

## Síndrome de resistencia a los glucocorticoides

### Glucocorticoid resistance syndrome

**Dra. Lisette Leal Curí, MSc. Erick Robles Torres**

Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Los glucocorticoides participan en importantes procesos biológicos del organismo. El síndrome de resistencia a los glucocorticoides, o síndrome de Chrousos, es una afección genética causada por mutaciones en el gen del receptor de los glucocorticoides humano. Se caracteriza por la disminución en la sensibilidad tisular al cortisol, con aumento compensatorio en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que provoca una elevación de los mineralocorticoides, el cortisol y los andrógenos suprarrenales. El cuadro clínico es variable: asintomático, leve, o con manifestaciones más graves, con hipertensión e hiperandrogenismo. Para el diagnóstico, deben estar ausentes las manifestaciones cushingoides, y demostrarse el hipercortisolismo bioquímico, y la resistencia del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal a la supresión con dexametasona. El objetivo del tratamiento es frenar la secreción excesiva de la hormona adrenocorticotropa mediante glucocorticoides que no tengan actividad mineralocorticoide, como es el caso de la dexametasona. En el futuro se espera estén disponibles terapias que permitan corregir directamente los defectos genéticos en el gen del receptor de los glucocorticoides humano.

**Palabras clave:** resistencia a glucocorticoides, síndrome de Chrousos.

---

#### ABSTRACT

Glucocorticoids are involved in important biological processes of the body. The glucocorticoid resistance syndrome or Chrousos's syndrome is a genetic disease caused by the human glucocorticoid receptor gene mutations. It is characterized by reduced tissue sensitivity to cortisol and compensatory increase of the hypothalamus-hypophysis-adrenal axis activity, which leads to a rise of

mineralocorticoids, cortisol and adrenal androgens levels. The clinical picture is variable, going from asymptomatic, mild or severe manifestations to hypertension and hyperandrogenism. For a right diagnosis, there should be no Cushing-like manifestations and biochemical hypercortisolism as well as hypothalamus-hypophysis-adrenal axis resistance to dexamethasone suppression have to be proven. The objective of the treatment is to halt the excessive secretion of the adrenocorticotrope hormone through glucocorticoids that do not present mineralocorticoid action as it happens with dexamethasone. In the near future, corrective therapies are expected to be available in order to directly fix genetic defects in the human glucocorticoid receptor gen.

**Keywords:** glucocorticoid resistance, Chrousos syndrome.

---

## INTRODUCCIÓN

En los seres humanos los glucocorticoides tienen gran importancia para la regulación de procesos fisiológicos vitales, como el crecimiento, la reproducción, el metabolismo intermediario, la inmunidad y el adecuado funcionamiento cardiovascular y del sistema nervioso central.<sup>1-4</sup>

La sensibilidad a los glucocorticoides es diferente no solo entre individuos, sino dentro de las células y tejidos de la misma persona, e incluso, dentro de la propia célula, de acuerdo con la fase de su ciclo vital.<sup>5</sup> Este fenómeno se ha descrito en la población normal, y se le atribuye un mecanismo multifactorial, dentro de los que se encuentran los polimorfismos en algunas partes del gen del receptor de los glucocorticoides humano (hGR),<sup>6</sup> la biodisponibilidad del ligando, el metabolismo hepático, las enfermedades intercurrentes, entre otros.<sup>7</sup>

El síndrome de resistencia a los glucocorticoides se describió por primera vez en 1976, por *Vingerhoeds* y otros,<sup>8</sup> y posteriormente por *Chrousos* y otros,<sup>9</sup> en 1982, como un trastorno caracterizado por hipercortisolismo sin características clínicas cushingoides.<sup>10</sup> En el año 2010 se propuso cambiar el nombre de esta entidad por síndrome de Chrousos, en reconocimiento a los grandes aportes de ese investigador.<sup>11</sup>

## Concepto

Es una afección genética infrecuente, esporádica o familiar, caracterizada por la disminución generalizada de la sensibilidad de los tejidos a la acción de los glucocorticoides, acompañada del aumento compensatorio en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).<sup>3,11</sup>

## Etiología

La base molecular del síndrome de resistencia a los glucocorticoides se atribuye a mutaciones en el gen del hGR, lo que produce una reducción en su expresión, cambios en la afinidad con el ligando, disminución de la habilidad de unirse al ADN,

---

o incremento en la expresión de factores de transcripción que compiten con el hGR para esta unión.<sup>4,7,11,12</sup> Hasta la actualidad, se han reportado alrededor de 16 mutaciones, heterocigóticas y parciales en su mayoría, pues, históricamente, se ha planteado que la resistencia total a los glucocorticoides es incompatible con la vida extrauterina.<sup>11</sup> No obstante, existe un caso reportado con una mutación que inactiva completamente el hGR.<sup>13</sup>

