



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 21, No. 4 • Octubre-Diciembre 2013 • pp 187-190

Caso clínico

Hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío. Reporte de un caso

Livia Magdalena Martínez-Borja,* Alma Vergara-López,* Miguel Ángel Guillén-González*

Resumen

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un grupo de trastornos genéticos autosómico recesivos que resultan en defectos enzimáticos, involucrados en la síntesis de corticosteroides. Presentamos el caso de una mujer de 17 años quien inicia desde la menarca con oligomenorrea y evolución a amenorrea cuatro años después, acompañada de acné, hirsutismo, estrías violáceas y obesidad. En su hospital de adscripción, con una prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PDBD) sin supresión y niveles de adrenocorticotropina elevados se sospecha de Enfermedad de Cushing (EC). Es sometida a resección transesfenoidal por un microadenoma hipofisiario con mejoría de los síntomas sólo durante once meses cuando se detecta cortisol urinario mayor de 100 µ/d por lo que es referida por recidiva de la EC. Los niveles de 17 hidroxiprogesterona se reportaron en 430 ng/dL, se diagnostica HAC de inicio tardío, Pseudocushing y se descarta EC. Se inició tratamiento con dexametasona. La principal causa de HAC es la deficiencia de 21-hidroxilasa; sin embargo, clínicamente se identifican distintas variantes como la variedad no clásica. Por definición, el hipercortisolismo y la HAC son condiciones mutuamente excluyentes, por lo que en esta paciente con ambas manifestaciones es necesario considerar otras causas como la deficiencia de cortisona reductasa. El diagnóstico de HAC puede resultar difícil y requiere la evaluación minuciosa de la función adrenal, lo que resalta la importancia del presente caso.

Palabras clave: Hiperplasia adrenal congénita, hipercortisolismo.

Abstract

The congenital adrenal hyperplasia (CAH) comprises a group of autosomal recessive disorders caused by deficient adrenal corticosteroid biosynthesis. We present the case seventeen years old woman who started since her menarche with oligomenorrea to amenorrea evolution, four years later, accompanied by acne, hirsutism, red-purple striae and obesity. In his secondment hospital, based on a negative 1 mg dexamethasone suppression test and high serum levels of adrenocorticotropine, Cushing's disease (CD) was suspected. Transesfenoidal resection of a pituitary microadenoma was made with resolution of the symptoms only for 11 months, when urine cortisol was found to be elevated over 100 µ/d, so that she was referred for recurrence. The 17-hydroxyprogesterone levels were reported in 430 ng/dL, so CAH and Pseudocushing was diagnosed with exclusion of CD. Dexamethasone treatment was started. The main cause of CAH is 21-hydroxylase deficiency, but different clinical variants are identified, as the non-classical variant. By definition, CAH and hypercortisolism are mutually exclusive conditions, so, in this patient with both manifestations, other causes as cortisone reductase are necessary to be considered. The CAH diagnosis could be difficult and requires the thorough evaluation of the adrenal function, which highlights the importance of this case.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia, hypercortisolism.

* Servicio de Endocrinología. Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.

Recibido: 10-Mayo-2013 Aceptado: 27-Junio-2013

Introducción

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un grupo de trastornos autosómico-recesivos caracterizados por una síntesis anormal de corticosteroides. En el 90 al 95% de los casos, se debe a la deficiencia de 21-hidroxilasa, de la que se conocen más de 100 mutaciones diferentes que resultan en distintos grados de severidad de la enfermedad y variedades de presentación clínica. La HAC de inicio tardío se caracteriza por un defecto enzimático parcial que se presenta en la etapa adulta con un fenotipo que puede enmascarar un síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Descripción del caso

Se trató a una mujer de 17 años previamente sana, que tiene una carga familiar para diabetes e hipertensión. Inició a los 12 años desde la menarquia con oligomenorrea que evolucionó a amenorrea cuatro años después, acompañada de acné, hirsutismo, estrías violáceas y obesidad. Ella acudió a atención médica y, debido al cuadro clínico, se decidió hacer una medición de niveles de adreno-corticotropina (ACTH), los cuales se encontraron elevados, por lo que se sospechó de enfermedad de Cushing (EC).

