

Hiperplasia suprarrenal congénita

(Congenital adrenal Hyperplasia)

Erick Richmond-Padilla

Enf. Crónicas

ISSN 1409-0090/2009/21/2/73-75
Acta Pediátrica Costarricense, #2009
Asociación Costarricense de Pediatría

Resumen

El cuadro clínico resultante de un defecto en la biosíntesis de cortisol se llama hiperplasia suprarrenal congénita. El descenso del cortisol determina en forma compensatoria la elevación de ACTH, la que estimula la síntesis esteroidea y lleva a un aumento de la producción de esteroides cuya síntesis no está bloqueada. El resultado es una diversidad de cuadros clínicos dependientes del déficit de cortisol y hormonas distales al bloqueo y, por otra, del exceso de hormonas y metabolitos proximales al bloqueo.

Descriptores: hiperplasia suprarrenal congénita, población pediátrica, ACTH, deficiencia de 21-hidroxilasa, deficiencia de 11 β -hidroxilasa, deficiencia de 17 α -hidroxilasa, deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, hiperplasia adrenal congénita lipoidea.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia is a family of inherited disorders of adrenal steroidogenesis. In most forms of congenital adrenal hyperplasia, an enzyme defect reduces cortisol synthesis, thus impairing cortisol-mediated negative feedback control of ACTH secretion. Oversecretion of ACTH stimulates excessive synthesis of the adrenal products of those pathways unimpaired by the enzyme deficiency and causes an accumulation of precursor molecules.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, children, ACTH, 21-hydroxylase deficiency, 11 β -hydroxylase deficiency, 17 α -hydroxylase deficiency, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, Lipoid congenital adrenal hyperplasia.

La esteroidogénesis suprarrenal es un proceso complejo y secuencial que involucra a una serie de enzimas, las cuales actuando sobre el colesterol producen una gran variedad de esteroides esenciales para la vida ⁽¹⁾.

Las enzimas que controlan los diferentes pasos de la esteroidogénesis suprarrenal están codificadas por genes. Estos genes son susceptibles de sufrir alteraciones que determinan la pérdida total o parcial de la función de la enzima y con ello el bloqueo total o parcial de la esteroidogénesis. Dependiendo del punto donde se produzca el bloqueo y de la magnitud de este serán las consecuencias clínicas que sufran los sujetos afectados. Así, cuando la falla enzimática es muy inicial y grave puede que no se produzca ningún esteroide, siendo el defecto incompatible con la vida; en otros casos el defecto es distal y leve y puede pasar inadvertido ⁽¹⁾.

Servicio de Endocrinología,
Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja
Costarricense de Seguro Social

Abreviaturas: HSC, hiperplasia
suprarrenal congénita; 21-OH,
21-hidroxilasa; 3 β -HSD: 3 β -
hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Correspondencia: Dr. Erick
Richmond Padilla, Jefe del
Servicio de Endocrinología,
Hospital Nacional de Niños "Dr.
Carlos Sáenz Herrera", Apartado
1654, 1000 San José, Costa Rica.
Correo electrónico:
ErickRichmond@hotmail.com

El cuadro clínico resultante de un defecto en la biosíntesis de cortisol se llama hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). El descenso del cortisol determina en forma compensatoria la elevación de ACTH, la que estimula la síntesis esteroidea y lleva a un aumento de la producción de esteroides cuya síntesis no está bloqueada. El resultado es una diversidad de cuadros clínicos dependientes del déficit de cortisol y hormonas distales al bloqueo y, por otra, del exceso de hormonas y metabolitos proximales al bloqueo ⁽²⁾.

En Costa Rica desde hace varios años se ha incluido la hiperplasia suprarrenal congénita en el programa nacional de tamizaje neonatal, a través de la medición de niveles de 17-OHP en el papel de filtro. El laboratorio de biología molecular del Hospital Nacional de Niños actualmente realiza el análisis molecular del ADN de niños con el diagnóstico clínico de hiperplasia suprarrenal congénita y permite identificar la mayoría de las mutaciones severas asociadas a esta enfermedad.

Deficiencia de 21-hidroxilasa

La HSC tiene su origen en más del 90% de los casos en una deficiencia de la 21-hidroxilasa (21-OH). En la HSC por déficit de 21-OH hay una disminución de la síntesis de cortisol, induciéndose la elevación de los niveles de ACTH y la estimulación de la esteroidogénesis suprarrenal, la cual es derivada hacia la síntesis de andrógenos debido al bloqueo enzimático ⁽²⁾. En los casos más severos, los pacientes presentan crisis de pérdida de sal y virilización genital neonatal, lo que determina ambigüedad genital en los neonatos de sexo femenino (forma clásica perdedora de sal). En otras oportunidades el déficit es menos severo y puede manifestarse solo por virilización (forma clásica virilizante simple) o por alteraciones clínicas mínimas (forma no clásica). Esta última forma de presentación incluye a pacientes que presentan un hiperandrogenismo tardío, como son las mujeres adolescentes con hirsutismo o trastornos menstruales ⁽³⁾.

Cuando existe sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita, es necesario solicitar los siguientes exámenes y estudios:

- Control metabólico (con frecuencia se encuentra hiponatremia e hiperkalemia)
- Gases arteriales
- Sodio urinario
- Testosterona, 17 OHP, Cortisol, DHEAS, ACTH. Actividad plasmática de renina

e. Cariotipo

f. Ultrasonido de suprarrenales y genitales internos

La deficiencia de P450c21 se debe a alteraciones en el gen que codifica para esta enzima denominado CYP21 que está localizado en el brazo corto del cromosoma 6. El diagnóstico de esta afección puede certificarse por la elevación de la 17-hidroxi progesterona, compuesto previo al bloqueo, el cual ve impedido su paso a 11-deoxicortisol, la 17-OHP elevada actualmente se detecta en el programa nacional de tamizaje. El tamizaje ha permitido detectar y tratar en forma temprana a la mayoría de los recién nacidos con esta enfermedad, sin embargo existen falsos positivos principalmente en prematuros ⁽³⁾.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes afectados tiene como objeto frenar la hipersecreción de ACTH y así disminuir la producción de andrógenos por la suprarrenal ^(3,4), el tratamiento incluye:

- Hidrocortisona V.O. 15 - 25 mg/m²/d.
- Florinef (aldosterona): 0.025 - 0.3 mg/d.
- NaCl V.O.: 1-2 g/d durante el primer año de vida.

