

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CLÁSICA: ¿CUÁNDO SOSPECHAR EN ATENCIÓN PRIMARIA?

Autor: Dra. María Paz Medel S., Residente Medicina Familiar PUC.

Editor: Dra. Pamela Rojas G., Docente Departamento Medicina Familiar PUC.

Resumen portada: La hiperplasia suprarrenal congénita clásica es una patología poco frecuente en niños. Es fundamental, sin embargo, que los médicos de APS conozcan las características clínicas de esta patología, de modo de sospecharla en caso de no haber sido pesquisada al momento de nacer, y derivar a tiempo para evitar complicaciones.

Palabras claves: Hiperplasia suprarrenal, crisis adrenal, diferenciación sexual, genitales ambiguos, Atención Primaria (APS).

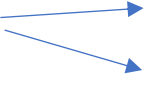
INTRODUCCIÓN:

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) es el resultado de diferentes defectos enzimáticos que impiden o dificultan la síntesis de cortisol.^{1,2}

Más del 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita se deben al déficit de 21-Hidroxilasa (21-OH).² Este déficit produce una alteración en la vía metabólica en la que participa la 21-OH, observándose un “bloqueo” en la síntesis de hormonas a nivel de la corteza suprarrenal. En este contexto, se produce una disminución de la síntesis de las hormonas por “debajo del bloqueo”, correspondiente a los glucocorticoides (cortisol) y mineralocorticoides (aldosterona). Los productos previos a dicho bloqueo, como la 17-hidroxiprogesterona (la cual se mide para hacer el diagnóstico)², y la vía metabólica no afectada (vía de los andrógenos) presentan un aumento en su producción.³ Por su parte, el hipotálamo y la hipófisis reaccionan a los bajos niveles de cortisol, elevando la secreción de Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y Hormona Adrenocorticotropa (ACTH), lo que induce, finalmente a la hiperplasia de la corteza suprarrenal.¹

FORMAS CLÍNICAS DEL DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA^{1,2,3}

Existen diferentes formas de presentación de la HSRC por déficit de 21-OH, las que se resumen a continuación.

- 1. Forma clásica 
 - Forma con pérdida de sal
 - Forma virilizante simple.
- 2. Forma no clásica o de presentación tardía

La **HSRC clásica** suele ser más severa², dado por un déficit enzimático completo, y se manifiesta en sus formas “perdedora de sal” y “virilizante simple” (alteración en la diferenciación sexual).

La **HSRC no clásica** se produce por un déficit enzimático parcial, y puede sospecharse frente a una pubertad precoz, hirsutismo, oligo/amenorrea y/o infertilidad.^{1,2,4}

La HSRC clásica se diagnostica por lo general en la infancia, mientras que la forma no clásica, se diagnostica en la adolescencia o adultez.³

I.- HSRC CLASICA, FORMA “PERDEDORA DE SAL”:

El 75% de los casos de HSRC clásica se presenta como perdedora de sal, cuadro que se caracteriza por disminución del cortisol, deficiencia de aldosterona con pérdida de sal y crisis metabólica con riesgo para la vida.⁴ La diferenciación entre virilizante simple y perdedora de sal puede no ser tan clara, existiendo formas con manifestaciones clínicas intermedias.³

Las niñas con cariotipo 46 XX presentan signos de hiperandrogenismo desde la vida intrauterina, por lo que al nacer, es posible sospechar una alteración de la diferenciación sexual, lo que se traduce en un diagnóstico temprano de la hiperplasia suprarrenal congénita. Por su parte, los niños con cariotipo 46 XY, por lo general presentan una apariencia fenotípica normal, lo que implica un retraso en el diagnóstico y que pueda sospecharse cuando presentan una crisis perdedora de sal.³

Un estudio retrospectivo Taiwanés ⁵ evaluó los registros clínicos de 80 niños entre los años 1977 y 2006, para determinar la edad del diagnóstico y la frecuencia de signos y síntomas asociados a HSRC.

La tabla 1 muestra la edad promedio al momento del diagnóstico según los resultados del estudio Taiwanés, clasificado como clínica perdedora de sal y virilizante simple.

Tabla 1: Edad de diagnóstico de niños con déficit de 21-OH. ⁵

Edad de detección	Perdedora de sal			Virilizante simple		
	Hombres	Mujeres	<i>p</i>	Hombres	Mujeres	<i>P</i>
	8 días (1 d- 5.8 a)	1 día (1 -10 d)	<0,01	4,5 años (3,4- 11,9 a)	1 día (1 d -14,4 a)	<0,01

Fuente: Elaboración propia a partir de: Clinical Characteristics of Taiwanese Children With Congenital Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency in the Pre-screening Era.⁵

Manifestaciones clínicas:

La forma perdedora de sal suele presentarse de forma insidiosa a partir del séptimo día de vida. Entre los signos y síntomas más importantes destacan: anorexia, falta de ganancia ponderal o pérdida de peso, decaimiento y vómitos, lo cual si no se evita o corrige, progresará con deshidratación hiponatrémica grave, con natriuresis, shock hipovolémico, acidosis metabólica, hipoglicemia e hiperkalemia, que pueden llevar incluso a la muerte del recién nacido o lactante. ^{2,3,5} Es fundamental que en los controles de salud y en las consultas de morbilidad, los profesionales de la salud estén alerta frente a manifestaciones clínicas que hagan sospechar una HSRC perdedora de sal. En estos casos la derivación al servicio de urgencia debe ser rápida y oportuna, con el fin de estabilizar al paciente, realizar estudios para evaluar el compromiso metabólico y confirmar la sospecha diagnóstica.