La paciente fue sometida a resección transesfenoidal por hallazgo de microadenoma hipofisiario. Once meses después presentó acné e incremento ponderal y recidiva del cuadro inicial. Se detectó cortisol urinario mayor de 100 µg en dos ocasiones, por lo que fue referida a nuestro hospital por probable recidiva de la EC.

En su examen físico se encontró acantosis moderada en el cuello, estrías violáceas en el abdomen menores a 1 cm de grosor y vello en la región facial, infraumbilical, lumbar y en la parte interna de los muslos e ingles.

Se midió el cortisol plasmático a las 8:00 am después de 1 mg de dexametasona; a las 11 de la noche del día anterior (PDBD) se suprimió a 1 µg/dL. El valor de cortisol nocturno fue de 2.6 µg/dL y se evidenció hiperandrogenemia. Asimismo, se reportaron niveles de 17 hidroxiprogesterona (17OHP) en 430 ng/dL, se estableció el diagnóstico de HAC de inicio tardío y pseudo-Cushing (PC). Se inició terapia de supresión con dexametasona con frenación de los andrógenos adrenales; sin embargo, persistió con hirsutismo e irregularidades menstruales. El ultrasonido pélvico reportó ovarios con volumen de 10 cm³. Se inició el tra-

tamiento con metformina por HOMA de 4.8 y se determinó la existencia de SOP concomitante.

Laboratorio

Los resultados de laboratorio fueron los siguientes:

Glucosa: 98 mg/dL, creatinina sérica: 0.7 mg/dL, BUN: 16 mg/dL, HbA1c: 5.5% e insulina: 13.8 mUI/mL. Cortisol sérico: 8.15 µg/dL, cortisol urinario: 299 µg/día, cortisol post 1 mg de dexametasona < 1.8 µg/dL, cortisol nocturno: 2.6 µg/dL y ACTH: 49 pg/mL; 17hidroxiprogesterona 430 ng/dL, dihidroepiandrosterona sulfatada 13.4 nmol/L (2.2-4.8 nmol/L), testosterona: 0.97 nml/L (0.5-0.02 nmol/L) y delta: 4 27.2 nmol/L (1.3-3.7 nmol/L). FSH: 4.43 UI/L (13-20 UI/L en fase folicular), LH: 9.98 UI/L (< 7 UI/L en fase folicular), estradiol: 73.4 pmol/L, prolactina: 13 ng/mL (4-23 ng/mL), GH: 0.9 ng/mL (0-5 ng/mL), IGF-1: 144 ng/mL (247-483 ng/mL). La segunda determinación de 17 hidroxiprogesterona mostró 1,660 ng/dL.

Discusión

La HAC es un grupo de trastornos autosómicos recesivos que se caracterizan por una alteración de la formación de corticosteroides, ya sea por defecto de una de las enzimas involucradas o por defecto del proveedor de electrones P450 reductasa. Su incidencia se estima en 1:10-20,000 nacidos vivos. El defecto más frecuente se encuentra en la actividad de la 21-hidroxilasa, hallazgo que fue demostrado por primera vez en 1960 por Holub y Jailer.¹

El gen CYP21A2 y su pseudogen homólogo CYP21A1P se localizan en el brazo corto del cromosoma 6, el mismo sitio de codificación del complejo mayor de histocompatibilidad y de alto recambio génico. Las mutaciones que causan deficiencia de 21-hidroxilasa se generan principalmente por eventos de conversión, aunque pueden existir delecciones completas o parciales del gen y mutaciones puntuales. Aproximadamente del 65 al 75% de los pacientes con HAC tienen formas heterocigotas de estas mutaciones, lo que produce un fenotipo menos grave.

