

ESTEROIDOGENESIS

Dr. DONALD FERNANDEZ MORALES*
Dr. TEODORO MANGEL LEON**

RESUMEN

Tratamos de hacer una revisión sobre la esteroidogénesis, tanto ovárica como adrenal; consideramos que es indispensable que todo ginecólogo tenga una noción básica sobre la producción hormonal de la mujer, lo que traerá beneficio a sus pacientes y una mejor comprensión de la fisiología.

En la esteroidogénesis ovárica se exponen la embriología, la ontogenia, las teorías actuales sobre interrelación de los diversos tipos celulares que participan, así como las diversas vías de producción hormonal.

Desde el punto de vista de la esteroidogénesis adrenal, se analiza la embriología, así como algunos conceptos de la fisiología adrenal.

SUMMARY.

We try to make a brief review about the ovary and adrenal steroidogenesis. We believe that every gynecologist should have basic notions of the women hormonal production, so that his patients could benefit of his better physiology knowledge.

In the ovary steroidogenesis it is explained the embryology, ontogeny, the recent theory of the relations between different cellular types involve and the major pathways of hormone secretion.

The adrenal steroidogenesis is analyzed from the point of view of its embryology and some concepts of physiology.

EMBRIOLOGIA DEL OVARIO.

El sexo del embrión es regido genéticamente al ocurrir la fecundación; sin embargo, las gónadas adquieren caracteres morfológicos masculinos o femeninos sólo hasta la séptima semana del desarrollo.⁵

La gónada se deriva de tres diferentes componentes: 1) epitelio celómico; 2) mesénquima y 3) células germinales primordiales. La primera manifestación de las gónadas se aprecia en el embrión de 4 semanas de edad, en forma de un par de prominencias longitudinales, los pliegues o crestas gonadales, situados entre el mesonefros y el mesenterio dorsal. En embriones humanos y mamíferos, las células germinativas primordiales se sitúan en la pared del saco vitelino, cerca de la desembocadura del alantoides. Desde este sitio

por movimientos ameboides emigran siguiendo el mesenterio dorsal del intestino posterior hacia la región de los pliegues gonadales. Las células germinativas sólo aparecen en los pliegues gonadales hasta la sexta semana de vida intrauterina.^{3,5}

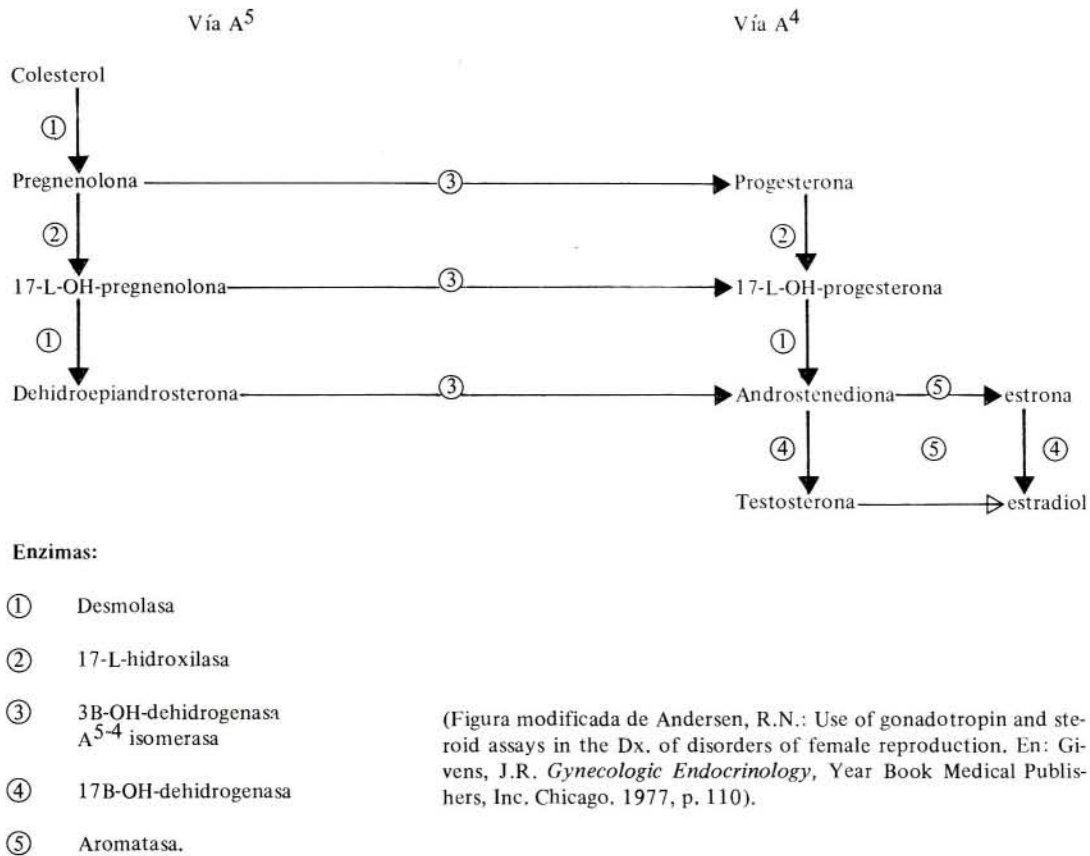
Poco antes de la llegada de las células germinativas primordiales y durante la misma, el epitelio celómico del pliegue gonadal prolifera y las células epiteliales se introducen en el mesénquima subyacente formando varios cordones irregulares, los cordones sexuales primitivos, que poco a poco rodean las células germinativas invasoras. En esta etapa del desarrollo es imposible diferenciar entre las gónadas del varón o la mujer.

