALIZACION | ACTIVIDAD ENZIMATICA |
|--------------------|-------------------------|--------------|----------------------|
| PERDEDORA DE SAL | 1ª DELECCIONES | | 0% |
| | 2ª CONVERSIONES GENICAS | | 0% |
| | 3ª MUTACIONES: | | 0% |
| | Ile-Val-Met/Asn-Glu-Lys | Exón 6 | |
| | Gln318/X | Exón 8 | |
| | 307InsT | Exón 7 | |
| | Arg356Trp | Exón 8 | |
| | 4ª ANOMALIAS INTRON 2 | | 0-1% |
| SIMPLE VIRILIZANTE | 1º Mutación Ile172Asn | Exón 4 | 1-2% |
| | 2ª Anomalias intron 2 | | 0-1% |
| NO CLASICA | Mutaciones: | | 50% |
| | Pro30Leu | Exón 1 | |
| | Val281Leu | Exón 7 | |
| | Pro453Ser | Exón 10 | |
| | Arg339His | Exón 8 | |

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

TRATAMIENTO

1°. FRENAR HIPERSECRECION DE ACTH Y EL HIPERANDROGENISMO CONCOMITANTE

HIDROCORTISONA 18-20 mg/m² sc/día

2°. EVITAR PERDIDA SALINA

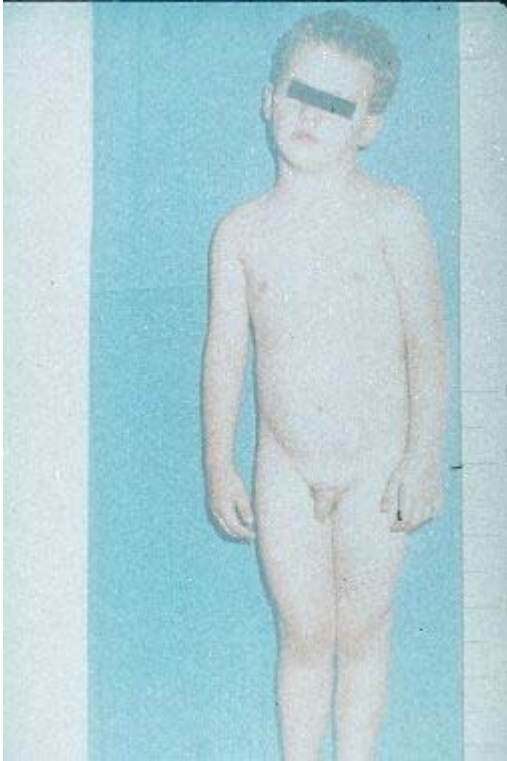
FLUOROHIDROCORTISONA 0.5-1 mg/día

3°. CORRECCION QUIRURGICA A LOS 2 AÑOS

VAGINOPLASTIA Y CLITERECTOMIA

4°. SOPORTE PSICOLOGICO

**FORMA SIMPLE VIRILIZANTE CON
PSEUDOTHERMAFRODITISMO TIPO V
DE PRADER DIAGNOSTICADO
TARDIAMENTE**



**FORMA SIMPLE VIRILIZANTE CON
PSEUDOTHERMAFRODITISMO TIPO II DE
PRADER, DIAGNOSTICADA TARDIAMENTE**



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

PROBLEMAS EN LA EDAD ADULTA

* MUJER

HIRSUTISMO
OLIGOAMENORREA
AMENORREA
INFERTILIDAD

* HOMBRE

INFERTILIDAD

ADENOMA TESTICULAR EN LA HSC DE DIFÍCIL CONTROL

