

ENDOCRINOLOGIA

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA DE COMIENZO TARDIO

Alejandro Callaú Briceño*

SUMMARY

The late onset congenital adrenal hyperplasia, also called Nonclassic, has a much milder clinical presentation than the classic "Salt wasting form", and is a condition that may go unnoticed or mistaken for polycystic ovary syndrome. The history of newborn screening is not reliable to rule out its presence and if suspected, measurements must be performed (17-hydroxyprogesterone). The treatment of this disease has proven to be useful because it improves the fertility of the affected people but are not yet duly filed regimes.

INTRODUCCION

Se denomina hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) a un conjunto de enfermedades autosómicas recesivas que tienen como factor común un defecto enzimático en alguno de los pasos de la biosíntesis de cortisol en las glándulas suprarrenales. Dentro de éste grupo, la forma más frecuente es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, que constituye más del 90% de los casos de HSC (7). A su vez, dependiendo del grado deficitario de la enzima se producen cuadros sindrómicos diferentes. Otros

déficits enzimáticos incluyen a las enzimas 11-beta-hidroxilasa, 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17-hidroxilasa y la hiperplasia suprarrenal lipoidea. Se presentan tres formas clínicas de HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa: la forma clásica que se subdivide en perdedora de sal, virilizante simple y la forma de inicio tardío o no clásica (8). La HSC de comienzo tardío se encuentra en el espectro más sutil de presentación de la enfermedad y su diagnóstico muchas veces pasa desapercibido o es confundido con otra patología (10).

* Médico General Cod. 11812. Universidad Autónoma de Centro América
Correo: dr.callau@gmail.com

FISIOPATOLOGIA

Al igual que la mayoría de los sistemas hormonales, los esteroides suprarrenales poseen un control determinado por una retroalimentación negativa entre el producto final y la hormona que inicia el proceso de su síntesis. En la HSC existe un defecto en la producción de ese producto final (cortisol), cuyo déficit actúa como estímulo para la producción de corticotropina (ACTH), éste aumento a su vez va a producir una estimulación trófica en la corteza suprarrenal (hiperplasia). La enzima 21-hidroxilasa actúa en dos pasos diferentes del proceso de esteroidogénesis: hidroxila la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona para dar lugar a 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, respectivamente (4). Estas conversiones son necesarias para la producción de cortisol y aldosterona. Al no poder culminar los cambios enzimáticos para la síntesis de los productos finales, se presenta un gran acumulo de metabolitos intermedios con actividad androgénica (virilizante). La HSC clásica, con “pérdida de sal” tiene una presentación dramática y es letal si no es tratada oportunamente. Los pacientes con enfermedad no clásica tienen niveles de andrógenos algo elevados y pueden presentar signos de exceso

de andrógenos tras el nacimiento (7).

TAMIZAJE

En Costa Rica y muchos otros países existen programas de detección selectiva neonatal, éstos programas analizan los niveles de 17-hidroxiprogesterona (metabolito intermedio). La prueba se realiza mediante la obtención de sangre por punción en el talón la cuál es absorbida en tarjetas de papel y dejadas a secar. Es importante resaltar en éste aspecto que la detección de la forma no clásica de la enfermedad no se identifica de forma fiable mediante el cribado neonatal (4).

EPIDEMIOLOGIA

La estimación de la prevalencia de la HSC de comienzo tardío es difícil de establecer debido a que muchos pacientes cursan asintomáticos o con manifestaciones leves que pueden ser confundidos con otras entidades. Zerah y colaboradores en Nueva York realizaron un estudio identificando en la población general, a los portadores del gen de la HSC de comienzo tardío, estimando una frecuencia de 1:100, estableciendo así la HSC de comienzo tardío como la enfermedad autosómica recesiva más común (12). En el 2008, Escobar Morreale y colaboradores

publicaron un estudio sobre la prevalencia de HSC de comienzo tardío realizado en Madrid, reportando a ésta en 2.2% (seis de 270 pacientes con hirsutismo) corroborada por análisis de genotipo (2).

CUADRO CLINICO

La presentación clínica del tipo de comienzo tardío es mucho más leve que la forma clásica, al tratarse de una falla en la vía de la 21-hidroxilación parcial (9). Existe una gran variabilidad en cuanto a las manifestaciones fisiopatológicas y las mujeres presentan en mayor o menor medida datos de hiperandrogenismo e irregularidad menstrual (un fenotipo que se puede enmascarar como síndrome de ovario poliquístico) (11). Los pacientes presentan en la infancia o al comienzo de su vida adulta una pubarquia prematura, acné y aceleración en el crecimiento y en la edad ósea, lo cual provoca cierre temprano de la epífisis de crecimiento y con ello menor talla final (5). De 30 al 40% de los pacientes presentan hirsutismo, sin embargo no presentan genitales ambiguos y el diagnóstico se establece muchas veces durante el abordaje de infertilidad (3), (6). Otra característica de presentación clínica puede ser la alopecia androgénica (5). En mujeres

