

Enfoque ginecológico de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica.

Reporte de un caso clínico

Carolina Godoy¹, Carolina Barreiro², Gabriel Carrieri³, Vanessa Guzzo⁴

Resumen

Introducción. La hiperplasia suprarrenal congénita constituye un grupo de desórdenes genéticos caracterizados por defectos en la síntesis del cortisol. La forma más frecuente es la causada por mutaciones en el gen CYP21A2, que codifica para la enzima 21-hidroxilasa adrenal.

Caso clínico. Se analiza una paciente adulta portadora de la forma clásica perdedora de sal que se presenta con alteración en su vida sexual debido a genitoplastia feminizante en la niñez.

Discusión. Las mutaciones que impiden total-

mente la actividad enzimática se asocian a la forma grave con pérdida salina. Este tipo de alteración se expresa en el período neonatal con insuficiencia suprarrenal y síntomas por exceso de andrógenos suprarrenales como virilización y ambigüedad de genitales externos, los cuales fueron observados en la paciente. El tratamiento en estos casos tiene una vertiente médica y otra quirúrgica. El tratamiento médico implica un difícil balance entre el hiperandrogenismo y el hipercortisolismo resultante de dosis excesivas de glucocorticoides. En el tratamiento quirúrgico es crítico determinar el sexo en etapas precoces de la vida. En mujeres 46XX y genitales externos virilizados, se recomienda asignar el sexo femenino cuando el diagnóstico se realiza en el período neonatal y primeros meses de la vida, como ocurrió en este caso. En niñas severamente virilizadas se recomienda discutir sobre tratamiento quirúrgico precoz antes del año de vida.

1 Ex. Residente Clínica Ginecotológica A, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

2 Endocrinóloga titular, Hospital Escuela del Litoral.

3 Ex. Residente Clínica Ginecotológica A, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

4 Asistente de Clínica Ginecotológica A, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Escuela del Litoral, Paysandú, Uruguay.

Correspondencia: Carolina Godoy.
carolinaloufomagalli@gmail.com.

Recibido: 7/2/2021. Aceptado: 10/3/2021

Conclusión. El uso de la dilatación vaginal permitió a la paciente el retorno a la función sexual sin necesidad de un segundo acto quirúrgico, siendo fundamental el manejo multidisciplinario.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita, genitales ambiguos, deficiencia 21-hidroxilasa, sexualidad, tratamiento quirúrgico.

Conclusion: The use of vaginal dilation allowed the patient to restore her sexual function without the need of a second surgical act, multidisciplinary management is essential.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, ambiguous genitalia, 21-hydroxylase deficiency, sexuality, surgical treatment.

Abstract

Introduction: Congenital adrenal hyperplasia constitutes a group of genetic disorders characterized by defects in cortisol synthesis. The most frequent form is caused by mutations in the CYP21A2 gene, which codes for the enzyme 21-adrenal hydroxylase.

Clinical case: We analyzed an adult patient with the classic salt-wasting form, who presents with alteration in her sexual life due to feminizing genitoplasty in childhood.

Discussion: Mutations that totally impede enzyme activity are associated with the severe form with salt waste, as in this case. This type of alteration is expressed in the neonatal period with symptoms due to adrenal insufficiency and excess of adrenal androgens such as virilization and ambiguity of external genitalia, which were observed in the patient. The treatment in these cases has a medical and a surgical side. Medical treatment involves a difficult balance between hyperandrogenism and hypercortisolism resulting from excessive doses of glucocorticoids. In surgical treatment it is critical to determine sex in early stages of life. In 46 XX women and virilized external genitalia, it is recommended to assign the female sex when the diagnosis is made in the neonatal period and first months of life, as occurred in this case. In severely virilized girls, it is recommended to discuss early surgical treatment before one year of life.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de desórdenes autosómicos recesivos caracterizados por defectos en la síntesis del cortisol. La forma más frecuente de HSC es la causada por mutaciones en el gen CYP21A2, que codifica para la enzima 21-hidroxilasa adrenal (HSC-21OH). Esta mutación es responsable del 95% de los casos de HSC. La incidencia mundial de esta patología es de entre 1:14000 a 1:18000 nacimientos.¹

Existen tres formas clínicas de HSC-21OH: clásica-perdedora de sal, virilizante simple y no clásica. Éstas generan diferentes grados de hiperandrogenismo, con o sin insuficiencia suprarrenal. La severidad de estas manifestaciones se correlaciona con el grado de afectación en el gen CYP21A2, que genera diferentes grados de inactividad enzimática, determinando un espectro muy variado de fenotipos.¹

Se analizará el caso clínico de una paciente adulta portadora de HSC-21OH clásica perdedora de sal, que se presenta con alteración en su vida sexual debido a genitoplastia feminizante en la niñez.

