

HSC tardia

HIPERANDROGENISMO

Rosangela Tomasini



Secció de Primària de la Societat Catalana de Pediatria
Actualització en pediatria d'atenció primària
Divendres, 15 de novembre de 2019

HIPERANDROGENISMO

TEMAS QUE VEREMOS

- Que es el hiperandrogenismo
- Tipos de Hiperandrogenismo
- HSC : clásica y no clásica
- SOP
- Como estudiar
- Diagnostico y tratamiento
- Que me debe preocupar
- Que derivar

HIPERANDROGENISMO: que es ?

- Es una situación donde hay un producción y/o acción androgénica excesiva
- Es la patología endocrinológica mas frecuente en la mujer.

Síntomas: varían según la edad del paciente

Causas:

- Periodo prenatal: HSC fetal
- Periodo pre púber: HSC
 - resistencia a glucocorticoides
 - tumores SR
 - pubarquia precoz idiopática
- Adolescencia: SOP

HIRSUTISMO

Causa de hirsutismo más frecuente :

- 80% es el SOP
- 10% idiopático
- 2-10% HSC Tardía
- 3% : hiperandrogenismo con IR y acantosis
 - Fármacos
 - Neoplasias
 - causas no androgénicas (Sdr Cushing, acromegalia etc)

HIPERANDROGENISMO:

CAUSAS PRENATALES

Aumento de producción de andrógenos por el feto

Hiperplasia suprarrenal congénita

Aumento de andrógenos de origen materno

Origen suprarrenal

Hiperplasia suprarrenal congénita, tumores suprarrenales

Origen ovárico

Luteomas, *Hiperreactio luteinalis*, síndrome de ovario poliquístico, e hiperandrogenismo ovárico, tumores (arrhenoblastoma, tumor de células Sertoli-Leydig, tumor de Krukemberg, tumor de Brenner, otros)

Fármacos tomados por la madre

Testosterona y derivados, progestágenos y derivados, medroxiprogesterona, noretindrona, metistetosterona, danazol, estilbestrol

Aumento de andrógenos de origen fetal y materno

Deficiencia de P-450 aromatasa

CAUSAS POSTNATALES

Origen suprarrenal

Primarias (autónomas)

Pubarquia simple

Hiperandrogenismo suprarrenal funcional (síndrome de ovarios poliquísticos)

Tumores benignos y malignos

Síndrome de Cushing

Secundarias al aumento de ACTH

Hiperplasia suprarrenal congénita

Déficit de 21-hidroxilasa

Déficit de 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa

Déficit de 11 β -hidroxilasa

Síndrome de Cushing ACTH dependiente

Resistencia a los glucocorticoides

Origen ovárico

Hiperandrogenismo ovárico funcional

(síndrome de ovarios poliquísticos)

Tumores virilizantes

Origen testicular

Tumores

Testotoxicosis

Origen placentario en madres gestantes

Déficit de P-450 aromatasa en el feto

Aumento de la producción periférica

Obesidad

Hiperandrogenismo idiopático

Exógeno

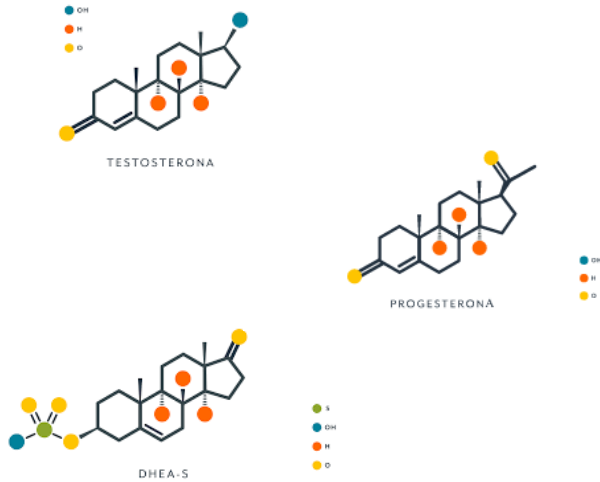
Administración de fármacos (corticoides sintéticos, andrógenos, esteroides anabolizantes, levonorgestrel y progestágenos sintéticos)

HIPERANDROGENISMO:

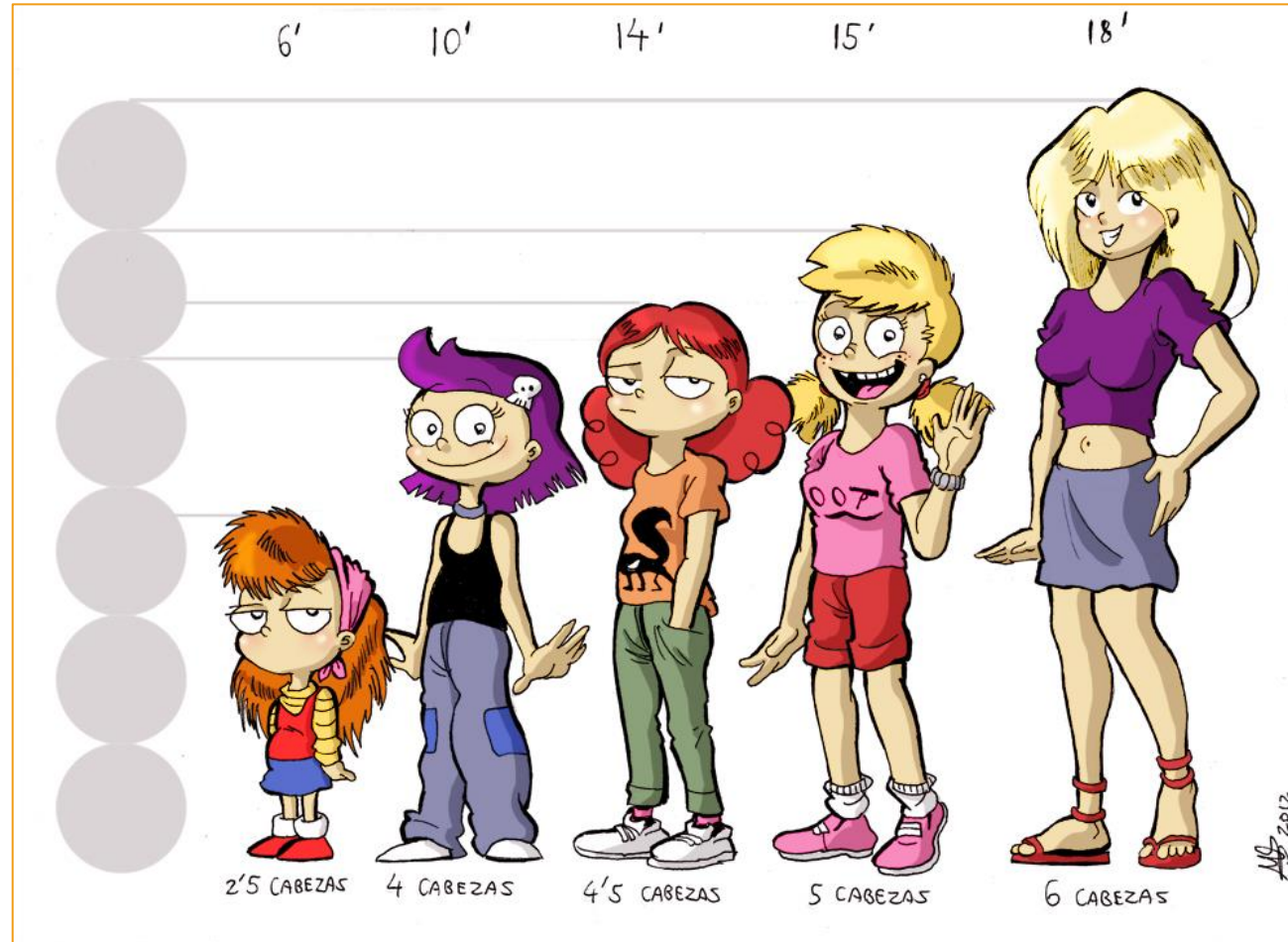
HIPERANDROGENISMO
BIOQUIMICO



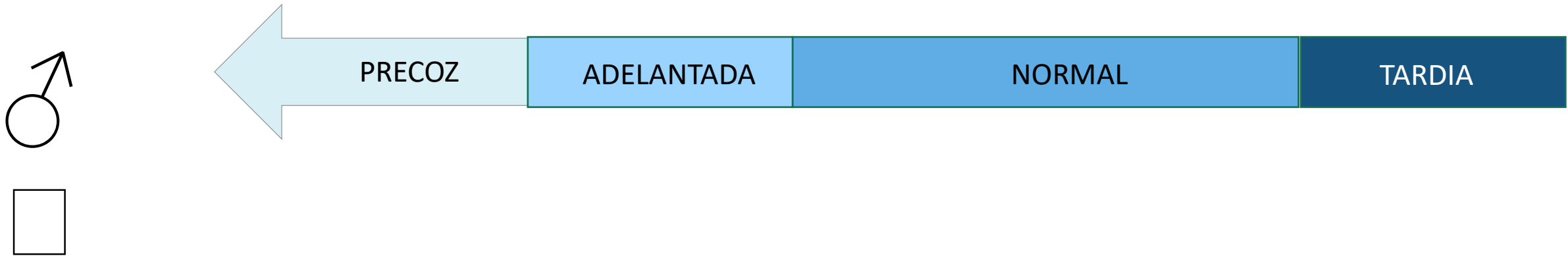
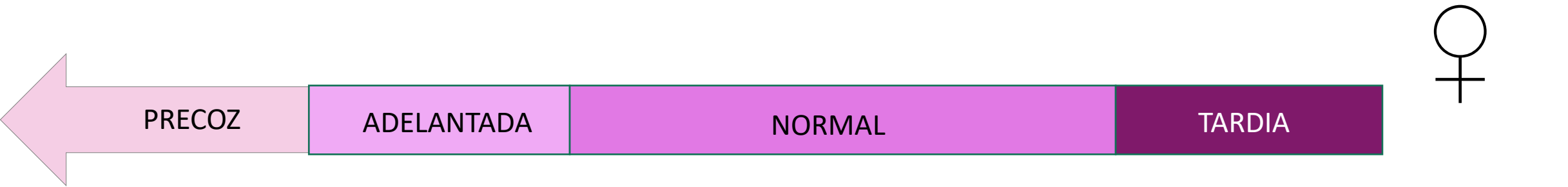
EXPRESION CLINICA



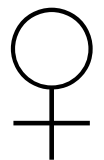
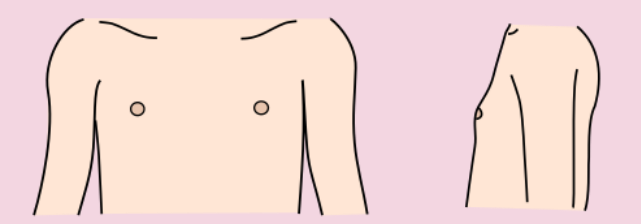