Los cordones sexuales primitivos son disgregados por el mesénquima en pequeños acúmulos celulares, que se sitúan principalmente en la porción medular del ovario, que posteriormente desaparece, siendo sustituido por estroma vascularizado, el cual forma la médula ovárica.

* Asistente Gineco-Obstetricia, Clínica Dr. Clorito Picado, C.C.S.S.

** Jefe de Clínica Servicio de Ginecología, Hospital México, C.C.S.S.

Figura 1



(Figura modificada de Andersen, R.N.: Use of gonadotropin and steroid assays in the Dx. of disorders of female reproduction. En: Givens, J.R. *Gynecologic Endocrinology*, Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago. 1977, p. 110).

La ausencia de un cromosoma y es necesaria para la organización de un ovario y se da alguna evidencia de que un segundo cromosoma X es esencial para la diferenciación sexual femenina.⁶ El epitelio superficial de la gónada femenina se conserva grueso y sigue proligando, originando una segunda generación de cordones, los corticales, que se introducen en el mesénquima subyacente, pero permanecen cerca de la superficie de las glándulas. Estos cordones corticales también son disgregados en acúmulos celulares aislados, cada uno alrededor de una o más células germinativas primitivas. Las células germinativas se convierten en oogonios y las células epiteliales circundantes, que provienen del epitelio superficial, forman las células foliculares.⁵

Sin embargo, Di Zerega y Ross³ consideran que los componentes epiteliales del folículo, pueden derivar del epitelio celómico o del sistema rete, derivados del túbulo proximal del riñón mesonéfricos. Se sugiere que el epitelio pueda ser el progenitor de las células de la granulosa, debido a su relación íntima con el celoma y a la observación de que el epitelio celómico forma pliegues en la médula ovárica. El sistema rete intraovárico también se encuentra adyacente a las células germinales, hallándose una marcada similitud estructural entre las células de la granulosa y la rete.

Por la cuarta semana de gestación el ovario contiene 1.5 millones de células germinales. Las divisiones paran en profase de la primera división meiótica hasta el período pre-ovulatorio en folículos destinados a ovular. Durante el quinto mes de desarrollo, el ovario contiene 6 millones de células germinales. Subsecuentemente la mayoría de oogonias degeneran de modo que al parto el ovario contiene 700.000 oocitos primarios.³

ONTOGENIA DE LA FUNCION GONADAL FETAL

El primer folículo en crecimiento aparece en el ovario durante la semana 25 de gestación. Estos folículos no ovulan, sino que se vuelven atrésicos y son eliminados del ovario, o se convierten en cuerpos lúteos atrésicos. La falla de estos folículos a madurar se relaciona probablemente a las cantidades inadecuadas de gonadotrofinas y a la proporción anormal de FSH/LH que persiste hasta la pubertad.

La capacidad del ovario fetal para sintetizar esteroides durante la gestación, ha sido demostrada tan temprano como 12-18 semanas. Winter, Faiman y Reyes, han detectado concentraciones bajas de estradiol en ovarios humanos fetales de 10 a 22 semanas.³

Figura 2

TECA INTERNA

Tomada de: Erickson, G.F.: "Función ovárica normal"
CLIN. OBST. & GYNEC. Vol. 21 (1):
49, 1978.