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA TEJIDO ECTÓPICO SUPRARRENAL EN TESTICULO ECOGRAFIA

A/ Tejido ectópico en
testículo izquierdo



B/ Después de frenarlo
con dexametasona



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA TRATAMIENTO INTRAUTERINO

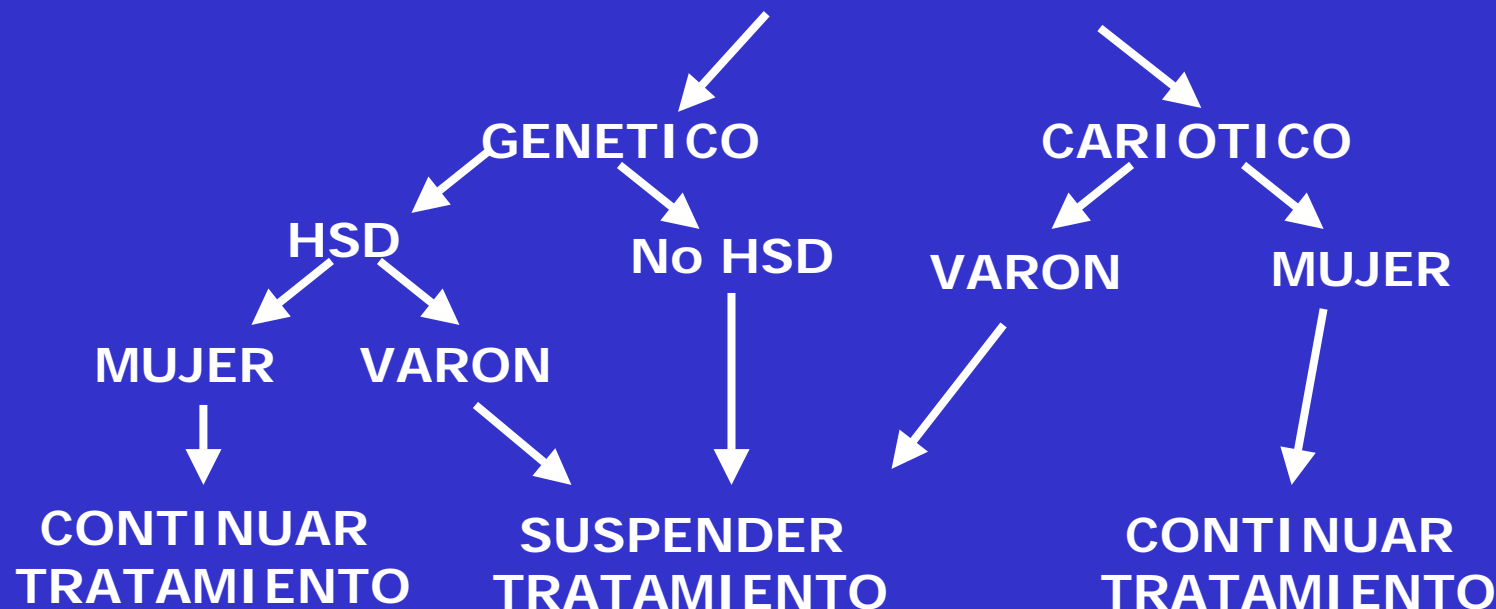
PADRES HETEROCIGOTICOS

4-6 SEMANAS EMBARAZO

DEXAMETASONA, 1.5 mg/día

10-12 SEMANAS EMBARAZO

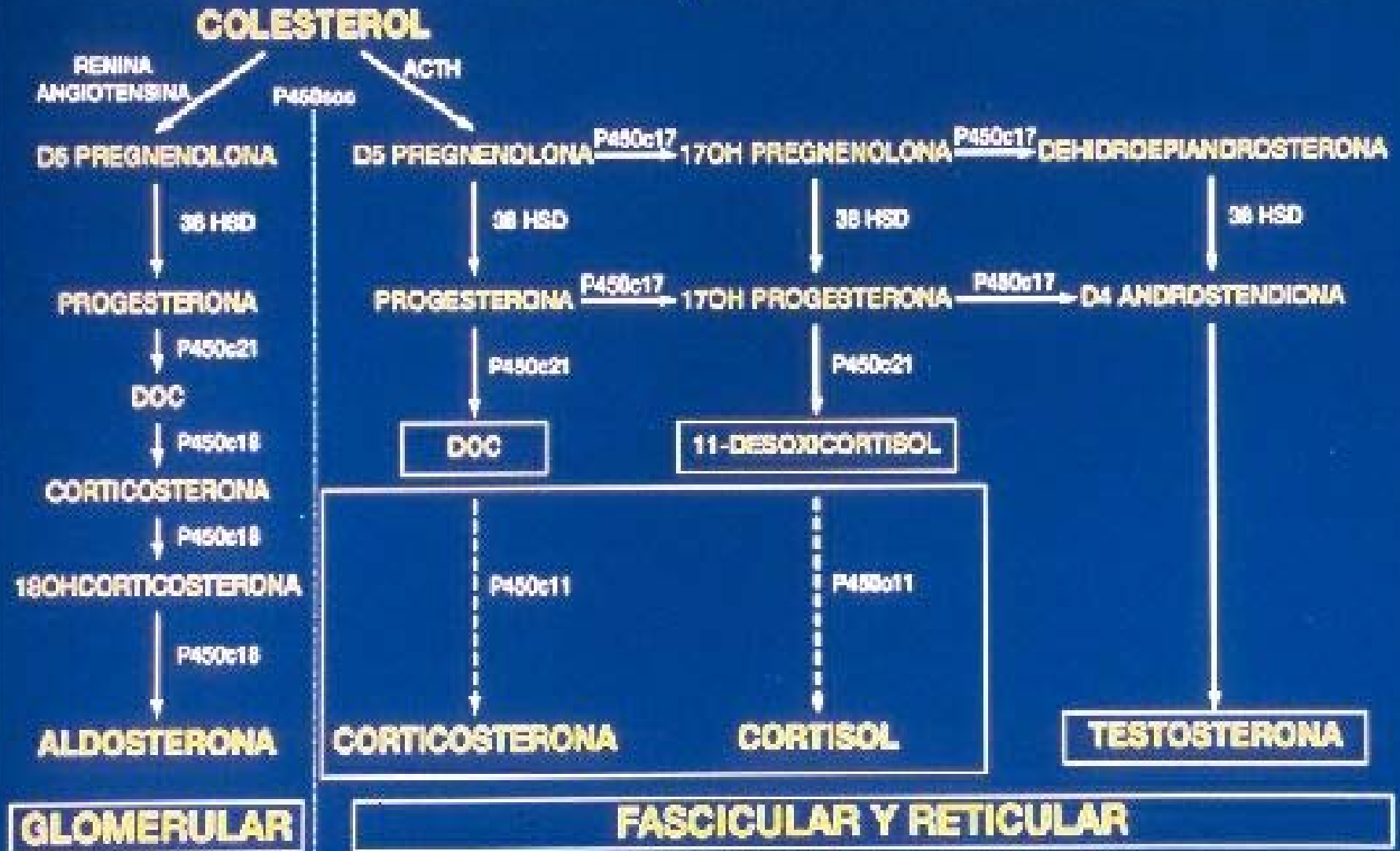
ESTUDIO DE VELLOSIDADES CORIONICAS



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA TRATAMIENTO INTRAUTERINO



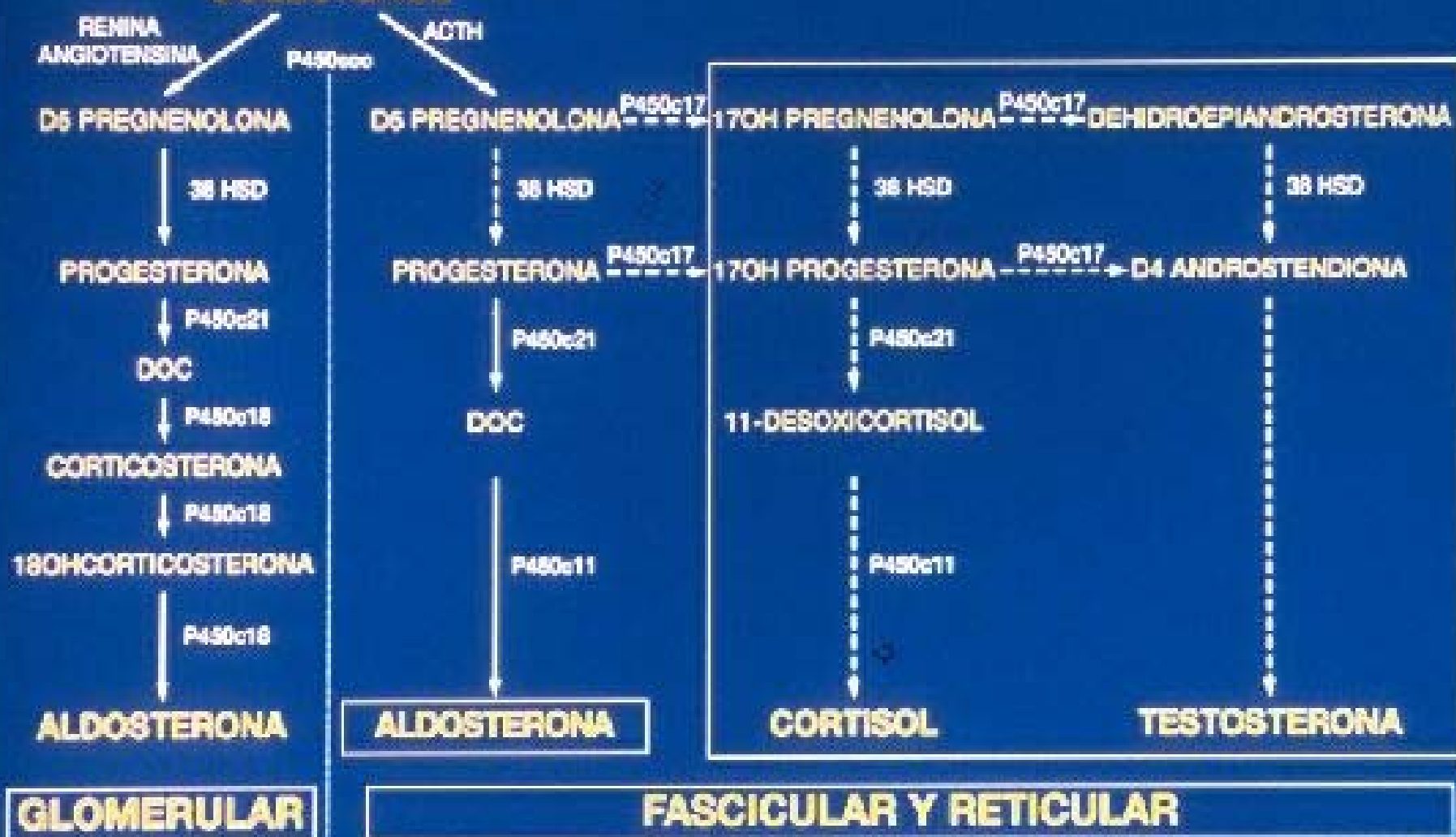
DEFICIT P450c11 (11 β HIDROXILASA)



PSEUDOCHEMAFRODITISMO FEMENINO

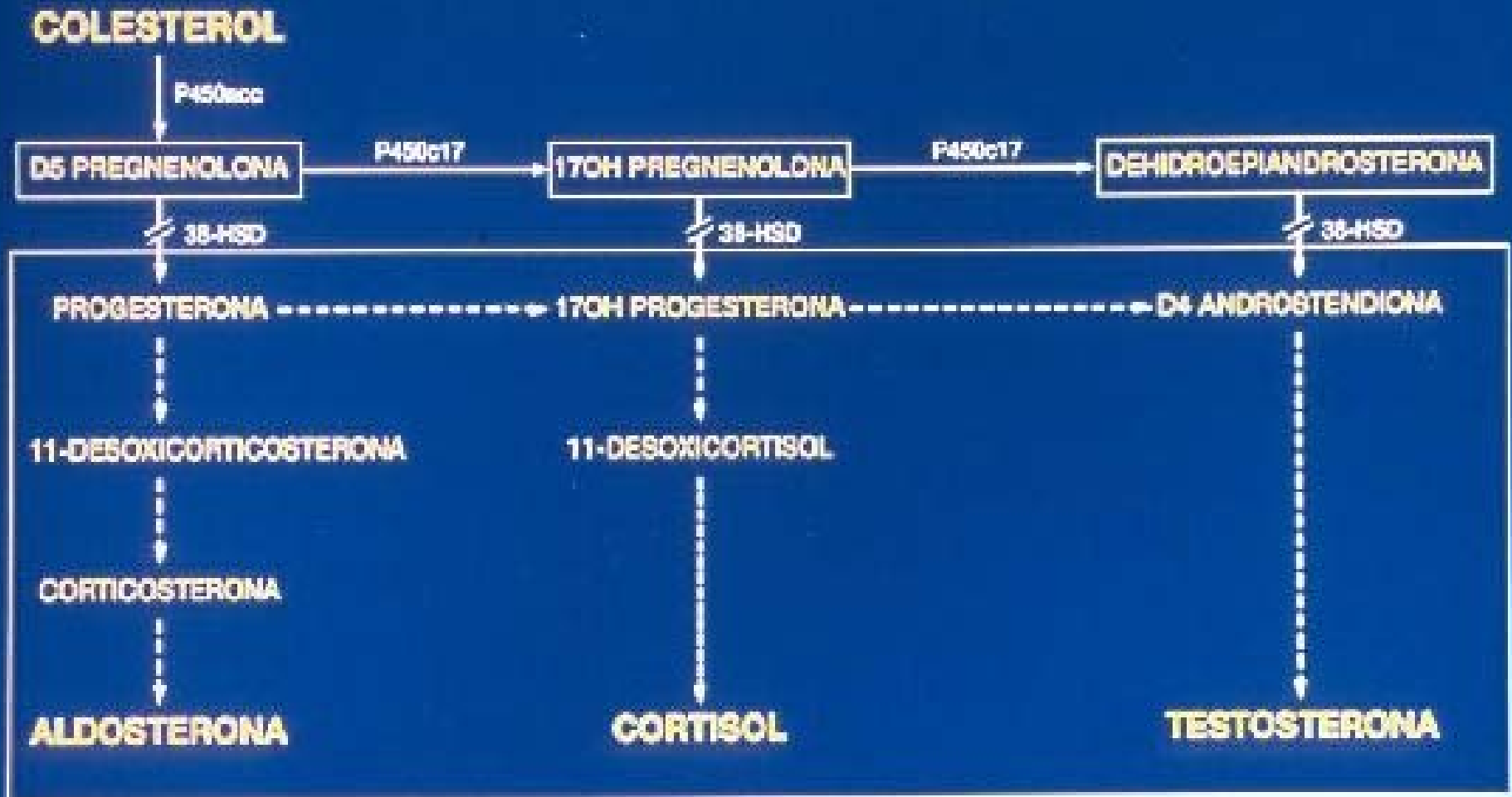
DEFICIT DE P450c17 (17aHIDROXILASA)

