

## Síndrome metabólico en relación a poliquistosis ovárica y mutación MTHFR: Caso Clínico

Dr. José Luis Quirós Alpízar <sup>(1)</sup>

Bach. Lisa Miranda Solís <sup>(2)</sup>

Bach. Vera Celada Ramón <sup>(3)</sup>

### ABSTRACT

Metabolic syndrome can be defined as a group of risk factors related to insulin resistance; these factors can be predictive of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Also, polycystic ovarian syndrome and hyperhomocysteinemia (MTHFR mutation) are recognized as independent risk factors correlated with cardiovascular disease, sharing the physiopathological mechanism of insulin resistance. Some studies have documented a higher prevalence of MTHFR mutations in patients with PCOS. We present a case of a forty-year old woman with severe coronary disease associated with metabolic syndrome, PCOS and MTHFR mutation.

### RESUMEN

El síndrome metabólico es una agrupación de factores de riesgo, asociados a la resistencia a la insulina; que predicen la aparición de enfermedad cardiovascular y diabetes. Asimismo se reconoce a la poliquistosis ovárica y a la hiperhomocisteinemia (mutación MTHFR) como factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular, que comparten como mecanismo fisiopatológico la resistencia a la insulina. Algunas investigaciones han encontrado una mayor incidencia de mutaciones en la enzima MTHFR en pacientes con PCOS. Se presenta un caso de una mujer que fallece a los 40 años de edad, la cual presentaba enfermedad coronaria severa asociada a Síndrome Metabólico, Poliquistosis Ovárica y mutación MTHFR.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 40 años de edad, casada, ama de casa, con antecedentes ginecobstétricos de una gestación gemelar en 25 años que requirió LUI sin especificarse causa. Presentó menarca y telarca a

los 12 años de edad, pubarca a los 9 años. Dentro de sus antecedentes familiares destacan diabetes mellitus tipo 2 en padre (fallece 47 años de edad) y un hermano; una hermana con enfermedad coronaria que requirió de un bypass coronario a los 48 años.

Se le diagnostica a la edad de 15 años un Síndrome de Stein-Leventhal, (Tabla I y II) ya que presenta obesidad, hirsutismo y amenorrea, se manejó con citrato de clomifeno y progesterona IM. Al persistir con amenorrea se agrega acetato de norestisterona. En 1984 se le realiza una laparotomía exploratoria con resección ovárica parcial en HOMACE, posteriormente es sometida a una cirugía de anillo transversal vaginal electivo por estenosis vaginal recurrente, previamente tratada con dilatación de Hegar. Por medio de biopsia en cuña de ovario se revela poliquistosis ovárica.

A los 25 años de edad se le diagnostica diabetes mellitus tipo 2 e HTA, controlada con glibenclámda. En 1993, a sus 28 años, ingresa a la Unidad Coronaria del HSJD por cuadro de dolor opresivo sugestivo de angina sin cambios electrocardiográficos, con una prueba de esfuerzo positiva por isquemia temprana. Posterior a cateterismo se describen importantes lesiones en ambas coronarias, egresa con tratamiento médico. Tres años después presenta angor de reposo, con cambios electrocardiográficos (depresión del segmento ST en la cara anterior y onda q en cara inferior). Se estudia por diversas trombofilias (Tabla III), resultando heterocigota para una mutación de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Se cataloga como una paciente con enfermedad coronaria de tres vasos, asociada a diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), hipertensión arterial, hiperhomocisteinemia y dislipidemia. La paciente continúa con sintomatología a pesar del tratamiento, se decide anticoagular y se valora como caso quirúrgico.

<sup>(1)</sup> Médico General. Residente de Patología, Hospital San Juan de Dios.

<sup>(2)</sup> Bach. Ciencias Médicas. Estudiante de 5to. Año de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica.

<sup>(3)</sup> Bach. Ciencias Médicas. Estudiante de 5to. Año de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica.

**Tabla I**  
**Resultados de Laboratorio (1980-1987)**

Fecha	1980	1982	1987
Examen Realizado			
Glicemia en ayunas	136 mg/ dl	-	-
FSH	12 mUI/ ml	4,5 mUI/ ml	reportados normales
LH	13.5 mUI/ ml	10,6 mUI/ ml	reportados normales
prolactina	6.5 ng/ ml	10 ng/ ml	9,0 mg/dl
17 cetosteroides urinarios	16.1 mg/ 24 horas	21, mg/ 24 horas	21,4 mg/ 24 horas
17 hidrocortizona	-	-	7,5 mg/ 24 horas
17 hidrox progesterona	-	-	0,9 ng/dl
testosterona	60 ng/dl	95 ng/dl	-
testosterona libre	-	-	3,8 pg/ml
T4	8.8 ug/dl	-	-
cortisol plasmático	-	-	12,8 ug/dl

Fuente: Expediente Clínico Hospital San Juan de Dios.

