
Hiperandrogenismo Gestacional

*María José Carpio-Contreras**

*José Arguedas-López***

*Carlos Rodríguez-Paredes****

Resumen

Los estados hiperandrogénicos en el embarazo son raros, pero surgen con mayor frecuencia debido a una patología ovárica de inicio reciente en la gestación. La hiperandrogenemia en una mujer embarazada puede causar virilización tanto en la mujer como en su feto, sin embargo la severidad varía, dependiendo del momento de inicio del aumento de la producción materna de andrógenos y su gravedad. Existen causas maternas y fetales, de las cuales las causas ováricas benignas como el luteoma y los quistes teca luteínicos son los más frecuentes. Otros tumores causantes de hiperandrogenismo en el embarazo incluyen tumores de células de Sertoli-Leydig y los tumores de Krukenberg. Los adenomas y carcinomas secretores de andrógenos son causas poco frecuentes de hiperandrogenismo gestacional. Lamentablemente, el tratamiento durante el embarazo es muy limitado, sin embargo tanto los luteomas como los quistes tecaluteínicos suelen remitir al finalizar este. Dentro de las causas fetales, se encuentran la deficiencia de 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia

* Médico y cirujano. Licenciatura en Medicina y Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas(UCIMED) Médico de empresa en SYKES Latin América S.A. Correo electrónico: mcarpio93@hotmail.com.

** Médico y cirujano. Licenciatura en Medicina y Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) Médico general interino en el Instituto Nacional de Seguros. Médico general en la Clínica Montespino en el Roble de Puntarenas. Correo electrónico: drarguedas@outlook.es

*** Médico y cirujano. Licenciatura en Medicina y Cirugía de la Universidad de Ciencias Médicas(UCIMED) Correo electrónico: carlosrodri.2205@gmail.com

de 11beta-hidroxilasa, y la deficiencia de aromatasa placentaria, de las cuales, esta última es la más frecuente aunque a la vez muy rara.

Palabras clave: HIPERANDROGENISMO - LUTEOMA - QUISTE TECA LUTEÍNICO - TUMOR SERTOLI LEYDIG - TUMOR DE KRUKENBERG - ADENOMA ADRENAL - EMBARAZO - SÍNDROME DE CUSHING - CARCINOMA SUPRARRENAL - ADENOMA ADRENAL - AROMATASA PLACENTARIA - HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Abstract

Hyperandrogenic conditions in pregnancy are rare, but arise more frequently due to an ovarian pathology of recent onset in pregnancy. Hyperandrogenemia in a pregnant woman can cause virilization in both the woman and her fetus, however the severity varies, depending on the time of onset of the increase in maternal androgen production and its severity. There are maternal and fetal causes, in which benign ovarian causes such as luteoma and theca lutein cysts are the most frequent. Other tumors causing hyperandrogenism in pregnancy include Sertoli-Leydig cell tumors and Krukenberg tumors. Androgen-secreting adenomas and carcinomas are rare causes of gestational hyperandrogenism. Unfortunately, the treatment during pregnancy is very limited, however both luteomas and theca lutein cysts usually remit in postpartum. Within the fetal causes, it include the deficiency of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 11beta-hydroxylase deficiency, and the placental aromatase deficiency, in which, the third one is the most frequent but at the same time very rare.

Key words: HYPERADNDROGENISM - LUTEOMA - THECA LUTEIN CYST - SERTOLI LEYDIG CELL TUMOR - KRUKENBERG TUMOR - ADENOMA ADRENAL - PREGNANCY - CUSHING SYNDROME - SUPRARRENAL CARCINOMA - ADRENAL ADENOMA - PLACENTAL AROMATASE - CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Recibido: 6 de marzo de 2019

Aceptado: 30 de marzo de 2019

Introducción

El hiperandrogenismo se define como una condición médica caracterizada por cambios físicos debidos al exceso androgénico. Puesto que se trata de esteroides normales en la mujer, la definición de su exceso se establece de acuerdo con criterios tanto sociales como clínicos o bioquímicos.

