
Hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica

R. Fernández Fernández *, ME. Domínguez Vega *,
MD. Martín Álvarez**

*Pediatras del CS Las Rozas.

**Médico de familia del CS Las Rozas.

Área 6. INSALUD. Madrid.

Caso clínico

Niña de 9 años y 3 meses en la actualidad, que consultó a los 7 años y 10 meses por un cuadro de pubarquia precoz, no existía otra clínica asociada ni antecedentes de ingesta hormonal exógena.

– **Antecedentes personales:** embarazo normal, parto: cesárea por cesárea anterior, peso RN: 2,850 Kg, longitud RN: 49 cm, pruebas metabólicas incluyendo *screening* para descartar déficit de 21 hidroxilasa: normales.

– **Antecedentes familiares:**

- Madre: menarquia a los 13 años, talla de 156 cm.
- Padre: talla 180 cm.
- Abuela materna: nódulos tiroideos. Tiroidectomía total.
- Resto de antecedentes familiares endocrinos normales, no hay casos de pubertad adelantada en la familia.

– **La exploración física** a los 7 años y 10 meses fue: peso: 33,4 Kg (p-90), talla: 126,5 cm (p-50), TA: 95/50 (normal). Presentaba adiposidad troncular leve, auscultación cardio-respiratoria: normal. Abdomen: globuloso, blando, depresible. Exploración neurológica: normal. Desarrollo puberal: vello púbico rizado y fuerte (P-2), adiposidad mamaria sin pigmentación areolar, no botón mamario (M-1), no vello axilar (A-1).

– **Pruebas complementarias:**

- Radiografía de carpo izquierdo: edad ósea de 8 años y 10 meses.
- Hemograma y bioquímica básica: normal.
- Hormonas tiroideas: normales.

Ante la pubarquia precoz y la ligera aceleración de la edad ósea se remite al hospital de referencia para estudio endocrinológico y hormonal más exhaustivo.

Tabla I. Test de Synacthen

	Basal	20 minutos	30 minutos	60 minutos
17 OH progesterona (ng/ml)	2,69	–	–	12,7

Resultado de las pruebas hormonales:

- FSH: 1.42 mU/dl
- LH: 0,13 mU/dl
- 17B-estradiol < 20 pg/ml
- Testosterona: 0,20 ng/ml
- DHEA-S: 71,51 mg/dl
- Androstendiona: 44,09 ng/dl
- 17 hidroxiprogesterona: 2,7ng/ml
- (Valor normal en niños: 0,2-1,4 ng/ml)

– Test de Synacthen (prueba de estimulación de 17 hidroxiprogesterona tras poner 0,25 mg de ACTH i.v.) (Tabla I).

Respuesta positiva si es mayor de +3DS de la respuesta máxima de los controles. En este laboratorio corresponde a 12,6 ng/ml.

- Ecografía pélvica: útero y anejos prepuberales.
- Frotis vaginal: flora saprofita.

Diagnóstico

- Hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica de déficit de 21-hidroxilasa.
- Hiperandrogenismo clínico y bioquímico.

No precisa tratamiento, sólo seguimiento evolutivo de desarrollo puberal y control de la edad ósea cada 6 meses.

En la actualidad la niña tiene 9 años y 3 meses, sigue presentando obesidad leve, talla en el p-50, edad ósea de 9 años y 11 meses a una edad cronológica de 9 años y 1 mes. No presenta signos puberales y sólo persiste la pubarquia.

Discusión

Se define “pubarquia precoz” como la aparición de vello púbico antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños. Es un proceso común, pero más frecuente en las niñas¹. Si a la aparición de vello púbico se unen otros signos de pubertad: aumento del tamaño del clítoris, edad ósea avanzada, acné, crecimiento rápido, etc. debe realizarse una investigación detallada para descartar causas patológicas que estén produciendo el cuadro².