CASO CLÍNICO

C.V. 25 años. Tabaquista. Orientación heterosexual. Hiperplasia suprarrenal congénita

Figura 1.

Examen genital en primer consulta ginecológica



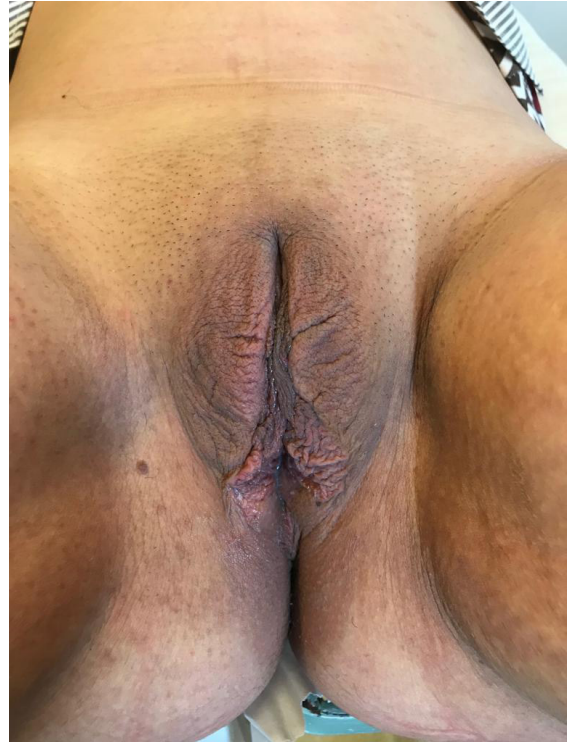
Figura 2.

Desarrollo mamario luego de hormonoterapia, Tanner III



Figura 3.

Genitales externos posteriores al tratamiento hormonal



mente en tratamiento con hidrocortisona 10 mg hora 8:00, 10 mg hora 16:00 y 5 mg hora 20:00 y acetato de fludrocortisona 0,05 mg al día. Consulta por amenorrea primaria e imposibilidad coital. Examen físico: IMC 23. Normotensa, sin hipotensión ortostática. Actitud masculina, hipertrofia muscular, voz gruesa, distribución androide de grasa corporal, hirsutismo (escala de Ferriman-Gallway: 13). Mamas Tanner II. Genitales Tanner IV. Clítoromegalia. No se visualiza uretra. Labios mayores hiperpigmentados de aspecto escrotalizado, labios menores adelgazados que impresionan fusionados. Introito menor a 0,5 cm. (Figura 1).

Ecografía ginecológica: útero hipoplásico, en anteversoflexión, de 46 x 21 x 30 mm, endometrio regular, homogéneo, línea endometrial fina de 2 mm. Anexo derecho: ova-

ta clásica perdedora de sal diagnosticada al nacimiento por genitales ambiguos, grado III de Prader, cariotipo 46XX. Se realiza genitoplastia feminizante a los 5 años. Actual-

Figura 4.

Se puede apreciar el tamaño del introito vaginal posterior a tratamiento completo con dilatadores vaginales



rio de 45 x 28 mm con múltiples quistes, el mayor de 35 mm. Anexo izquierdo: ovario izquierdo 32 mm, con numerosos folículos.

Cistouretroscopia informa uretra sin particularidades, en introito vaginal. Vejiga de buena capacidad, meatos normotónicos, se visualiza eyacuación de orinas claras. No se evidencian trayectos fistulosos. Vaginoscopia con apertura amplia hacia útero. No se visualizan orificios fistulosos.

Se inicia el tratamiento con dilatadores, etinilestradiol 0,035 mg y acetato de ciproterona 14,5 mg. El tratamiento con dilatadores fue gradual y según tolerancia de la paciente.

