

Déficit congénito de 21- α -hidroxilasa. Seudohermafroditismo femenino

I. Narbona, M.A. Barber, I. Eguiluz, L. Alonso, J.V. Hijano, T. Pérez-Reyes, E. Torres, I. Aguilera, I. Cohen y M. Abehsera

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. España.

SUMMARY

We describe the cases of three sisters with CAH due to 21-hydroxylase deficiency which occurred in our centre. We review the most recent bibliography and comments on early diagnosis and treatment, both prenatal and neonatal.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la denominación que se aplica a los defectos enzimáticos de la vía de síntesis de los esteroides suprarrenales, los cuales provocan una reducción en la síntesis de glucocorticoides (cortisol), acompañado o no de déficit de mineralocorticoides (aldosterona). Se presenta en estos pacientes una exposición prenatal a un exceso de producción de andrógenos que condiciona una virilización genital¹. La atresia vaginal, importante afección que requiere un tratamiento quirúrgico plástico, es una rara malformación que se observa asociada a las formas más graves de HSC². Describimos los casos de tres hermanas que requirieron vaginoplastia por este motivo¹⁻³.

CASOS CLÍNICOS

Describimos tres casos de déficit de 21- α -hidroxilasa de tres hermanas. La mayor, una mujer de 23 años, fue diagnosticada en el período neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita, forma clásica, por déficit de 21- α -hidroxilasa. Es remitida a nuestro centro para realización de una neovagina.

Embarazo y parto maternos normales. Se diagnosticó en período neonatal con genitales virilizados en III/IV de la clasificación de Prader. En el período neonatal presentó un síndrome «pierde sal» que requirió ingreso hospitalario.

Intervenida de clitoridectomía y vaginoplastia a los 7 años de edad. Como antecedentes familiares destacamos que los padres tienen consanguineidad de segundo grado, son primos hermanos, y dos hermanas están afectadas del mismo cuadro.

En la exploración actual, la paciente presentaba un peso de 65,2 kg, talla de 1,50 m, presión arterial de 140/80 mmHg; BEG; buena coloración de piel y mucosas, bien nutrida e hidratada; estadio puberal de Tanner IV; hirsutismo leve; resto de exploración por órganos y aparatos normales.

En cuanto a la exploración ginecológica, en los genitales externos, donde no se apreciaba hipertrofia de clitoris, se observa un solo orificio uretrovaginal de aproximadamente 1,5 cm, actualmente en amenorrea primaria. La paciente se encontraba en tratamiento con hidroalterona y astonim.

Las otras dos hermanas tenían idénticos antecedentes: de 21 y 20 años de edad, clínicamente con obesidad, hirsutismo y talla baja, alrededor del 1,50 m. Ninguna de las tres había sido diagnosticada prenatalmente y, por consiguiente, sólo habían tenido tratamiento neonatal. A diferencia de las otras dos, la segunda hermana tenía una vagina anatómicamente aceptable que le permitía tener relaciones sexuales e incluso menstruaba con irregularidad.

DISCUSIÓN

El déficit de 21- α -hidroxilasa produce alrededor del 90%⁵ de las HSC. Se trata de una enfermedad genética autosómica recesiva ligada a un gen situado en el cromosoma 6^{4,5,17}. Es la causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino y de genitales exter-

nos ambiguos en el recién nacido. Su incidencia se estima alrededor de 1/15.000 recién nacidos vivos en Europa y en los EE.UU.⁵, afectando típicamente el doble a hembras que a varones.

Hay que recordar que las anomalías congénitas del tracto genital son causa de una gran morbilidad en las jóvenes adolescentes⁶.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la HSC, por déficit de 21- α -hidroxilasa, tiene típicamente dos formas de presentación: la clásica, que puede manifestarse con o sin síndrome «pierde sal», y la tardía o no clásica.

La forma clásica se produce por un déficit en la síntesis enzimática de cortisol y aldosterona (se asocian en un 60%), y con un aumento de hormonas sexuales masculinas y ACTH⁵.

Cuanto más grave sea el déficit enzimático más temprana es la aparición de la clínica. En las formas graves la sintomatología se inicia hacia los 10-15 días del nacimiento, cursando con una crisis addisoniana, con vómitos, diarrea, deshidratación con shock hipovolémico, hiperpotasemia, y acidosis metabólica. En cambio, en las formas leves la instauración es más lenta (sobre todo si no existe el síndrome «pierde sal»)^{7,8}.

