

CARTA CLÍNICA

Hiperplasia suprarrenal congénita: ¿qué necesitan saber los médicos de atención primaria?



Congenital adrenal hyperplasia: what primary care physicians need to know?

Las glándulas suprarrenales, los ovarios y otros tejidos, como la piel son los órganos encargados de la producción de andrógenos en la mujer. En las mujeres, los efectos de los andrógenos contribuyen al desarrollo de acné, hirsutismo y alopecia androgenética. Los principales trastornos endocrinológicos asociados con el exceso de andrógenos incluyen el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), ambas entidades cursan con características clínicas que se superponen en gran medida, por lo que es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial. En muchos casos, los médicos de familia son los primeros en ver a los pacientes con trastornos androgénicos, por lo que deben comprender la patogenia y sentirse cómodos en la evaluación y gestión de estas afecciones comunes en la práctica clínica diaria¹. A continuación, presentamos un caso de HSC, en el que la paciente es portadora en heterocigosis de las mutaciones c.844G>T (microconversión clásica pierde sal), y c.955C>T (microconversión no clásica) y proponemos un algoritmo para facilitar la evaluación de estos problemas en atención primaria.

Adolescente de 14 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acudió a su médico de familia por acné en cara y espalda, sin otra clínica asociada. La paciente presentaba reglas regulares cada 28 días de 4-5 días de duración, sin periodos de amenorrea. Negaba la presencia de mayor vello del habitual, ni caída excesiva de cabello. A la exploración eran visibles las marcas de acné, así como piel y cabello grasos. No presentaba mayor pilosidad en mentón, barbilla o abdomen, en extremidades no era valorable por depilación. Su peso y talla eran normales, teniendo un IMC de 21,45 kg/m². La exploración ginecológica era normal. En la analítica sanguínea los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17OHP), hormona adrenocorticotropa (ACTH) y andrógenos suprarrenales eran altos, mientras que el resto del perfil hormonal era normal.

Antes estos hallazgos y una alta sospecha de HSC se derivó a endocrinología para completar el estudio. Se solicitó una resonancia magnética (RM) suprarrenal y un estudio

genético a la paciente y sus padres. Se detectó la presencia de 2 variantes patogénicas, ambas en heterocigosis, en el gen CYP21A2, que explicaría la hipótesis de HSC. El padre era portador heterocigoto del cambio c.844G>T (microconversión clásica pierde sal), y la madre del cambio c.955C>T (microconversión no clásica). En la RM destacaba un discreto aumento de tamaño de la glándula suprarrenal izquierda, pero sin alteraciones morfológicas ni estructurales.

A pesar de no presentar déficit corticoideo, con el objetivo de disminuir los niveles de ACTH y controlar el hiperandrogenismo, la paciente fue tratada con glucocorticoides (hidrocortisona 10 mg en desayuno y 15 mg en merienda), anticonceptivo oral combinado (dienogest/etinilestradiol) y antiandrógeno (acetato de ciproterona 100 mg durante los primeros 10 días del ciclo). Actualmente ha evolucionado bien, con gran mejoría del acné.

Presentamos este caso para resaltar que no todas las adolescentes con acné, hirsutismo o trastornos menstruales sufren SOP, siendo importante recordar otras entidades, principalmente por su gravedad y por las posibles repercusiones en el deseo genésico de la paciente.

La HSC es un conjunto de trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal (fig. 1), con herencia autonómica recesiva. La síntesis de esteroides está mediada por varias enzimas, incluida la 21-hidroxilasa (21OH), que es crucial para la producción de todos los esteroides, ya que se requiere para la conversión de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol (precursor del cortisol) y la conversión de progesterona a 11 desoxicorticosterona (precursor de la aldosterona)²⁻⁴. Aproximadamente del 90 al 99% de los casos de HSC son causados por la deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OHD). Las otras formas mucho más raras de la enfermedad incluyen la deficiencia de 11-β-hidroxilasa, la deficiencia de 17-α-hidroxilasa, la deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la deficiencia de 17,20-liasa y la deficiencia de oxidoreductasa P450⁵. La deficiencia de cualquiera de las enzimas requeridas para la producción de cortisol conduce a la sobreproducción de ACTH, lo que resulta en la sobreestimulación crónica de la corteza suprarrenal y la acumulación de precursores de cortisol, lo que lleva a una mayor producción de andrógenos^{2,5}.