En el 2005 se realiza coronariografía electiva, durante el procedimiento presenta edema agudo de pulmón refractario al tratamiento, a pesar de diversas maniobras la paciente fallece. Según los diagnósticos anatomopatológicos se tiene cardiopatía mixta en fase dilatada, edema agudo de pulmón, nefroesclerosis. Además, se observó esteatosis hepática microvacuolar. Ambas arterias coronarias presentaban aterosclerosis generalizada con intensa calcificación. Se define como causa de muerte choque cardiogénico por cardiopatía isquémica, con antecedente clínico de una combinación de síndrome metabólico, poliquistosis ovárica y mutación MTHFR.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado el aumento en la incidencia de síndrome metabólico,<sup>(1)</sup> el cual se caracteriza por una serie de factores de riesgo metabólicos cuyo origen se relaciona con la obesidad, el sedentarismo y factores genéticos <sup>(2)</sup> (Tabla IV). El síndrome metabólico está estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina (RI). Asimismo, se ha visto que la mayoría de las personas con RI tienen obesidad abdominal. A pesar de que los mecanismos que conectan a estos factores de riesgo con el síndrome son complejos y "desconocidos", muchas publicaciones sugieren una participación endocrina por parte del tejido adiposo.<sup>(3)</sup>

Anteriormente se pensaba que el tejido adiposo era sólo un depósito pasivo para almacenar el exceso de calorías. Sin embargo recientemente hay estudios que revelan que los adipocitos sintetizan y secretan moléculas biológicamente activas tales como: leptina, resistina, adiponectina, factor de necrosis tumoral, Interleukina-6, Inhibidor del activador del plasminógeno 1, ácidos grasos, angiotensinógeno, por lo que el tejido adiposo se puede considerar un órgano endocrino.<sup>(3)</sup> El eje central del síndrome es un fenotipo de obesidad-hiperinsulinemia-dislipidemia, el cual ha demostrado por sí mismo que predice el desarrollo incidente de tanto DM tipo 2 como enfermedad cardiovascular. Los hallazgos clínicos y de laboratorio de esta paciente (DM tipo 2, HTA, hipertrigliceridemia, HDL colesterol bajo y obesidad) indican que esta paciente presenta síndrome metabólico.

La RI y la hiperinsulinemia (HI) son más severas y más fuertemente relacionadas con la HTA en personas obesas, como es el caso de la paciente, que en no obesas. De acuerdo a esto, la HI -una consecuencia de la RI- estimula al sistema simpático, aumentando la termogénesis. Sin embargo, el aumento en la actividad simpática contribuye a la HTA, al estimular el corazón, el sistema vascular y el riñón. Por lo tanto, la HTA relacionada a la obesidad puede ser una consecuencia no deseada

**Tabla II**  
**Resultados del test de supresión\*\***

Fecha 1991	Hora	ACTH	Cortisol
11-Feb	08:00 a.m.	12 ug/ml	15 ug/ml
11-Feb	12:00 a.m.	28 ug/ml	15,9
11-Feb	04:00 p.m.	12 ug/ml	6,1
Post Dexametazona 1 mg	08:00 a.m.	1 ug/ml	-

\*\* En esta paciente, en el diagnóstico de PCOS, diagnósticos diferenciales.

Fuente: Expediente Clínico Hospital San Juan de Dios.

**Tabla III**  
**Resultados de Laboratorio (1996)**

Examen Realizado	Resultado
Factor V Leydig	negativo
PT 20210*	negativo
Mutación MTHFR	heterocigoto
Acido fólico	27 mg/ml
Vitamina B12	460 pg/nl
Anticoagulante lúpico	negativo
Fibrinógeno	305 mg/dl
Triglicéridos	268 mg/dl
HDL colesterol	27 mg/dl

\* Mutación de protombina 20210.

Fuente: Expediente Clínico Hospital San Juan de Dios.