Por exceso de andrógenos, en la HSC, por el déficit de 21- α -hidroxilasa, se presenta una virilización de los genitales externos, produciéndose el denominado «pseudohermafroditismo» femenino, que característicamente tienen sexo genético femenino XX, sexo gonadal, ovarios y sexo genital ambiguo. Cursa típicamente con hipertrofia del clítoris, fusión parcial de los pliegues labioscrotales y virilización uretral, producidos por el ambiente hormonal interno durante el desarrollo embrionario⁹.

Maruyama et al describen que el tamaño del clítoris puede verse influido por la edad y que hay que vigilar estrechamente no sólo los casos de virilización grave, sino a todos los recién nacidos con este síndrome⁹. Es fundamental tener presente la importancia del diagnóstico precoz para evitar otras manifestaciones irreversibles como es la talla baja^{11,15}.

La forma no clásica o tardía no provoca virilización intraútero, teniendo una edad media de inicio de la enfermedad entre 22 y 25 años. Bioquímicamente, nunca se asocia a déficit de aldosterona. Se manifiesta clínicamente con pubarquia precoz e hirsutismo en las niñas, y por acné, oligomenorrea, leves grados de virilización y talla baja en las mujeres, cuadro que recuerda al síndrome de ovarios poliquísticos^{15,22}. Pueden aparecer otro tipo de manifestaciones, como la androglotia o virilización de la voz¹² y la afección de la masa ósea¹³.

La HSC puede asociarse a masas tumorales adrenales, recomendándose el estudio de una posible HSC

cuando se detecten tumores en las glándulas suprarrenales de forma accidental¹⁴. Incluso está descrita la asociación a adenomas suprarrenales virilizantes^{18,24}.

En la HSC es fundamental el diagnóstico prenatal para iniciar el tratamiento de la forma más precoz posible y así minimizar la virilización y el resto de la clínica acompañante. Éste se puede realizar mediante la determinación de 17-ohprogesterona, 21 desoxicortisol y androstendiona, que están aumentados en el líquido amniótico, o de forma más precisa, con la realización de una biopsia corial con sondas de ADN.

Ecográficamente, el diagnóstico del pseudohermafroditismo femenino tiene poco valor, pudiendo detectarse sólo alrededor del 46% de los casos²¹. En la bibliografía actual se describen algunas alteraciones ecográficas, como son el *hydrops fetalis* y el edema vellositario placentario, relacionadas con la HSC²³.

El diagnóstico precoz en la vida posnatal es fundamental; si no se ha realizado previamente, debe ser lo más preciso y precoz posible, para evitar las graves consecuencias que acontecen si no se lleva a cabo de esta forma^{21,25}. Está descrita como prueba complementaria fundamental la ecografía adrenal²⁰, ya que tiene una alta especificidad y sensibilidad.

También tiene gran importancia la determinación de 17-hidroxiprogesterona mediante inmunoanálisis²⁹, o de forma clásica detectándola en orina y la determinación de renina plasmática, para constatar si hay un déficit de mineralocorticoides.

En cuanto al tratamiento, está descrita la terapia prenatal con dexametasona para bloquear la glándula suprarrenal y así suprimir la síntesis de andrógenos suprarrenales y disminuir la virilización de los genitales externos femeninos^{27,28}. El tratamiento debe iniciarse precozmente, si es posible antes de la sexta semana, normalmente alrededor de las 4-5 semanas de gestación con múltiples dosis diarias, no excediendo de 1,5 mg al día, aunque en realidad el diagnóstico genético del déficit de 21- α -hidroxilasa no se confirma, como muy pronto, hasta la semana 12^{27,28}.

Es un tratamiento controvertido, y aún hoy en día no del todo claro. En todo caso, debe ser realizado en pacientes seleccionados, con precaución y con seguimiento a largo plazo^{28,29}. Aun así, en la bibliografía actual encontramos artículos, como el de Cerame et al, que describen el uso de dexametasona como tratamiento eficaz en el déficit de 21- α -hidroxilasa, e incluso para el de 11- α -hidroxilasa³⁰, ya que postulan que el mismo ha logrado impedir el desarrollo del trastorno y disminuir la virilización y que, por otro lado, no se han observado malformaciones congénitas a causa del tratamiento. Está recomendado disminuir la dosis de tratamiento en la segunda mitad de la gestación.

La terapia posnatal consiste fundamentalmente en un tratamiento médico con glucocorticoides, hidrocortisona 10 mg al día, y mineralcorticoides, 9-fluorohidrocortisona 100 mg al día, que se ha de instaurar de inmediato.

