

NIVELES CIRCULANTES DE TESTOSTERONA, DIHIDROTESTOSTERONA Y ANDROSTENODIONA EN PACIENTES CON COREA DE HUNTINGTON

Félix Navas*, Rafael Montiel** y Ernesto Bonilla***

* Escuela de Bioanálisis, ** Cátedra de Bioquímica e *** Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal 1151. Maracaibo 4001-A. Venezuela.

RESUMEN

Reportes recientes revelan que en la eminencia media de hipotálamos provenientes de hombres coreicos, las concentraciones de FSH-LH-RH no difieren significativamente de los controles, mientras que en las mujeres coreicas, se han conseguido niveles hasta cuatro veces por encima de lo normal. Nuestros resultados indican que no hay diferencia significativa entre las concentraciones circulantes de los dos andrógenos 3-ceto- Δ 4 (Androstenodiona y Testosterona) y el efecto a nivel de receptores (Dihidrotestosterona) entre los hombres coreicos y controles estudiados, lo que guarda correlación con los hallazgos reportados en relación con la FSH-LH-RH hipotalámica.

INTRODUCCION

Las zonas específicas que contienen los cuerpos celulares de las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotrofinas (FSH-LH-

RH) están localizadas en el hipotálamo anterior, en la región supraquiasmática, así como en el área preóptica. Los terminales de estas neuronas están situados en la eminencia media (7, 24).

Hay evidencia que indican que la dopamina es el principal neurotransmisor que modula la producción y liberación de FSH-LH-RH en la eminencia media. Desde allí, esta hormona pasa a la hipófisis a través del sistema portahipofisiario, donde actúa sobre las células que producen FSH y LH (4, 7, 24). La LH ejerce su acción a través del AMP-cíclico, favoreciendo la conversión de colesterol a pregnenolona (3 β -hydroxy-5-pregnen-20-one), compuesto precursor de las hormonas esteroideas (25). La FSH inicia el proceso proliferante de la espermatogénesis al favorecer la conversión de los espermatocitos primarios en espermatocitos secundarios. Para la maduración final de los espermatozoides es necesaria la acción de la testosterona (18), la cual se convierte en dihidrotestosterona para ejercer su acción a nivel de los receptores gonadales (9, 20, 21, 22).

Numerosos factores pueden trastornar el sistema endocrino hipotálamico-hipofisiario-gonadal de manera transitoria o irreversible, como es el caso de la Corea o Enfermedad de Huntington (CH), en la cual están afectadas todas las estructuras nerviosas centrales, fundamentalmente los núcleos grises de la base (5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 19, 27). Varios reportes evidencian una diversidad de anomalías anatómicas e histológicas en el hipotálamo de enfermos de Corea de Huntington. Microscópicamente se ha observado hipercromasia neuronal con retracción y pérdida de los núcleos supraópticos y ventromediales, así como injuria del núcleo hipotálamico lateral (10, 12) y aumento en el almacenamiento lipídico intraneuronal (11). Se ha postulado la existencia de anomalías en los mecanismos dopaminérgicos reguladores del control de la liberación de la hormona del crecimiento (GH), así como de la liberación de prolactina (PRL). Esto es debido posiblemente, a la disminución en el número o a la degeneración de los receptores dopaminérgicos en el eje hipotálamico-hipofisiario (11, 12).

Otras anomalías neuropatológicas que evidencian daño hipotálamico en la Corea de Huntington, son las reveladas por niveles elevados de FSH-LH-RH encontrados en el hipotálamo de cerebros provenientes de mujeres coreicas (4, 5, 7, 8, 10). Este aumento de FSH-LH-RH podría estar en relación con el alto grado de fertilidad y el aumento de la libido, que se observa en estos pacientes (28).

Con el objeto de evaluar la concentraciones circulantes de los principales andrógenos fisiológicamente activos en hombres con Corea de Huntington y aprovechando el desarrollo de métodos de radioanálisis, por fi-

jación a proteínas de tipo inmunológico (RIA), los cuales hacen posible la cuantificación de ultramicroconcentraciones de esteroides hormonales circulantes (1, 2, 3, 15, 16, 17, 23, 29, 30), en el presente estudio hemos evaluado los niveles séricos de testosterona (T), dihidrotestosterona (DHT) y androstenodiona (A) simultáneamente en la misma muestra.

