

Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)

Déficit de la enzima 21-Hidroxilasa

Dra. Mónica Warman, Dr. Marco A Rivarola**, Dra. Alicia Belgorosky****

**Médica Principal Planta Permanente*

*** Investigador Superior del CONICET*

**** SLEP Secretaria General. Investigador Principal del CONICET. Jefe Servicio
Servicio de Endocrinología. Hospital de Pediatría SAMIC. Prof. Dr. Juan P. Garraban*

Introducción.

El término Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) se refiere a un grupo de enfermedades cuya causa es un déficit de una de las enzimas participantes en la esteroidogénesis adrenal, y que resulta en un déficit en la secreción de cortisol. Este bloqueo enzimático genera un incremento de los metabolitos precursores.

Las características y la signo-sintomatología clínica son secundarias al déficit de secreción de cortisol y al exceso de andrógenos adrenales circulantes (por ausencia de feedback negativo sobre la regulación hipofisaria con la consecuente sobreproducción de ACTH).

Son enfermedades hereditarias y de herencia autosómica recesiva.

El déficit de la enzima 21 hidroxilasa, P450c21, representa el 90% de los casos de HSC.

Déficit de la enzima 21 hidroxilasa, P450c21

Es la más frecuente de las enfermedades metabólicas hereditarias y su incidencia en la forma clásica en población caucásica oscila entre 1:10000 y 1:15000, con variaciones entre distintas etnias.

Fisiopatología

La esteroidogénesis adrenal se muestra en la figura Figura 1.

La alteración enzimática genera la incapacidad de transformar 17-OH progesterona (17-OH P) en 11-desoxicortisol, y la progesterona (P) en 11-desoxicorticoesterona.

Este déficit de cortisol induce una hipersecreción de ACTH (ausencia del feed-back de regulación mencionado), llevando así a la glándula suprarrenal a la producción anormalmente elevada de andrógenos adrenales, responsables de parte de las características clínicas de la enfermedad.

El déficit de P450 c21 se manifiesta clínicamente por 1) insuficiencia suprarrenal, con o sin pérdida de sal, y 2) hiperandrogenismo.

Afectación genética

La deficiencia de 21-Hidroxilasa es causada por mutaciones en el gen CYP21 (también llamado CYP21A2), localizado en la región altamente polimórfica del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en el cromosoma 6p21.3, acompañado de un pseudogen CYP21P (CYP21A1P); situados en tandem después de la porción 3' terminal de los 2 genes que codifican para el cuarto componente del complemento (C4A y C4B).

Por ser una enfermedad recesiva, el paciente con HSC debe tener **siempre** los dos alelos (el materno y el paterno) afectados.

Las anomalías del gen son variables, e incluyen desde mutaciones puntuales (que resultan en la síntesis de una proteína con actividad enzimática variable) hasta deleciones (ruptura y pérdida de la información genética).

Esta última alteración implicará, obviamente, ausencia completa de actividad 21 OH lasa.

El fenotipo clínico resultará de la combinación de la anomalía en la expresión de los 2 alelos CYP21A2.

La mutación menos severa de ambos determina el fenotipo.

El espectro de las presentaciones clínicas del déficit de la enzima 21 OH lasa es muy amplio. Su variabilidad influye sobre la gravedad de los síntomas y sobre el orden cronológico de aparición.

Como vimos, esta variabilidad clínica está directamente relacionada al grado de afectación de los alelos P450 c21.

Actualmente la HSC se divide en dos grandes categorías según la enfermedad se inicie in útero (formas clásicas) o postnatal (formas no clásicas) (Fig 2).

Fig. 1. Déficit de 21-OH lasa. Esquema que muestra la localización de P-450 c21. En negrita, los esteroides precursores y los andrógenos adrenales producidos en exceso por el aumento de ACTH secundario a la ausencia de feedback negativo de cortisol.

