

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Dras Ana Varaldi, Daiana Arrestia
9-5-2012



❖ Grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas.

❖ Defecto localizado en la esteroidogénesis suprarrenal debido a la deficiencia en alguna de las 5 enzimas involucradas en la biosíntesis de cortisol a partir de colesterol.

❖ Se afecta la síntesis de **glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos.**

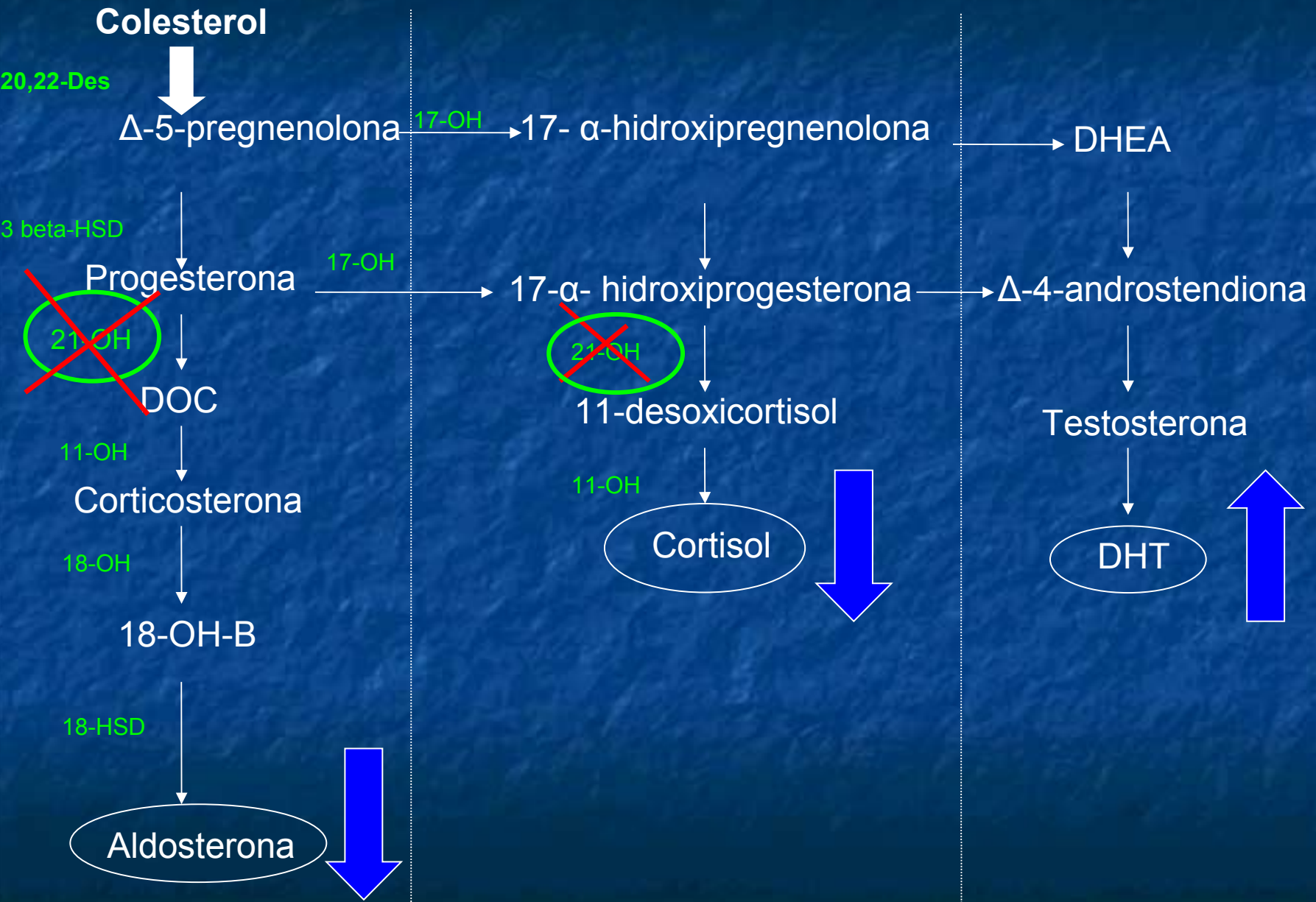
SE CARACTERIZA POR:

- ❖ Déficit de hormonas que requieren de la enzima para su síntesis.
- ❖ Aumento de los precursores por encima del bloqueo enzimático y pasaje de los mismos hacia otras rutas metabólicas no afectadas (andrógenos).
- ❖ Aumento compensador de la secreción de ACTH debido al déficit de cortisol e hiperplasia de la corteza adrenal.
- ❖ Signos y síntomas dependen de estas alteraciones.

MINERALOCORTICOIDES

GLUCOCORTICOIDES

ANDRÓGENOS



Las enzimas afectadas pueden

ser:

Déficit de 21-hidroxilasa **90 %**

Déficit de 11 β -hidroxilasa **5 %**

Déficit de 3 β -hidroxiesteroidehidrogenasa

Déficit de 17 β -hidroxilasa

Déficit de colesterol desmolasa(P450scc)