En situaciones de estrés, como infecciones moderadas o severas, se debe duplicar la dosis de hidrocortisona por 24 - 48 horas, si el paciente presenta vómitos, se debe administrar hidrocortisona por vía parenteral. En caso de presentar clínica sugestiva de insuficiencia suprarrenal aguda, se debe administrar un bolo de hidrocortisona I.V. a 50 - 100 mg/m² y luego continuar con hidrocortisona I.V. a dosis de 100 mg/m²/d dividido en 4 - 6 dosis en las próximas 24 - 48 horas.

En algunos pacientes que hayan terminado su crecimiento es posible usar dexametasona, glucocorticoide de vida media larga, en dosis de 0,25 a 0,5 mg/día, administrados en la noche. La adrenalectomía bilateral se ha realizado en algunos pacientes con formas severas de la enfermedad con el objetivo de obviar la necesidad de administrar dosis altas de esteroides para suprimir la excesiva secreción de andrógenos adrenales, pero la mayoría probabilidad de tener una crisis de insuficiencia adrenal en el futuro, los riesgos del procedimiento quirúrgico y la poca experiencia a largo plazo hacen de esta modalidad de tratamiento una opción muy controversial ⁽⁶⁾.

☑ *Deficiencia de 11 β -hidroxilasa*

La deficiencia de 11 β -hidroxilasa es la segunda causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, representa alrededor del 5% de los pacientes afectados. A consecuencia del bloqueo el 11-deoxicortisol es convertido a andrógenos, lo cual lleva a la virilización de fetos femeninos en útero pero no causa cambios anatómicos en los fetos masculinos. Por otra parte la acumulación de deoxicorticosterona, con efecto mineralocorticoide, causa retención de sal y agua, la supresión de renina y aldosterona y secundariamente elevación de la presión arterial ^(3,4).

El tratamiento de esta afección, al igual que en los casos de deficiencia de 21-OH, consiste en la administración de cortisol o dexametasona en dosis suficientes para reducir la hipersecreción de ACTH y con ello normalizar el cuadro. En muchas oportunidades es necesario adicionar terapia antihipertensiva.

☑ *Deficiencia de 17 α -hidroxilasa*

La 17 α -hidroxilación es catalizada por el citocromo P450c17. La deficiencia de 17 α -hidroxilasa es caracterizada por el bloqueo de la síntesis del cortisol a nivel suprarrenal con la consiguiente hipersecreción compensatoria de ACTH y por la ausencia de esteroides sexuales a nivel gonadal. Los altos niveles de ACTH estimulan la síntesis de grandes cantidades de deoxicorticosterona, corticosterona y 18-hidroxicorticosterona a nivel de la glomerulosa suprarrenal. Estos esteroides, por su efecto mineralocorticoide, retienen sal y agua y secundariamente llevan a producir hipertensión arterial. La ausencia de esteroides sexuales determina una falta de diferenciación sexual masculina, que puede manifestarse como pseudohermafroditismo y en la mujer por falta de caracteres sexuales secundarios asociados a amenorrea primaria ^(3,4).

El tratamiento de esta afección se consigue, al igual que en las otras deficiencias, con la administración de hidrocortisona o dexametasona, pero en estos casos se deben adicionar esteroides sexuales para compensar el déficit secundario a la baja producción gonadal de estos.

☑ *Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa*

El déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) determina un impedimento en la síntesis

de cortisol, aldosterona y testosterona. La forma clásica del déficit se caracteriza por grados variables de pérdida de sal y genitales ambiguos en recién nacidos de sexo masculino. En mujeres, la diferenciación sexual es normal, pero pueden existir evidencias leves de virilización por conversión de pequeñas cantidades de dehidroepiandrosterona en testosterona. El déficit total de esta enzima es incompatible con la vida. El tratamiento varía dependiendo de las manifestaciones clínicas y bioquímicas ^(3,4).

☑ *Hiperplasia adrenal lipoidea*

Esta es la forma más severa de hiperplasia suprarrenal congénita, dado que los individuos afectados no pueden sintetizar ninguna hormona esteroide. Los sujetos afectados se presentan con un fenotipo femenino asociado a una severa pérdida de sal que es fatal de no ser tratada (6). La lesión molecular de este desorden radica en la proteína denominada StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) encargada de promover el flujo de colesterol al interior de la mitocondria, donde es convertido a pregnenolona por el citocromo P450sc. El tratamiento de los sujetos afectados consiste en la reposición de todas las hormonas deficitarias, en particular aquellas que tienen que ver con el metabolismo hidrosalino.

☑ *Referencias*

1. Miller W, Fluck CE. The Adrenal Cortex. En: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders 2008; pp 444-4511.
2. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009;38:699-718.
3. White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000; 21: 245-91.
4. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: a lifelong disorder. Horm Res. 2007;68: 84-89.
5. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2993-2998.
6. Richmond EJ, Flickinger CJ, McDonald C, Lovell MA, Rogol AD. Lipoid congenital adrenal hyperplasia (CAH): case report and mini-review. Clin Pediatr 2001; 40: 403-407.