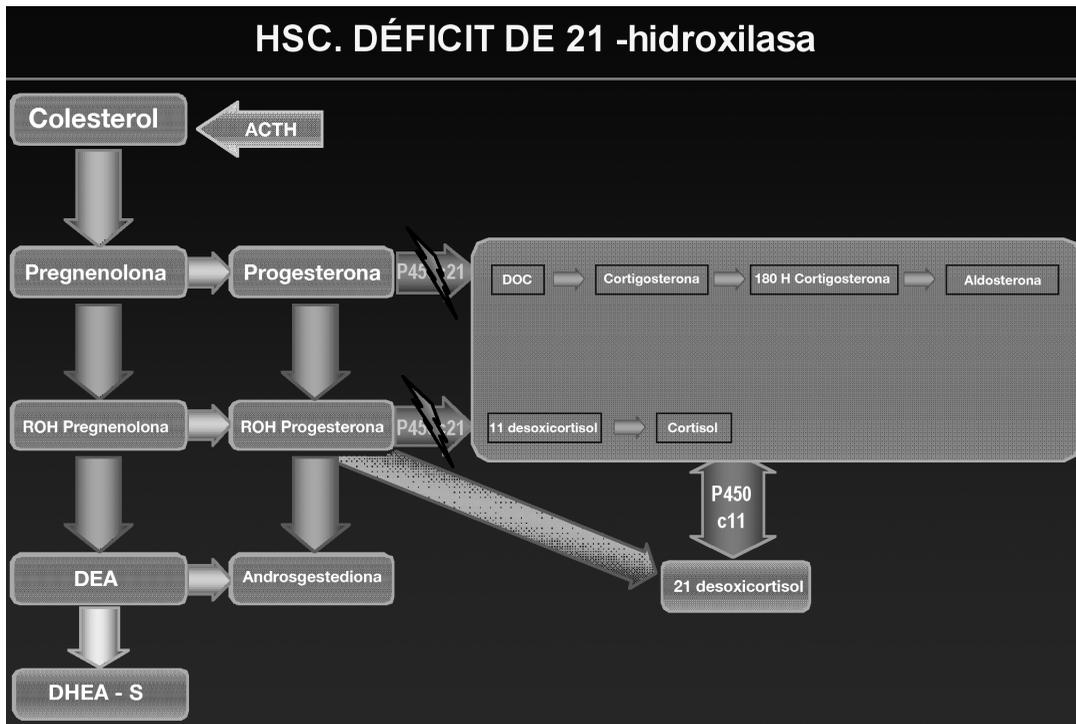
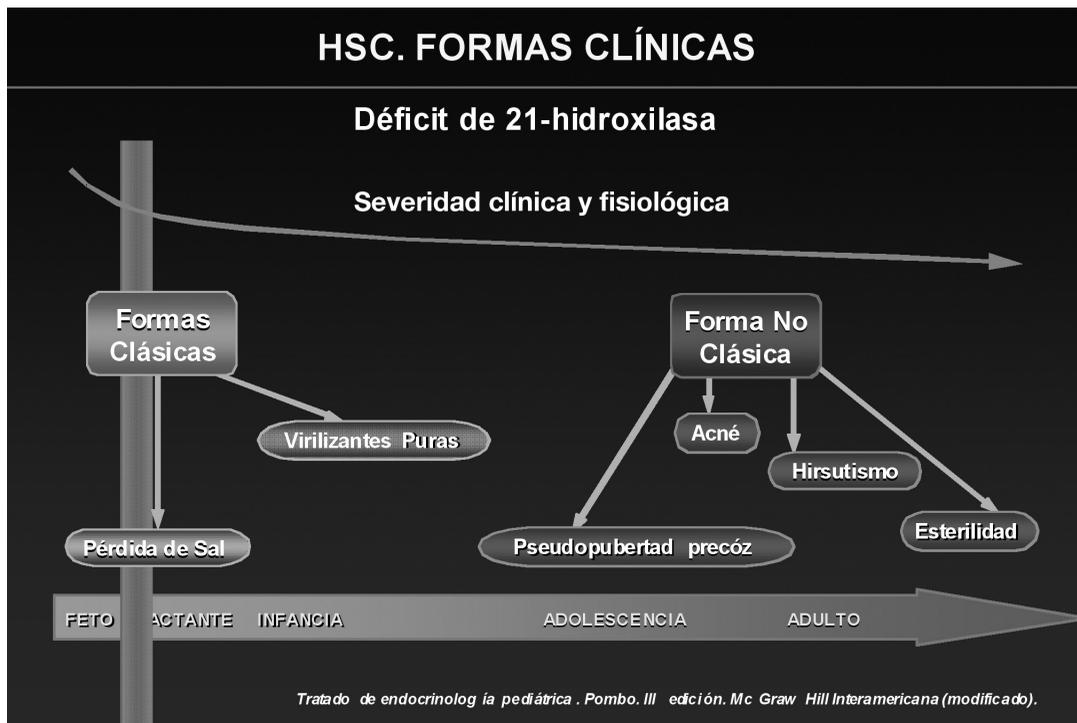


Fig. 2. Espectro de presentaciones clínicas de HSC



Formas clínicas

- Clásica (congénita) : se inicia “in útero”
- No clásica

La forma clásica se divide a su vez, en función de la variabilidad genética explicada, en:

- 1) **forma perdedora de sal** (con compromiso del sector mineralocorticoideo) y
- 2) **forma virilizante simple**