Déficit de 17,20 liasa

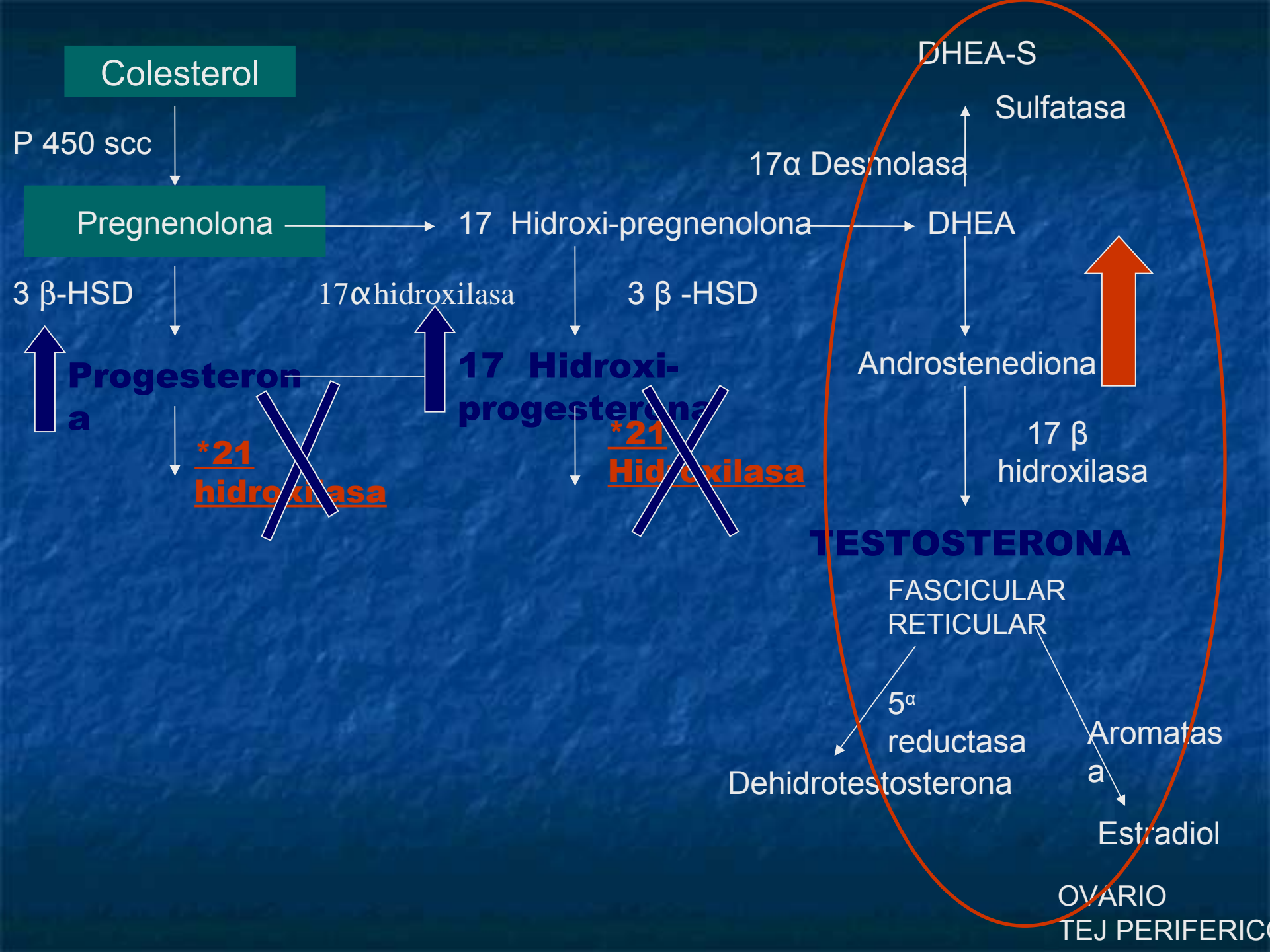
5 %

DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

Forma más frecuente (95%)

DÉFICIT 21-HIDROXILASA.

- ❖ Enzima 21 hidroxilasa convierte PG a DOC y 17 OHP a 11 desoxicortisol en la capa glomerular y fascicular respectivamente.
- ❖ Gen que codifica dicha enzima (CYP21A2) se sitúa en el brazo corto del cromosoma 6 junto al pseudogen (CYP21P).
- ❖ Se caracteriza por déficit de cortisol, con o sin déficit de aldosterona y exceso de andrógenos.



GENÉTICA

GENOTIPO:

- ❖ Gen que codifica para enzima 21 OH (CYP21A2) se localiza en el HLA, en el brazo corto del cromosoma 6.
- ❖ Este gen se encuentra duplicado en tándem, siendo éste en humanos no funcional (seudogenCYP21P).
- ❖ La duplicación en tándem favorece la posibilidad de apareamientos asimétricos y la consiguiente generación de mutaciones por delección y conversión génica.

GENOTIPO:

- ❖ El seudogén tiene una alta homología con el gen funcional y contiene una serie de mutaciones puntuales.
- ❖ Estas mutaciones al ser transferidas al gen lo hacen no funcional.

FENOTIPO.

- ❖ 98% de casos el fenotipo se correlaciona con el genotipo.
- ❖ En heterocigotos compuestos para 2 mutaciones diferentes, el fenotipo se relaciona con el **alelo menos mutado** y en consecuencia con la actividad residual de la 21 hidroxilasa.