COLESTEROL



PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO CON ALCALOSIS E HIPERTENSION

DEFICIT DE 3 β DESHIDROGENASA



PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO CON PERDIDA SALINA

DEFICIT DE 20-22 DESMOLASA

COLESTEROL

↓ P450scs



PSEUDHERMAFRODITISMO MASCULINO CON PERDIDA SALINA (INCOMPATIBLE CON LA VIDA)

VALORACIONES HORMONALES EN LAS DIFERENTES FORMAS DE HSC

| | P450c21 | | | | | |
|--------------------|---------|-----|--------|---------|---------------|---------|
| | SV | PS | Tardía | P450c11 | 3 β HSD | P450c17 |
| 17-HO Progesterona | +++ | +++ | +++* | + | N | N |
| 11-Desoxicortisol | N | N | N | + | N | N |
| 17-HO Pregnenolona | N | N | N | N | +++* | N |
| D4 Androstenediona | ++ | ++ | N/+ | ++ | N | N |
| DHEA | N/+ | N/+ | N/+ | N/+ | +++* | N |
| Renina | N/+ | +++ | N | N/- | N/+ | N |
| 17Ks Urinarios | +++ | +++ | + | +++ | ++ | N |

SV= Simple virilizante, PS= Perdedora de sal

* Tras estimulación con ACTH

MANIFESTACIONES CLINICAS EN LAS DIFERENTES FORMAS DE HSC

P450c21

| | SV | PS | Tardía | P450c11 | 3 β HSD | P450c17 |
|------------------------|----|----|--------|---------|---------------|-----------|
| Pseudoherm. Femenino | Si | Si | No | Si | No | No |
| Pseudoherm. Masculino | No | No | No | No | Si | Si |
| Pérdida de sal | No | Si | No | No | Si | Alcalosis |
| Hipertensión | No | No | No | Si | No | Si |
| Virilización postnatal | Si | Si | Si | Si | Si | No |

SV= Simple virilizante, PS= Perdedora de sal

TRATAMIENTO DE HSC

- Protección del crecimiento

- Bloqueo de andrógenos (espironolactona)
- Inhibición de la síntesis de estrógenos (testolactona)
- Terapia de GH

- Reemplazo de cortisol

- Dexametasona diaria a bajas dosis

- ENSAYOS DE LABORATORIO

- Androstenediona en mujeres adolescentes

ENFERMEDAD DE ADDISON

- HIPOFUNCION
- AUTOINMUNE
- CRISIS DE ADDISON

Hipotensión severa, shock
Riesgo vital



Addison's disease:



- Note the generalised skin pigmentation (in a Caucasian patient) but especially the deposition in the palmer skin creases, nails and gums.

- She was treated many years ago for pulmonary TB. What are the other causes of this condition?

ENFERMEDAD DE ADDISON

Insuficiencia adrenal primaria

TBC de glándula

Adrenalitis autoinmune: 75% casos

Síndrome autoinmune poliglandular

Características

- Infiltración leucocitaria

- anticuerpos circulantes anti-P21

hidroxilasa

- Inmunidad celular anormal: circulación de linfocitos T1a



Tuberculosis adrenal

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Debilidad, irritabilidad del TGI, hipotensión

Cambio pigmentación de la piel

Anoxia y pérdida de peso

Trastornos cerebrales

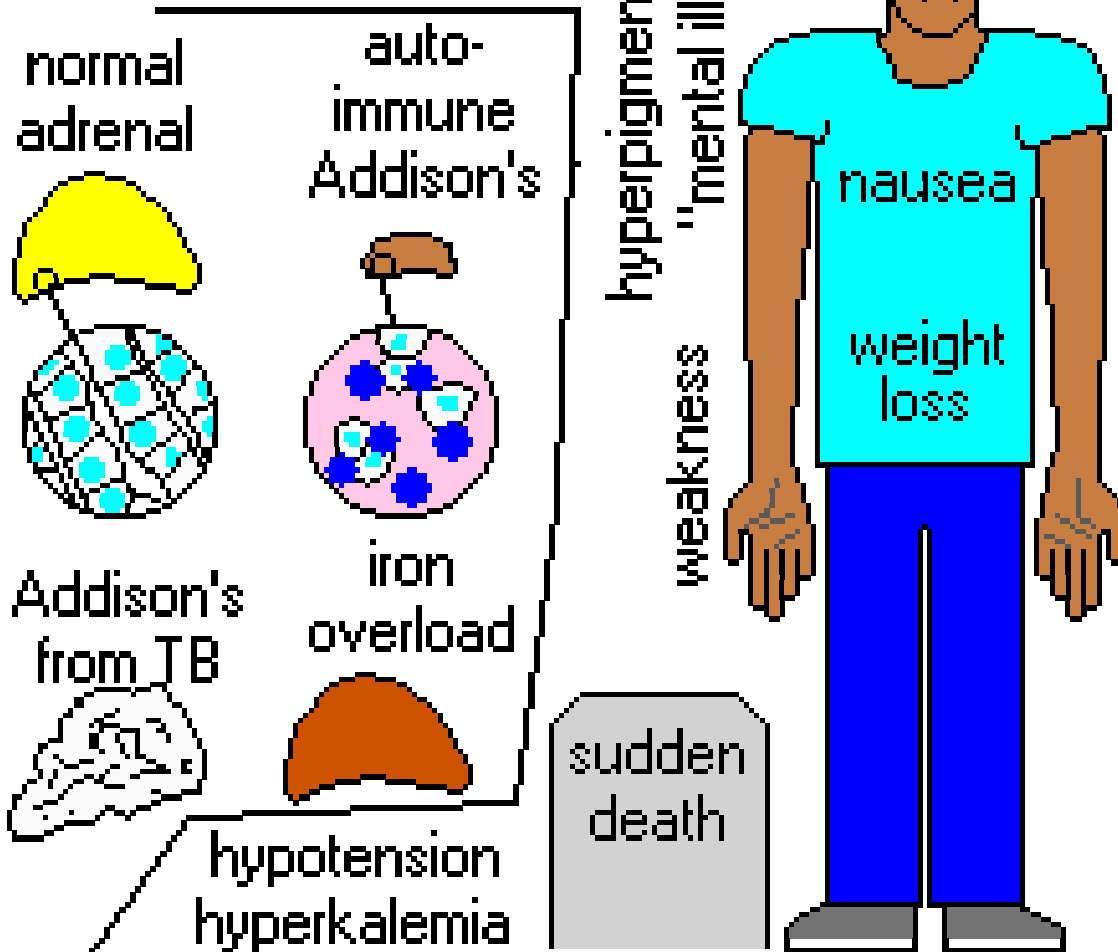
Mineralocorticoides alterados (dism. Na^+ y aumenta K^+)