El exceso de andrógenos puede ser de causa ovárica, adrenal, mixta o por disminución en los niveles de SHBG lo que genera un aumento de la testosterona libre o una mayor sensibilidad del folículo piloso por mayor actividad de la 5 alfa reductasa. Generalmente se manifiesta por acné, hirsutismo y anovulación; y muchas veces se asocia con clitoromegalia, insulinoresistencia y síndrome metabólico.

El embarazo normal se asocia con altos niveles de testosterona total circulante, debido a un incremento de la síntesis de globulina fijadora de testosterona y estradiol (TeBG) y a un aumento en los niveles plasmáticos de testosterona libre y androstenediona. Los mecanismos de protección contra la virilización materna y fetal concuerdan con este hiperandrogenismo biológico. Sin embargo, estos mecanismos de protección pueden ser superados ocasionando una virilización materna durante el embarazo.

El punto más importante es evaluar el riesgo de virilización de un feto femenino. Entre más pronto ocurre el hiperandrogenismo durante el embarazo, mayor es el riesgo de virilización fetal. El primer paso consiste en identificar una exposición gestacional a andrógeno, el segundo en encontrar una etiología orgánica.

Entre las etiologías más frecuentes, se encuentran los luteomas ováricos y los quistes teca luteínicos. Otras enfermedades ováricas (arrenoblastomas, tumores de Krukenberg y síndrome de ovario poliquistico) y las causas suprarrenales son mucho más raras.

En el pasado, los fetos con riesgo de virilización no podían identificarse de manera confiable antes de la virilización. La medición y amplificación del ADN fetal libre de células en la circulación materna ahora puede permitir la identificación de fetos femeninos en riesgo a partir de las siete semanas de gestación.

Esto se puede hacer para determinar el sexo ya que los hombres no estarían en riesgo. Si se determina que el feto es una mujer, la intervención quirúrgica temprana puede limitar la virilización fetal.

Etiología

La incidencia de hiperandrogenismo durante el embarazo es baja, aunque en presencia de enfermedades ováricas es mayor. Las dos causas más comunes de hiperandrogenismo gestacional son los luteomas y los quistes teca luteínicos del ovario (Tabla 1).

Un aumento en la producción de andrógenos en una mujer embarazada puede causar virilización tanto en la mujer como en el feto y el grado de virilización de este varía. Por ejemplo, el desarrollo genital externo femenino ocurre entre las 7 y 12 semanas de gestación, por lo que la exposición a andrógenos durante este período puede dar como resultado una fusión labial parcial o completa e hipertrofia del clítoris. Después de la semana 12 de gestación, la hipertrofia del clítoris sigue siendo un riesgo, pero la fusión labial no ocurre. Los fetos masculinos no se ven afectados.

Tabla 1. Causas de Hiperandrogenismo Gestacional

Luteomas
Quistes teca luteínicos
Administración exógena de andrógenos
Deficiencia de aromatasa placentaria
Hiperplasia Suprarrenal Congénita
Tumores de células de Sertoli – Leydig
Otros tumores ováricos
Tumores de Krukenberg (Metástasis de cáncer gastrointestinal a ovario)
Tumores adrenales

Fuente: Elaboración propia

En décadas pasadas, se reportaron a nivel mundial varios casos de virilización fetal después de la exposición a dosis muy altas de progestinas, sobre todo, noretindrona (40 a 60 mg / día), que se utilizó al inicio del embarazo para prevenir el aborto involuntario. Sin embargo, la exposición a las progestinas ya no se considera un riesgo de virilización fetal, ya que las dosis altas de progestina ya no se usan. Por ejemplo, la dosis de noretindrona en un anticonceptivo estándar de estrógeno y progestina oral es típicamente de 1 mg, y los efectos adversos asociados a los andrógenos no se han descrito.

Las altas concentraciones de andrógenos en el suero materno no siempre se asocian con la virilización fetal. El hirsutismo o virilización materna está presente en aproximadamente del 30 al 35% de los casos reportados de luteomas en el embarazo, lo que indica que las concentraciones séricas de andrógenos a menudo solo son levemente o debido a que de forma fisiológica, durante el embarazo hay menos testosterona disponible para los tejidos periféricos.