### **Fisiopatología**

Al disminuir la sensibilidad en los tejidos diana para la acción del cortisol, no se produce retroalimentación negativa, y ocurre una activación compensatoria del eje HHA. Esto provoca un aumento en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que resulta en un incremento de los esteroides adrenales con actividad mineralocorticoide (desoxicorticosterona y corticosterona), cortisol y andrógenos adrenales (androstenediona, dehidroepiandrosterona [DHEA y DHEA-sulfato]).<sup>9,10</sup>

La variabilidad en las manifestaciones clínicas se atribuye a diferencias en la sensibilidad de los tejidos a los glucocorticoides, mineralocorticoides y/o andrógenos, por factores genéticos o epigenéticos, como la resistencia a la insulina y la obesidad visceral.<sup>10</sup>

### **Cuadro clínico**

El espectro clínico es amplio, y varía desde un cuadro leve a uno más grave. Se plantea, además, que muchos pacientes pueden ser asintomáticos.<sup>7,9,10,12</sup> En otros casos, el cuadro se presenta como una fatiga crónica, resultado de la deficiencia de glucocorticoides en el sistema nervioso central y el músculo.<sup>3,10</sup> Las manifestaciones clínicas atribuibles al exceso de mineralocorticoides son la hipertensión en grados variables, con o sin alcalosis hipokaliémica.<sup>7,10</sup>

El hiperandrogenismo en las mujeres puede presentarse con acné, hirsutismo, trastornos menstruales de tipo oligomenorrea, oligoanovulación e infertilidad; en los hombres, puede provocar alteraciones en la espermatogénesis, o conducir a la infertilidad; y en los niños, induce adrenaquia o pubertad precoz.<sup>10,12</sup> En el cuadro 1 se resumen las manifestaciones clínicas del síndrome de resistencia a los glucocorticoides.

### **Evaluación diagnóstica**

La definición de criterios apropiados para el diagnóstico de la resistencia a los glucocorticoides resulta de vital importancia (cuadro 2). En primer lugar, el paciente no debe tener fenotipo de síndrome de Cushing ni evidencias clínicas de las consecuencias bioquímicas del hipercortisolismo. En segundo lugar, hay indicios bioquímicos de la elevación del cortisol, como es el incremento de la cortisolemia en sangre, o del cortisol libre urinario de 24 horas. Por último, existe resistencia del eje a la supresión con dexametasona, que varía de acuerdo con la severidad de la enfermedad. Los resultados de esta prueba se recomienda sean validados contra los niveles plasmáticos de dexametasona, para excluir un aumento en el aclaramiento o disminución de su absorción, que podrían variar de una persona a otra.<sup>3,10,11</sup>

**Cuadro 1.** Manifestaciones clínicas del síndrome de resistencia a los glucocorticoides

Función de glucocorticoides aparentemente normal
- Asintomático
- Fatiga crónica, hipoglucemia
Exceso de mineralocorticoides
- Hipertensión arterial
- Alcalosis hipokaliémica
Exceso de andrógenos
- Mujer: acné, hirsutismo, receso temporal, trastornos menstruales, oligoanovulación, disminución de la fertilidad
- Hombre: oligospermia, restos adrenales en testes, disminución de la fertilidad
- Niños: genitales ambiguos al nacimiento, clitoromegalia, adrenarquia precoz, pubertad precoz no dependiente de gonadotropinas
Aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)
- Ansiedad/depresión
- Corticotropinoma hipofisario

Modificado de la referencia 11

**Cuadro 2.** Evaluación diagnóstica en el síndrome de resistencia a los glucocorticoides

Ausencia de manifestaciones clínicas de síndrome de Cushing
Aumento en la producción de cortisol
- Concentraciones elevadas de cortisol libre o total en plasma
- Incremento del cortisol libre urinario en 24 horas (2 veces el límite superior)
Resistencia del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) a la inhibición con dexametasona
Patrón circadiano normal del eje y respuesta al estrés
- Ritmo circadiano normal
- Respuesta normal del cortisol y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) al estrés (hipoglucemia inducida por insulina)
Estudios en tejidos diana
- Características funcionales del receptor de glucocorticoides, ensayos <i>in vitro</i> , estudios moleculares.