**Tabla IV**  
**Criterios diagnósticos para Síndrome Metabólico (tres o más de los siguientes)**

Factor de riesgo	Limites
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura
-Hombres	>102 cm
-Mujeres	>88 cm
Triglicéridos	≥150 mg/dl
HDL colesterol	
-Hombres	<40 mg/dl
-Mujeres	<50 mg/dl
Presión sanguínea	≥130/85 mmHg
Glucosa en ayunas	≥110 mg/dl

Fuente: NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106: 3143-3421.

de los mecanismos para reestablecer el balance energético y estabilizar el peso corporal.<sup>(4)</sup> En pacientes no obesos con hipertensión, la causa de la resistencia a la insulina no se ha sido estudiada por completo. Las intervenciones no farmacológicas, como la restricción calórica, la pérdida de peso y el ejercicio, las cuales producen disminución de la resistencia a la insulina, disminuyen también la actividad simpática y la presión arterial en paralelo.<sup>(4)</sup>

El incremento de los niveles de catecolaminas puede explicar el aumento de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) lo cual conlleva al aumento de triglicéridos y la disminución de HDL colesterol.<sup>(5)</sup> Así, la relación triglicéridos/HDL colesterol, es un poderoso predictor de riesgo tanto de resistencia a la insulina como de enfermedad cardiovascular, en la paciente esta relación se encontraba alterada (Tabla I).<sup>(2)</sup>

El síndrome de poliquistosis ovárica (PCOS) se encuentra entre los desordenes endocrinos más comunes en la mujer premenopáusica, como el presente caso, y se caracteriza por una producción aumentada de andrógenos y un desorden en la secreción de gonadotropinas.<sup>(6)</sup> Dos de tres de los siguientes criterios establecen el diagnóstico de PCOS; un hiperandrogenismo que puede ser tanto clínico como bioquímico, oligo/anovulación crónica e imagen ultrasonográfica de ovario poliquístico, todos ellos en exclusión de otras patologías, cumpliendo la paciente con los dos primeros.<sup>(7)</sup> En el caso estudiado, la paciente presentaba hirsutismo, oligomenorrea, y una biopsia que demostró ovarios poliquísticos. Actualmente se reconoce que PCOS está asociado con resistencia a la insulina (en mayor grado que otras patologías) y una disfunción de las células β del páncreas, defectos que confieren un riesgo aumentado de DM tipo 2, junto con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.<sup>(6)</sup>

A través de la investigación se ha revelado que la resistencia a la insulina juega un papel importante en la patogénesis de las alteraciones reproductivas de las pacientes con PCOS; entre estas podemos designar como hechos claves el aumento de andrógenos y el desorden en la secreción de gonadotropinas. La frecuencia de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se encuentra aumentada, esto aumenta de manera selectiva la hormona luteinizante (LH) en relación a la FSH, lo que a su vez aumenta la producción de

andrógenos por parte de las células de la teca. Como los niveles de FSH están relativamente bajos hay arresto del desarrollo folicular y disminuye la aromatización intra ovárica de andrógenos a estradiol. Tanto los andrógenos como el estradiol producidos de esta manera alteran el retrocontrol sobre la secreción de GnRH.<sup>(6)</sup> Como se evidencia en la tabla uno de laboratorio la paciente presentaba niveles elevados de testosterona.

La resistencia a la insulina, independiente de la obesidad, es uno de los mayores rasgos de la PCOS, pero no todas las mujeres con PCOS son resistentes a la insulina. La obesidad y la PCOS tienen un efecto deletéreo sumatorio sobre la sensibilidad a la insulina. Se cree que la resistencia a la insulina relacionada a la PCOS tiene una etiología genética distintiva, estudios en adipocitos de pacientes con PCOS sugieren que el defecto se encuentra en la señal de transducción mediada por el receptor de insulina. Este defecto produce una resistencia selectiva a la insulina, afectando sus acciones metabólicas pero no las mitogénicas. La insulina actúa junto con la LH, en las pacientes con PCOS, para estimular la esteroidogénesis en las células de la teca. La insulina también contribuye a aumentar la secreción adrenal de andrógenos, en parte aumentando la sensibilidad adrenal a la ACTH.<sup>(6)</sup>

En estudios sobre hermanas de mujeres con PCOS se encontró que alrededor del 40% de las mujeres tenían elevación de testosterona total o biológicamente accesible.<sup>(8)</sup> A través de los últimos 25 años ha quedado claro que el hiperandrogenismo y la anovulación son hallazgos comunes en mujeres con diversos estados de resistencia a la insulina, incluyendo la PCOS. Un aumento en la producción de andrógenos puede también estar presente en mujeres con obesidad en la parte superior del cuerpo y resistencia a insulina,<sup>(6)</sup> como es el caso de esta paciente.