Se ha documentado que la hiperandrogenemia materna es una causa necesaria, pero no suficiente, de virilización de una niña, lo que indica que otros factores, como la degradación placentaria de los andrógenos, debe ser importantes. Esto debido a que hay hallazgos clínicos donde en niñas no virilizadas, se documentaron niveles normales de andrógenos en cordón umbilical, y en las virilizadas se presentaban concentraciones séricas altas de testosterona en cordón umbilical. Estos casos reportados son escasos, por lo que es de destacar que no se sugiere medir los andrógenos séricos del cordón umbilical.

Causas maternas:

El embarazo normal se caracteriza por un aumento progresivo en las concentraciones séricas totales de testosterona, debido principalmente a un aumento en las concentraciones séricas de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), y un aumento tardío en las concentraciones séricas de testosterona libre y androstendiona. (Tabla 2).

Tabla 2: Niveles de andrógenos en el embarazo

Compartimento	Cambios fisiológicos
Madre	
Testosterona libre	Incremento moderado hasta el tercer trimestre cuando el nivel se duplica
Testosterona total	Aumenta progresivamente durante el embarazo
Androstendiona	Aumenta principalmente al final del embarazo
Dihidrotestosterona	Aumenta progresivamente durante el embarazo
Globulina fijadora de hormonas sexuales	Aumenta notablemente en el segundo trimestre y permanece elevada hasta el término
Sulfato de dihidroepiandrosterona	Disminución marcada en el segundo trimestre y continúa decreciendo hasta el parto
Testosterona total	Dos a tres veces más alto en hombres que en fetos femeninos
Androstendiona	Dos a tres veces más alta en hombres que en fetos femeninos
Dihidroepiandrosterona	Nivel similar en fetos masculinos y femeninos
Fetal	
Testosterona	Feto masculino: el nivel se eleva a un máximo de aproximadamente la mitad del límite inferior de lo normal en los hombres adultos al final del primer trimestre y luego disminuye gradualmente en aproximadamente 60 a 70% Feto femenino: el nivel es bajo durante la mayor parte de la gestación y disminuye a corto plazo
dihidroepiandrosterona	Nivel similar en fetos masculinos y femeninos

Fuente: Elaboración propia

Un aumento en la producción de andrógenos en una mujer embarazada puede causar virilización tanto en la mujer como en el feto, sin embargo, la extensión de la virilización fetal varía, dependiendo del momento de inicio del aumento de la producción materna de andrógenos, su gravedad y otros factores (Tabla 3). Por ejemplo, la virilización fetal es común en mujeres embarazadas virilizadas con luteomas, pero extremadamente rara en las personas con quistes de la luteína.

Tabla 3: Características de las principales causas de Hiperandrogenismo Gestacional

Característica	Luteoma	Quiste teca luteínico	Tumor de Sertoli – Leydig	Tumor de Krukenberg
Incidencia	¿?	¿?	Muy raro	Muy raro
Bilateralidad	~ 47%	~ 96%	~ 5%	>80%
Exceso de andrógenos maternos	~ 35%	~ 30%	69 a 87%	80 a 100%
Virilización fetal	Alto si madre virilizada	0%	Alto si madre virilizada	80 a 100%

Fuente: Elaboración propia

Luteomas:

Son masas ováricas hiperplásicas poco frecuentes de células luteínicas grandes, que por lo general tienen entre 6 y 10 cm de diámetro en promedio, no encapsulados, que se asemejan a los cuerpos lúteos. Se presentan principalmente en la segunda mitad del embarazo como una masa ovárica sólida, bilateral en un 50% aproximadamente, benignos y por lo general asintomáticos. La incidencia puede ser mayor en las mujeres de raza negra que en las blancas. Entre las mujeres con luteomas, aproximadamente el 80% de las niñas que nacen de madres virilizadas, tienen este efecto.

En comparación con las mujeres embarazadas normales, las personas con luteomas tienen concentraciones séricas mucho más altas de testosterona, dihidrotestosterona y androstenediona. Se han descrito elevaciones extremas en las concentraciones de testosterona (11,000 ng/dL en casos reportados que disminuyen rápidamente a 22 ng / dL a las tres semanas postparto). Sin embargo, aunque las concentraciones séricas de testosterona se normalizan en el posparto en mujeres con luteomas, los síntomas de virilización como la profundización de la voz y la clitoromegalia no son reversibles.