MATERIAL Y METODOS

La población objeto de este estudio estuvo integrada por hombres afectados de Corea de Huntington, clínicamente manifiesta y provenientes de San Francisco, Edo. Zulia, Venezuela, cuya genealogía y estudios biomédicos han sido reportados previamente (28), y hombres controles de aproximadamente la misma edad, sin ninguna disfunción andrológica aparente.

De las muestras de sangre extraídas, en ayunas, entre las 8 y las 9 de la mañana, por punción venosa, se obtuvo suero sanguíneo por centrifugación a 2000-3000 RPM en centrífuga SORVALL GLC-2B, colocándose en viales de conteo de vidrio, en congelación a -20°C hasta la realización de las determinaciones hormonales.

Los esteroides radioactivos tritiados utilizados, fueron obtenidos de New England Nuclear Corporation (Boston, Mass, USA), cuyo marcaje y actividades específicas fueron las siguientes: Testosterona, 1, 2, 6, 7 $-^3\text{H}$, 98,8 Ci/mmol; Dihidrotestosterona, 1, 2 $-^3\text{H}$, 40 Ci/mmol; Androstenodiona, 1, 2, 6, 7 $-^3\text{H}$, 114 Ci/mmol. Antes de usarlos fueron purificados por gel filtración sobre Sephadex-LH-20 (14). Los esteroides no radioactivos, testosterona, dihidrotestosterona y androstenodiona, fueron obtenidos de Sigma Chemical Corporation (St. Louis, Mo, USA) y su pureza fué establecida por cromatografía en capa fina.

Los antisueros antiesteroides utilizados, fueron obtenidos liofilizados de Harbor General Hospital, Torrance, California y sus características de reacciones cruzadas, fueron descritas por Abraham y cols. (3). Antes de su empleo en los RIA, cada anticuerpo fué caracterizado en su constante de afinidad (K_a) y sitios de fijación (Ab_0) para su ligando por medio de gráficas Scatchard (31), y su dilución óptima de trabajo fué determinada siguiendo los criterios de Ekins (17). Para la extracción, separación cromatográfica en microcolumnas de celita y RIA, se siguieron en líneas generales los métodos descritos por Abraham y cols. (1, 2).

RESULTADOS

En las Tablas I, II y III, se muestran las concentraciones séricas de T, DHT y A obtenidas. No se encontraron diferencias significativas entre

los valores hormonales de enfermos de Corea de Huntington y los controles.

TABLA I

NIVELES SERICOS DE TESTOSTERONA EN ENFERMOS DE COREA DE HUNTINGTON

Grupos	N	Edad (años)	Testosterona (ng/ml)
Controles	11	38,36 ± 1,09	6,74 ± 1,06
Coreicos	8	38,75 ± 2,08	6,68 ± 1,57
P		NS*	NS*

* No significativo

TABLA II

NIVELES SERICOS DE DIHIDROTESTOSTERONA EN ENFERMOS DE COREA DE HUNTINGTON

Grupos	N	Edad (años)	Dihidrotestosterona (ng/ml)
Controles	12	39,08 ± 1,16	1,77 ± 0,45
Coreicos	6	38,83 ± 1,77	1,75 ± 0,58
P		NS*	NS*

* No significativo

TABLA III

NIVELES SERICOS DE ANDROSTENODIONA EN ENFERMOS DE COREA DE HUNTINGTON

Grupos	N	Edad (años)	Androstenodiona (ng/ml)
Controles	18	38,44 ± 1,21	1,74 ± 0,27
Coreicos	10	37,90 ± 1,72	2,14 ± 0,60
P		NS*	NS*

* No significativo

Las concentraciones de los controles concuerdan con las reportadas por Purvis y cols. (30), empleando RIA simultáneamente con la separación en columnas de celita, y por Nuges y Mayes (29), empleando CPB para testosterona.

DISCUSION

El daño hipotalámico observado en la Corea de Huntington (5, 7, 8, 10, 11, 12, 19, 26, 27) pudiera ser la causa determinante del aumento de la fertilidad que se observa en mujeres coreicas, así como el aumento de la libido, tanto en hombres como en mujeres coreicas.

