

## PUBERTAD PRECOZ SECUNDARIA A HIPERPLASIA SUPRARENAL CONGENITA

Dr. Carlos Hernández Ávila<sup>1</sup> / Dr. Marcelo Cobos Cobos<sup>1</sup> / Dr. Antonio de Arriba Muñoz<sup>2</sup> / Dr. Jesús Martín Calama<sup>2</sup>

1. Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Obispo Polanco. Teruel

2. Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

### INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), engloba un grupo de trastornos enzimáticos de la glándula suprarrenal que conlleva a una alteración en la síntesis de cortisol y aldosterona, con acúmulo de precursores androgénicos, siendo el primero un hecho común a todo este conjunto de enfermedades hereditarias de carácter autosómico recesivo, que supone un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal por déficit enzimático, que en función del mismo puede presentarse en cinco formas clínicas, que varían de severa a moderada, dependientes de su alteración genética, presentando en la forma severa o clásica un déficit completo cuyas manifestaciones clínicas se inician en la época fetal, a diferencia de la forma moderada o no clásica cuyo déficit es parcial y sus manifestaciones clínicas se pueden presentar en la infancia y/o adolescencia.

El déficit enzimático más frecuente es el de 21 hidroxilasa (90-95%), cuya incidencia en la forma clásica es de 1:10000 a 1:15000 RN, y en la no clásica o tardía 1: 1000 RN. La frecuencia de portadores en la forma clásica es de 1:50 y para la no clásica o tardía es de 1: 15, siendo esta última una de las enfermedades leves autosómica de mayor frecuencia en el humano<sup>1-4</sup>.

### CASO CLÍNICO

Niña de 6 años de edad, que fue remitida por su Pediatra de Atención Primaria tras objetivar en la revisión la aparición de pubarquia aislada, sin desarrollo mamario ni presencia de vello axilar. Antecedentes familiares: talla del padre 170 cm; talla de la madre 160 cm. Talla genética: 158.5 cm. Antecedentes personales: gestación sin complicaciones y parto a las 39 semanas, 3080 g y longitud 48,5 cm. Apgar 9-10. Screening neonatal sin alteraciones. Desarrollo psicomotor correcto.

Al llegar a la consulta, con 6 años<sup>8/12</sup> presenta una talla de 125.8 cm (p75) y un peso 23.8kg

(p50), con IMC: 15.23. Se observa un clítoris discretamente agrandado, acné no desarrollo mamario y presencia de vello en labios mayores. Presenta una velocidad de crecimiento aumentada en los últimos 9-12 meses. La edad ósea es de 10 años. Se realiza estudio analítico hormonal destacando la presencia de una 17 hidroxiprogesterona de 9.86 ng/mL, androstendiona 2.31 ng/mL, S-DHEA 1.64 ug/mL, ACTH 5 pg/mL y Cortisol basal 14.32 ug/dl Cortisol a los 60 minutos 22.64 ug/dl, ante la sospecha de hiperplasia suprarrenal no clásica se inicia tratamiento con hidroaltesona a las dosis habituales y se realiza estudio genético con la presencia de déficit de 21 hidroxilasa debido a las mutaciones: El resultado del estudio genético presenta mutaciones puntuales: p.Gln319Stop (antes Gln318Stop) y p.Val282Leu (antes Val281Leu), ambas en heterocigosis.

La mutación puntual pGln319Stop es de tipo severo y ha de tenerse consideración para el consejo genético. Se ha realizado en la paciente un estudio complementario que confirma que se trata de un alelo clásico severo que no presenta duplicación del gen funcional.

A los 7 años<sup>4/12</sup> se objetiva inicio de botón mamario en la exploración física, sospechando una pubertad precoz que es confirmada analíticamente, por lo que se decide asociar tratamiento con análogos de LHRH. Posteriormente presenta una buena evolución, consiguiendo frenar el adelanto en la edad ósea en relación con su edad cronológica, se normalizaron las cifras de 17 OHP y desapareció el botón mamario.

### DISCUSION

La HSC engloba 5 déficit enzimáticos que alteran la síntesis de cortisol y aldosterona junto con un acúmulo de andrógenos produciendo un gran espectro clínico, por tanto 5 formas de manifestación clínica (Fig. 1).

- 11-β-hidroxilasa.

- 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.
- 17-alfa-hidroxilasa/17-20 liasa.
- STAR (steroidogenic acute regulatory protein)<sup>3</sup>.

Las enzimas que intervienen en los primeros pasos de esta síntesis hormonal, son comunes en la esteroideogénesis gonadal y adrenal, expresándose en sus respectivas glándulas, mientras que las enzimas de la fase final se expresan únicamente en la glándula adrenal<sup>2</sup>. Es por este hecho, que como observamos en nuestro caso, la hiperestimulación hormonal producida por el déficit enzimático de 21 puede activar el eje de las hormonas sexuales, provocando un inicio del gonadostato y de la pubertad a una edad temprana.