La severidad de la mutación del alelo confiere un genotipo y fenotipo establecido de HAC que varía en presentación y severidad de la deficiencia enzimática. La deficiencia total de la enzima es la forma más grave de HAC por el déficit mineralo-

corticoide y glucocorticoide que confiere. Existen varios estudios que correlacionan el grado de virilización con las distintas mutaciones y grados de deficiencia enzimática. La forma virilizante simple está dada por una sustitución amino no conservadora del exón 4. De igual forma, se hallan formas parciales (mutación P30L) que resultan en las variantes no clásicas o de inicio tardío.²

La variedad no clásica tiene una incidencia de uno por cada 500-1,000 nacidos vivos, aunque tiene una aparición en la edad adulta que no se acompaña de alteración del crecimiento. También tiene un gran espectro de presentación clínica, desde déficit mineralocorticoide, hirsutismo, pubertad precoz, hasta alteraciones menstruales o amenorrea; incluso acné e infertilidad y fenotipo que puede enmascarar un SOP secundario. El diagnóstico bioquímico de HAC de inicio tardío se establece con la elevación de 17OHP de 200-1,000 ng/dL, aunque en ocasiones pueden ser necesarias pruebas de estimulación con ACTH, en especial en portadores heterocigotos. Sin embargo, estas pruebas pueden ser innecesarias si se determina una 17OHP menor a 150 ng/dL en fase folicular.¹ El cuadro se acompaña también de hiperandrogenemia. Debido a que algunos pacientes pueden tener deficiencia de cortisol, puede considerarse realizar una prueba de reserva de cortisol.

En este caso, la paciente tenía un cuadro clínico y bioquímico que apoyaba el diagnóstico definitivo; sin embargo, considerando que se trata de una paciente cuyas manifestaciones iniciales eran sugestivas de hipercortisolismo, se realizó el protocolo de estudio de éste en varias ocasiones. A pesar de que el PC podría explicar la elevación de cortisol urinario, es necesario evaluar otros diagnósticos diferenciales, dado que el síndrome de Cushing y la HAC son trastornos mutuamente excluyentes; no obstante, existe el reporte de una asociación de síntomas de síndrome de Cushing con HAC en un hombre de 41 años con antecedente de pubertad precoz e hirsutismo a los 7 años, acantosis, obesidad central, giba dorsal y niveles de 17OHP de 30,000 ng/dL, además de identificación de la mutación I172N, que es el defecto más frecuentemente relacionado con la forma virilizante de HAC. Esto puede explicarse en ciertas condiciones si la glándula suprarrenal es crónicamente estimulada por ACTH, en especial en los pacientes que han desarrollado un adenoma adrenal.³ A pesar de no contar en nuestro

caso con estudio genético, el perfil bioquímico hace indiscutible el diagnóstico.

Algunos diagnósticos diferenciales más infrecuentes que pueden manifestarse con HAC y elevación de cortisol urinario son los defectos del metabolismo del cortisol, los cuales pueden resumirse en la deficiencia de cortisona reductasa, dada por un defecto de la acción oxoreductasa de la 11 β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1), de la hexosa 6 fosfato deshidrogenasa, enzima que colabora para la reducción de cortisona a cortisol o por alteración de la 5 reductasa (α y β).^{4,5}

Es bien conocido que la regulación de la tasa de secreción adrenal es dependiente del metabolismo del cortisol en los tejidos. La 11 β hidroxiesteroide deshidrogenasa tiene dos isoformas, la tipo 2 es la que más se expresa a nivel renal y a nivel del intestino; sin embargo, de tratarse de esta deficiencia, la paciente hubiera cursado con hipertensión, por lo que la deficiencia de 11 β HSD1 es más factible, aunque sólo se han descrito en la literatura tres casos.⁴ La función de la 5 reductasa en sus dos variantes α y β consiste en la reducción del cortisol hasta 5 α y 5 β tetrahydrocortisol.