Diagnóstico: test de estimulación con ACTH

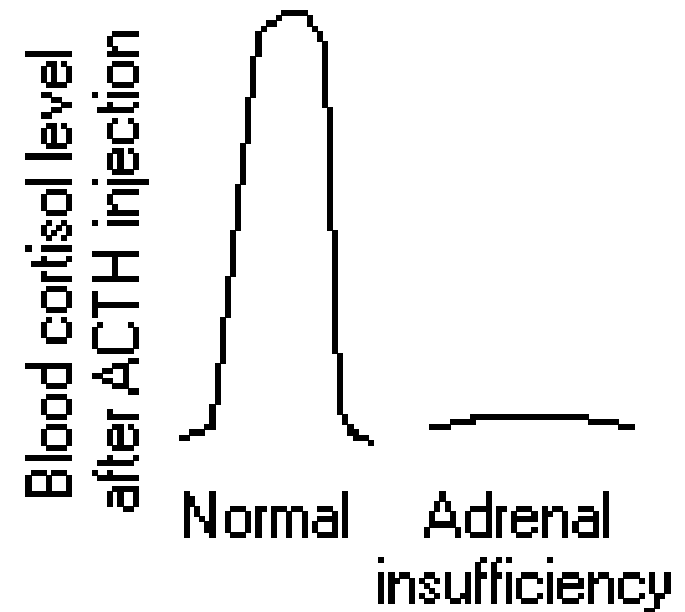
Tratamiento: glucocorticoides y mineralocorticoides

Addison's Disease

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.



ACTH stimulation test



Repeat: Improvement suggests pituitary disease ('secondary Addison's'); no improvement indicates primary adrenal disease.



INSUFICIENCIA ADRENAL CRONICA o crisis adrenal

Emergencia médica por una pérdida repentina de la función adrenal cortical.

Los síntomas se relacionan con una deficiencia de mineralocorticoides más que por una producción inadecuada de glucocorticoides

INSUFICIENCIA ADRENAL CRONICA

Causas

- Remoción abrupta corticoides en pacientes con atrofia adrenal 2ria a administración crónica de esteroides
- Insuficiencia adrenal aguda precipitada por stress, infección o cirugía
- Síndrome Waterhouse-Friderichsen: hemorragia bilateral de la corteza, 2ria a infección bacteriana. Ocurre en recién nacidos con trauma al nacimiento o terapia con anticoagulantes



Atrofia adrenal
Enfermedad de Addison
o Terapia prolongada
GC

Adrenal normal

Hiperplasia bilateral
Adrenal: debida a un
Adenoma hipofisiario secretor
de ACTH (enfermedad Cushing)
Producción ectópica de ACTH
Hiperplasia adrenal idiopática