Las altas concentraciones de andrógenos en el suero materno no siempre se asocian con la virilización fetal. El hirsutismo o virilización materna está presente en aproximadamente del 30 al 35% de los casos reportados de luteomas en el embarazo, lo que indica que las concentraciones séricas de andrógenos a menudo son bajas o debido a que de forma fisiológica, durante el embarazo hay menos testosterona disponible para los tejidos periféricos.

Normalmente se encuentran de forma incidental durante los estudios de imagen o la cirugía, por lo que el diagnóstico directo se realiza solo cuando los luteomas son grandes, causan virilización o causan efectos de masa como compresión ureteral, uropatía obstructiva o torsión ovárica. Pueden pasar desapercibidas, ya sea porque secretan niveles más bajos de andrógenos o por los efectos mínimos de andrógenos más débiles (como la androstenediona) que escapan a la detección bioquímica.

Los luteomas suelen resolver espontáneamente de dos a tres semanas después del parto, sin embargo, en algunos casos con presentación atípica o complicaciones, la intervención quirúrgica puede ser necesaria. Estos presentan un reto diagnóstico y de manejo, ya que pueden imitar la presentación de tumores malignos, por lo que la monitorización clínica y el seguimiento radiológico posparto pueden ser una estrategia de tratamiento adecuada para evitar una cirugía innecesaria.

Quistes teca luteínicos:

Son un tipo de quiste ovárico funcional que suelen ser bilaterales y múltiples. El tamaño de los ovarios que contienen los quistes tecaluteínicos en mujeres embarazadas ha oscilado entre los 10 a 15 cm. La corteza ovárica generalmente muestra hialinización focal, con múltiples quistes debajo de la superficie y congestión estromal. El líquido del quiste varía de color claro ámbar a teñido de sangre, y los quistes tienen paredes delgadas de color amarillo.

La incidencia de estos quistes en etapa gestacional es más alta en mujeres con enfermedad trofoblástica (10 a 22%), mujeres con gestación múltiple, isoimmunizadas, síndrome de ovario poliquístico y diabéticas. La verdadera incidencia es probablemente más alta, ya que las cifras normalmente se refieren a mujeres que tenían ovarios poliquísticos que eran fácilmente palpables en el examen pélvico o que se observaron en la laparotomía.

Las mujeres con SOP tienen concentraciones de andrógenos en suero más altas durante el embarazo que las mujeres normales, pero no lo suficientemente altas como para causar virilización (a menos que también desarrollen quistes tecaluteínicos).

Aproximadamente el 30% de las mujeres embarazadas con quistes tecaluteínicos tienen hirsutismo o están virilizadas. Casi todas las mujeres virilizadas tienen concentraciones séricas elevadas de testosterona y androstenediona, y en el cordón de los bebés las concentraciones séricas de testosterona son normales o altas.

HCG en el exceso de andrógenos:

La gonadotropina coriónica humana puede contribuir a la patogénesis y secreción de la hormona por los luteomas y los quistes tecaluteínicos.

Esta hormona puede iniciar o perpetuar la producción de hormonas por las células del luteoma. Esto explica la regresión de la masa tumoral, la pronta disminución de los andrógenos séricos y la excreción urinaria de 17-cetosteroides a la normalidad después del parto, así como la alta incidencia de luteomas múltiples con administración excesiva de hCG.

La mayoría de los luteomas se diagnostican al final del embarazo, es decir, mucho más tarde que el momento de la producción pico de hCG, que ocurre después de 60 a 90 días de gestación. Además, los quistes teca luteínicos, no los luteomas, son la lesión ovárica característica entre las mujeres que producen cantidades excesivas de esta hormona, como en la enfermedad

trofoblástica. Por lo tanto, la hCG pueden ser necesarios para la producción de luteomas, pero debe haber otros factores que causan el crecimiento y la producción de andrógenos en la gestación tardía.

Aquellas mujeres que probablemente tengan quistes tealuteínicos, tienden a tener una mayor producción de hCG. Sin embargo, no todas las mujeres con elevaciones masivas de las concentraciones séricas de hCG desarrollan estas lesiones, que además pueden persistir durante varios meses después de la evacuación de los embarazos molares (que es seguida de una rápida disminución de las concentraciones séricas). Por lo tanto, la hCG no es el único factor involucrado en la patogénesis de estos quistes.