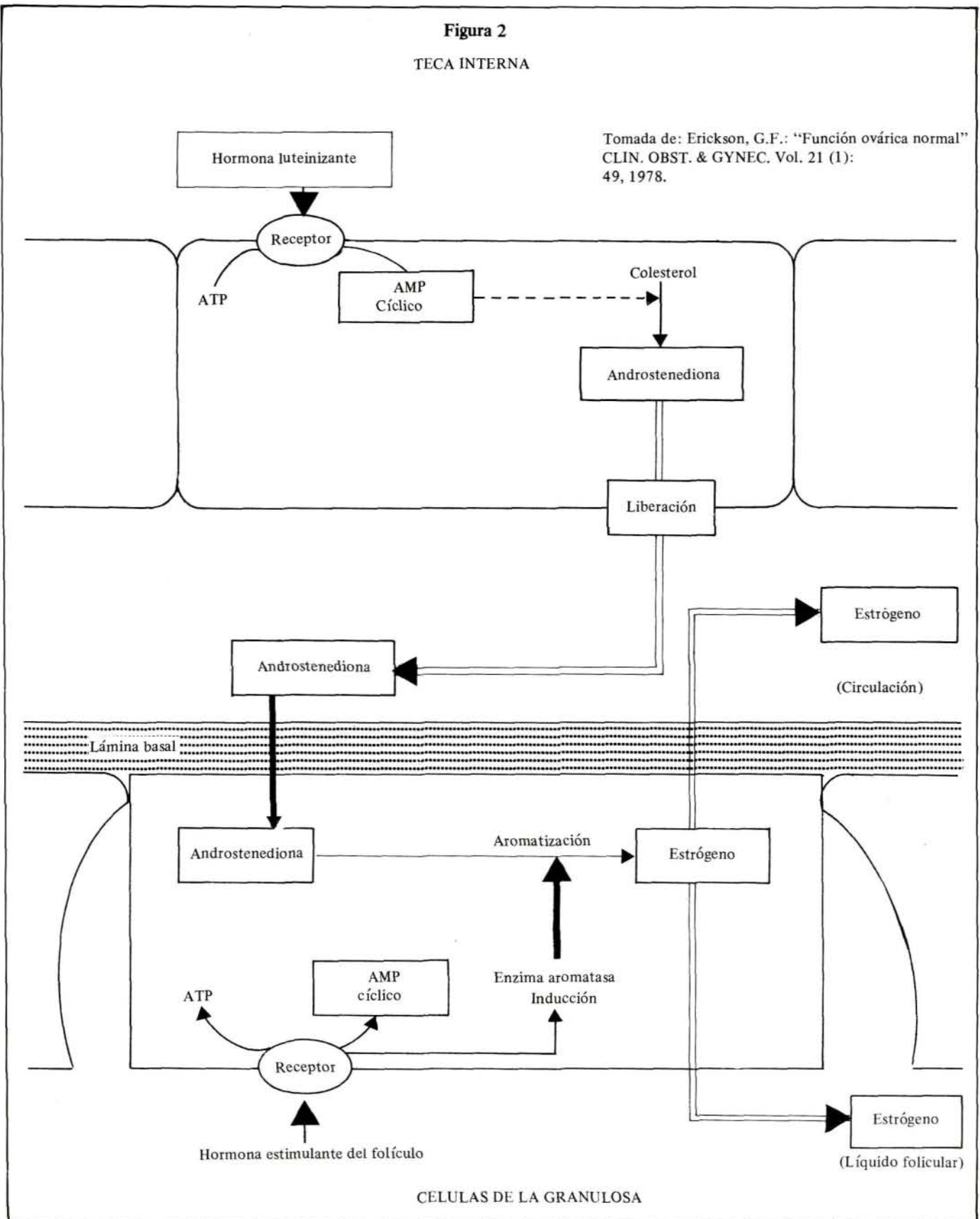
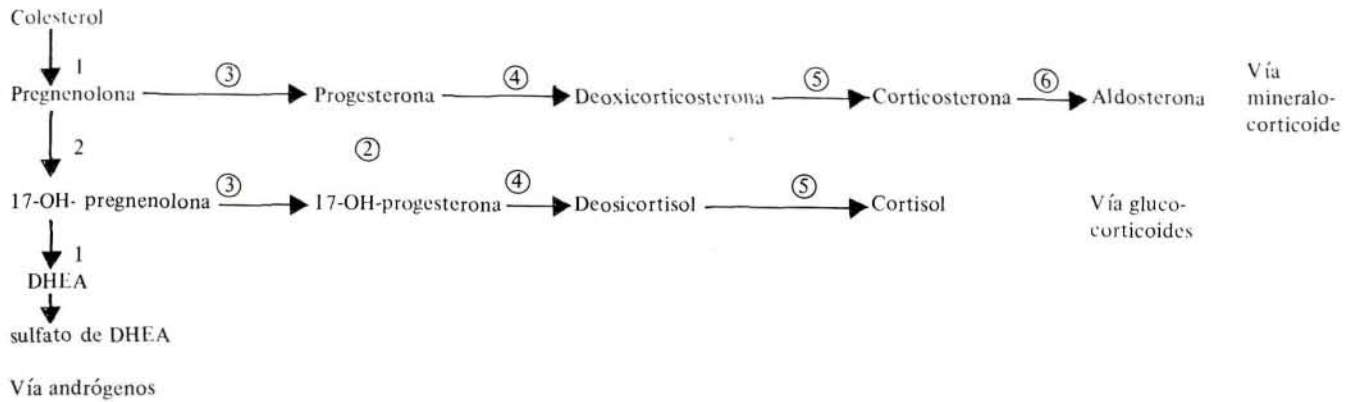


