

Modified-Release and Conventional Glucocorticoids and Diurnal Androgen Excretion in Congenital Adrenal Hyperplasia.

J Clin Endocrinol Metab, June 2017, 102(6):1797–1806
doi: 10.1210/jc.2016-2855

Introducción: La vía clásica de síntesis de andrógenos se desarrolla vía dehidroepiandrosterona, androstenediona y testosterona a 5 α -dihidrotestosterona. Sin embargo, la síntesis de 5 α -dihidrotestosterona también puede lograrse mediante una vía alternativa que se origina de la 17 α -hidroxiprogesterona (17OHP), la que se acumula en la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH). Del mismo modo, trabajos recientes han expuesto que derivados de androstenediona actuarían como andrógenos activos, y en CAH, androstenediona se generaría directamente a partir de 17OHP. Se desconoce la contribución exacta de la actividad de la vía alternativa al exceso de andrógenos en la CAH y su respuesta al tratamiento con glucocorticoides (GC).

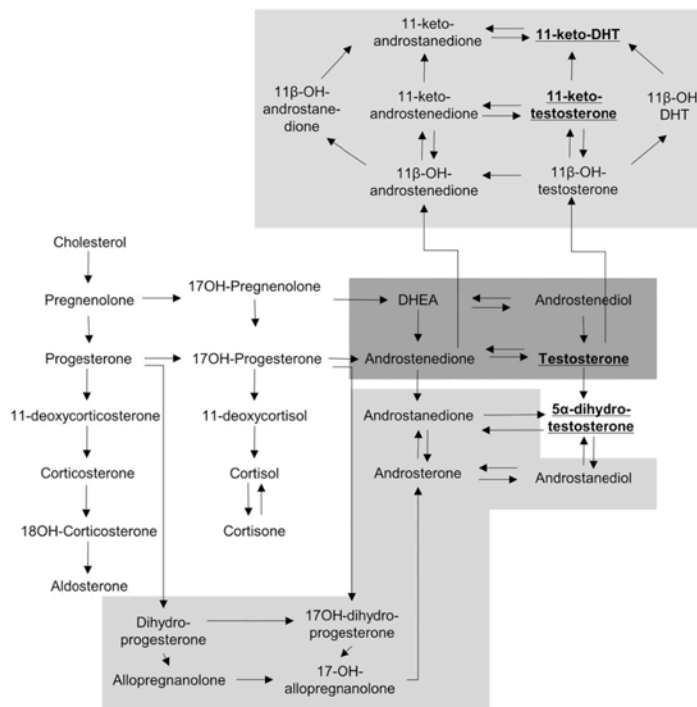


Figure 1. Schematic overview of steroidogenesis. The graph depicts steroidogenesis, including the classic androgen synthesis pathway (shaded in dark gray) and the 2 alternative androgen synthesis pathways (shaded in light gray; top, 11-oxygenated 19-carbon steroids; bottom, alternative pathway to DHT). 3 α ,5 α -17HP is labeled by its alternative full name, 17-OH-allopregnanolone.

Objetivo: cuantificar la síntesis de andrógenos por la vía clásica y alternativa en CAH, su variación diurna y su respuesta al tratamiento convencional con GC e hidrocortisona de liberación modificada.

Método: análisis de excreción de esteroides urinarios de 24 horas por cromatografía de gases-espectrometría de masas en 55 adultos con CAH y 60 controles estudiando el impacto de GC convencionales (hidrocortisona, prednisolona y dexametasona). Estudió de variación diurna de excreción de esteroides comparando las colecciones de 8 horas (23: 00-7: 00, 7: 00-15: 00 y 15:

00-23: 00) en 16 pacientes con CAH tomando GC convencionales y durante 6 meses de tratamiento con hidrocortisona de liberación modificada, Chronocort.

Resultados: Los pacientes con CAH que tomaban GC convencionales mostraron una baja excreción de metabolitos androgénicos clásicos, pero excreción excesiva de los metabolitos 3 α , 5 α -17-hidroxipregnanolona y 11 β -hydroxyandosterona (vía alterna). Chronocort redujo 17OHP y la excreción de metabolitos de la vía alternativa a niveles casi normales de forma más consistente que otras preparaciones de GC.

Conclusiones: La vía alternativa mediada por la síntesis de andrógenos contribuye significativamente al exceso de andrógenos en CAH. La terapia de Chronocort parece superior a la terapia convencional GC en el control de la síntesis de andrógenos a través de vías alternativas a través de la atenuación de su principal sustrato, 17OHP

Discusión: Una limitación del estudio fue el hecho de que los grupos de pacientes con CAH que recibieron las 3 preparaciones convencionales de GC (hidrocortisona, prednisolona y dexametasona) no fueron emparejados para el control bioquímico al inicio y fueron estudiados transversalmente y no durante un estudio cruzado controlado. Sin embargo, se trataba de una cohorte de tamaño considerable reclutada en dos grandes centros especializados, lo que asegura una homogeneización relativa de la presentación clínica. A considerar que el estudio fue de pacientes adultos solamente, esto permite analizar andrógenos en detalle sin tener el problema de puntos de corte por edad por ejemplo.