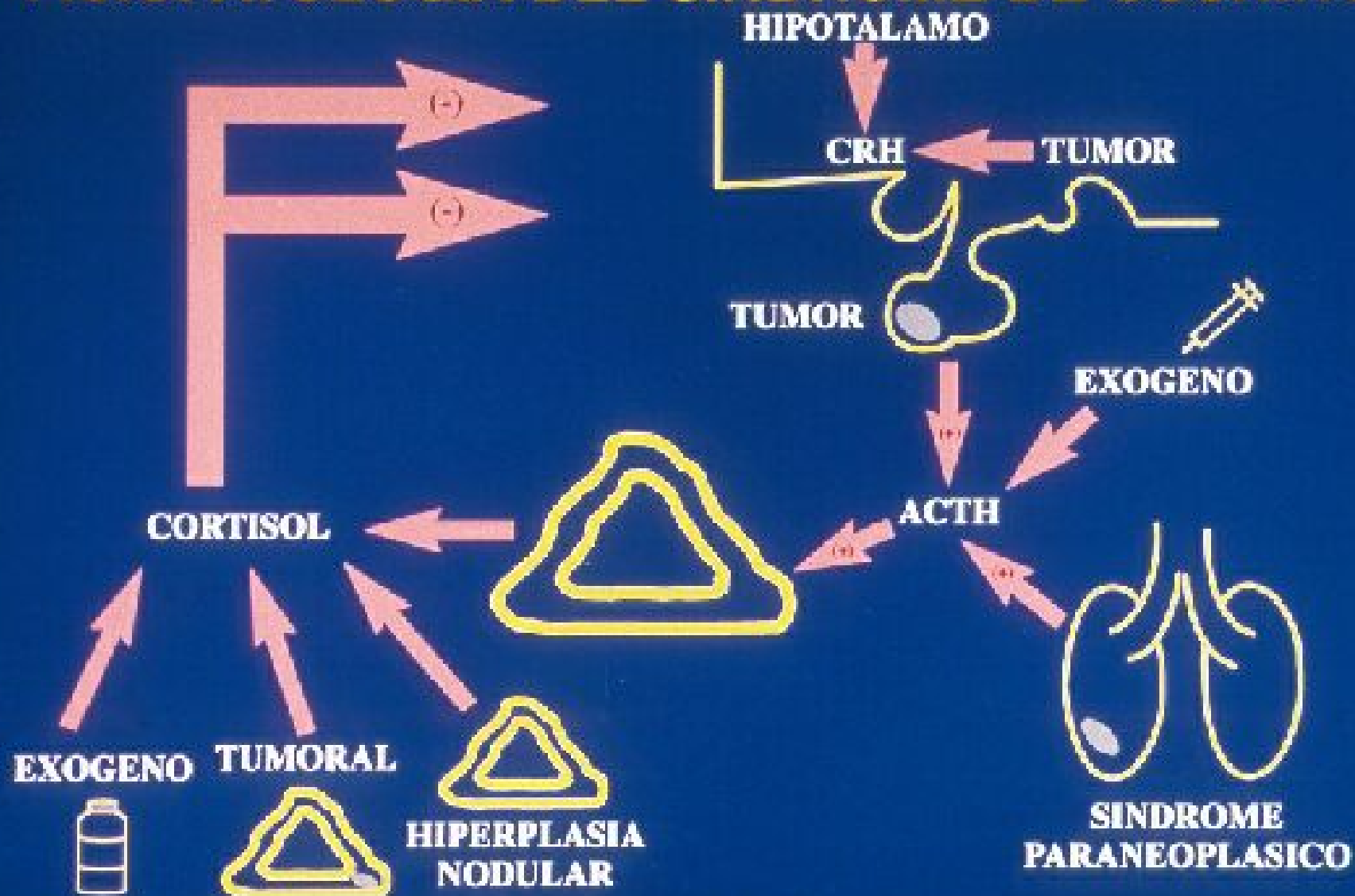


**Paciente con
Waterhouse-Friderichsen
Sepsis y purpurea
marcada**

**Adrenales con hemorragia
extensa
en un paciente con
meningococcemia.
Esto produce el síndrome
Waterhouse-Friderichsen**



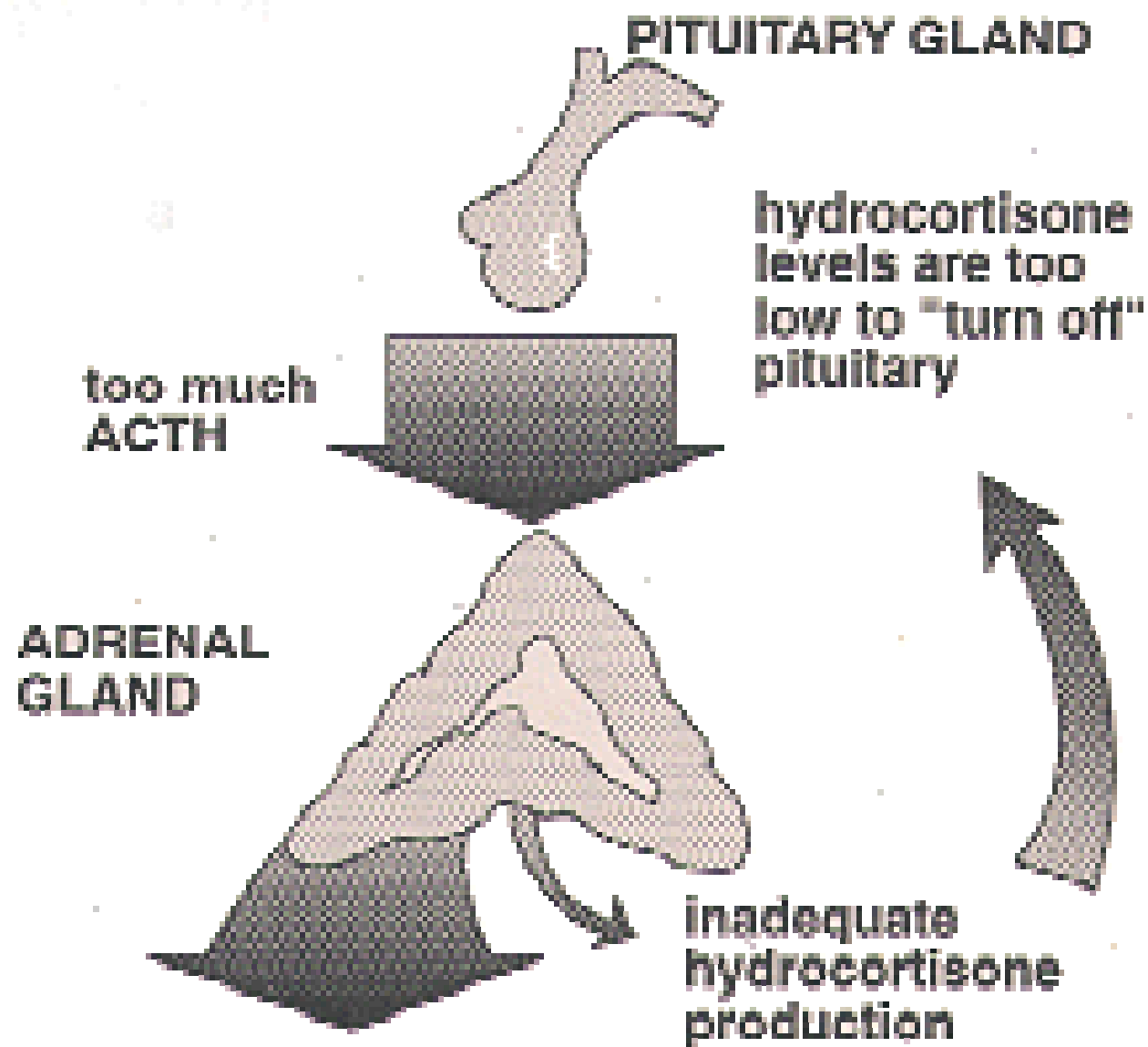
FISIOPATOLOGIA DEL SINDROME DE CUSHING



Primary

Adrenal insufficiency

3



Cushing CLASIFICACION

1.- EXOGENO

- S. Cushing iatrogénico

2.- ENDOGENO

- Dependiente de ACTH
 - Enfermedad de Cushing (adenoma o microadenoma)
 - Secreción ectópica de ACTH
- Independiente de ACTH
 - Tumor suprarrenal (adenoma o carcinoma)
 - Displasia nodular corticosuprarrenal
 - Esporádica
 - Familiar (complejo de Carney)