PUBERTAD NORMAL



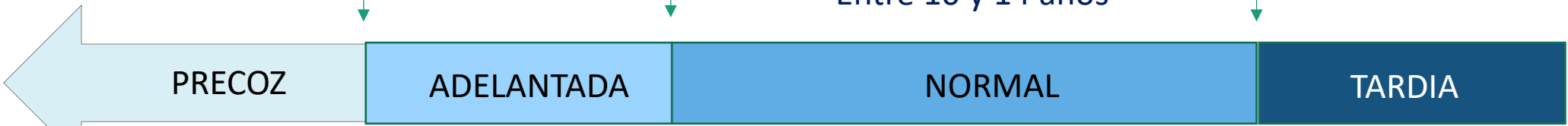
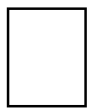
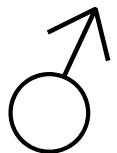
PUBERTAD



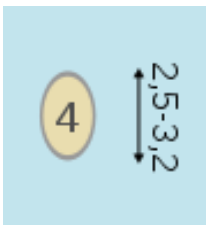
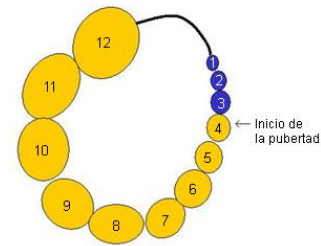
PUBERTAD