El déficit mas frecuente de HSC es la de la enzima 21-a-hidroxilasa en 95% de casos. Presenta 3 características fundamentales:

Insuficiencia suprarrenal o adrenal, pérdida

de sal, e hiperandrogenismo que derivan directa e indirectamente de la incapacidad de transformar 17 OH progesterona en 11 desoxicortisol en la zona fasciculada, lconduciendo a un déficit en la secreción de cortisol y por otro lado de progesterona en desoxicorticoesterona en la zona glomerular, lo que conlleva a un déficit en la secreción de aldosterona<sup>2</sup>.

El déficit de cortisol estimula la adreno-corticotropa a nivel hipofisiario que a su vez es estimulado por la hormona liberadora de corticotropa del hipotálamo, para estimular a la glándula suprarrenal, creándose un círculo vicioso que conlleva a la acumulación de 17 OH progesterona, andostendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos. (Precusores androgénicos) (Fig. 1).

La deficiencia de esta enzima presenta diversas formas clínicas en función de la severidad de las mutaciones; las severas son denominadas forma clásica y actualmente son diagnosticadas

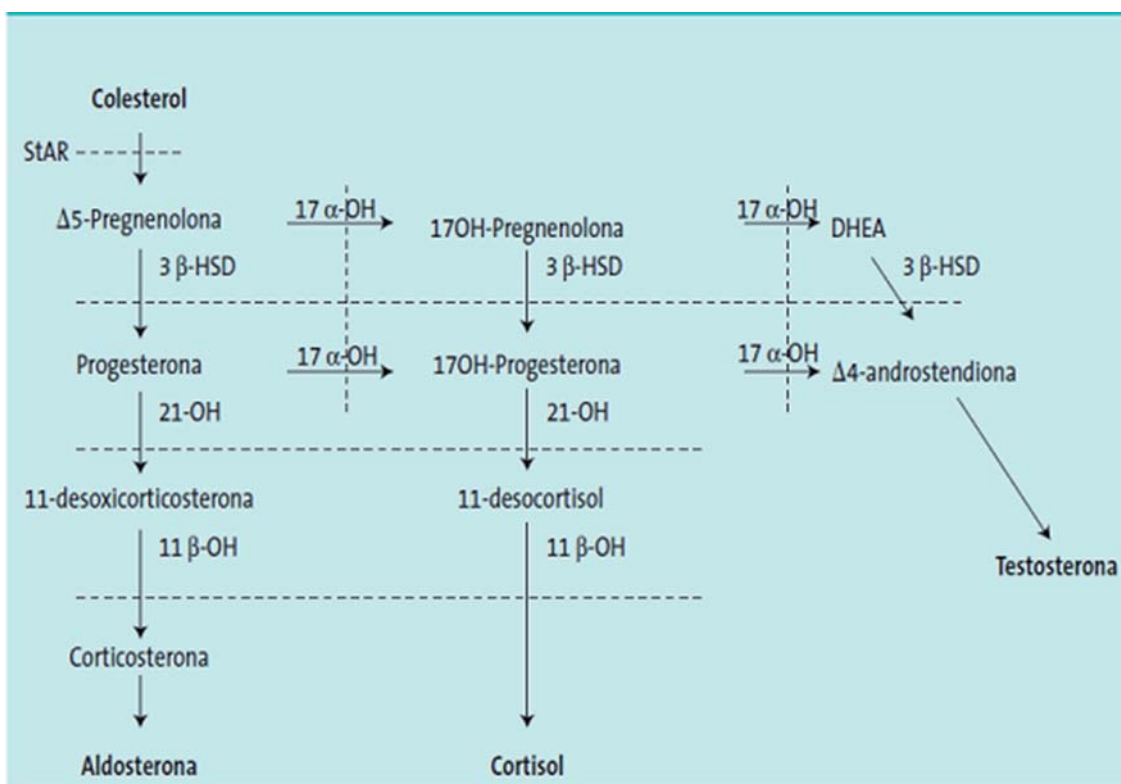


Fig. 1. Esteroidogénesis suprarrenal.

3β-HSD: 3 β Hidroxiesteroide deshidrogenasa

21-OH: 21 Hidroxilasa

11 β -OH: 11 β Hidroxilasa

17α-OH: 17α hidroxilasa

mediante el screening neonatal en algunas Comunidades Autónomas, como en el caso de la Comunidad de Aragón; las formas leves-moderadas (no clásicas o tardías) pueden pasar desapercibidas durante la infancia, pudiendo ponerse de manifiesto en la prepubertad, mediante la aparición de una adrenarquia prematura, por el hiperandrogenismo que se produce. Los síntomas más frecuentes son pubarquia prematura, piel grasa, acné, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea con afectación variable de la talla adulta y en las niñas una moderada hipertrofia del clítoris<sup>1,3,4</sup>.