Se comenzó con bujías de Hegar en consultorio ginecológico, iniciando con número 5 hasta llegar a número 15, progresando en forma semanal. Luego se continuó con dos sesiones semanales en consultorio utilizando bujía número 15, en simultáneo con dilatadores en domicilio, hasta lograr tratamiento domiciliario diario. La tolerancia al trata-

miento fue buena, logrando relación sexual con penetración a los 6 meses de iniciado el mismo. En la evolución presentó infecciones urinarias a repetición, por lo que se realizó tratamiento antibiótico específico completo y se comenzó la profilaxis con nitrofurantoina 100 mg al día.

El examen físico seis meses post tratamiento evidenció una presión arterial de 130/80 mmHg, sin hipotensión ortostática. Sin signos clínicos de síndrome de Cushing. Hirsutismo (escala de Ferriman Gallway: 10). Mamas Tanner III. Genitales Tanner IV. Persiste hipertrofia del clítoris. Desarrollo de labios mayores y menores, con adelgazamiento de piel de labios mayores. Introito disminuido pero permeable. Buena capacidad vaginal. (Figuras 2, 3 y 4).

DISCUSIÓN

La HSC se define como un grupo de enfermedades congénitas autosómicas recesivas en las que se produce un error en la esteroidogénesis suprarrenal debido a la deficiencia en la actividad de una de las enzimas utilizada para sintetizar cortisol, generando hiperplasia de la corteza suprarrenal, aumento compensador de la corticotropina hipofisaria (ACTH), y acumulación de metabolitos y esteroides de las vías metabólicas no afectadas, previo al bloqueo enzimático.^{2,3} En el caso de la HSC-21OH, los metabolitos se desvían hacia la vía de formación androgénica, generando diferentes grados de hiperandrogenismo clínico.

Por ser una enfermedad recesiva, el paciente con HSC debe tener siempre los dos alelos (el materno y el paterno) afectados, siendo la mutación menos severa de ambos la que determina el fenotipo.⁴ Las mutaciones del CYP21 se agrupan en tres categorías,

según el grado de actividad enzimática predecible. El grupo que consiste en mutaciones tipo deleciones que impiden totalmente la actividad enzimática se suele asociar a la forma grave con pérdida salina, siendo éste el caso de la paciente analizada.²

Su incidencia se estima alrededor de 1/15.000 recién nacidos vivos en Europa y en los Estados Unidos, afectando típicamente el doble de mujeres que de varones.⁵ Aunque los varones con la forma clásica perdedora de sal son los más propensos a sufrir diagnósticos retrasados o incorrectos por no presentar ambigüedad genital.¹

Cuanto más grave sea el déficit enzimático más temprana es la aparición de la clínica (tabla 1).⁵

La HSC clásica se expresa en el período neonatal, con síntomas debidos al exceso de andrógenos suprarrenales como virilización y ambigüedad de los genitales externos de las niñas afectadas, destacando que estos se encuentran presentes en esta paciente.^{2,6}

En el examen físico al nacer, los hallazgos incluyen seno urogenital (abertura perineal distal única que se separa en el sector cercano a la uretra y la vagina), clitoromegalia, fusión y rugosidad de los labios mayores.⁷ El grado de masculinización de los genitales externos es muy variable, habiendo sido clasificados por Prader en niveles o estadios, clasificados de menor a mayor virilización.²

El diagnóstico debe sospecharse en todo neonato que presente las características previamente descritas o cuando aparezcan vómitos, deshidratación y shock en período postneonatal inmediato, sumado a niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) plasmática.⁴

El tratamiento en estas pacientes tiene claramente dos vertientes, una médica y otra quirúrgica. El manejo del tratamiento

médico es un difícil balance entre el hiperandrogenismo y el hipercortisolismo resultante de dosis excesivas de glucocorticoides.^{6,7} Los intentos hacia la normalización completa de 17OHP resultan típicamente en sobretreatmento, con síndrome de Cushing.¹

Por este motivo, se recomienda monitorear el tratamiento con la clínica, y no mediante mediciones paraclínicas, controlando los signos de exceso de glucocorticoides y de normalización inadecuada de andrógenos, así como los signos de déficit o exceso de mineralocorticoides para optimizar el tratamiento.¹