genotipo  fenotipo

❖ Mutación severa/severa = HSC clásica

❖ Mutación leve / severa = HSC **NO**
CLÁSICA

leve / leve = HSC

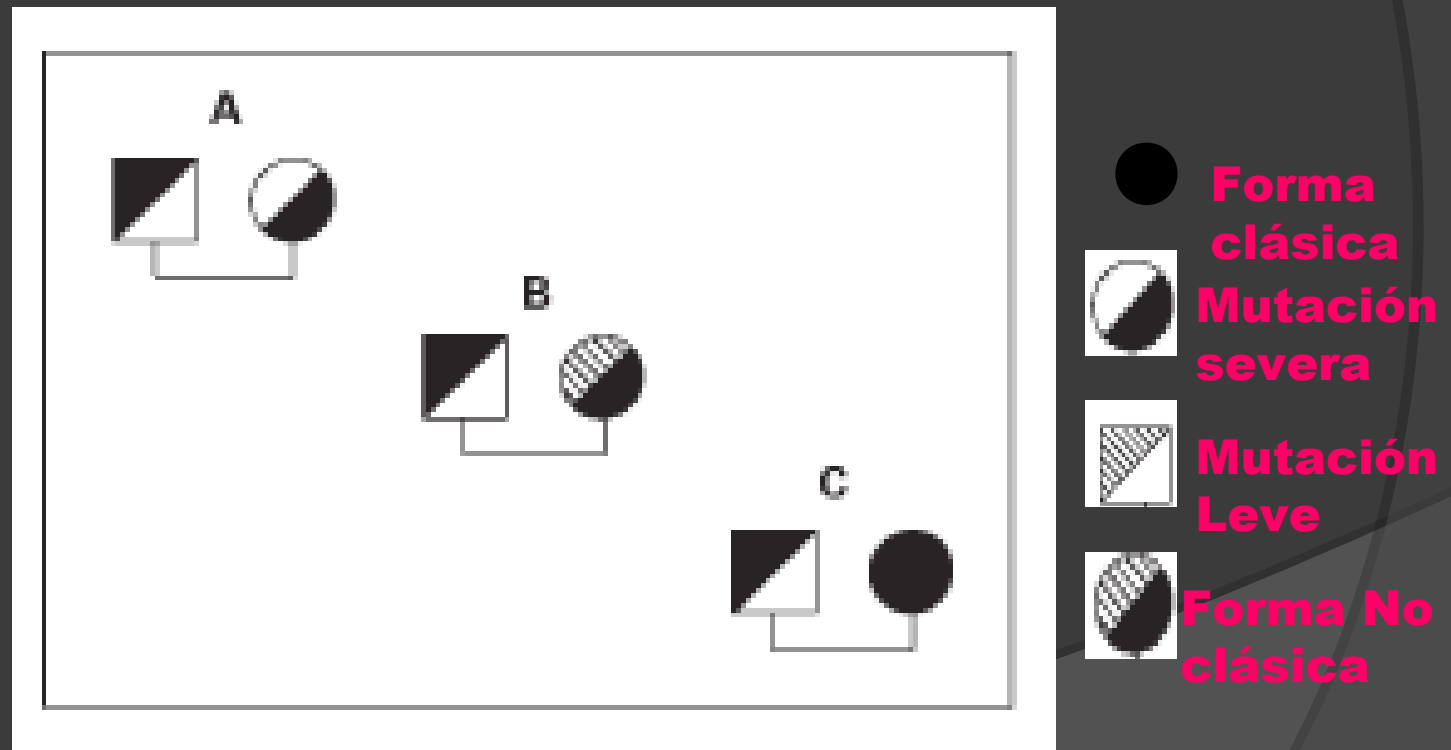
❖ Mutación severa / no mutado

❖ Mutación leve /no mutado

HETEROCIGOTOS

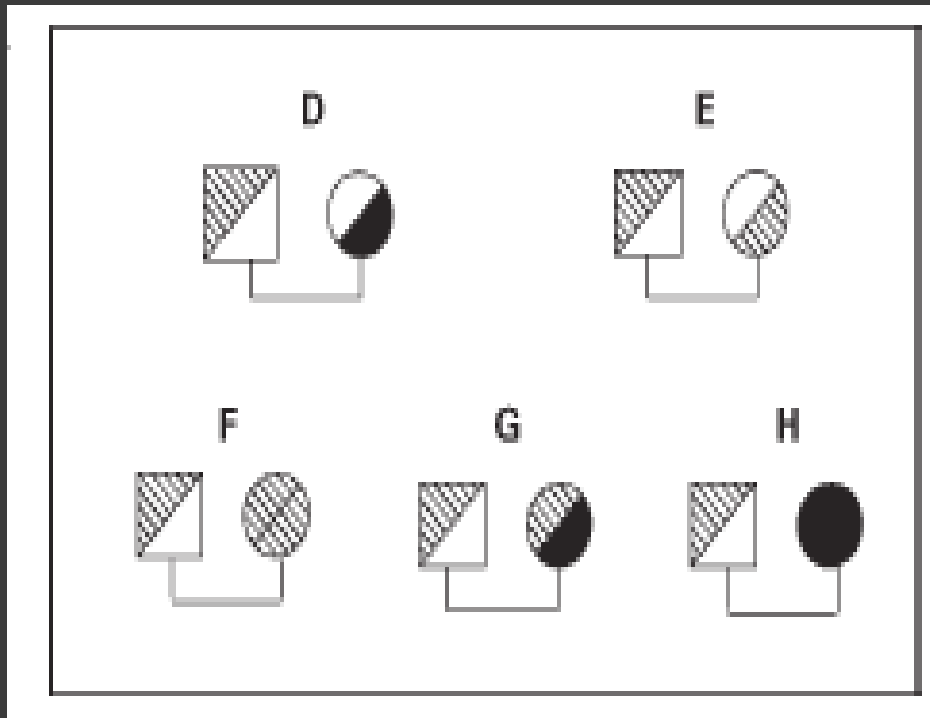
FENOTIPO.

Pedigrees de parejas que tendrán descendencia afectada de HSC clásica.



FENOTIPO.

Pedigrees de parejas que no tendrán descendencia afectada de HSC clásica.



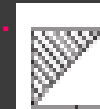
Forma Clásica.



Mutación Severa



Mutación Leve.



Forma No Clásica.



Déficit de 21-hidroxiilasa:

- ❖ Heterogeneidad clínica relacionada directamente con el grado de afectación de los alelos del gen P450 C21.

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

FORMA CLÁSICA: **Perdedora de sal (75%)**
Completa inactivación.

1/10000-15000

Virilizante simple (25%)

nacidos vivos.

Actividad residual del 2%.

FORMA NO CLÁSICA: **Actividad del 10 a 75% de lo normal.**

Incidencia 1/1000 de la población general.

CRÍPTICA: NO presenta síntomas, se diagnostica al estudiar a un familiar

FORMA CLÁSICA

- ❖ Forma grave de la enfermedad.
- ❖ Manifestaciones clínicas presentes desde el nacimiento
- ❖ Inicio intra-útero.
- ❖ 2 variantes:
 - ❖ **Perdedora de sal (75%)**
 - ❖ **Virilizante simple (25%)**

PERDEDORA DE SAL

- ❖ Signos virilizantes: **Grado de virilización no guarda relación con grado de severidad de la pérdida salina.**
- ❖ Insuficiencia SR aguda por déficit de Cortisol y Aldosterona que aparece en la **segunda semana de vida**
- ❖ deshidratación hiponatémica
- ❖ shock hipovolémico
- ❖ acidosis metabólica
- ❖ hiperpotasemia
- ❖ hipoglucemia en el 10% de los casos
- ❖ pérdida salina puede comenzar de forma súbita o insidiosa.