II.- HSRC, FORMA VIRILIZANTE SIMPLE: ALTERACIÓN EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Las formas virilizantes simples, por lo general, no se acompañan de pérdida de sal porque una producción mínima de mineralocorticoide lo evita, sin embargo, pueden existir estados intermedios.³ En varones se puede encontrar macrogenitosomía con testículos pequeños y en las niñas hipertrofia del clítoris. En ambos sexos puede observarse pubarquia, vello axilar, acné, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea.³

En csos de sospecha de HSRC clásica virilizante simple es fundamental realizar una buena evaluación clínica que incluya:

- **Antecedentes familiares relevantes:** Anomalías genitales o urológicas, consanguinidad, infertilidad y muertes neonatales sin causa aparente.⁸

- **Examen físico:** Evaluar el estado general del paciente, signos de deshidratación, control de presión arterial y signos que sugieran dismorfias.⁸

La exploración de los genitales externos incluye evaluar el tamaño del clítoris o del pene, forma de los labios mayores, grado de fusión del rafe medio, ubicación del meato urinario y del orificio vaginal, además de la palpación de las gónadas en las bolsas escrotales. Esta evaluación se puede correlacionar con los estadios de Prader ante la sospecha de alteración en la diferenciación sexual.⁶ El grado de alteración de la diferenciación sexual, antes denominado “de ambigüedad genital”, va desde la clitoromegalia leve (con o sin fusión labioescrotal) hasta la fusión labioescrotal grave, y un falo similar al masculino.⁸

Al respecto, es útil recordar algunas consideraciones:

- **Longitud y grosor del pene^{7,8}:**
 - o Longitud: se mide por su cara dorsal, desde el pubis (comprimiendo con la regla la grasa suprapúbica) al extremo distal del pene, excluyendo el prepucio. En el recién nacido a término, la longitud normal es $3,5 \pm 0,4$ cm
 - o Grosor: se medirá en el tercio medio del pene. En el recién nacido a término su diámetro esperable es $\geq 0,9$ cm.
- **Clítoris^{7,8}:** En recién nacidos pretérmino, el clítoris puede aparentar ser más prominente porque el tamaño del mismo está totalmente desarrollado a las 27 semanas de gestación y existe menos grasa en los labios mayores.⁷
 - o Longitud: varía dependiendo del grupo étnico, pero si es mayor de 0,9 cm tendremos que sospechar una posible ambigüedad genital o virilización
 - o Ancho: se mide presionando suavemente con el dedo pulgar e índice para eliminar el exceso de piel y tejido subcutáneo. En neonatos a término es esperable un ancho de 2 a 6 mm.
- **Gónadas:** se debe buscar la presencia de gónadas y posición en: el escroto, los labios mayores y el área inguinal.⁸ Evaluar con ecografía abdomino-pélvica ante sospecha diagnóstica.
- **Apertura uretral:** ante un orificio uretral en la base del pene se debe descartar una hipospadia o un seno urogenital virilizado.⁷
- **Ratio anogenital:** es la distancia entre el ano y la comisura posterior de los labios menores dividida entre la distancia entre el ano y la base del clítoris/falo. Una ratio $> 0,5$ sugiere virilización.⁷

RESUMEN

Los médicos de APS deben conocer las diversas formas de presentación clínica de la hiperplasia suprarrenal congénita, de modo de sospecharlas y derivarlas a tiempo.

Ante la sospecha clínica, y según la forma de presentación y gravedad que tengan, la derivación será al Servicio de Urgencia, para estabilización y estudio (perdedora de sa), o a Endocrinología pediátrica para estudio ambulatorio.

REFERENCIAS

1. Cheviakoff S. et al, Síndrome de hiperplasia adrenal congénita no clásica y embarazo, Rev. chil. obstet. ginecol. v.68 n.1 Santiago 2003.
2. El-Maouche D. et al, Congenital adrenal hiperplasia, Lancet 2017; 390: 2194-210.
3. Rodríguez A, et al, Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, Pediatr Integral 2015; XIX (7): 488-497
4. Merke D, et al, Diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children, Up to Date 2017.

5. Cheng-Ting Lee et al, Clinical Characteristics of Taiwanese Children With Congenital Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency in the Pre-screening Era, Formos Med Assoc | 2010 Vol 109 No 2.
6. Gebara E. et al, Congenital adrenal hyperplasia salt-wasting form in males during the neonatal period. Can we anticipate to metabolic emergency?, Arch. argent. pediatr. v.107 n.4 Buenos Aires 2009.
7. Pelayo B. et al, Genitales ambiguos, Rev Pediatr Aten Primaria vol.13 no.51 Madrid jul./sep.2011
8. Murphy C et al, Ambiguous Genitalia in the Newborn: An Overview and Teaching Tool, J Pediatr Adolesc Gynecol 24 (2011) 236e250