El diagnóstico hormonal del déficit del 21-hidroxilasa se basa en la demostración de niveles elevados de la 17 OHP. En las formas con pérdida de sal, la renina plasmática está elevada y la relación aldosterona/renina está siempre descendida. En las formas no clásicas el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable siendo aconsejable la realización de un test de ACTH en el que se demuestre la elevación de los niveles pico de 17-OHP por encima de 10-20 ng/ml.<sup>3,4</sup>

El gen responsable del déficit de 21-hidroxilasa se denomina CYP21A2, se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA. El estudio familiar permite realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas y realizar un estudio genético a la familia<sup>4</sup>.

La correlación genotipo/fenotipo en el déficit de 21-hidroxilasa es muy intensa, ya que la severidad de los signos clínicos deriva directamente del grado de déficit enzimático, el cuál a su vez está determinado por el tipo de afectación molecular del gen CYP21A2<sup>3</sup>.

En nuestro caso, se detectó clínicamente una pubarquia prematura, acné, aceleración del crecimiento y de la edad ósea e hipertrofia moderada del clítoris, confirmándose analíticamente cifras elevadas de 17 OHP, confirmando su diagnóstico de HSC forma no clásica mediante el estudio genético.

El tratamiento de elección en los casos en que se precise es la hidrocortisona, por ser más fisiológico, presentar una corta vida biológica, y minimizar los efectos secundarios. La dosis diaria

total de hidrocortisona es de 15ug/m<sup>2</sup>/día. El buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento correcto, un desarrollo puberal normal y una ausencia de complicaciones a largo plazo.

Se define como pubertad precoz la aparición de caracteres secundarios, a una edad no fisiológica, y a una edad cronológica inferior a -2,5 DS de la media para la población de referencia, antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños<sup>5-8</sup>.

Estos cambios físicos de la pubertad en forma temprana, y su impacto psicológico en el niño y la familia, producto de la aceleración del crecimiento y maduración ósea, con fusión temprana de las epífisis y en ocasiones, una talla adulta baja<sup>9</sup> obliga a diagnosticar de forma temprana para realizar una correcta valoración.

Cuando el inicio de la pubertad se presenta a una edad límite, entre los 8-9 años en las niñas y 9-10 en los niños se habla de pubertad adelantada<sup>5</sup>. Aunque estrictamente este cuadro no pueda considerarse patológico, puede tener repercusiones negativas en la talla final y en las consideraciones sociales, y su manejo terapéutico es semejante a la pubertad precoz verdadera<sup>5,10</sup>.

Es necesario conocer si el inicio de la pubertad es debido a la activación o no del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, lo que determina si se trata de Pubertad Precoz Central o Verdadera o si estamos frente a una Pubertad Precoz Periférica o Pseudopubertad Precoz respectivamente, para su manejo y tratamiento adecuado<sup>5,7,9,10</sup>. Se requiere realizar un diagnóstico etiológico adecuado y en ocasiones, como ocurre en nuestro caso, una hiperproducción androgénica establecida en el tiempo, puede ser la causante de la puesta en marcha del gonadostato.

La hiperplasia suprarrenal congénita es una entidad rara, aunque es necesario adquirir unos conocimientos mínimos para poder identificarla en la consulta. Además, cuando tenemos diagnosticado a un paciente, no debemos olvidar que puede presentar otras alteraciones, por lo que no debemos "bajar la guardia" y se debe ser minucioso en la exploración, como ha ocurrido con el caso clínico que se presenta.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Labarta Aizpún JI, De Arriba Muñoz A, Fernández Longáz A. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:117-28.
2. Miras M., Lagucik A., Zamarbide A.. Hiperplasia adrenal congénita, Monografía. [http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/biblioteca/revisiones\\_monografias/main\\_biblioteca\\_revisiones.htm](http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/biblioteca/revisiones_monografias/main_biblioteca_revisiones.htm)
3. Labarta J.I. , Bello E., Fernandez A., Mayayo E. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:359-73. - vol.51 núm 06.
4. Soriano Guillén L., Velázquez de Cuéllar Paracchi M. Hiperplasia suprarrenal congénita, Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. *Pediatr Integral* 2007;XI(7):601-610.
5. Pérez López A.M., Prieto Salcedo M.L. Protocolos de Endocrinología. Trastornos de la Pubertad. Centro de Salud de Sabugo. Avilés. Asturias. Centro de Salud de Llanes-Ribadedeva. Llanes. Asturias. *BOL PEDIATR* 2006; 46: 265-272.
6. Hayes Dorado J.P., *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría, Rev. bol. ped.* v.49 n.2 La Paz 2010.
7. Cañete Estrada R. Pubertad precoz: clasificación, clínica y diagnóstico. Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/\\_USER\\_/PNC\\_pubertad\\_precoz\\_clasificacion.pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/PNC_pubertad_precoz_clasificacion.pdf)
8. Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y adelantada en niñas. AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p.45-54.
9. Castro Feijóo L. Pombo M. Pubertad precoz. *An Pediatr Contin.* 2006;4(2):79-87.
10. Vargas F., Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:193-204.