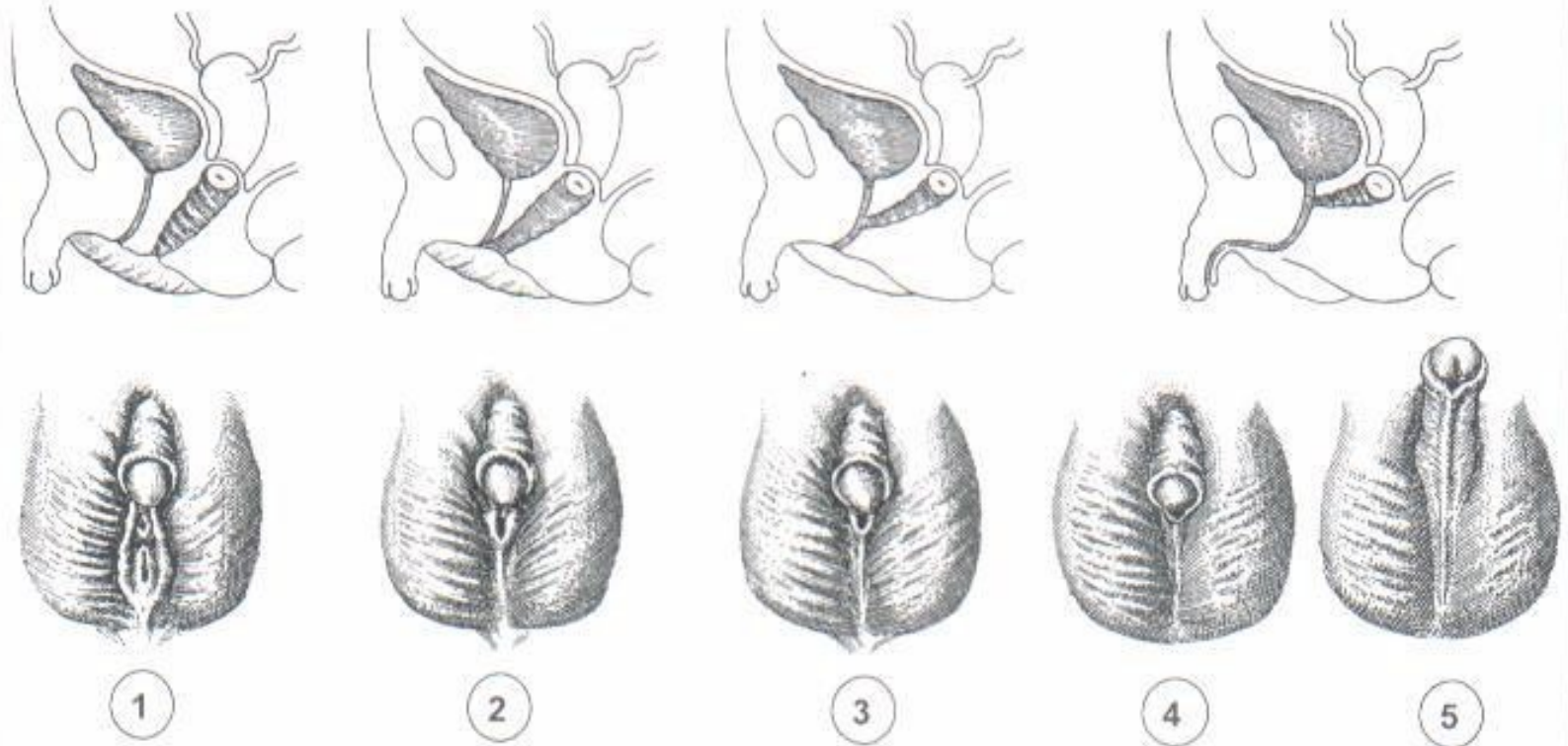
PERDEDORA DE SAL

- ❖ Afecta capa glomerular (disminuye aldosterona) y capa fascicular (disminuye cortisol)
- ❖ Varones: presentación entre **7-14 días de vida**
- ❖ Mujeres: diagnóstico más temprano dado por **genitales ambiguos**

VIRILIZANTE SIMPLE

- ❖ Virilización prenatal con alteraciones de la diferenciación sexual y genitales ambiguos en la mujer
 - ❖ Clasificación según Estadios de Prader.
- ❖ Causa más frecuente de genitales ambiguos en niñas.

ESTADIOS DE PRADER.



ESTADIOS DE PRADER.

- ❖ E1: Clitoromegalia.
- ❖ E2: Clitoromegalia y fusión labial posterior.
- ❖ E3: Mayor grado de clitoromegalia c/fusión labial casi completa y presencia de un seno urogenital.
- ❖ E4: Clítoris con apariencia fálica, orificio uretral ubicado en la base del mismo y fusión labial completa.
- ❖ E5: Fenotipo masculino sin gónadas en bolsa.

HSC CLÁSICA NIÑA CON GENITALES AMBIGUOS. ESTADIO 3 DE PRADER.



Pero...

Genitales Internos:

Utero

Trompas de Falopio

Ovarios

NORMALES.

VIRILIZANTE SIMPLE

- ❖ En la mujer:
 - ❖ Distintos grados de virilización
 - ❖ Amenorrea primaria
 - ❖ Ausencia de caracteres sexuales secundarios femeninos.
 - ❖ Genitales internos normales
- ❖ En el varón:
 - ❖ Macrogenitosomia
 - ❖ Puede verse pigmentación escrotal y cutánea.
 - ❖ Testes normales para la edad
- ❖ Ambos sexos:
 - ❖ Aumento de veloc. de crecimiento con fusión epifisaria precóz.
 - ❖ Pseudopubertad precóz: **isosexual en varones y heterosexual en mujeres**
 - ❖ Hirsutismo
 - ❖ Acné
 - ❖ **Edad ósea adelantada**
 - ❖ **Talla baja final**

FORMA NO CLÁSICA

- ❖ Forma más frecuente
- ❖ Comienzo tardío, durante la pubertad.
- ❖ **Nunca cursa con ambigüedad sexual ni pérdida de sal.**
- ❖ Se expresan con
 - ❖ Hirsutismo (60%)
 - ❖ Oligomenorrea (56%)
 - ❖ Acné (33%)
 - ❖ Infertilidad (13%)
 - ❖ Pubertad precóz (5-10%)
- ❖ Indistinguible clínicamente del SOP
- ❖ Hombres asintomáticos o pubertad precoz periférica.
- ❖ Mayor incidencia de tumores suprarrenales benignos
- ❖ Mayor incidencia de tumores testiculares de estirpe adrenal.