Tumores ováricos:

Los tumores que se han reportado en mujeres embarazadas causantes de hiperandrogenismo, incluyen tumores de células de Sertoli-Leydig, tumores de Krukenberg (metástasis ováricas de carcinomas gastrointestinales, particularmente gástricos), carcinomas mucinosos y serosos, tumores de Brenner, tumores de células lipoides del ovario, células estromales esclerosantes y tumores suprarrenales.

Los tumores de ovario representan el 30 % de todos los cáncer del tracto genital femenino; se observa una mayor incidencia en los países industrializados, en los cuales es tan frecuente como el cáncer de útero y el carcinoma invasivo de cérvix. El ovario puede originar tumores muy diferentes desde el punto de vista histológico, y son difíciles de clasificar porque su patogenia no está tan bien precisada como en otros tumores.

Tumores de células de Sertoli-Leydig: tumores poco frecuentes, cuya incidencia es del 0.2 a 0.5% de todos los tumores ováricos. Compuestos por túbulos seminíferos y estructuras similares a los testículos, caracterizado por la presencia de células de Sertoli, Leydig y fibroblastos en proporciones variables.

Presenta una mortalidad materna y perinatal sustancial (31 y 50% respectivamente) y se han notificado en casos muy ocasionales de mujeres embarazadas. Son tumores de crecimiento lento en el embarazo que son reflejo de los efectos del hiperandrogenismo en mujeres no embarazadas, aunque en algunos casos se documenta que el tumor estaba presente en el momento de la concepción. Aunque la mayoría son benignos, la proporción de malignidad es mayor en las mujeres no embarazadas (45% vs 17%) y la mayoría de las mujeres embarazadas con estos tumores son virilizadas (69% a 89%).

Tumores de Krukenberg: es un tumor metastásico de incidencia muy rara, representa del 1 % al 2 % de los tumores de ovario. Es más frecuente en mujeres premenopáusicas, con un pico máximo a los 40 años. Originados principalmente de tumores primarios del tracto gastrointestinal, localizados en el estómago en un 70%, seguidos por colon, apéndice y mama; cuyas 4 posibles vías para la infiltración ovárica incluyen diseminación por contigüidad, por vía peritoneal, linfática retrógrada y diseminación sanguínea.

Macroscópicamente es un tumor homogéneo, con un tamaño es de 5 a 10 cm, sólidos, bilaterales en un 80%, cuya evolución es rápida y el pronóstico es desfavorable, con una supervivencia del 12% a los 5 años. Microscópicamente, se caracteriza por presentar células en anillo de sello con producción intracelular de mucina y reacción sarcomatoide difusa del estroma ovárico. Se rodea de estroma ovárico con atipia reactiva, cuya replicación acelerada puede producir hiperestrogenismo e hiperandrogenismo.

La mayoría de las mujeres embarazadas con estos tumores reportados tenían hirsutismo o virilización y prácticamente la mitad da a luz a bebés virilizados.

Síndrome de Cushing:

Se han notificado menos de 150 casos de síndrome de Cushing en el embarazo. Menos del 50% de las mujeres embarazadas descritas tenían adenomas hipofisarios, un número similar

tenía adenomas suprarrenales y más del 10% tenía carcinomas suprarrenales. En muchos casos, el hipercortisolismo se hizo evidente por primera vez durante el embarazo, con mejoría e incluso remisión después del parto.

Recientemente, se han reportado casos de síndrome de Cushing en embarazo inducido por la estimulación de hCG y los receptores de esta hormona en la suprarrenal. Diagnosticar el síndrome de Cushing durante el embarazo puede ser difícil. Ambas condiciones pueden estar asociadas con el aumento de peso en una distribución central, fatiga, edema, malestar emocional, intolerancia a la glucosa e hipertensión. Las estrías asociadas con el embarazo normal suelen ser pálidas, rojas o moradas en el síndrome de Cushing; el hirsutismo y el acné pueden indicar una producción excesiva de andrógenos y la miopatía proximal y las fracturas óseas también pueden sugerir esta patología.