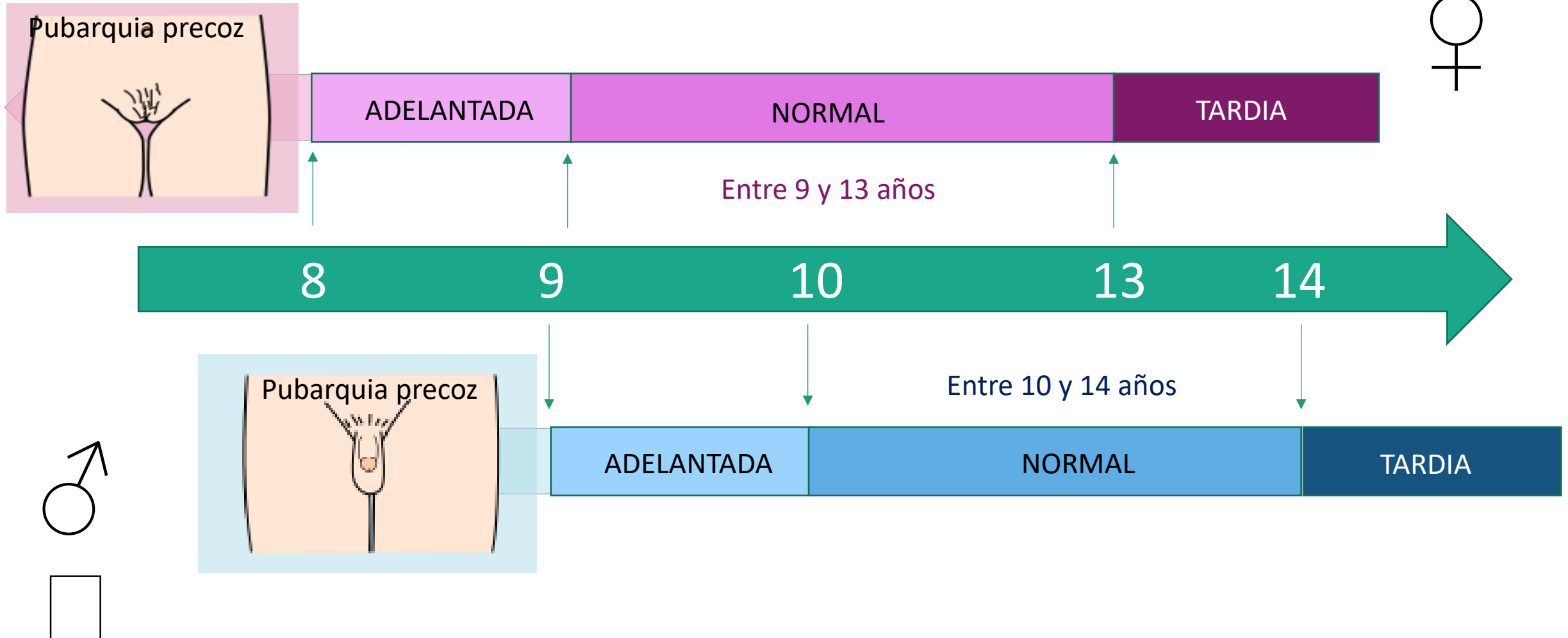
Entre 9 y 13 años



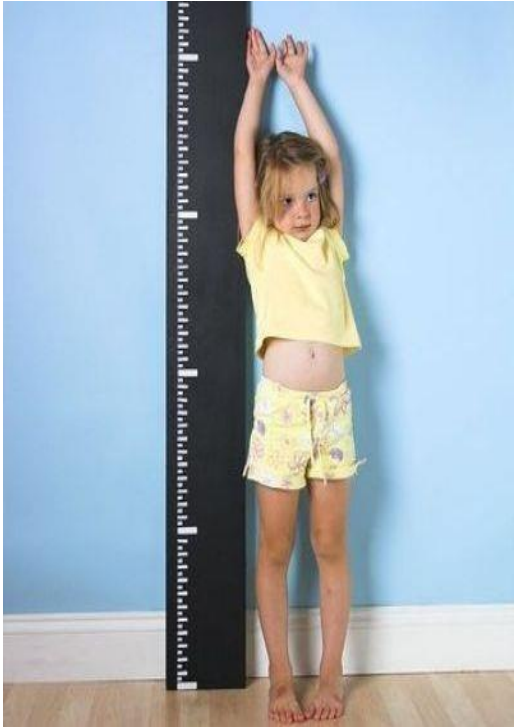
Entre 10 y 14 años



PUBARQUIA



- alcanza la capacidad reproductora
- completa la maduración sexual



aceleración del crecimiento



una aceleración de la edad ósea



maduración de los caracteres sexuales primarios y secundarios

HIPERANDROGENISMO

SINTOMAS Y DEFINICIONES

SINTOMAS Y DEFINICIONES

SINTOMAS ASOCIADOS A HIPERANDROGENISMO

- **Hirsutismo**: presencia excesiva de vello terminal en la mujer con un patrón de distribución masculino
Se valora objetivamente con la escala de Ferriman Gallwey.
- **Hipertricosis**: (variante de la normalidad) aumento de pelo corporal en zonas típicamente femeninas (brazos y piernas) generalmente debida a factores raciales.