El diagnóstico diferencial incluye^{3,4,5}:

1. Pubertad precoz verdadera.

2. Síndrome adrenogenital congénito.
3. Tumores adrenales (adenoma y carcinoma suprarrenal).
4. Síndrome del ovario poliquístico.
5. Tumores gonadales (arrenoblastoma).
6. Yatrogenia por consumo de andrógenos exógenos.
7. Hiperprolactinemia.
8. Obesidad.
9. Idiopática...

Se debe iniciar el estudio realizando una buena historia clínica para recoger si hay antecedentes de ingesta hormonal, o la existencia de otros casos similares en la familia. Posteriormente mediante una exploración física detallada se descartarían otros signos puberales asociados y se verían los percentiles de peso y talla del paciente. Se realizará una radiografía de carpo izquierdo para ver si existe aceleración de edad ósea y finalmente se haría una determinación hormonal que incluyese: FSH, LH, testosterona, DHEA, 17 hidroxiprogesterona basal y tras estimulación con ACTH (test de Synacthen), ecografía gonadal y suprarrenal.

En el caso de pubertad precoz verdadera los niveles de FSH y LH estarían aumentados. Sería recomendable la realización de TAC o RMN para descartar causas tumorales o idiopáticas³.

En los tumores adrenales y gonadales aumentarían los andrógenos pero el eje hipofiso-hipotalámico mantendría las gonadotropinas en valores prepuberales.

A continuación se realiza una prueba de supresión con dexametasona (DXM), y se miden los niveles de andrógenos y cortisol:

– Si no hay frenación de estos niveles, se pensará en una producción autónoma que orientará el diagnóstico a un origen tumoral bien suprarrenal u ovárico. La ecografía, la TAC o RMN permitirían localizar el origen tumoral^{3, 4}. También se puede realizar un test de estimulación con un agonista LHRH y si se observa una elevación de LH, con un aumento de 17-OH progesterona, el diagnóstico sería de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)⁴.

– Si al poner DXM los niveles de andrógenos y cortisol se frenan, se pensará que la producción es de la propia glándula suprarrenal. En el caso de existencia de hiperplasia suprarrenal congénita (HAC) los niveles de andrógenos estarían elevados. La causa más frecuente de esta enfermedad es el déficit enzimático de 21 hidroxilasa⁵, con un aumento de 17 hidroxiprogesterona y suele

diagnosticarse con las pruebas de *screening* neonatal. Sin embargo si es un déficit no clásico, los valores son normales hasta en un 10% de los pacientes, y la prueba de *screening* sería negativa. En estos casos debemos recurrir a realizar el test de estímulo con ACTH (test de *Synacthen*), para ver la respuesta elevada de la 17-OHP^{5,6}.

Otra causa más rara de HAC es el déficit 3-Beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa^{4,5} que se diagnostica midiendo el aumento de 17-OH-pregnenolona y DHEA, tras estímulo de ACTH, comparado con un aumento mínimo de la 17-OH-progesterona y androstendiona. (Ver esquema de diagnóstico diferencial de pubarquia precoz) (Figura 1).

En nuestra paciente se fueron realizando los pasos anteriores y el diagnóstico fue de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa forma no clásica. Esta es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva con una incidencia de 1:1.000 en la raza caucásica⁷. Los pacientes con esta enfermedad pueden ser totalmente asintomáticos o presentar signos de hiperandrogenismo en la infancia, pubertad o en la vida adulta⁸. Incluso hay individuos con las mismas anomalías bioquímicas que presentan un espectro varia-

ble de enfermedad⁹. La clínica más característica es la pubarquia y/o axilarquia precoz (antes de los 8 años), edad ósea acelerada e hirsutismo, asociado a una aceleración en la velocidad de crecimiento¹⁰. En el periodo puberal, la hiperandrogenia se manifiesta por acné rebelde, hirsutismo, trastornos menstruales (oligomenorrea o amenorrea) o esterilidad. En algunos casos se añade a la clínica, un exceso de peso, intolerancia a los hidratos de carbono e hiperinsulinismo¹¹.