Los niveles elevados de cortisol sérico total y libre, los niveles de ACTH y la excreción urinaria de cortisol libre son compatibles con los del embarazo normal. La prueba de dexametasona durante la noche usualmente demuestra una supresión inadecuada durante el embarazo normal. Los niveles de ACTH son normales a elevados incluso con adenomas suprarrenales, tal vez debido a la producción de ACTH por la placenta o por el estímulo no supresible. Una variación circadiana persistente en los niveles elevados de cortisol sérico total y libre durante el embarazo normal puede ser más útil para distinguir el síndrome de Cushing del hipercortisolismo del embarazo porque esta falta está característicamente ausente en todas las formas del síndrome de Cushing. El cortisol salival de medianoche durante el embarazo aún no se ha estandarizado. En muchos casos, la RMN de la hipófisis (sin contraste) o la ecografía de la suprarrenal pueden ser útiles.

La terapia médica a largo plazo para el síndrome de Cushing generalmente es ineficaz, y la terapia definitiva es la resección del adenoma hipofisario o suprarrenal o la adrenalectomía bilateral para la hiperplasia. Durante el embarazo, el tratamiento de la hipertensión en casos leves puede durar hasta el parto y se han reportado estudios en 20 mujeres con síndrome de Cushing, donde la mayoría fueron tratadas con éxito con Metirapona como tratamiento provisional hasta la cirugía definitiva después

del parto. Algunos casos fueron tratados con Ketoconazol oral, sin embargo, produce RCIU y debido a que este medicamento también bloquea la esteroidogénesis testicular, el tratamiento durante el embarazo con un feto masculino es preocupante. La Mifepristona, el derivado de la noretindrona utilizado para el aborto y la inducción del parto, se ha mostrado prometedora para el tratamiento de la enfermedad de Cushing, pero no debe utilizarse en el embarazo para razones obvias. Si es necesario, los adenomas hipofisarios pueden tratarse mediante resección transesfenoidal.

Carcinoma suprarrenal:

Neoplasia maligna de origen epitelial compuesta por células de la corteza suprarrenal. Tiene tendencia a realizar invasión local y metástasis a distancia. Los carcinomas bien diferenciados secretan una cantidad excesiva de cortisol y de andrógenos y a veces también pueden secretar altas cantidades de estrógenos y mineralocorticoides. La capacidad de síntesis de glucocorticoides biológicamente activos dependerá del grado de diferenciación celular del tumor y pueden no existir síntomas de una función hormonal excesiva.

Debido a que el hipercortisolismo y el hiperandrogenismo se asocian con trastornos menstruales y aborto espontáneo, el embarazo en pacientes con tumores suprarrenales funcionales es poco frecuente. En raras ocasiones, el exceso de esteroides maternos de un tumor suprarrenal funcional ha causado una diferenciación sexual 46 XX. Estos casos inusuales demuestran la influencia de la hCG en la funcionalidad de un carcinoma adrenocordical y demuestra el raro fenómeno de virilización de una infante femenina por un tumor adrenal materno funcional.

Adenomas adrenales:

Los adenomas adrenales causan el 40-50% de síndrome de Cushing durante el embarazo, comparado con el 15% en las no embarazadas. Las complicaciones maternas son intolerancia a la

glucosa, diabetes gestacional, hipertensión, preeclampsia, falla cardíaca, edema pulmonar, miopatía, osteoporosis, fracturas, alteración de la cicatrización, infección de herida quirúrgica, alteraciones psiquiátricas severas y muerte materna. Se han descrito 2 casos de síndrome de Cushing y desarrollo súbito y severo de HELLP temprano. Las complicaciones fetales son aborto, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, hipoadrenalismo y muerte perinatal.

Los tumores benignos de este tipo, secretan andrógenos como una causa extremadamente rara de virilización materna y fetal. Los carcinomas adrenocorticales diagnosticados en mujeres embarazadas son extremadamente raros. Tienden a ser tumores secretores de cortisol con más frecuencia que los tumores secretores de andrógenos o andrógenos y cortisol, y el resultado fetal es malo. Sin embargo, de forma muy escasa, se han descrito casos de virilización materna y fetal en mujeres con carcinoma suprarrenal secretor de andrógenos.