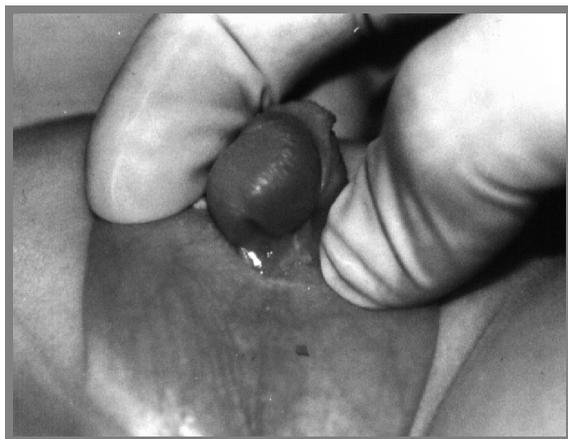
1) Deficiencia clásica de 21-Hidroxilasa en su forma perdedora de sal.

El 75% de los pacientes con formas clásicas de HSC presentan deficiencia enzimática severa que impide la síntesis de cortisol y aldosterona

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Defecto severo de la 21-hidroxilación.
- Las niñas tienen **ambigüedad genital** por aumento de andrógenos en la vida intrauterina, responsables de la virilización de los órganos genitales externos (Fig.3).
- Así, los pacientes no tratados presentan deshidratación hiponatrémica, hiperkalemica y shock, que suele manifestarse hacia la segunda semana de vida postnatal.

Fig.3. Recién nacida portadora de HSC. Se observa “falo” corvo, orificio único perineo-escrotal, repliegues labio-escrotales fusionados en línea media. Ausencia de gónadas palpables.



Estos pacientes tienen cariotipo 46 XX, y la causa de la ambigüedad de los genitales externos es la presencia de andrógenos anormales que actúan sobre el feto femenino, mientras que los genitales internos (útero y trompas) son femeninos normales.

El síndrome de pérdida salina también puede manifestarse en forma más insidiosa con síntomas digestivos, mal progreso ponderal, astenia.

- Los varones afectados no presentan signos evidentes de la enfermedad en el momento del nacimiento.
- La exposición a largo plazo de los altos niveles de hormonas sexuales promueve el crecimiento somático rápido, y un adelanto de la edad ósea debido a la fusión epifisaria prematura.

2) Deficiencia clásica de 21-Hidroxilasa en su forma virilizante simple.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- No sintetizan el cortisol adecuadamente, pero conservan una secreción de aldosterona suficiente para regular el balance hidroelectrolítico.
- Las niñas afectadas presentan **ambigüedad genital** por exposición a andrógenos intraútero al igual que en la forma perdedora de sal (Fig. 3).
- El diagnóstico en los varones suele retrasarse por varios años, y suele presentarse clínicamente con un cuadro de pseudo-pubertad precoz.

HSC. Forma Clásica

Diagnóstico:

Se basa en los siguientes aspectos:

Clínico: debe sospecharse la enfermedad en todo paciente que presente genitales ambiguos y/o ausencia de palpación gonadal al momento del nacimiento, como así también en recién nacidos (RN) que presenten en las primeras semanas de vida post-natal cuadros de vómitos (“pseudo pílora” del RN), deshidratación, shock.

En estas condiciones debe realizarse un completo estudio del medio interno para constatar hiponatremia/hiperkalemia.

Dosajes hormonales: miden los metabolitos que se acumulan por encima del bloqueo enzimático (17 OH P), como así también el exceso de andrógenos adrenales. Renina plasmática o actividad renina plasmática como marcador de la función mineralocorticoidea

Genitografía: se basa en contrastar a través del orificio único uretral la vía urinaria, para constatar la presencia de un seno urogenital y para observar la vagina que desemboca en esta vía (Fig. 4).

Fig. 4: Genitografía. La sustancia de contraste permite observar la presencia de un seno urogenital. Claramente se observa también la desembocadura vaginal en la vía urinaria.



Diagnóstico molecular: se realiza el estudio molecular del gen para diagnosticar la alteración molecular del paciente en cuestión. Es de gran importancia ya que, diagnosticada, se puede buscar igual anomalía en vellosidades coriales de futuros embarazos de la pareja, tratarlos y evitar la malformación genital (Ver más adelante).

Diagnóstico diferencial: patologías a descartar frente a un cuadro de genitales ambiguos en un RN.

Algoritmo orientador:

Con fines didácticos y para facilitar la comprensión, no se utiliza en este esquema la nueva clasificación de desordenes de la diferenciación sexual (Fig.5) (Ver bibliografía recomendada).

Tratamiento

1. Médico:

Se basa en la sustitución hormonal de reemplazo.