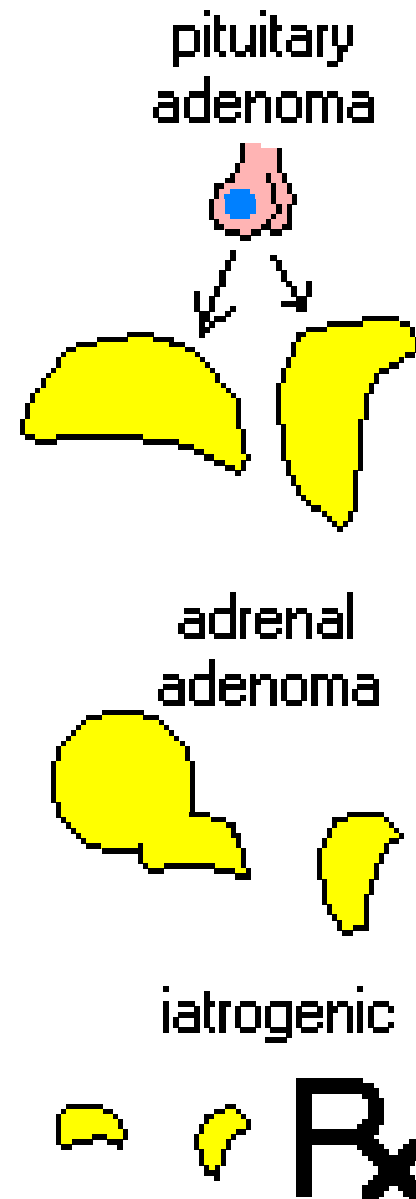
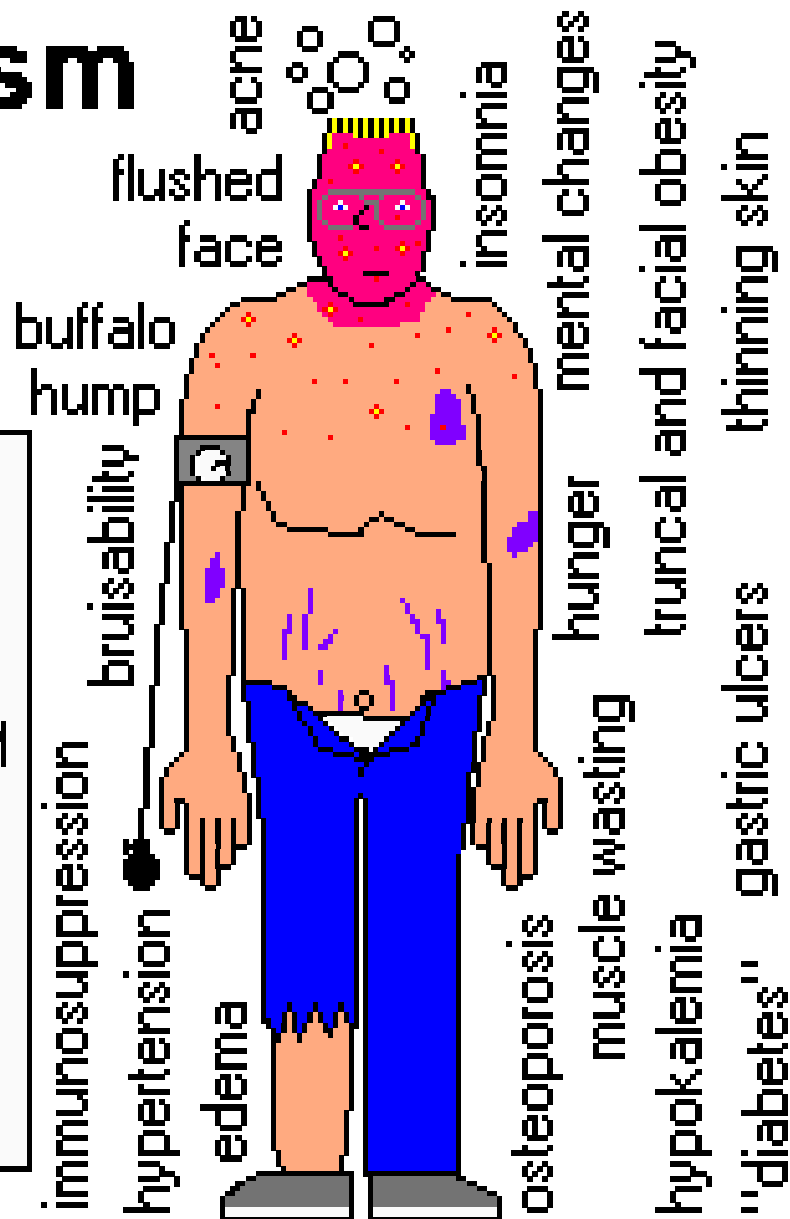
Cushingism

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.

Dexamethasone suppression test:

Low dose at 12 PM fails to suppress 8 AM cortisol production.

High dose at 12 PM suppresses ACTH-producing pituitary adenoma only.





Glándula adrenal removida quirúrgicamente de un paciente con síndrome de Cushing. La sección muestra un adenoma.

Tejido atrofico en la region derecha.

Adenoma compuesto por tejido firme de color amarillo de apariencia similar a la corteza adrenal.

La neoplasia está bien circunscrita.