Figura 3



Enzimas

- ① Desmolasa
- ② 17- -hidroxilasa
- ③ 3B-OH-dehidrogenasa
A⁵⁻⁴ isomerasa
- ④ 21- hidroxilasa
- ⑤ 11-B-hidroxilasa
- ⑥ 18- hidroxilasa

(Figura modificada de Andersen, R.N. Use of gonadotrofin and steroid assays in the Dx. of disorders of female reproduction. En: Givens, J.R. *Gynecologic Endocrinology*. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago. 1977. p. 111).

Durante la primera mitad de la gestación, las únicas células ováricas que muestran cambios estructurales de potencial esteroideogénico, son las células intersticiales que aparecen alrededor de las 12 semanas. Mediante estudios in vitro se ha sugerido que haya alguna biosíntesis de DHEA y androstenediona del acetato o precursores esteroides alrededor de la mitad de la gestación. Los exámenes histoquímicos sugieren que la 3B-hidroxisteroide-dehidrogenasa, aparece en las células de la granulosa al comienzo del cuarto mes. Payne y Jaffe, usando sulfato de pregnenolona como precursor, identificaron 17-OH- pregnenolona DHEA y androstenediona.³

Sin embargo, no hay evidencia que el aparato folicular del ovario fetal contribuya a los niveles de estrógenos en sangre fetal. Todos los hallazgos sugieren que aunque el ovario fetal, como el testículo, son bioquímicamente competentes para producir hormonas sexuales en útero, la deficiencia en los receptores de gonadotrofinas o deficiencia en los receptores de gonadotrofinas o deficiencia enzimática intrínseca, puede comprometer la esteroideogénesis, inhibiendo la producción de testosterona antes de la semana. 22.

ESTEROIDOGENESIS GONADAL.

La descripción de la esteroidogénesis gonadal se muestra en la figura 1. Las principales unidades anatómicas del ovario donde ocurre la esteroidogénesis. Son: el folículo en crecimiento, el cuerpo lúteo, los folículos atrésicos y el estroma. El ovario se diferencia de las suprarrenales en que carece de la 21-hidroxilasa y 11B hidroxilasa, no produciendo, debido a esta razón, mineralocorticoides y glucocorticoides.

El colesterol es el pilar básico de la esteroidogénesis, siendo sintetizado a partir del acetato o tomado directamente de la circulación general. Subsecuentemente a la pregnenolona, la síntesis de esteroides sigue dos vías: la delta 5-3 hidroxil o la vía de delta 4-3 cetona. La primera vía sigue con la 17-04- pregnolona y DHEA, hasta llegar a androstenediona. Se considera que esta vía es característica de los tejidos no luteinizados, como la teca y el estroma. La segunda vía sigue con la formación de progesterona y la 17-04- progesterona, confluyendo ambas vías en la androstenediona. Aparentemente esta vía predomina en el tejido luteal, como son las células de la granulosa.^{2,7,8,9}

TEORIA DE LAS DOS CELULAS

Makris y Ryan, en 1975, proponen la teoría de las dos células para tratar de explicar la producción de estrógenos, luego de las observaciones de que las células de la teca interna contienen receptores específicos de LH y en respuesta a la administración exógena de LH sintetizaban básicamente andrógenos; mientras que las células de la granulosa tienen un sistema activo de aromatización, que se estimula con la FSH.⁴

Esta teoría propone que las células de la teca interna, en respuesta a la estimulación de la LH, secretan androstenediona, que se libera de dichas células, difundiendo a través de la lámina basal del folículo y penetrando en las células de la granulosa. La FSH estimula receptores de las células de la granulosa, que inducen la aromataza, enzima que hace que la androstenediona, que ha difundido a dichas células, se convierta en estrógenos. Este estrógeno sintetizado de esta manera, pasa a la circulación y al líquido folicular. Los datos experimentales no excluyen por completo la posibilidad de que las células de la teca produzcan algo de estrógeno folicular. (Figura 2).