En función del déficit enzimático existen diferentes formas clínicas de HSC, que varían entre formas graves y moderadas. En las formas graves o clásicas, como el déficit es completo, las manifestaciones clínicas tienen inicio en la edad fetal. Se describen actualmente 2 formas

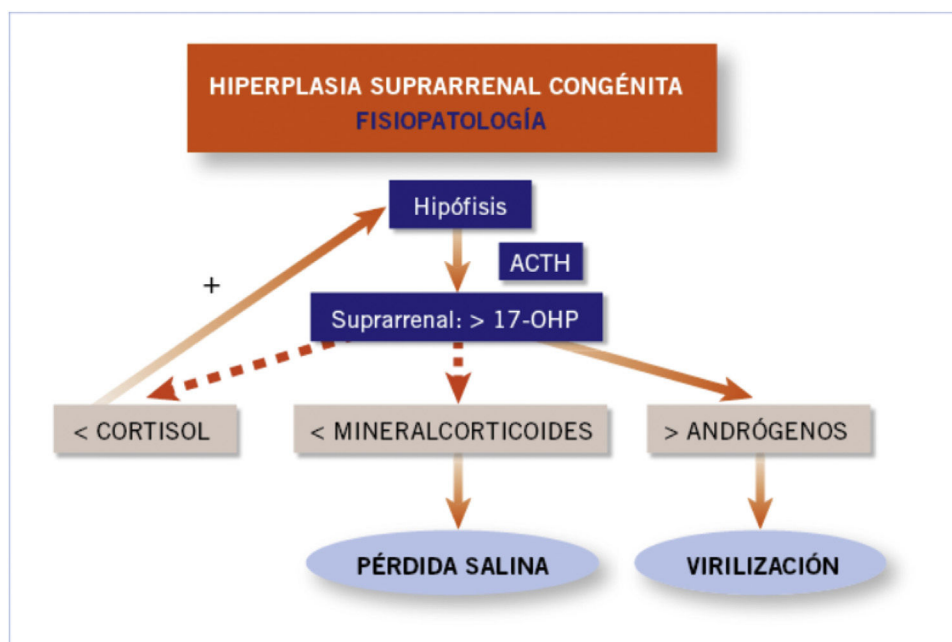


Figura 1 Fisiopatología de la hiperplasia suprarrenal congénita. El déficit de la enzima 21 hidroxilasa genera la incapacidad de transformar 17-OHP en 11-desoxicortisol. Este déficit de cortisol estimula la hipersecreción de ACTH por la hipófisis, por un mecanismo de retroalimentación, llevando así la glándula suprarrenal a aumentar su producción de andrógenos adrenales. Estos son los responsables de la virilización característica de la enfermedad. Este déficit enzimático imposibilita también la transformación de la progesterona en 11-desoxicorticoesterona (compuesto con acción mineralocorticoidea), provocando una «pérdida salina», siendo la expresión más grave de la enfermedad.

ACTH: hormona adrenocorticotropa; 17-OHP: 17-Hidroxiprogesterona.

clínicas clásicas (pérdida salina y virilizante simple). Sin embargo, en las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial, por lo que la clínica tiene inicio en la infancia o adolescencia, pudiendo incluso pasar inadvertida hasta la edad adulta. En la forma no clásica sintomática, las manifestaciones clínicas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, acné y aceleración del crecimiento con variable afectación de la talla adulta. En la adolescencia pueden aparecer alteraciones menstruales, hirsutismo, alopecia, síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. Las formas crípticas, aunque pueden originar algún signo clínico de hiperandrogenismo, se suelen diagnosticar a partir de hallazgos incidentales de laboratorio.

En el caso de nuestra paciente, dado que la afectación enzimática de ambas mutaciones era parcial, las manifestaciones clínicas no se presentaron hasta la adolescencia pese a tener una mutación de la forma clásica pierde sal.

El diagnóstico se basa principalmente en unos niveles elevados de 17-OHP en fase folicular del ciclo menstrual. En el déficit clásico de 21-OH, la 17-OHP basal está muy elevada. La ACTH, la androstendiona y la testosterona también suelen estar elevadas. En las formas con pérdida salina, la renina plasmática está elevada y la relación aldosterona:renina disminuida. En las formas no clásicas la acumulación de 17-OHP es muy variable, pero si su nivel es superior a 10 ng/ml podemos establecer el diagnóstico, y si es inferior a 2 ng/ml podemos excluirlo. Si los niveles no son concluyentes, se

debe de realizar un test de ACTH para demostrar la elevación de 17-OHP por encima de 10-20 ng/ml.

Tras confirmar el diagnóstico bioquímico, la determinación del genotipo es útil en muchos casos para identificar el tipo de mutación y ver la correlación genotipo-fenotipo, particularmente cuando los datos de la historia clínica y de laboratorio no distinguen la HSC clásica de la no clásica. Se debe ofrecer asesoramiento genético a todas las personas afectadas y a sus familiares, debido a la alta prevalencia de alelos 21-OHD en la población general. Los afectados de la deficiencia son muy frecuentemente heterocigotos compuestos (mutaciones distintas en los 2 alelos) y la homocigosis para las mutaciones más frecuentes puede presentarse en ausencia de consanguinidad^{6,7}.