De esta forma los pacientes con HSC reciben lo que su propia glándula suprarrenal no produce, permitiéndoles a la mayoría una vida sin riesgos. Cabe mencionar que, al recibir este tratamiento, los glucocorticoides indicados frenan la secreción de ACTH “fabricando” el feed-back que estos pacientes no tienen por falta de cortisol.

La sustitución terapéutica incluye:

- Hidrocortisona por vía oral=10-20 mg/m² (repartidas en 3 tomas diarias)
- Mineralocorticoides (9 alfa fluorhidrocortisona 0.1mg/día): sólo en formas clásicas perdedoras de sal
- Extra sal entre 1 y 2 gr/ día: los primeros meses de vida hasta el inicio de la alimentación de semisólidos

Fig. 5. Algoritmo. Warman-Belgorosky-Rivarola. Neonatología Quirúrgica. Capítulo 61;651-60. Editorial Grupo Guía 2004.



2. Quirúrgico

Corrección plástica genital en niñas, preferentemente antes de los 18 meses de vida dado que la niña inicia en esta etapa el reconocimiento de los genitales externos.

Deficiencia no clásica de 21-Hidroxilasa.

Los pacientes que presentan una forma no clásica de HSC (también denominada tardía) son aparentemente normales al momento del nacimiento, pero presentan habitualmente signos de hiperandrogenismo más tardíamente a lo largo de su vida.

Estos pacientes producen niveles normales de cortisol y aldosterona, a expensas de una moderada sobreproducción de los metabolitos precursores.

A diferencia de la forma clásica, las niñas afectadas **no presentan ambigüedad genital al nacer.**

Características clínicas

- Algunos niños crecen rápidamente y tienen adelanto de la edad ósea, con aparición de vello púbico o axilar. Puede observarse inicio precoz de la pubertad central.
- El hirsutismo es el síntoma aislado más común de presentación en aproximadamente el 60% de las mujeres sintomáticas, seguido por la oligomenorrea (54%) y el acné (33%).

Diagnóstico:

Se basa en los mismos aspectos que en la forma clásica de la enfermedad

- Clínico
- Dosajes hormonales que incluyen determinaciones de:

17OH P

Androgenos (delta 4 Androstenediona)

Prueba de ACTH: 17OH Progesterona
60min>20ng/ml.

- Diagnóstico molecular

Diagnóstico y Tratamiento Prenatal

El objetivo del diagnóstico y tratamiento prenatal de HSC es evitar o atenuar la virilización del feto femenino afectado.

Para poder realizarlo debe contarse con el caso index que permite conocer la alteración molecular de la familia.

Las pautas de control, tratamiento y seguimiento son:

- 4^a-7^a semana de gesta. Diagnóstico de embarazo e inicio del tratamiento con dexametasona a 20 µg/Kg en dos tomas diarias.
- 10^a-11^a semanas de gesta. Obtención de DNA genómico de vellosidades coriales. Análisis molecular y diagnóstico de sexo.
- Feto masculino. Suspender el tratamiento con dexametasona.
- Feto femenino. Continuar el tratamiento con dexametasona sólo en presencia de los 2 alelos afectados.
- Control estricto del embarazo bajo tratamiento con dexametasona de los siguientes parámetros: Peso, TA, y Metabolismo Hidrocarbonado.
- En el parto, indicar a la madre tratamiento con corticoides con dosis antiestrés.
- Evaluar al RN a partir del 4^o día postnatal para confirmar el diagnóstico prenatal.
- Este estudio y tratamiento sólo puede realizarse bajo estricto control clínico y con la firma de un consentimiento informado.

Pesquisa de HSC

La detección se realiza mediante la determinación de 17OHP en sangre seca sobre papel.

El objetivo de la Pesquisa Neonatal de HSC es:

- 1) La detección precoz de los casos más graves con fenotipo perdedor de sal y virilizante simple.
- 2) Prevención de crisis adrenal de pérdida salina en un varón 46 XY afectado.
- 3) Evitar la asignación de sexo masculino a una mujer 46XX afectada.

Problemáticas de la pesquisa de HSC

- Problemas de especificidad

Falsos positivos prematuros, bajo peso y enfermedad grave (debido a una inmadurez de la actividad enzimática adrenal y reserva inadecuada en respuesta al stress).

- Problemas de sensibilidad

Falsos negativos (tratamiento corticoideo neonatal).

Bibliografía

1. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med 2003;349:776-88
2. Warman-Belgorosky-Rivarola. Neonatología Quirúrgica. Capítulo 61;651-60. Editorial Grupo Guia 2004

3. Merke DP, Bornstein SR. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Lancet* 2005; 365:2125-36
4. Tratado de endocrinología pediátrica. Pombo. III edición. Mc Graw Hill Interamericana. Madrid. España
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. LWPES/ESPE consensus group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:554-63
6. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:405-13
-