Las mujeres jóvenes con síntomas de hiperandrogenismo pueden requerir de la adición de un antagonista del receptor de andrógenos.¹ La recomendación actual es el uso de anticonceptivos combinados que contienen drospirenona, dado que reducen efectivamente la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos, sin afectar el cortisol, la presión arterial, actividad de renina plasmática y niveles séricos de potasio.¹ Por motivos de disponibilidad, nuestra paciente se encuentra recibiendo etinilestradiol 0,035 mg y acetato de ciproterona 14,5 mg. El acetato de ciproterona es un anti-andrógeno con un modo de acción dual: antagoniza la unión de la testosterona en el receptor de andrógenos en la piel e inhibe la secreción de gonadotropinas por su acción como progestágeno, contribuyendo a disminuir la producción de andrógenos ováricos.⁸ Dado que el acetato de ciproterona tiene una potencia progestagénica mayor que su potencia antiandrogénica, el beneficio neto como antiandrogénico es relativamente modesto en comparación con la dosis alta (50-100 mg al día), y es el efecto progestagénico inhibitorio de la secreción de gonadotropinas el que resulta en disminución de síntesis de andrógeno. Usa-

Tabla 1.
Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit 21OH.

	CLÁSICA				NO CLÁSICA	
	Perdedora de sal		Virilizante simple		Masculino	Femenino
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Edad de diagnóstico	Nacimiento a 6 meses	Nacimiento A 1 mes	2 a 4 años	Nacimiento a 2 meses	Niñez- Adultez	Niñez- Adultez
Genitales	Normales o macrogenitosomía	Ambiguos grados variables. Seno urogenital	Normales	Ambiguos	Normales	± Aumento clítoris
Síntomas	Anorexia, falta de ganancia ponderal, decaimiento, poliuria, vómitos, deshidratación, shock, muerte		Acné.	Acné, clitoromegalia, alopecia de distribución masculina e infertilidad.	Acné	Acné, clitoromegalia, alopecia de distribución masculina e infertilidad
A/R/C	↓/↑/↓	↓/↑/↓	N/↑ o N/↓	N/↑ o N/↓	N/N/N	N/N/N
17(OH)P	>20.000 ng/dl		>10.000 a 20.000 ng/dl		1.500 a 10.000 con estimulación ACTH	
Testosterona	↑ prepuberal	↑	↑ prepuberal	↑	↑ prepuberal	↑ variablemente
Actividad Enzimática (%)	0		1%		20 – 50 %	

Extraído y modificado de: White P.C, Speiser.P.W. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency Endocr Rev, 2000; 21(3):245-91. A: Aldosterona, ACTH: hormona adrenocorticotropa, C: Cortisol, 17(OH) P 17 hidroxiprogesterona, N: normal, R: Renina.

do a dosis altas por tiempo prolongado, es capaz de suprimir la secreción de ACTH por su efecto glucocorticoide, determinando insuficiencia suprarrenal secundaria; hecho a tener en cuenta si se utiliza para tratamiento de niños con pubertad precoz. En adultos, dicho temor aparentemente no se justifica.⁸

En cuanto al tratamiento quirúrgico, en el conjunto global de todas las diferencias del desarrollo sexual, una de las decisiones más complejas y críticas del tratamiento es “determinar” el sexo en etapas precoces de la vida. La decisión final la van a tomar los padres asesorados por un equipo médico multidisciplinario con experiencia.⁹ En mujeres con HSC que presentan genitales externos virilizados y cariotipo 46XX, la recomendación del Grupo de Trabajo de Suprarrenales de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, es asignar el sexo femenino si el diagnóstico se realiza en el periodo neonatal o primeros meses de la vida, como ocurrió

en esta paciente.⁹

En niñas severamente virilizadas (orificio urogenital único), se recomienda discutir sobre tratamiento quirúrgico precoz, hacia los 6 meses de edad y siempre antes del primer año para que la niña pueda establecer un esquema corporal.^{1,2} La genitoplastia feminizante puede incluir clitoroplastia (extirpación del tejido de los cuerpos cavernosos con preservación del glande y del paquete neurovascular dorsal) y labioplastia.⁷ Las complicaciones conocidas incluyen estenosis vaginal, piel con cabello en la vagina inferior, alteración de la sensibilidad del clítoris e incontinencia urinaria.⁷