En efecto, concentraciones elevadas de FSH-LH-RH, han sido encontradas en la eminencia media y el área preóptica del hipotálamo de mujeres coreicas. Sin embargo, estos valores fueron normales en los hombres coreicos (4). Nuestros resultados revelan que no hay diferencias significativas en las concentraciones séricas de los andrógenos T, A y DHT entre los hombres coreicos estudiados y los controles, lo que concuerda con los hallazgos reportados por Bird y Chiappa (4).

Se desconocen las razones por las cuales las concentraciones de FSH-LH-RH en la eminencia media de hombres coreicos, no difirieron significativamente de los controles (4). Bird y Chiappa (4), encontraron una baja concentración de FSH-LH-RH en los hombres controles de mas edad, lo que podría ser debido a una liberación aumentada de la hormona; aunque no descartan la posibilidad de una disminución en la síntesis. Sin embargo, se ha observado que las gonadotrofinas circulantes aumentan con la edad, especialmente la LH, a medida que disminuye la función testicular (4, 22).

De nuestros resultados podemos deducir que el aumento de la libido en hombres coreicos no parece estar en relación con los niveles séricos de andrógenos y se sugiere que este tipo de manifestaciones clínicas deben ser relacionadas a factores psicológicos y/o sociales. Es necesario hacer más investigaciones sobre estos factores para poder tener una conclusión definitiva sobre la conducta ginecológica y sexual de estos pacientes.

Agradecimientos

Este trabajo fue subvencionado parcialmente por CONDES-LUZ y CONIDES (Proyecto 31.26 S1 - 0638) al Dr. Rafael Montiel; y por el contrato N° 263-80-C-0452 (NIH-LUZ) al Dr. Ernesto Bonilla.

ABSTRACT

Circulating levels of testosterone, dihydrotestosterone, and androstenedione in men with Huntington's Chorea. Navas F. (*Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 526, Maracaibo, Venezuela*), Montiel R. y Bonilla E. *Invest Clín* 22(4): 205-212, 1981.— The production of gonadal steroids is under the control of the hypophyseal gonadotropins (FSH, and LH). These, in turn, are regulated by the hypothalamic gonadotropin releasing hormone (FSH-LH-RH). The neurons of hypothalamus responsible for the production of the neuropeptides are modulated by dopamine. In Huntington's disease several abnormalities in hypothalamus have been shown. Recent reports have indicated that in the median eminence of hypothalamus of men suffering from Huntington's disease the concentrations of FSH-LH-RH are not different from controls. In the present work we have shown no difference in the circulating concentration of testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone between normal control and Huntington's disease men. These findings agree with those reported on FSH-LH-RH.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ABRAHAM GE, BUSTER JE, LUCAS LA, CORRALES PC, TELLER RC: Chromatographic separation of steroid hormones for use in radioimmunoassay. *Analytical Letters* 5: 509-517, 1972.
- 2— ABRAHAM GE, MANLIMOS FS, SOLIS M, WICKMAN AC: Combined radioimmunoassay of four steroids in one ml of plasma: II. Androgens. *Clin Biochem* 8: 374-378, 1975.
- 3— ABRAHAM GE, MANLIMOS FS, GARZA R: Radioimmunoassay of steroids. In: *Handbook of radioimmunoassay*. Abraham GE ed, Marcel Dekker Inc, New York, 1977.
- 4— BIRD ED, CHIAPPA SA: Brain immunoreactive gonadotropin-releasing hormone in Huntington's Chorea and in non-choreic subjects. *Nature* 260: 536-538, 1976.
- 5— BIRD ED: The brain in Huntington's chorea. Editorial. *Psychological Medicine* 8: 357-360, 1978.
- 6— BIRD ED: Huntington's disease (chorea). *Neuroviews. TINS*-September 1978 pp 57-59.
- 7— BIRD ED: Neuroendocrine changes in Huntington's disease. An overview. *Advances in Neurology*, Vol 23, T.N. Chase et al edit., p 291, Raven Press, New York, 1979.