Virilización: aparición de caracteres secuales masculinos (hirsutismo, acné , alopecia , clitoromegalia , aumento de labios>)

Adrenarquia precoz: manifestación de hiperandrogenismo en pre púber (vello axilar, acné y olor a sudor)

HIRSUTISMO



*ESCALA DE FERRIMAN
Y GALLWEY*

Valores >8
patológicos



Normal

HSC simple virilizante

Pubarquia simple?
HSC no clásica?



HIPOPLASIA DE LABIOS MAYORES



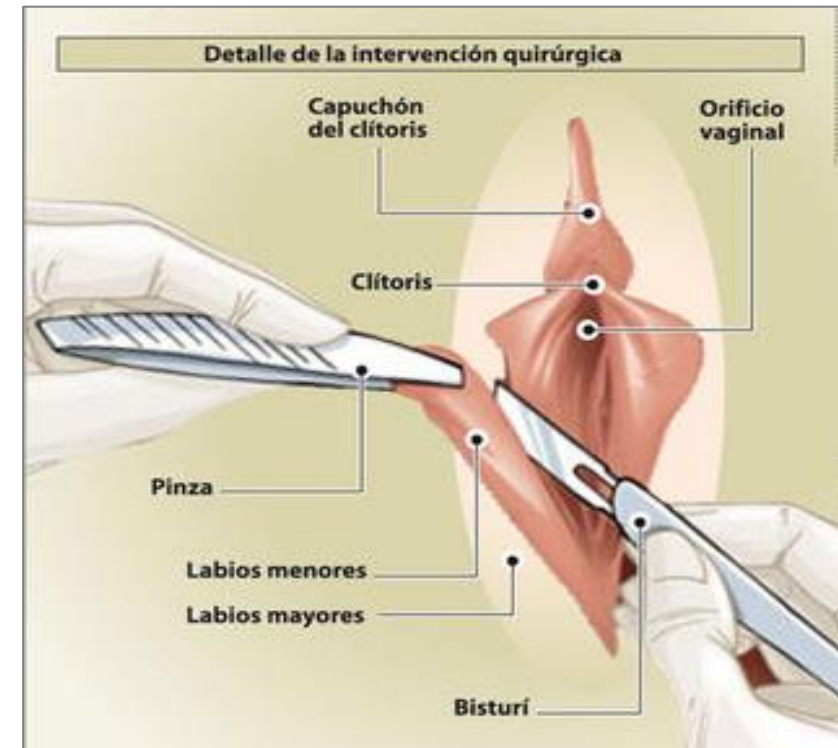
Andrógenos SR y test de Synacthen normal: clínica de flujo vaginal y vulvovaginitis

HIPERTROFIA DE LABIOS Menores



- Variante anatómica
- Benigna
- Diferenciar HSC

- Derivar cirugía
(según cada paciente)
normalmente Tanner 4-5



HIPERANDROGENISMO: como estudiar

- Historia clínica: AF, embarazo, inicio de síntomas y progresión de los mismos.
- Exploración clínica:
Síntomas (virilización , hirsutismo, acné, alteraciones del crecimiento, EO)
Puntuación de *Ferriman Gallwey*
Irregularidades menstruales (Oligomenorrea y amenorreas)
- Determinaciones analíticas basales: andrógenos, GND
- Test funcionales: ACTH o Synacthen , Procrin, Luforán, Frenación con Dx, TTOG.

HIPERANDROGENISMO: como estudiar

- Determinaciones analíticas basales: andrógenos, GND

Testosterona y testosterona libre

DHEAS

Andostenediona

17OH preoegesterona

Progesterona

Testosterona libre

Función tiroidea

Cortisol libre urinario

Gonadotrofinas basales

HIPERANDROGENISMO: como estudiar

- Edad osea
- Test funcionales:
 - ACTH o Synacthen
 - Procrin
 - Luforán
 - Frenación con Dx
 - TTOG.
- Otras pruebas: ecografía , RMN

CASO CLINICO 1

Antecedentes Personales:

1ra hija, RNT, PN 3,610 (+1,3ds), Talla 53 cm (+2,15ds)

AF: Padres sanos: madre Talla 169 cm (0,82 ds)

hirsutismo , SOP? ;

Papá talla 162 cm (-2,4ds) mucho vello.

TOG 159 .