Aquellas pacientes que se sometieron a una operación durante la infancia pueden llegar a requerir de una operación adicional contra la estenosis vaginal en su adolescencia o adultez.⁷ La dilatación vaginal y crema de estrógenos pueden ser muy útiles para las pacientes con estenosis vaginal mode-

rada, tratamiento que se implementó con éxito en el caso presentado y sin necesidad de una segunda intervención quirúrgica. En los casos que no pueda realizarse la dilatación vaginal por estenosis severa, tiene indicación de intervención quirúrgica.⁷ Uruguay cuenta con un Centro de Referencia Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras (Credenacer) integrado por un Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas (DE.ME.QUI) que tiene como objetivo la realización de tratamiento específico a pacientes con enfermedades raras o defectos congénitos. El acceso es universal para los portadores de patologías como HSC, por lo cual, en caso de no poder realizar la dilatación vaginal o no tener éxito con esta, se puede derivar a dicho lugar para realizar la intervención quirúrgica por un equipo médico con experiencia en el tema.

En cuanto al abordaje sexual y reproductivo: se han informado índices de embarazo espontáneo de entre 33% y 60% en mujeres con HSC clásica que están intentando una gestación sin tratamiento de fertilidad más allá de una adecuada reposición de esteroides.⁷

De manera que, en la consulta ginecológica debemos indagar sobre el deseo gestacional y brindar tratamiento anticonceptivo para evitar un embarazo no deseado, e interrogar sobre las relaciones sexuales (frecuencia, satisfacción, etc.), dado que muchas veces las mujeres con HSC manifiestan insatisfacción con su género de crianza, presentando dificultades con la función sexual.² La disforia de género es baja, estimándose en un 5,2%, pero en casos excepcionales de forma clásica 46 XX con asignación al sexo masculino la disforia de género aumenta a un 12,1%.¹⁰

CONCLUSIÓN

En esta paciente, el tratamiento con dilataadores logró conseguir una capacidad vaginal adecuada para el retorno a su función sexual, sin necesidad de someterse a un segundo acto quirúrgico. Se considera de vital importancia el seguimiento multidisciplinario en conjunto con endocrinólogo, ginecólogo y medicina sexual.

Agradecimientos

Al Dr. Francisco Coppola, Dra. Mónica Lijteinstein y Dra. Natalia Sica por su contribución a la resolución del caso clínico.

Bibliografía

1. 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(11):1-46.
2. Rodríguez MD, Rodríguez A, Badillo K, Velasco A, Dulín E, Ezquieta B. Déficit de 21-hidroxilasa: aspectos actuales. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(2):124-136. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(06\)71078-6](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(06)71078-6).
3. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26(4):853-91. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70285-1.
4. Warman M, Rivarola M, Belgorosky A. Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:405-13. Disponible en: http://www.saege.org.ar/revista/numeros/2008/n1/3_hiperplasia.pdf
5. Narbona I, Barber MA, Eguiluz I, Alonso L, Hijano JV, Pérez-Reyes T, et al. Déficit congénito de 21- α -hidroxilasa. Seudohermafroditismo femenino. *Clin Invest Gin Obst.* 2001;28 (8):340-3. doi: 10.1016/S0210-573X(01)77119-5
6. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245-91. doi: 10.1210/edrv.21.3.0398
7. Gómez-Lobo V, Amies Oelschlager AM. Trastornos del desarrollo sexual en mujeres adultas. *Obstet Gynecol.* 2016;128:775-91. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Nov2016_Translation_GomezLobo.pdf
8. Marante D. Antiandrógenos. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016;76 (1): 89-92. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000300015&lng=es.
9. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Documento de Posicionamiento del Grupo de Suprarrenal de la

SEEP. 2019 Feb;1-5. Disponible en: https://www.seep.es/images/site/pacientes/DOCUMENTO_DE_POSICIONAMIENTO_feb2019_.pdf

10. Hall CM, Jones JA, Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Coleman M,

Foster P, et al. Behavioral and physical masculinization are related to genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):419–24. doi: 10.1210/jc.2003-030696.