Déficit de 21-hidroxilasa

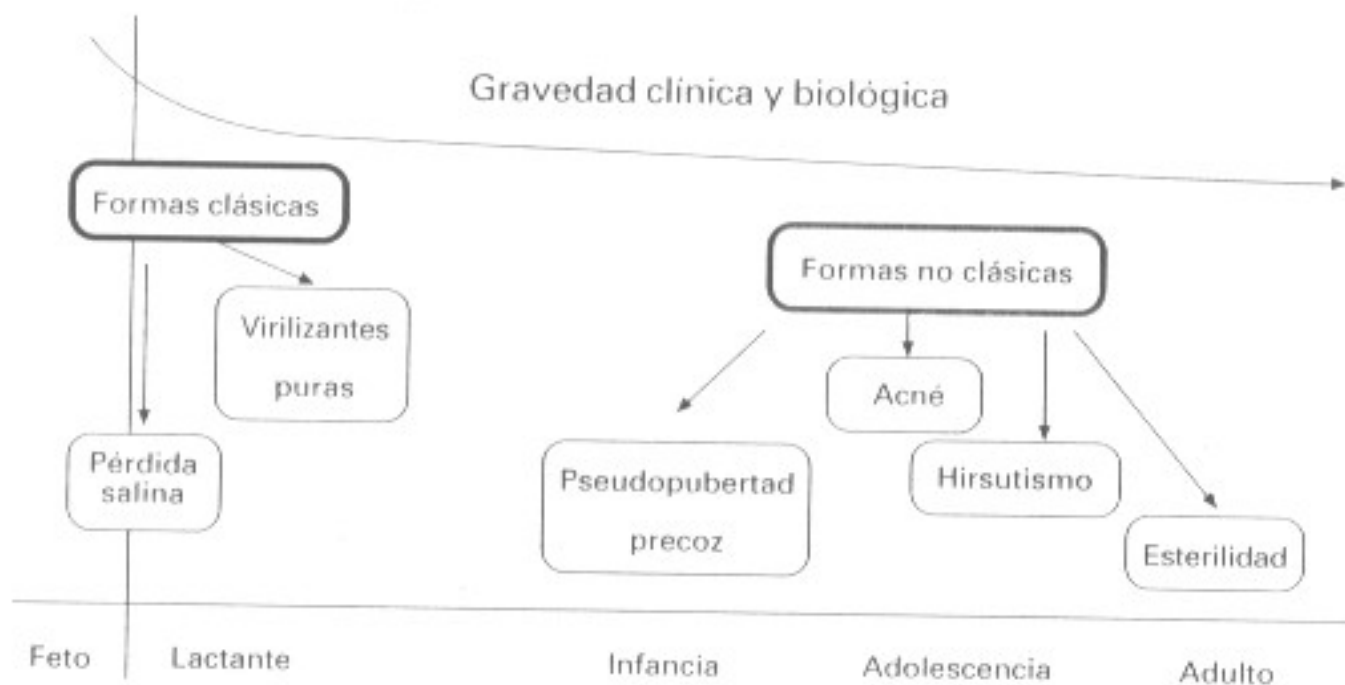
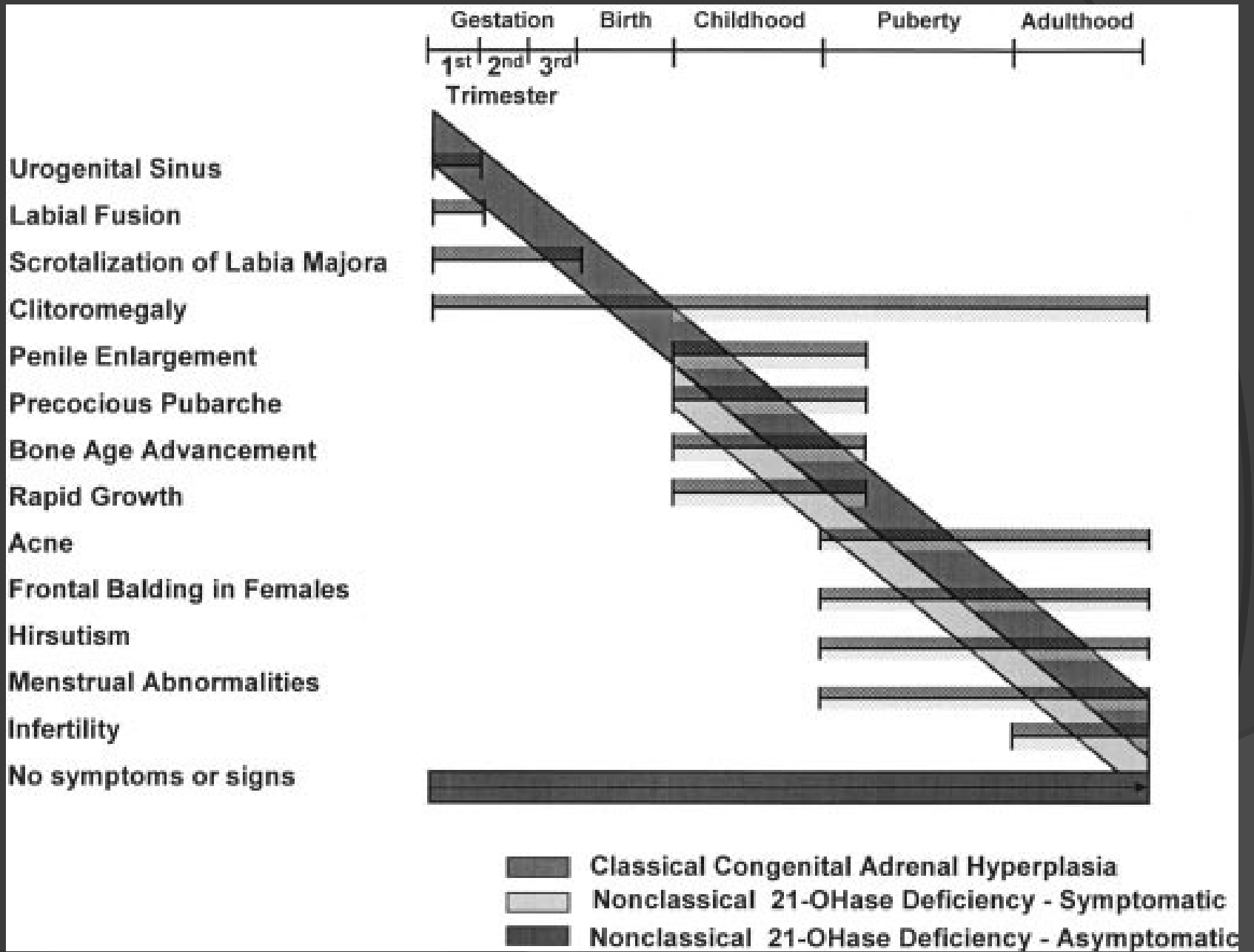


Figura 56.2. Espectro de las presentaciones clínicas del déficit de 21-hidroxilasa, que puede variar en el tiempo y en la gravedad: masculinización prenatal y fusión de los cojinetes genitales, virilización puberal o pospuberal. Algunos pacientes pueden ser asintomáticos y evolucionar (o no) hacia una forma sintomática denominada tardía.





FLORIPA 2012

SCREENING NEONATAL

- ❖ Diseñado para detectar HSC por déficit de 21 hidroxilasa.
- ❖ Mediante dosificación de 17 OH-PG talón a las 40 horas de nacido
- ❖ 17 OH Pg > 12 ng/ml en sangre de talón

Valores de corte de 170HP talón *

Moderadamente elevada:

≥ 40 ng/dl niños de término.

≥ 65 ng/dl niños de pre término.

Extremadamente elevada:

≥ 100 ng/dl niños de término.

≥ 200 ng/dl niños de pre término

** US Newborn Screening System Guidelines II: Follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation statement of the Council of Regional Networks for Genetic Service (CORN)-Journal of Pediatrics – Vol 137, Issue 4 (october 2000)*

Tener en cuenta:

❖ Falsos positivos:

- ❖ Deshidratación (hemoconcentración)
- ❖ Enfermedad grave
- ❖ Hiperbilirrubinemia (interferencias en la técnica)
- ❖ Pretérmino
- ❖ Bajo peso al nacer

❖ Falsos negativos:

- ❖ Tratamiento con corticoesteroides materno o neonatal.

Frente a 1 valor anormal en screening

❖ **Considerar el riesgo de HSC en base a :**

❖ Valor de 17OHP en sangre de talón.

❖ Condición clínica del niño: Conciencia, deshidratación, ambigüedad genital.

Riesgo

Bajo

Alto

Repetir muestra talón

Derivar a Endocrinólogo

Normal

Elevado

•17 OHP Sérica
•Ionograma

Niño sin HSC

Normal

Elevado

Métodos Confirmatorios,
si es necesario

Iniciar tratamiento

DIAGNÓSTICO:

Se basa en la demostración de valores elevados de los esteroides previos al bloqueo enzimático.

Dosificación de 17-OH-progesterona basal en pl: 8 AM.

- ❖ Generalmente diagnóstica en las formas clásicas, dado los valores elevados.
- ❖ Tercer día de fase folicular cuando corresponda.
- ❖ Excluyendo el período neonatal, valores basales < 2 ng/ml son normales.
- ❖ Valores basales > 10 ng/ml son diagnósticos (30 nmol/L).
- ❖ Las cifras no distinguen las formas clínicas.
- ❖ En el período neonatal los valores son más elevados.

PRUEBA DE ESTÍMULO CON ACTH

- ❖ **Gold standard** para diagnóstico
- ❖ Se pide cuando el valor de 17 OHP basal está entre 2 y 10 ng/ml.
- ❖ 0,25 mg de ACTH sintética i/m o i/v (Synacthen),
 - ❖ se confirma diag. al obtener dosificaciones de 17OH-P a los 60 minutos superiores a 2 DE de la población normal → **10 ng/ml**
- ❖ En la HSC no clásica el diagnóstico se confirma generalmente tras prueba de estimulación dado que el bloqueo es menos grave, con valores basales levemente elevados.