La homocisteína (Hcy) es un amino ácido azufrado que se forma durante el metabolismo de la metionina. Altos niveles de homocisteína se han relacionado con toxicidad endotelial, lo que contribuye al desarrollo de aterosclerosis en sujetos con o sin otros factores de riesgo asociados. Al parecer, los niveles plasmáticos de insulina influyen en el metabolismo de la Hcy, esto relacionado a efectos en la filtración glomerular y en las enzimas encargadas del metabolismo de la Hcy, como lo es la MTHFR,<sup>(9)</sup> que en el caso expuesto anteriormente demostró presentar una mutación heterocigota.

En el Framingham Offspring Study se determinó la relación de diversos rasgos fenotípicos asociados con Síndrome Metabólico con niveles de Hcy, demostrando que los pacientes con uno o más fenotipos (esto es HTA, DM tipo 2, obesidad central) presentan niveles más altos de Hcy que la población en general.<sup>(9)</sup> Posteriormente un estudio realizado por Yarali *et al.* se demostró que la concentración plasmática de Hcy en las pacientes con PCOS era significativamente mayor que una población control de pacientes mayores con el mismo IMC (11.2  $\mu\text{mol/L}$  en contraposición con 2.4  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0.01$ ), aunque estos valores se encuentran dentro del rango normal.<sup>(10)</sup> Esto se podría considerar como un factor de riesgo agregado de enfermedad cardiovascular en pacientes con PCOS, desafortunadamente no se contó con niveles séricos de Hcy en nuestro caso. Según Tsanadis *et al.*, al investigar en pacientes con PCOS la prevalencia de diversas trombofilias hereditarias se encontró un aumento en la frecuencia de la mutación de la MTHFR en estas pacientes con PCOS respecto a un grupo control.<sup>(11)</sup> Otros estudios posteriores han relacionado las diferencias étnicas con los niveles de Hcy en sangre, siendo estos más elevados en poblaciones asiáticas que en poblaciones europeas, y que el riesgo que se ha documentado en poblaciones asiáticas que siguen costumbres occidentales puede relacionarse con estas cifras.<sup>(12)</sup> Probablemente las diferencias reportadas en estos estudios se vean reflejadas también en Latinoamérica. Se sugiere en gran parte de estos estudios una investigación más detallada de los nexos entre estas tres entidades.<sup>(9,12,13)</sup>

## CONCLUSIONES

Tanto el síndrome metabólico, el síndrome de ovarios poliquísticos y las alteraciones en el metabolismo de la homocisteína constituyen en forma independiente factores de riesgo cardiovascular. Cuando estos coinciden en una paciente las manifestaciones de la enfermedad son aceleradas. La literatura revisada sugiere que puede existir una relación en el mecanismo de producción de las patologías encontradas en la paciente, perpetuándose unas a otras dentro de un círculo vicioso. Sin embargo las relaciones fisiopatológicas de estas tres entidades no son bien conocidas, y sus vínculos apenas comenzamos a dilucidar, por lo que deben ser revisados y estudiados a futuro.



**ABREVIATURAS**

- DM:** diabetes mellitas
- Hcy:** homocisteína
- HI:** hiperinsulinemia
- HOMACE:** Hospital de la Mujer Dr. Adolfo Carit Eva
- HSJD:** Hospital San Juan de Dios
- HTA:** hipertensión arterial
- IM:** intramuscular.
- MTHFR:** metiltetrahidrofolato reductasa
- PCOS:** síndrome de ovario poliquístico
- RI:** resistencia a la insulina

**REFERENCIAS**

1. Isomaa, B ; Almgren, P ; Tuomi, T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683-689.
2. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143-3421.
3. Shuldiner, AR; Yang, R; Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1345-1346.
4. Reaven, GM; Lithell, H; Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996; 334: 374-381.
5. Deedwania, PC. The deadly quartet revisited. *Am J Med.* 1998; 105 (1A): 1S-3S.
6. Sam, S; Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14: 365-370.
7. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81: 19-25.
8. Sam, S; Legro, RS; Bentley-Lewis, R; Dunaif, A. Dyslipidemia and Metabolic Syndrome in the Sisters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, publicación electrónica.
9. Meigs, J et al. Fasting Plasma Homocysteine Levels in the Insulin Resistance Syndrome: The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1403-1410.
10. Yarali, H et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increases cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001; 76: 511-516.
11. Tsanadis, G et al. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Hum Reprod.* 2002; 17: 314-319.
12. Wijeyaratne, CN et al. Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60: 560-567.
13. Bayraktar, F; Dereli, D; Ozg n, G; Yilmaz, C. Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J.* 2004; 51: 601-608.