Warinner et al³⁹ describen las posibilidades terapéuticas de la suprarrenalectomía bilateral, en los casos resistentes a tratamiento médico y con hiperandrogenismos incontrolables¹⁹, así como en la reparación quirúrgica de las anomalías anatómicas en los primeros años de vida, y la posterior reconstrucción vaginal en la adolescencia.

Según refieren Kitahara et al, en un estudio de 41 casos de HSC, la mayoría de las pacientes necesitarán corrección quirúrgica de los genitales externos, que incluiría clitoroplastia y labiovaginoplastia³⁶. Ya en 1982 fue descrita la necesidad de reconstrucción plástica en el tratamiento de la HSC, como se exponía en el artículo de Nihoul-Fekete et al, en un estudio de 48 casos, tratados quirúrgicamente, de HSC. Hoy en día, se acepta como mejor opción la corrección de la virilización de genitales externos en la infancia y, tras la pubertad, la realización de una plastia vaginal³². Es fundamental la realización de una clitoroplastia, necesariamente conservando el clítoris y el tejido eréctil, a una edad temprana^{34,35}. Posteriormente, se realizaría la plastia vaginal, para la cual existen descritas en la bibliografía múltiples técnicas³³, teniendo cada una de ellas sus ventajas^{31,37,38,40}.

En cuanto al pronóstico de esta deficiencia congénita¹⁶, en general, con un buen tratamiento se puede conseguir una capacidad reproductiva adecuada y una función sexual normal. Aunque en las formas graves que pierden sal está descrito clásicamente que es rara la fertilidad y los embarazos a término^{10,26}, están descritos casos con gestaciones que llegan a término. En los pacientes con un mal manejo terapéutico pueden producirse casos de anovulación crónica, síndrome de ovario poliquístico (SOP), y disfunción de la sexualidad¹⁰.

En el caso de conseguirse una gestación en estas pacientes, no se debe modificar la dosis del tratamiento esteroideo durante la misma, aunque sí aumentarla en el momento del parto. Si la cirugía plástica vaginal fuese correcta, podría ser factible el parto vaginal, aunque nosotros nos decantamos por el parto mediante cesárea para evitar posibles complicaciones hemorrágicas graves²⁶.

El déficit de 21- α -hidroxilasa es la forma más frecuente de síndrome adrenogenital congénito, constituyendo el 90% de los casos registrados. Es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva, observándose predilección por el sexo femenino. Se

produce un hiperandrogenismo y una reducción en la síntesis de cortisol y aldosterona. Se manifiesta principalmente por virilización de genitales externos femeninos. El diagnóstico prenatal es posible mediante la cuantificación de 17-hidroxiprogesterona y androstendiona en el líquido amniótico, incluso mediante biopsia corial. El tratamiento con dexametasona es el único que existe de forma prenatal, y aún tiene controversias. Se recomienda la disminución de las dosis en el segundo trimestre de gestación, siendo la cesárea la vía de elección para el parto.

RESUMEN

Descripción de los casos de tres hermanas con HSC por déficit de 21- α -hidroxilasa acontecidos en nuestro centro. Revisión de la más reciente bibliografía, y comentarios sobre el diagnóstico precoz y el tratamiento tanto prenatal como neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huerta R, Dewailly D, Decanter C, Knochenhauer ES, Bots LS, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsivity to adrenocorticotrophic hormone. *Fertil Steril* 2000; 74: 329-334.
2. Donahoe PK, Gustafson ML. Early one stage reconstruction of the extremely high vagina in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 352-358.
3. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-291.
4. Delage V, Souraty N, Khallouf E, Tardy V, Chouery E, Halaby G et al. Mutational analysis in lebanese patients with congenital adrenal hyperplasia due to a deficit in 21 hydroxylase. *Horm Res* 2000; 53: 77-82.
5. Stanic M, Nesovic M. Congenital adrenal hyperplasia. *Med Pregl* 1999; 52: 447-454.
6. Edmons DK. Congenital malformations of the genital tract. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 49-62.
7. Technical report. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2000; 106: 1511-1518.
8. Schwartz RP. Back to basics: early diagnosis and compliance improve final height outcome in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2001; 138: 3-5.
9. Maruyama T, Tsugaya M, Ito T, Hayashi Y, Sasaki S, Mogami T et al. A clinical study on virilization of external genitalia in congenital adrenal hyperplasia. *Nippon J Hinyokika Gakkai Zasshi* 1999; 90: 27-31.
10. Zacharin M. Fertility and its complications in a patient with salt losing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 89-94.
11. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Eshhadri R, Pescovit OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 26-32.
12. Furst S, Dorr HG, Rosanowski F. Androgens in a young adolescent with congenital adrenal hyperplasia and 21 hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 959-962.
13. Valentino R, Savastano S, Tomaselli AP, Dorato M, Scarpitta M, Calvanese E et al. Female pseudophallophoritis