Las metas para un adecuado tratamiento son confirmar la presencia de exceso patológico de cortisol, determinar la fuente y removerla para prevenir las complicaciones. El diagnóstico es bioquímico, con aumento del cortisol libre en orina (valores durante el segundo o tercer trimestre de 3 veces el límite superior) y alteración del ritmo circadiano del cortisol (normal en el embarazo). El aumento del cortisol diurno no es diagnóstico, ya que se encuentra también elevado en el embarazo. Luego, se debe confirmar el sitio de secreción de cortisol con imágenes, preferentemente la resonancia magnética.

El tratamiento de elección es quirúrgico durante el segundo trimestre. Como segunda opción se da tratamiento médico con Metirapone y Ketoconazol, sin embargo, como anteriormente mencionado tienen efectos letales en el feto.

Causas fetales:

Dentro de las principales causas fetales de hiperandrogenismo gestacional, se describen la hiperplasia suprarrenal congénita que causa virilización fetal, pero no materna; y la deficiencia de la aromatasas placentaria, que puede resultar en virilización materna y fetal.

Deficiencia de aromatasas placentaria (P450arom):

La deficiencia de P450arom, es un trastorno autosómico recesivo poco común, causado por mutaciones en el gen CYP19A1. Esta aromatasas es necesaria para la síntesis de estrógenos a partir de precursores de andrógenos. La deficiencia da como resultado que los andrógenos fetales no se conviertan en estrógenos en la placenta, y provocan la virilización del feto femenino debido a la acumulación de andrógenos fetales. Además produce que las concentraciones séricas de estrógenos maternos disminuyan, hirsutismo materno, que suele aparecer durante la segunda mitad del embarazo y desaparecer después del parto. Las mujeres afectadas presentan típicamente genitales ambiguos al nacer y, en la pubertad, signos de hiperandrogenismo, ausencia de crecimiento mamario, amenorrea primaria asociada a hipogonadismo hipergonadotropo y ovarios poliquísticos. El papel de varios polimorfismos en CYP19A1 queda por determinar.

Dentro de los pocos casos reportados, se ha documentado una excreción urinaria de estrógeno inferior a 14 mg/día entre las 35 y 38 semanas de embarazo, los niveles séricos maternos de estrógenos bajos y los de andrógenos altos en el tercer trimestre; y los niveles de estrógenos en suero del cordón umbilical extremadamente bajos, mientras que los andrógenos son altos

Hiperplasia suprarrenal congénita:

La HSC virilizante es un trastorno genético causado por defectos enzimáticos de la biosíntesis de cortisol suprarrenal. Más del 90% de los casos tiene su origen en un déficit de la enzima 21-hidroxilasa para la conversión defectuosa de 17-hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol y esta es la causa más frecuente de ambigüedad sexual y la causa endocrina más habitual

de muerte neonatal. La fisiopatología se relaciona principalmente con una disminución de la producción de cortisol, que estimula un aumento compensador en la secreción de la corticotropina (ACTH). La estimulación suprarrenal resultante conduce a una mayor producción de andrógenos e hiperplasia suprarrenal. La gravedad de la enfermedad se relaciona con el grado en que las mutaciones comprometen la actividad de la enzima.

La clínica de esta patología varía según el grado de deficiencia de 21-hidroxilasa. Se han descrito tres fenotipos clínicos principales: con pérdida de sal clásico, sin pérdida de sal clásico (virilización simple) y no clásico (inicio tardío).

La variedad más grave de la deficiencia de 21-hidroxilasa, es la forma clásica, que se presenta durante el período neonatal y los primeros años de la infancia. Los pacientes presentan pubarquia prematura por lo general a los 7 a 14 días de vida, edad ósea acelerada, riesgo de insuficiencia suprarrenal con o sin pérdida de sal, virilización y ambigüedad genital como hipertrofia del clítoris, fusión labial y anomalías uretrales y vaginales. En los varones con pérdida de sal, se presenta retraso en el desarrollo, deshidratación, hiponatremia e hiperpotasemia, por lo general a los 7 a 14 días de vida.

La forma no clásica o de inicio tardío es la forma menos grave, que por lo general aparece hasta la adolescencia o juventud, con signos de exceso de andrógenos y sin ambigüedad genital neonatal, manifestando hirsutismo, irregularidad menstrual, infertilidad, acné, precocidad sexual. Algunos pacientes con HAC no clásica permanecen asintomáticos.