El tratamiento va a depender de la clínica y de la afectación enzimática. Los objetivos terapéuticos fundamentales son reemplazar la secreción fisiológica de los glucocorticoides y mineralocorticoides (evitando la pérdida salina) y controlar los signos de hiperandrogenismo. Esto requiere un seguimiento individualizado y un abordaje multidisciplinar, en el que es necesaria la implantación de un programa bien estructurado de intervención y seguimiento⁸.

Sugerimos el siguiente algoritmo para la evaluación de mujeres en atención primaria que consultan por problemas por exceso androgénico que incluye acné, hirsutismo, alteraciones menstruales y pérdida de cabello de patrón femenino (fig. 2).

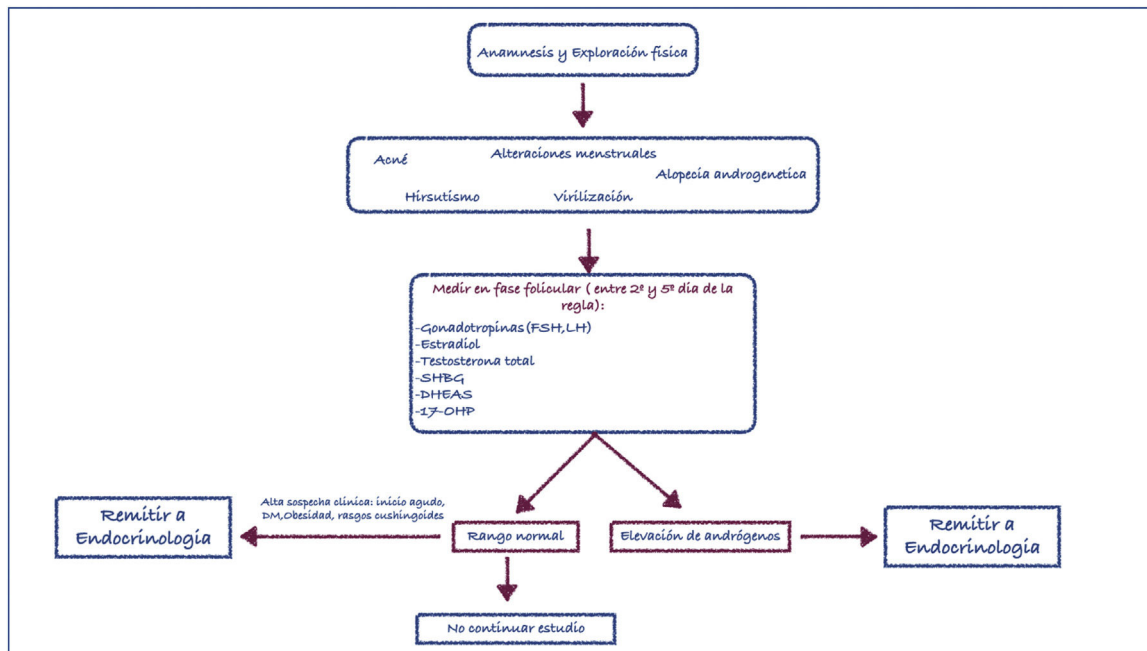


Figura 2 Algoritmo sugerido para la evaluación de mujeres en atención primaria que consultan por problemas por exceso androgénico.

DHEAS: deshidroepiandrosterona; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; 17-OHP: 17-Hidroxiprogesterona.

Confidencialidad de datos

Se ha contado con el consentimiento del paciente y se han seguido los protocolos del centro de trabajo sobre tratamiento de la información de los pacientes.

Financiación

Los autores declaran que no existe ninguna entidad financiadora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sharma A, Welt C. Practical approach to hyperandrogenism in women. *Med Clin North Am.* 2021;105:1099–116.
- Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38:699–718.
- El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hiperplasia. *Lancet.* 2017;390:2194–210.
- Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:77–82.

- Ezquieta B, Ruano MF, Dulin E, Arnao DR, Rodríguez A. Prevalence of frequent recessive diseases in the Spanish population through DNA analyses on samples from the neonatal screening. *Med Clin.* 2005;125:493–5.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:4043–88.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4133–60.
- Rodríguez Arnao MD, Sanz Fernández M, Rodríguez Sánchez A. Hiperplasia adrenal congénita Manual del residente de Endocrinología y Nutrición. SEEN. 2015. Capítulo 7.

Maria Ines de Gusmão Ramos Marques Pinto^{a,*}, David Blázquez Martínez^b y María Hayón Ponce^c

^a Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitario de Ceuta, Ceuta, España

^b Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Ceuta, Ceuta, España

^c Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Ceuta, Ceuta, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaa.ines@hotmail.com (M.I. de Gusmão Ramos Marques Pinto).