En la obesidad, la función de la 5 α reductasa está incrementada e incluso es más aparente en las mujeres que en los hombres. De igual forma, el tejido adiposo posee actividad de 11 β HSD1, por lo que puede existir alteración del metabolismo del cortisol que acompañe a la obesidad, incluyendo a las pacientes con SOP. Como resultado de un aclaramiento periférico aumentado del cortisol, la excreción urinaria de éste puede incrementarse.^{6,7} Así mismo, existe una menor retroalimentación negativa de ACTH y, por tanto, una menor supresión de la producción de andrógenos.

El primer caso de deficiencia de cortisona reductasa fue descrito en 1984. En la actualidad, se han descrito 11 casos de deficiencia de cortisona reductasa. La disminución de la acción de la cortisona reductasa puede evidenciarse con la medición de los metabolitos del cortisol, tetrahydrocortisol (THF), allo-tetrahydrocortisol (allo-THF), en una relación inversa con tetrahydrocortisona (THE), la cual se considera normal si se encuentra entre 0.8-1.3. Una relación menor indicaría deficiencia de la actividad de la 11 β HSD1.⁴⁻⁶

El tratamiento no es distinto si existe deficiencia de cortisona reductasa, y la finalidad —como en todas las formas de HAC— es corregir la deficiencia de cortisol y prevenir una crisis adrenal en los casos clásicos, así como suprimir ACTH y

los andrógenos. Esta sustitución puede hacerse con hidrocortisona (10-15 mg/m²SC/día) o dexametasona con dosis inicial de 0.25-0.37 mg/día, y mantenimiento con 0.25-0.5 mg/día. No debe considerarse la supresión de la 17OHP como un indicador del tratamiento, puesto que ésta es relativamente resistente a la supresión, a diferencia de la androstenediona. En caso de que no se desee fertilidad, el uso de anovulatorios es útil para el tratamiento del SOP secundario. Los adultos con las formas no clásicas no suelen requerir remplazo de mineralocorticoides. En caso de embarazo, el tratamiento debe intensificarse, y se prefieren los glucocorticoides de vida media-larga.⁸

A pesar del conocimiento actual sobre la HAC y de la frecuencia de estudio en centros de concentración, ésta sigue siendo un trastorno raro que requiere de la minuciosa evaluación de la función adrenal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Speiser P, Azziz R, Baskin L, Ghizzoni L, Hensle T, Merke D, Meyer-Bahlburg H, Miller W, Montori V, Oberfield S, Ritzen M et al: Congenital adrenal hiperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4133-4460.
2. Speiser P, Dupont J, Zhud et al: Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hiperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest.* 1992; 90: 584-595.
3. Hye Jeong K, Mira K, Jae Hyeon K, Sun Wook K, Jae Hoon C, Yong-Ki M, Moon-Kyu L, Kwang-Won K, Myung-Shik L: A case of congenital adrenal hiperplasia mimicking Cushing's syndrome. *J Korean Med Sci.* 2012; 27: 1439-1443.
4. Seckl J, Walker B: Minireview: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1: a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endo.* 2001; 142: 1371-1376.
5. Jamieson A, Wallace B, Andrew R, Nunez S, Walker B, Fraser R, White C, Connell C: Apparent cortisone reductase deficiency: A functional defect in 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3570-3574.
6. Tomlinson J, Walker E, Bujalska I, Draper N, Lavery G, Cooper M, Hewison M, Stewart P: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid responses. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 831-866.
7. Stinson R, Anderson J, Andrew R, Redhead D, Karpe F, Hayes P, Olsson T, Walker B: Cortisol release from adipose tissue by 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in humans. *Diabetes.* 2009; 58: 46-53.
8. Auchus RJ, Arlt W: Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hiperplasia. *Clin Endocrinol metab.* 2013; 98: 2645-2655.

Correspondencia:

Dra. Livia Magdalena Martínez Borja
Calle Prosperidad Núm. 102 Interior 403-B,
Col. Escandón, 11800, Miguel Hidalgo, DF
Teléfono: 55 27 55 39 96
E-mail: liviaborja@hotmail.com