HSC PERDEDORA DE SAL

- ❖ Aldosterona → baja
- ❖ ARP → elevada
- ❖ Ionograma:
 - hiponatremia
 - hiperpotasemia
- ❖ Gasometría arterial: acidosis metabólica
- ❖ Glicemia → hipoglicemia

OTROS ESTUDIOS

- ❖ Los **demás esteroides suprarrenales** NO ayudan al diagnóstico
- ❖ **Testosterona y Androstenediona**
 - ❖ pueden estar aumentadas o normales
 - ❖ útiles para monitorizar el tratamiento
 - ❖ escaso valor en el neonato.
- ❖ **DHEA-S**
 - ❖ puede estar muy aumentada.
- ❖ **ACTH**
 - ❖ muy elevada en formas clásicas, algo elevada normal en las NC

❖ ARP

- ❖ muy alta en formas clásicas, normal en NC

❖ Ecografía Abdominal

- ❖ para ver genitales internos en las niñas.
- ❖ se puede ver la hiperplasia de las SSRR.

- ❖ **Cariotipo:** en niñas con genitales ambiguos (46 XX)

Interpretación de los resultados del screening inicial de 17- OHP en el RN

Resultado del screening	Causa probable	Manifestaciones clínicas	Evaluación especial/ cuidados requeridos
17-OHP extremadamente ↓ (varía con la EG y programa)	HSC clásica - Perdedora de sal	Severa	Evaluación diagnóstica urgente
	HSC clásica - Virilizante simple	Severa	
17-OHP moderadamente ↑ (varía con la EG y programa)	HSC clásica - Perdedora de sal	Severa	Observación y re-screening; 2 screens anormales, realizar evaluación diagnóstica
	HSC clásica - Virilizante simple	Severa	
	HSC – no clásica	Variable	
	Prematuridad	Ninguna	

Test diagnóstico para la HSC Clásica por deficiencia de 21-OH

Deficiencia de 21- HO – clásica	Test diagnóstico
<u>Principales</u> test y procedimientos	Ionograma (hipoNa, hiperK) Gasometría (Ac. met) y Glucemia (hipoG)
	Dosificar: 17-OHP en suero
	Examen físico: deshidratación, shock, letargia, irritabilidad.
	Examen genital: Visualizar vagina, introito, palpar escroto, testículos.
Deficiencia de 21- HO – clásica	Test diagnóstico
<u>Test y procedimientos</u> suplementarios	Dosificar: Cortisol, 11-deoxicortisol, testosterona y androstenediona
	renina, aldosterona, sodio y potasio
	Ecografía pélvica y/o genitograma
	Cariotipo, test del DNA del cromosoma Y
	Caracterización genética del defecto de CYP 21 (no para Dg., útil para consejo genético)
	Test de estímulo de ACTH si la 17-OHP está moderadamente elevada y no presenta elementos de HSC perdedora de sal o viilizante simple

TRATAMIENTO

Objetivos:

- ❖ **Frenar el hiperandrogenismo.**
- ❖ **Corregir el déficit de MC y evitar una deplección sódica**
- ❖ **Asegurar crecimiento normal**
- ❖ **Permitir que la pubertad, el desarrollo de la función gonadal y posteriormente la función reproductora se realicen normalmente.**
- ❖ **Corregir quirúrgicamente las malformaciones de genitales externos a 2-6 meses edad (reducción clítoris; vaginoplastia)**
- ❖ **Soporte psicológico y orientación sexual**

Formas clásicas

- ❖ Todos los niños afectados por una forma clásica con o sin pérdida salina, deben recibir tratamiento mixto con GC y MC
- ❖ Tratamiento de por vida!!!!
- ❖ GLUCOCORTICOIDES
 - ❖ Suficientes para normalizar secreción de andrógenos pero sin provocar Sd. Cushing
 - ❖ Riesgo: sobredosificación / infradosificación
 - ❖ En la infancia el GC de elección es la **Hidrocortisona.**
- ❖ MINERALOCORTICOIDES:
 - ❖ siempre en forma perdedora de sal
 - ❖ En HSC virilizante para disminuir dosis de GC (aldosterona normal)
 - ❖ HSC no clásica no necesita GC
 - ❖ Suficientes para mantener niveles de electrolitos y balance hídrico, pero sin excesiva retención de sal e hipertensión.
 - ❖ La necesidad de continuar con los MC se valorará en evolución

❖ Neonatos:

Hidroclortisona :20-25 mg/m²/día

❖ Infancia:

Hidroclortisona: 10-15 mg/m²/día (en 2-3 dosis).

La corta vida media de la Hidroclortisona minimiza la alteración en el crecimiento y otros efectos adversos de GC más potentes (Prednisona, Dexametasona).

❖ Fluorhidroclortisona: 0.05-0,2 mg/día

❖ el RN presenta insensibilidad renal a los MC, en ellos las dosis suelen ser mayores

❖ Durante lactancia exclusiva se agrega **NaCl** de 4 a 8 mEq/kg/día
(1-3g/día)

❖ luego solamente se sala las comidas.

Adolescentes y adultos:

- ❖ Fluorhidrocortisona 0,05 - 0,1 mg/día (si requiere)
- ❖ Hidrocortisona 10 mg/m²/día hasta completar crecimiento.
- ✓ Luego:
 - ❖ **Prednisona 5 - 7,5 mg/día en dos dosis o**
 - ❖ **Dexametasona 0,25 - 0,5 mg por la noche**

Insuficiencia suprarrenal aguda en el niño

- ❖ Cuadro grave con compromiso vital
- ❖ Internación en CTI.
- ❖ Corticoides i/v

Corregir:

- ❖ Deshidratación
- ❖ Hipotensión
- ❖ Hiponatremia, Hiperpotasemia
- ❖ Acidosis metabólica
- ❖ Hipoglicemia

Educación al paciente y familia

❖ Placa de identificación

- ❖ portador de Insuficiencia Suprarrenal
- ❖ en caso de accidente debe recibir Hidrocortisona i/V 50mg en los niños pequeños y 100mg en los mayores.

❖ Instruir acerca del aumento de la dosis frente a:

- ❖ situaciones de estrés
 - ❖ Infecciones con fiebre 24-
 - ❖ Vómitos
- doblar o triplicar dosis GC
48 hs
si no tolera V/O

hidrocortisona

- ❖ Accidente parenteral
- ❖ Previo a cirugía
- ❖ No es necesario aumentar dosis en infecciones

Formas no clásicas

- ❖ Tratamiento sintomático
- ❖ Tratamiento depende de la edad y clínica del paciente.
- ❖ No requieren MC
- ❖ No tratar sistemáticamente con GC

Se tratan:

- ❖ Hiperandrogenismo importante
- ❖ Infancia: posibles complicaciones sobre crecimiento y maduración ósea
- ❖ Adolescencia y edad adulta: Función gonadal.
- ❖ El hirsutismo responde mal a los corticoides, requiriendo antiandrógenos (ciproterona; espironolactona) asociados o no a estrógenos.