Con relación al crecimiento en las formas no clásicas, las valoraciones son discordantes, pero la mayoría de autores demuestran que la talla final no se altera en estos pacientes¹². La hipofertilidad presente en las formas no clásicas es relativa, y generalmente del tipo anovulatorio con relación a su hiperandrogenismo. La hipersecreción tónica de andrógenos, aromatizados en estrógenos, tendría como consecuencia, la existencia de un retrocontrol continuo de estos esteroides sobre el eje hipotálamo-hipofisario, que determinaría una pérdida de la ritmicidad cíclica de las gonadotropinas¹³.

No hay uniformidad de criterios para realizar o no tratamiento en estos pacientes. Algunas de las indicaciones más claras son: edad ósea avanzada, acné se-

vero, hirsutismo, irregularidades menstruales e infertilidad; y se utiliza la terapia sustitutiva con glucocorticoides a la mínima dosis eficaz, para frenar el hiperandrogenismo, aproximadamente a 10 mg/m²/día^{5,8}.

La forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, el déficit de 21-hidroxilasa, está producida por una o más mutaciones de los genes de este enzima que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Estas mutaciones específicas dan lugar a una pérdida de la actividad enzimática de la 21-hidroxilasa más o menos severa, y según su grado se pueden correlacionar con las

distintas formas clínicas. Las mutaciones que mantienen cierto grado de actividad enzimática, se asocian a las formas "no clásicas" del déficit de la 21-OH¹⁴. La aplicación del estudio de genética molecular nos ha permitido detectar las mutaciones causales, siendo la Val281Leu la más frecuente en población caucásica^{5,14}.

Es importante señalar que estas formas tardías o no clásicas pueden ser portadoras de mutaciones severas¹⁵. Esto tiene una importancia significativa respecto al consejo genético, ya que pueden dar lugar a formas clásicas de la enfermedad en su descendencia^{14,15}.

Bibliografía

1. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. *Premature adrenarque-normal variant or forerunner of adult disease?* Endocr Rev 2000; 21: 671-96.
2. Ibanez L, Potau N, Dunger D, de Zegher F. *Precocious pubarche in girls and the development of androgen excess.* J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 1261-3.
3. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. *Premature pubarche: etiological heterogeneity.* J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 239-47.
4. Oliver A. *Hiperandrogenismos: Hirsutismo y ovario poliquístico.* En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. M. Pombo Arias. Ed. Díaz de Santos. 1997: 817-833.
5. Levine S. *Hiperplasia suprarrenal congénita.* Pediatrics in Review 2000; 21: 215-28.
6. Cortés-Blanco A, Ferrández A, Mayayo E, Labarta JI, Martínez-Lázaro R. *Valores de referencia hormonales de función corticosuprarrenal en niños sanos zaragozanos.* An Esp Pediatr 2000; 52: 106-115.
7. White and New. *Genetic basis of endocrine disease: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endoc Metab 1992; 74: 6-11.
8. Wedell A. *Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment.* Acta Paediatr 1998; 87: 159-64.
9. Weintrob N, Brautbar C, Pertzalan A. *Genotype-phenotype associations in non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency.* Eur J Endocrinol 2000; 143: 397-403.
10. Oliver A. *Hirsutismo.* En: Endocrinología Pediátrica y del Adolescente. Ed. Tesitex. 1994: 283-290.
11. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. *Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3526-30.
12. Cameron FJ, Tebbutt N, Montalto J, Yong ABW, Zacharin M, Best JDN, Warne GL. *Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia.* Arch Dis Child 1996; 74: 406-411.
13. Marcos MV, Sanz J, y Asensio MJ. *Pubertad adelantada en niñas: Evolución natural.* An Esp Ped 1998; (supl 111): 88.
14. Ezquieta B, Oliver A, González GP y Gracia R. *Análisis genético molecular en hiperplasias adrenales congénitas por dé-*

ficit del esteroide 21-monooxigenasa: estudio preliminar de pacientes y portadores en 26 familias españolas. Química Clínica, 1994; 13: 1-10.

15. Oriola J, Pavia C. *Unsuspected mutation in a family with congenital adrenal hyperplasia. Am J Med Genet 1997; 71: 249-250.*