- and inefficient peak bone mass in an untreated subject affected by 21 hydroxylase in congenital adrenal hyperplasia. *J endocrinol Invest* 2000; 23: 317-320.
14. Kacem M, Said M, Achour L, Hadj F, Ben S, Mahjoub S et al. Large bilateral incidentalomas complicating untreated 11 hydroxylase deficiency in the third decade of life. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61: 418-421.
 15. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzeti F, Marcondes JA, Azziz R. A Multicenter study of women with nonclassical adrenal hyperplasia. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 527-534.
 16. Krege S, Waltz KH, Hauffa BP, Korner I, Rubben H. Long term follow up of female patients with congenital adrenal hyperplasia, with especial emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000; 86: 253-258.
 17. Bachega TA, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17 hydroxiprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 601-607.
 18. Forsbach G, Guitron A, Vázquez J, Mota M, Diaz ML. Virilizing adrenal adenoma and primary amenorrhea in a girl with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263: 134-136.
 19. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21 hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000 9; 343: 1362-1368.
 20. Al Alwan I, Navarro O, Daneman D, Daneman A. Clinical utility of adrenal ultrasonography in the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1999; 135: 71-75.
 21. Cheikherald A, Luton D, Philippe P, Leger J, Vuillard E, Garel C et al. How accurate is the prenatal diagnosis of abnormal genitalia. *J Urol* 2000; 164: 984-987.
 22. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72: 915-925.
 23. Furuhashi M, Oda H, Nakashima T. Hydrops of placental stem villi complicated with fetal congenital adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 101-104.
 24. Wang YX, He GX, Du LJ, Jiang H, Tang AR. Et findings in congenital adrenal hyperplasia due to 11 hydroxylase deficiency at puberty age. *jbr-btr* 1999; 82: 11-12.
 25. Brosnan CA, Brosnan PG. Methodological issues in newborn screening evaluation with special reference to congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1555-1562.
 26. Costa EM, Mendoca BB, Inacio M, Arnhold IJ, Silva FA, Lodovici O. Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites. New perspectives on vaginal dilation. *Fertil Steril* 1997; 67: 229-232.
 27. Miller WL. Dexametasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety. *J Urol* 1999; 162: 537-540.
 28. Brook CG. Antenatal treatment of mother bearing a fetus with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F176-F181.
 29. Speiser PW. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 1999; 162: 534-536.
 30. Cerame BI, Newfield RS, Pascoe L, Curnow KM, Nimkarn S, Roe TF et al. Prenatal diagnosis and treatment of 11 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3129-3134.
 31. Powel DM, Newman KD, Randolph J. A proposed classification of vaginal anomalies and their surgical correction. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 271-275.
 32. Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, Batchelor AG, Johnson N. Femenizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty. *J Urol* 1999; 161: 1588-1591.
 33. Joseph VT. Pudendal-thigh flap vaginoplasty in the reconstruction of genital anomalies. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 62-65.
 34. Geryk B, Misikoba Z, Bibza J, Strnova J, Kubikova E, Pribilincova Z. Surgical correction of genital virilization in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Rozhl Chir* 1997; 76: 381-384.
 35. Nihoul C, Philippe, Thibaude E, Rapapport R, Pellerin D. Continued evaluation of results of surgical management of female congenital adrenal hyperplasia. Report on 48 cases. *Arch Fr Pediatr* 1982; 39: 13-16.
 36. Kitahara S, Higashi Y, Tsujii T, Kageyama Y, Kawakami S, Toyoura T et al. Results of genitoplasty for virilized genitalia of 41 females with congenital adrenal hyperplasia. *Nippon Hiniokika Gakkai Zasshi* 1996; 87: 1289-1296.
 37. Skaba R, Rouskova B. Femenizing genital plasty in patients with intersexuality. *Rozhl Chir* 1999; 78: 505-510.
 38. Sánchez R, Molina E, Cerdá J, Navascues JA, Barrientos G, Romero R et al. Sigmoid neovagina: apropos of 2 cases. *Cir Pediatr* 1999; 12: 83-87.
 39. Warinner SA, Zimmerman D, Thompson GB, Grant CS. Study of three patients with congenital adrenal hyperplasia treated by bilateral adrenalectomy. *World J Surg* 2000; 24: 1347-1352.
 40. Schwobel MG, Zachmann M, Stauffer UG. Reconstruction of external genitalia of girl with adrenogenital syndrome. *Helv Chir Acta* 1991; 58: 305-311.