SEGUIMIENTO

- **Perioricidad de controles:**
 - ❖ Cada 3 meses en los niños pequeños y bianual después de los 3-4 años
 - ❖ 2 semanas después de modificaciones terapéuticas.
- **Objetivos:**
 - ❖ Evitar el sobretratamiento (S de Cushing Iatrogénico)
 - ❖ Evitar el infratratamiento: sin supresión androgénica suprarrenal.
- **Parámetros clínicos:**
 - ❖ Peso, talla, velocidad de crecimiento, edad ósea (anual).
 - ❖ PA.
- **Parámetros bioquímicos:**
 - ❖ 17 - OHP: en límites aceptables, no normales porque implica sobre.tto
 - ❖ Ionograma
 - ❖ Testosterona T y L } normales para la edad
 - ❖ Androstenediona
 - ❖ ARP si recibe HC
 - ❖ DHEA-DHEAS: no se utiliza para monitorización

SEGUIMIENTO

❖ Tto Mineralocorticoideo

- hipotensión ortostática
- infradosificación

- hiperpotasemia

- HTA

- edema

- Taquicardia

sobredosificación

- PC: dosificación ARP, aldosterona, potasio

DIAGNOSTICO PRENATAL

- ❖ **Objetivo:** evitar la virilización de los fetos femeninos afectados
- ❖ **Indicado solo para parejas con riesgo de tener un hijo con la forma clásica.**
(en toda familia con padres o algún hijo afecto.)
- ❖ Si tienen un hijo con HSC se buscan mutaciones CYP21B en ambos progenitores, y después diagnóstico prenatal.
- ❖ Si un padre tiene una forma clásica o tiene una mutación grave de una forma no clásica, se estudia al otro progenitor.

TRATAMIENTO PRENATAL

- ❖ **Dexametasona 20 μ g/kg/día (cruza la placenta) antes de la 6ª semana de embarazo dividido en 2-3 dosis.**
- ❖ Biopsia de vellosidades coriales a la 10ª semana: Cariotipo y genético (amplificación gen CYP21 por PCR)
- ❖ O amniocentesis entre 15-18 semanas
- ❖ Si el feto es masculino se suspende el tratamiento.
- ❖ Si es femenino se continuará sólo si está afectada.
- ❖ No está indicado el tratamiento en las formas no clásicas.

- ❖ Tratamiento prenatal es controvertido: riesgo de tener feto femenino afectado es $1/8$ cuando ambos padres son portadores conocidos de mutación severa.



- ❖ Por tanto 7 de c/8 fetos recibirían dexametasona innecesariamente.

Embarazo (semanas de amenorrea: SA)

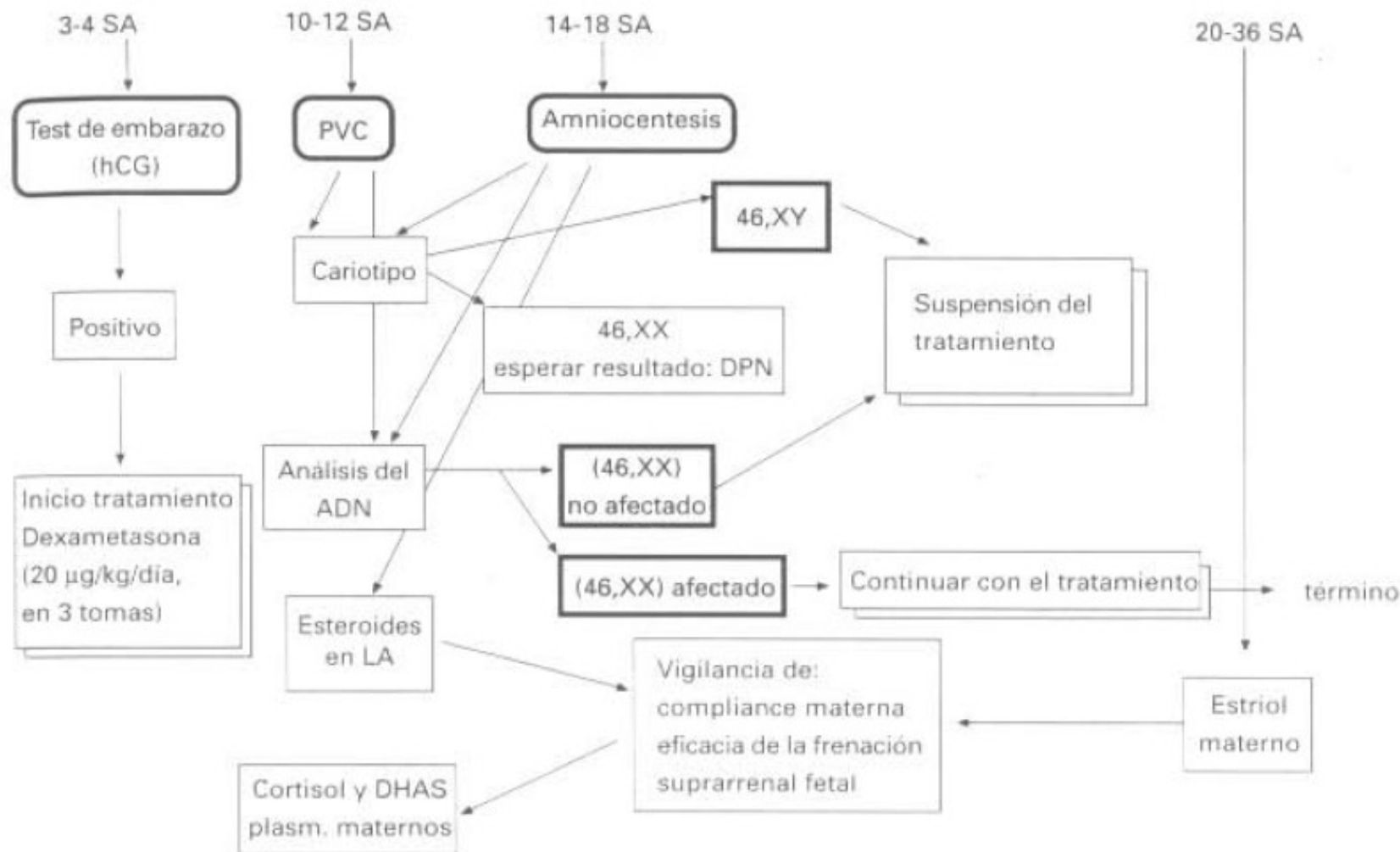


Figura 56.7. Estrategia diagnóstica y tratamiento prenatal en una madre con riesgo de tener un hijo afectado por la forma clásica del déficit de 21-hidroxilasa. hCG, gonadotropina coriónica humana; PVC, punción de las vellosidades coriónicas; DPN, diagnóstico prenatal; LA, líquido amniótico; plasm., plasmáticos.

FERTILIDAD.

- ❖ Se ha reportado en ptes con forma clásica/no clásica de HSC disminución en tasas de fertilidad principalmente en mujeres.
- ❖ Causas: sobreproducción adrenal de andrógenos y progestágenos (17 OHP, PG), PCOS, factores neuroendócrinos, cirugía genital y factores psicológicos.
- ❖ Tasas de embarazo del 50% se han reportado en ptes con HSC no clásica no tratadas comparadas con 93-100% luego del tto.
- ❖ Embarazo exitoso es posible en ptes con HSC clásica.
- ❖ Hombres con forma clásica/no clásica con tejido ectópico adrenal localizado en testículos pueden ser causa de oligozoospermia y falla de la célula de Leydig. Puede revertirse con altas dosis de GC.