Modificado de la referencia 11

El eje HHA debe conservar su ritmo circadiano normal y su capacidad de respuesta a situaciones estresantes, como la hipoglucemia; sin embargo, su actividad basal y estimulada es más alta que en las personas normales.<sup>10</sup>

Otros estudios que pueden realizarse son la determinación de ACTH plasmática — que puede estar normal o elevada— la aldosterona, la actividad renina plasmática, la glucemia, el lípidograma y la insulinemia.<sup>7,10</sup>

Las investigaciones dirigidas a demostrar la resistencia en los tejidos diana son las que estudian las características funcionales del receptor de glucocorticoides, como concentración, afinidad, estabilidad y unión al ADN, los ensayos *in vitro* y los estudios moleculares que determinan las mutaciones/delecciones del gen del hGR.<sup>12</sup>

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del síndrome de resistencia generalizada a los glucocorticoides depende de su forma de presentación. Puede diferenciarse del síndrome de fatiga crónica, la hipertensión arterial esencial, el hiperaldosteronismo, el hirsutismo idiopático, el síndrome de ovarios poliquísticos, la infertilidad y la pubertad precoz de otras causas, porque ninguna de ellas se asocia a hipercortisolismo. Otras formas leves de hipercortisolismo, como son: el síndrome de Cushing subclínico o de inicio reciente, la depresión hipercortisolémica, la anorexia nerviosa, el alcoholismo y el hipercortisolismo en personas que practican ejercicio intenso, pueden resultar difíciles de distinguir. En el síndrome de Cushing subclínico o de inicio reciente, el ritmo circadiano está roto, y no hay respuesta del cortisol plasmático durante la hipoglucemia inducida por insulina. Además, durante su evolución el paciente se deteriora clínicamente y desarrolla el fenotipo clásico cushingoide. En el resto de las condiciones mencionadas los antecedentes y la sintomatología característica permiten excluir el diagnóstico.<sup>10</sup>

### Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es suprimir la secreción excesiva de ACTH, con el fin de disminuir la producción de mineralocorticoides y de andrógenos suprarrenales, y por consiguiente, de la sintomatología asociada,<sup>3,7,11</sup> a la vez que evitará el desarrollo —a largo plazo— de un corticotropinoma hipofisario por la estimulación persistente.<sup>12</sup>

Se sugieren los glucocorticoides con actividad mineralocorticoide intrínseca mínima como la dexametasona, en dosis de 1-3 mg/día en la noche.<sup>3,10</sup> El tratamiento a largo plazo debe ser individualizado.<sup>11</sup>

En el futuro, con el avance tecnológico, se espera contar con terapias génicas que permitan corregir los defectos puntuales en hGR o cualquier molécula implicada en la patogenia de esta enfermedad, lo cual se considera sería un tratamiento más "natural" para los pacientes afectados.<sup>12</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kino T, Chrousos GP. Glucocorticoid effects on gene expression. In: Steckler T, Kalin NH, Reul JM ed. Handbook of Stress and the Brain. Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 295-311.
2. Chrousos GP, Charmandari E, Kino T. Glucocorticoid action networks – an introduction to systems biology. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:563-4.
3. Charmandari E. Primary Generalized Glucocorticoid Resistance and Hypersensitivity. Horm Res Paediatr. 2011;76:145-55.

4. Charmandari E. Primary Generalized Glucocorticoid Resistance and Hypersensitivity: The End-Organ Involvement in the Stress Response. *Sci Signal.* 2012;5:5.
5. Hsu SC, De Franco DB. Selectivity of cell cycle regulation of glucocorticoid receptor function. *J Biol Chem.* 1995;270(7):3359-64.
6. Van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:333-57.
7. Ruiz M. The glucocorticoid receptor as a regulator of cortisol responses in cortisol resistant patients and healthy subjects [tesis doctoral]. Stockholm. Karolinska Institutet; 2013.
8. Vingerhoeds ACM, Thijssen JHH, Schwartz F. Spontaneous hypercortisolism without Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:1128-33.
9. Chrousos GP, Vingerhoeds A, Brandon D, Eil C, Pugeat M, DeVroede M, et al. Primary cortisol resistance in man: a glucocorticoid receptor-mediated disease. *J Clin Invest.* 1982;69:1261-9.
10. Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med.* 1993;119:1113-24.
11. Charmandari E, Kino T. Chrousos syndrome: a seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signalling changes. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:932-42.
12. Chrousos G. Primary generalized glucocorticoid resistance. *BMC Medicine.* 2011;9:27.
13. McMahon SK, Pretorius CJ, Ungerer JP, Salmon NJ, Conwell LS, Pearen MA, et al. Neonatal complete generalized glucocorticoid resistance and growth hormone deficiency caused by a novel homozygous mutation in helix 12 of the ligand binding domain of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:297-302.

Recibido: 28 de julio de 2014.  
Aprobado: 5 de agosto de 2014.

*Lisette Leal Curi.* Instituto Nacional de Endocrinología. Calzada de Zapata y calle C, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [lisetlc@infomed.sld.cu](mailto:lisetlc@infomed.sld.cu)