Aproximadamente el 67% de los pacientes con la forma clásica se clasifican como "perdedores de sal", mientras que el 33% son "no perdedores" o "simple virilizante", lo que refleja el grado de deficiencia de aldosterona. La forma no clásica es una de las enfermedades autosómicas recesivas más comunes, y la frecuencia es étnica específica. Entre los caucásicos, la prevalencia de estas formas del trastorno puede ser tan alta como de 1 en 1000 a 1 en 100, con una prevalencia aún mayor entre los judíos mediterráneos, hispanos, yugoslavos y de Europa del Este.

La anomalía bioquímica característica en pacientes con 21OHD clásica es una concentración sérica elevada de 17-hidroxiprogesterona, el sustrato normal para la 21-hidroxilasa, superior a 1200 ng / dL (36 nmol / L). La mayoría de los neonatos afectados tienen concentraciones superiores a 3500 ng / dL (105 nmol / L). En muchos países, la detección neonatal de 21OHD se realiza de forma rutinaria en todos los recién nacidos. Los falsos positivos de la detección neonatal son comunes en los bebés prematuros, y muchos programas de detección han establecido rangos de referencia que se basan en el peso y la edad gestacional. Se pueden producir falsos negativos como resultado del uso materno de glucocorticoides prenatales.

Los objetivos del tratamiento para adultos con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica (21OHD) incluyen proporcionar glucocorticoides en dosis suficientes para reemplazar la deficiencia de cortisol y mitigar la hiperandrogenemia, además de mineralocorticoides para restablecer la presión arterial, las concentraciones de electrolitos en suero y el volumen de líquido extracelular a la normalidad. En mujeres embarazadas, se recomienda usar un glucocorticoide que sea metabolizado por la placenta, como la hidrocortisona, para evitar la exposición excesiva de glucocorticoides al feto (Grado 1B). En general, se pueden conseguir embarazos a término y partos de niñas sanas con genitales externos normales, así como también el crecimiento y desarrollo normales en niños de ambos sexos. Incluso cuando las concentraciones maternas de andrógenos no pueden reducirse a los valores normales, la elevada capacidad de actividad de la aromataza placentaria protege eficazmente los genitales femeninos del feto.

Bibliografía

- Castelo, C. y Peralta, S. (2005). Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 32(6), 244-56.
- Correa R., Cuello M., Gejman R., Merino P., Etchegaray A. [et al]. (2003). Tumor de células de Sertoli y Leyding del ovario. *Revista Chilena Obstetricia y Ginecología*, 68(5), 399-406.

- Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Spong, C., Dashe, J., Hoffman, B., Casey, B. & Sheffield, J. (2014). *Williams Obstetrics*. 24th Edition. United States: McGraw-Hill Education.
- Gabbe, S., Niebyl, J., Simpson, J., Landon, M., Galan, H., Jauniaux, E., Driscoll, D., Berghella V. & Grobman, W. (2017). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.
- Jiang, R., Tang, J., Cheng, X. & Zang, R. (2009). Surgical treatment for patients with different origins of Krukenberg tumors: Outcomes and prognostic factors. *European Journal of Surgical Oncology*, 35(1), 92-7.
- Kita, M., Sakalidou, M., Saratzis, A., Ioannis, S. & Avramidis, A. (2007). Cushing's syndrome in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Hormones (Athens)*, 242-246.
- Fritz, M. & Speroff, L. (2012). *Endocrinología Ginecología Clínica y Esterilidad* (8va edición). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Masarie, K., Katz, V. & Balderston, K. (2010). Pregnancy luteomas: clinical presentations and management strategies. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 65(9), 575-582.
- Shozu, M., Akasofu, K., Harada, T. & Kubota, Y. (1991). A new case of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72(3), 560.
- Speiser, P.W., Azziz, R., Baskin, L.S., Ghizzoni, L., Hensle, T.W. [et al]. (2010). Congenital adrenal hiperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95(9), 4133.
- Tamayo, T., Santana, O. y Fiallo, L. (2014). Tumor de Krukenberg. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia*, 40(1), 96-101.