Histológicamente esta compuesta de celulas bien diferenciadas, de características similares a la region fasciculada

Signos de laboratorio

- 50% casos presenta linfopenia
- 30% casos presenta eosinófilos disminuídos
- hipercalciuria y Ca^{2+} sérico normal
- colesterol y triglicéridos aumentados

Tratamiento

- Extirpación o irradiación de adrenal, hipófisis o tejido ectópico
- Discontinuar tratamiento con corticoides
- Administración de bloqueadores de enzimas: Aminoglutetimida, ketoconazol, metapirona

EVALUACION DEL SINDROME DE CUSHING MEDIANTE MEDICIONES SIMULTANEAS DE CORTISOL Y ACTH

| Cortisol 8 a.m. | ACTH 8 a.m. | Posible diagnóstico |
|-----------------|--------------------|---|
| Alto | Bajo | Producción de cortisol independiente de ACTH (adenoma adrenal o ingesta de corticoides) |
| N o alto | N o levemente alto | Enfermedad de Cushing |
| Alto | Alto | ACTH o CRH ectópico |

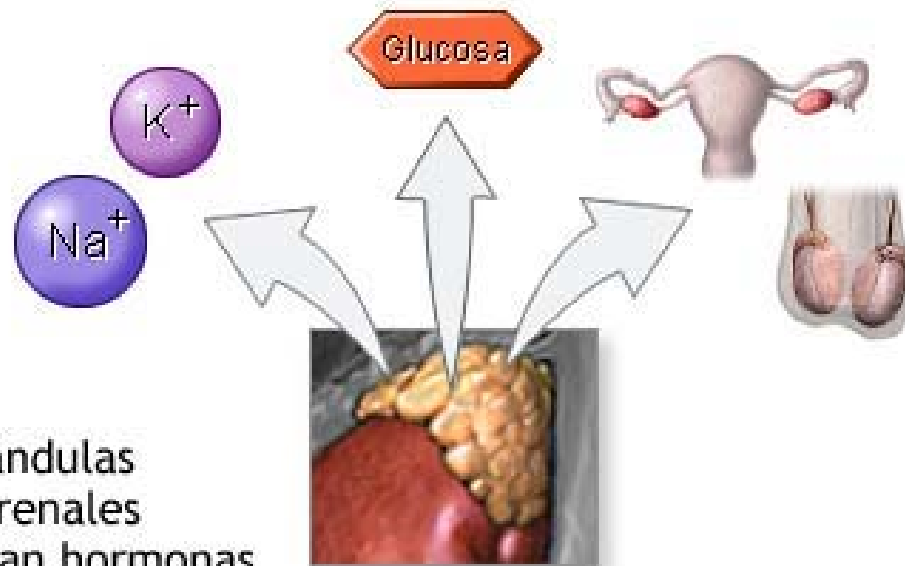
TEST DE SUPRESION DE DEXAMETASONA

| Formato test | Cortisol | Excreción urinaria De 17-OH esteroides |
|----------------------------|---|---|
| 2 mg/24 hr Dexametasona | < 5 µg/dl a 8 a.m. 2 días dexametasona | < 4 mg/24 hr |
| 8 mg/24 hr Dexametasona | Reducción a < 50% basal 8 a.m. | <50% reducción En 24 hr |

TEST PARA DIAGNOSTICO DE INSUFICIENCIA ADRENAL

| Test | BASES FISIOLÓGICAS |
|--|---|
| Test de estimulación con ACTH (cosintropina) | Evalúa la capacidad de la glándula a responder al estímulo |
| Metirapona | Bloqueo de la 11-HO de 11-deoxi cortisol, la retroalimentación no ocurre y el eje se activa |
| Hipoglucemia (insulina) | Evalúa funcionamiento eje frente a situaciones de stress |

SINDROME DE CONN



Las glándulas suprarrenales segregan hormonas que ayudan a regular el balance químico y el metabolismo y complementan otras glándulas

Clasificación del aldosteronismo e hipermineralcorticoidismo

Aldosteronismo primario

Adenoma productor de aldosterona

Adenoma estimulable por el sistema renina-angiotensina

Aldosteronismo idiopático (tipos I y II)

Carcinoma adrenocortical

Producción ectópica de aldosterona

Aldosteronismo secundario

Síndrome de Bartter

Síndrome de Gitelman

Síndrome de Liddle

SINDROME DE CONN

Causas, incidencia y factores de riesgo

- hiperaldosteronismo primario
- causa de hipertensión en un 5 a un 14% de los pacientes.
- En la mayoría de los casos resulta de un tumor benigno de la glándula suprarrenal
- personas entre los 30 y 50 años de edad.
- El exceso de aldosterona secretada en esta enfermedad incrementa la reabsorción de sodio y la pérdida de potasio de los riñones, lo que produce desequilibrios electrolíticos.
- El hiperaldosternismo secundario está generalmente relacionado con la hipertensión arterial y a problemas que causan edemas, como son la insuficiencia cardíaca, la cirrosis del hígado y el síndrome nefrótico.

SINDROME DE CONN

Síntomas

- Dolor de cabeza
- Debilidad muscular
- Fatiga
- Parálisis intermitente
- Entumecimiento
- Presión sanguínea alta

Signos y exámenes

- Nivel bajo de potasio sérico
- TC abdominal que muestra masa suprarrenal
- Nivel elevado de aldosterona plasmática
- Aldosterona urinaria elevada
- Baja actividad de renina plasmática
- ECG que muestra anomalías asociadas con niveles bajos de potasio

SINDROME DE CONN

Tratamiento

- *El hiperaldosteronismo primario resultante de un adenoma generalmente recibe un tratamiento quirúrgico.
- *controlar síntomas sin que se requiera de una cirugía, es necesaria la restricción del sodio en la dieta y la administración de un diurético que bloquee la acción de la aldosterona (**espironolactona**).
- *En el hiperaldosteronismo secundario no se plantea la intervención quirúrgica, pero los medicamentos y la dieta sí se incluyen en el tratamiento.

Complicaciones

La impotencia y la ginecomastia