FLORIPA 2012

FORMAS MENOS FRECUENTES DE HSC

DÉFICIT 11 B

HIDROXILASA:P450 c11

- ❖ 2da forma más frecuente (3-5 %)
- ❖ Deficiente conversión de 11 desoxicortisol en cortisol y 11 desoxicorticosterona en corticosterona
- ❖ Existe déficit de cortisol

- ❖ **Forma clásica:**
 - ✓ virilización genitales externos
 - ✓ no perdida salina
 - ✓ si HTA (11 desoxicorticosterona y metabolitos con actividad MC)

- ❖ **Forma no clásica :**
 - ✓ rara.
 - ✓ igual sintomatología a deficit 21 OH

- ❖ **Diagnóstico hormonal:**
 - ✓ 11 desoxicortisol y 11 desoxicorticosterona] elevadas
 - ✓ 17 OH-P algo elevada

MINERALOCORTICOIDES

GLUCOCORTICOIDES

ANDRÓGENOS



DÉFICIT 3B

HIDROXISTEROIDE

DESHIDROGENASA

- ❖ Poco frecuente
- ❖ Afecta síntesis de corticoides, MC y andrógenos a nivel SR y gonadal
- ❖ **Forma clásica:** muy severa:
 - ✓ ISR y pérdida salina
- ❖ Niños:
 - ✓ micropene
 - ✓ hipospadias (insuficiente síntesis de testosterona en testículo fetal)
- ❖ Mujeres: moderada virilización intraútero (acúmulo DHEA)
- ❖ Variabilidad clínica: desde ambigüedad sexual a pérdida salina
- ❖ Diagnóstico hormonal:
 - ✓ 17 OH pregnenolona y DHEA elevados

MINERALOCORTICOIDES

GLUCOCORTICOIDES

ANDRÓGENOS



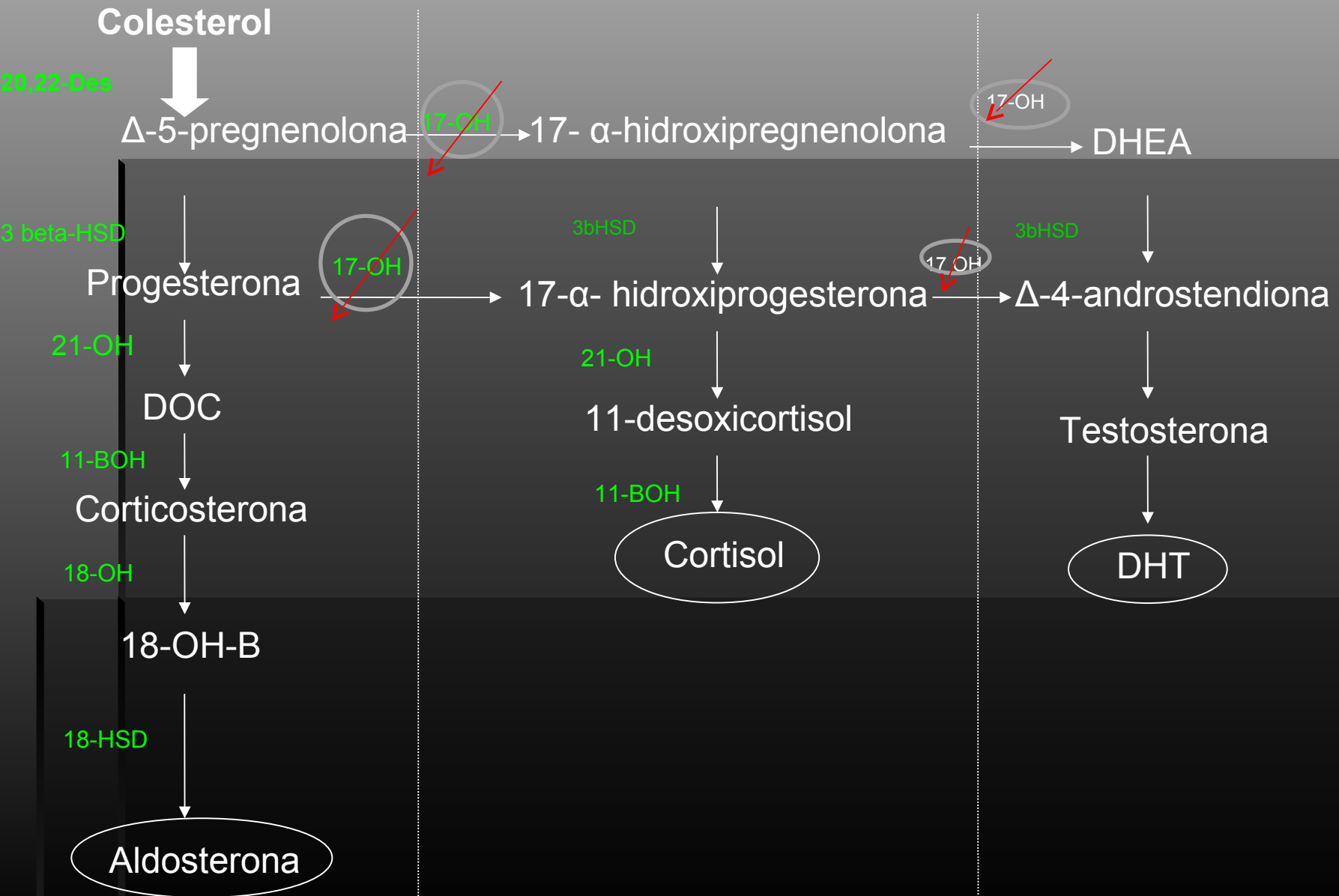
DÉFICIT 17 ALFA HIDROXILASA: P 450 c17

- ❖ Muy poco frecuente
- ❖ Causa de HTA (acumulación de 11 corticosterona)
- ❖ XY: desde ambigüedad genital en grados variables a ausencia de virilización con fenotipo femenino
- ❖ XX:
 - ✓ HTA
 - ✓ ausencia de pubertad
- ❖ Diagnóstico hormonal:
 - ✓ aumento de pregnenolona, progesterona, 11 desoxicorticosterona y corticosterona
 - ✓ niveles descendidos de cortisol y testosterona

MINERALOCORTICOIDES

GLUCOCORTICOIDES

ANDRÓGENOS



HSC LIPOIDEA: DÉFICIT PROTEÍNA STAR

- ❖ Forma más rara y severa de HSC
- ❖ Defecto en proteína STAR (transporte de colesterol al interior de mitocondria)
- ❖ Déficit severo de todos los esteroides SR y gonadales
- ❖ Todos los RN afectados presentan genitales externos femeninos independientemente del cariotipo
- ❖ Período neonatal inmediato
- ✓ cuadro grave de pérdida salina e ISR de evolución fatal
- ❖ ACTH y ARP muy elevados y resto de esteroides SR disminuídos

MINERALOCORTICOIDES

GLUCOCORTICOIDES

ANDRÓGENOS



Gracias!!!!!!!