EMBRIOLOGIA DE LAS SUPRARRENALES

Desde la cuarta a sexta semanas del desarrollo embrionario, un grupo de células mesoteliales se condensan entre la raíz del mesenterio y la cresta gonadal. Estas células proliferan introduciéndose en el mesénquima subyacente y experimentando diferenciación formando la corteza fetal.⁵

A la séptima semana el bloque celular mesodérmico primitivo es invadido por células neurógenas ectodérmicas, que descienden desde la cresta neural y se disponen en cor-

dones y acúmulos, formando posteriormente la médula suprarrenal.

Hacia la décima semana células basófilas más pequeñas rodean de nuevo la agrupación celular primitiva, formando la corteza permanente.

A partir del nacimiento se produce una involución rápida de la corteza fetal hasta llegar en el adulto la corteza a aportar el 80% del peso de las adrenales.

ESTEROIDOGENESIS SUPRARRENAL

La corteza adrenal se compone de tres zonas: la glomerular, fascicular y la reticular. La zona glomerular produce principalmente mineralocorticoides, de los cuales el principal es la aldosterona. El control de esta zona es dado principalmente por el sistema renina-angiotensina, el volumen de líquido extracelular, la presión de perfusión renal, la concentración de sodio y el sistema nervioso simpático.⁹

La zona fascicular produce cortisol como su producto final y su control está dado por la ACTH mediada por un mecanismo de retroalimentación negativo, a través de hipotálamo que produce un factor liberador para regular su secreción.

La zona reticular produce principalmente andrógenos, siendo cuantitativamente el sulfato de dehidroepiandrosterona y la androstenediona los de mayor secreción, ambos catalogados como andrógenos débiles. Debemos recordar que los esteroides sexuales representan únicamente productos intermedios en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides. Esta zona también está bajo el control de ACTH.

La ACTH estimula la conversión de colesterol a pregnenolona y de ésteres de colesterol a colesterol. También aumenta la captación de colesterol de la circulación general a las adrenales.

La zona glomerular difiere de la fascicular en la ausencia de la 11-L-hidroxilasa y la presencia de 18 hidroxilasa, de manera que la 17-OH-progesterona no puede ser formada siguiendo la vía de progesterona hacia deoxicorticosterona y posteriormente córticosterona. La córticosterona pasa a aldosterona por medio de la 18 hidroxilasa.¹ La descripción completa de la esteroidogénesis suprarrenal se muestra en la figura 3.

La secreción de glucocorticoides y sus productos intermedios sufre una variación diurna determinada por los hábitos de sueño del individuo. El patrón normal se caracteriza por un aumento marcado de ACTH durante la 3a. a 5a. hora de sueño, alcanzando la máxima estimulación adrenal antes de despertarse y disminuyendo en el transcurso del día. El ciclo circadiano no rige para los esteroides sexuales en la mujer, aunque en el hombre la testosterona muestra un máximo de concentración en la mañana temprano y un mínimo por la tarde.

BIBLIOGRAFIA.

1. American College of Obstetricians and Gynecologists.: an update in Obstetrics and Gynecology. McGraw Hill Book, Company. Blakiston Publications. 1977. p. 169.
2. Andersen, R.N.: Use of gonadotropin and steroid assays in the diagnosis of disorders of female reproduction. En: Givens, J.R. Gynecologic Endocrinology, Year Book Publishers, Inc. Chicago. 1977. p. 337.
3. Dizerega, G.S.; Ross, G.T.: Clinical relevance of fetal gonadal structure and function. Clin. Obst. & Gynec. 1980. Vol. 23 (3), 849.
4. Erickson, G.F.: Función ovárica normal. Clin. Obst. Gynec. 1978. Vol. 27 (1): 33.
5. Langman, J.: Aparato Genital. Editorial Interamericana, S.A. Embriología Médica. México: 2da. Edición. 1969. p. 350.
6. Peters, H.: Intrauterine gonadal development. Fertil. & Steril. 1976. Vol. 27 (5): 493.
7. Speroff, L.; Glass, R.H.; Kase, N.G.: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Second Ed. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1978. p. 408.
8. Speroff, L.: Human ovarian steroidogenesis, morphology and function. En: Caplan, R.M. y Sweeney, W.J.: Advances in Obstetrics and Gynecology. The Williams & Wilkins Co. Baltimore. 1978. p. 710.
9. Wentz, A.C.: Manual of Gynecology, Endocrinology and Infertility. The Williams & Wilkins Co. Baltimore. 1979. p. 100.