- 8- BIRD ED: Chemical pathology of Huntington's disease. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol* 20: 533-551, 1980.
- 9- BRUCKOVSKY N, WILSON JD: The conversion of testosterone to 5-androstan-17-ol-3-One by rat prostate in vivo and in vitro. *J Biol Chem* 243: 2012-2021, 1968.
- 10- BRUYN GW, BOTS AM, DOM R: Huntington's Chorea: Current neuropathological status. *Advances in neurology*, Vol 23, T.N. Chase et al, edit., p 83. Raven Press, New York, 1979.
- 11- CAINE E, KARTZINEL R, EBERT M, CARTER AC: Neuroendocrine function in Huntington's disease: dopaminergic regulation of prolactin release. *Life Science* 22: 911-918, 1978.
- 12- CARACENI T, PANERAI AE, PARATI EA, COCCHI D, MULLER EE: Altered growth hormone and prolactin responses to dopaminergic stimulation in Huntington's chorea. *J Clin Endocrinol & Met* 44: 870-875, 1977.
- 13- CARACENI T, CALDERINI G, CONSOLAZIONE A, RIVA E, ALGERI S, GIROTI F, SPREAFICO R, BRANCIFORTI A, DALL'OLIO A, MORSELLI PL: Biochemical aspects of Huntington's chorea. *J of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 40: 581-587, 1977.
- 14- CARR BR, MIKHAIL G, FLICKINGER GL: Column chromatography of steroids on Sephadex LH-20. *J Clin Endocrinol* 33: 358-360, 1971.
- 15- CEKAN SZ: Reliability of steroid radioimmunoassay. Doctoral thesis at Uppsala University. 1976.
- 16- CEKAN SZ, BRODIN U: A simple statistical test of parallelism in immunoassays. *Analytical Letters* 13: 371-379, 1980.
- 17- EKINS RP: Assay design and quality control. In: *Radioimmunoassay*. Bizollon CA, ed. p 239-255, Elsevier-North Holland, The Netherlands, 1979.
- 18- GUYTON AC: *Tratado de Fisiología Médica*. Tercera edición, pp 1071, Editorial Interamericana SA, México, 1967.
- 19- HAYDEN MR, VINIK AI: Disturbances in hypothalamic-pituitary hormonal dopaminergic regulation in Huntington's disease. *Advances in Neurology*, Vol 23, T.N. Chase et al, edit., pp 305. Raven Press, New York, 1979.
- 20- IOVINE E, SELVA AA: *El laboratorio en la clínica*. 2da. edición pp 512. Editorial Médica Panamericana, S.A. Buenos Aires, 1979.

- 21- KING RJB, MAINWARING WIP: Steroid-cell interactions. Butterworth, London, 1974.
- 22- MONTGOMERY DAD, WELLBOURN RB: Medical and surgical endocrinology. 1st. edition Edward Arnol (Publisher) Ltd. pag 1. London, 1975.
- 23- MONTIEL R: Radioanálisis por fijación a proteínas. Tesis de grado Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Centro de Estudios Avanzados. Caracas, 1980.
- 24- MOORE RY: Neuroendocrine regulation of reproduction. In: Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and Clinical management. Samuel S.C. Yen and Robert B. Jaffe, edit., pp 3, W.B. Saunders Company, 1978.
- 25- MORTIMER BL: Steroid hormones. In: Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and Clinical management. Samuel S.C. Yen and Robert B. Jaffe, edit., W.B. Saunders Company, 1978.
- 26- MULLER EE, PARATI EA, COCCHI D, ZANARDI P, CARACENI T: Dopaminergic drugs on Growth hormone and prolaction secretion in Huntington's disease. Advances in Neurology, Vol 23, T.N. Chase et al, edit., pp 319, Raven Press, New York, 1979.
- 27- LEOPOLD NA, PODOLSKY S: Levodopa and glucose influence on prolaction secretion in Huntington's disease. Advances in Neurology, Vol. 23, T.N. Chase et al, edit., pp 299, Raven Press, New York, 1979.
- 28- NEGRETTE A: Corea de Huntington. Talleres Gráficos de la Universidad del Zulia. Maracaibo, 1962.
- 29- NUGENT CA, MAYES D: Reliability of plasma testosterone assay by competitive protein binding methods. Karolinska Symposia on research methods in reproductive endocrinology. 2nd. Symposium: Steroid assay by protein binding, pp 257-274, Geneva, 1970.
- 30- PURVIS K, BRENNER PF, LANDGREN BM, CEKAN SZ, DICZFALUSY E: Indices of gonadal function in the human male. Clin Endocrin 4: 237-246, 1975.
- 31- SCATCHART G: The attractions of proteins for small molecules. Ann N.Y. Acad Sc 51: 660, 1949.