adultas se puede presentar como disfunción ovárica con anormalidades menstruales, amenorrea, anovulación, oligomenorrea e infertilidad (1). Síndrome de ovario poliquístico (SOP) Se estima que el 10% de las pacientes con diagnóstico de SOP, en realidad padecen de HSC de comienzo tardío (3). Constituye su principal diagnóstico diferencial y la similitud clínica se debe a que ambas son patologías endocrinológicas caracterizadas por un hiperandrogenismo y una disfunción ovárica (8). A partir de los criterios de Rotterdam establecidos en el 2003, el diagnóstico de SOP debe excluir la presencia de HSC y otras patologías endocrinas. Por la clínica son prácticamente indistinguibles, pero en la HSC no clásica, existe una elevación de la 17-hidroxiprogesterona y en la mayoría de los casos de SOP se encuentra dentro del rango normal. En México, Sánchez A. et al, realizaron un estudio comparativo entre SOP e HSC de comienzo tardío, se encontró que las pacientes con ésta última tenían un aumento significativo en la presencia de hirsutismo, hipertrofia de clítoris, niveles de testosterona libre y total, y androstenediona (8).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se establece

al determinarse elevaciones leves a moderadas de la 17-hidroxiprogesterona. Debido a la deficiencia enzimática, los niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona en una muestra tomada en la fase folicular del ciclo y durante las primeras horas de la mañana, son altamente sensibles para diagnosticar HSC de comienzo tardío; de hecho, se ha sugerido que un nivel basal por encima de 1.7 ng/dL de 17-hidroxiprogesterona tiene un 100% de sensibilidad y un 88.6% de especificidad para HSC no clásica (2).

TRATAMIENTO

En ausencia de datos basados en evidencia, no hay regímenes esteroideos prescriptivos para tratar a los pacientes con HSC no clásica. En las mujeres con hiperandrogenismo e HSC de comienzo tardío no tratadas, no hay datos que indiquen que la talla final resulte afectada. La supresión glucocorticoide aislada rara vez controla el hirsutismo y con frecuencia se requiere tratamiento antiandrogénico adicional (acetato de ciproterona, espironolactona, junto con una píldora anticonceptiva con estrógenos). Los índices de inducción de la ovulación con el tratamiento con gonadotropinas mejoran después de la supresión de las concentraciones nocturnas

de ACTH con 0,25 a 0,5 mg de dexametasona. En los hombres se requiere un control estricto para asegurar la fertilidad, un tratamiento sustitutivo insuficiente puede dar lugar a un exceso de andrógenos por la suprarrenal, que suprime la secreción hipofisiaria de la hormona folículo estimulante, y a una disminución del número de espermatozoides (5).

RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío, también llamada no clásica, posee una presentación clínica mucho más leve que la clásica “perdedora de sal” y es una patología que puede pasar desapercibida o incluso confundirse con el síndrome de ovario poliquístico. El antecedente de tamizaje neonatal no es fiable para descartar su presencia y ante la sospecha, se deben realizar mediciones de 17-hidroxiprogesterona. El tratamiento de esta enfermedad ha probado ser útil para mejorar la fertilidad de las personas afectadas, pero todavía no existen regímenes debidamente protocolizados.

BIBLIOGRAFIA

1. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. Clinical review

56. J Clin Endocrinol Metab 1996;78:810-815.
2. Escobar-Morreale H, Sanchon R, San Millán J. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 527-33.
3. Gardner, D & Shoback, D. (2012) Hipertensión endocrina. En D. Cooper, Endocrinología Básica y Clínica de Greenspan (9° Ed p 340). Mexico DF.
4. Kliegman R, Behrman R, Jenson H & Stanton B. (2008) Hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados. Nelson Tratado de Pediatría (18° Ed pp 2360-2366). Madrid.
5. Melmed S, Polonsky K, Larsen P. & Kronenberg H. (2011). The Adrenal cortex. En G. Brent & T. Davies, Williams Textbook of Endocrinology (12° Ed pp 525-526) Philadelphia.
6. New M. Infertility and androgen excess in nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Symposium on the ovary: regulation, dysfunction and treatment, Marco Island, FL. 1996: 195-8. 6.
7. Pombo M & Arjemí J (1997) Anomalías de la diferenciación sexual. En Audí L, Tratado de endocrinología Pediátrica. (2° Ed p 826) Madrid.
8. Sanchez A, Salvador E & Ramirez A. (2010) Hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío y síndrome de ovarios poliquísticos. Igual fenotipo diferente origen y destino. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Volumen 24, Número 4 pp 221-227.
9. Speiser P, Knochenhauer E, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes J, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. Mol Gen Metabol 2000; 71: 527-34.
10. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 2008; 349: 776-88.
11. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000;21:245-291
12. Zerah M, Ueshiba H, Wood E, Speiser PW, Crawford C, McDonald T, Pareira J, Gruen D, New MI. Prevalence of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1662-7.