Hermano menor sano



CASO CLINICO

10 meses : parece haber mas vello , leve en cara espalda y vello suave en región pubis
Buen desarrollo pondoestatural.

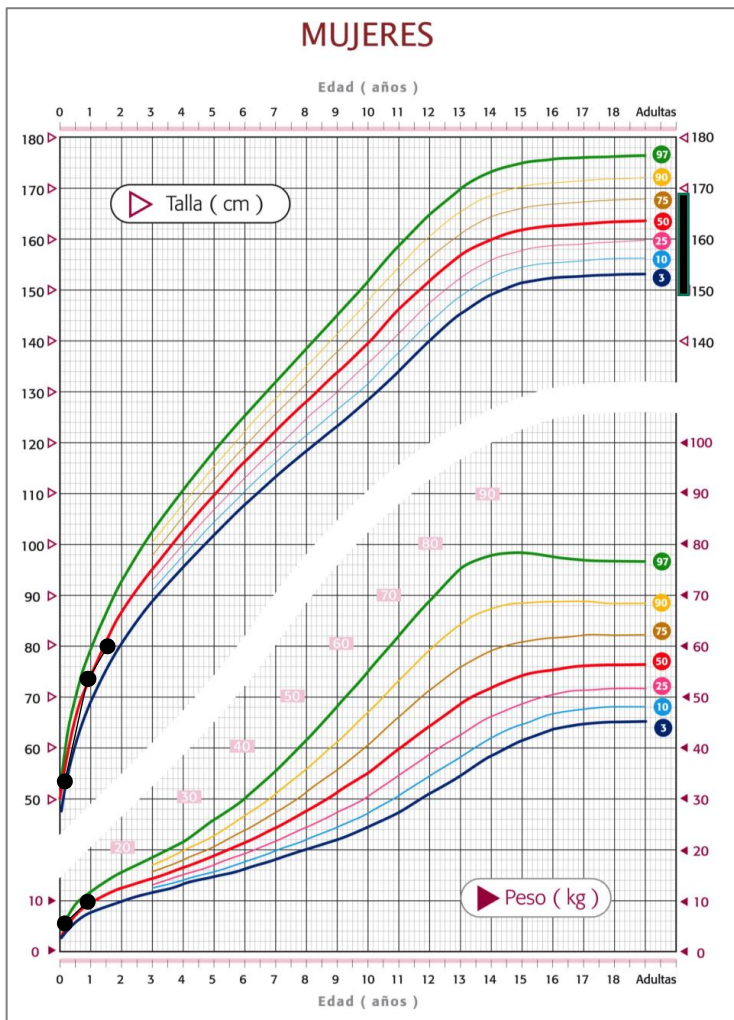
Analítica: analítica hormonal

17 Oh progesterona 0,52 ng / ml, cortisol basal de 14 pg/ml. Resto e andrógenos SR normales

15 meses:

Mamá comenta que ella fue igual de pequeña
Papá también

Mucho vello en bigotes, cara, espalda, piernas y región púbica (suave), sin hipertrofia de clítoris.
TA normales 94/74



DX: HIPERTRICOSIS

Analitica:

LH 0,13 / FSH 6,2 mU/ml

Testosterona < 0,08 ng/ml, hormonas tiroideas normales

Test de Synacthen:

| | Basal | 60 minutos post ACTH |
|------------------------|---------------|----------------------|
| 17 OH progesterona | 0,4 ng / ml | 2,6 |
| 17 Oh pregnenolona | 0,5 ng / ml | <0,08 |
| 11 desoxi cortisol | 2,3ng/ml | 3 |
| DHEA-S | <0,41 mmol /l | <0,41 |
| Cortisol | 10,6 micg/ml | 29,4 |
| Delta 4 andostenediona | <0,3 ng / ml | <0,3 |



HSC no clásica

(HIPERANDROGENISMO SUPRARRENAL)

Hiperplasia Suprarrenal Congénita: HSC

- Las HSCs son un grupos de trastornos de herencia autosómica recesiva resultantes de mutaciones que reducen o anulan la actividad enzimática y proteínas involucradas en síntesis de esteroides SR.
- Hay una elevación de ACTH secundaria al déficit de cortisol, esto produce una hipertrofia de la corteza SR y un aumento de los esteroides previos al bloqueo enzimático.
- Forma más frecuente : deficiencia de 21 Hidroxilasa (90-95%)

Hiperplasia Suprarrenal Congénita: HSC

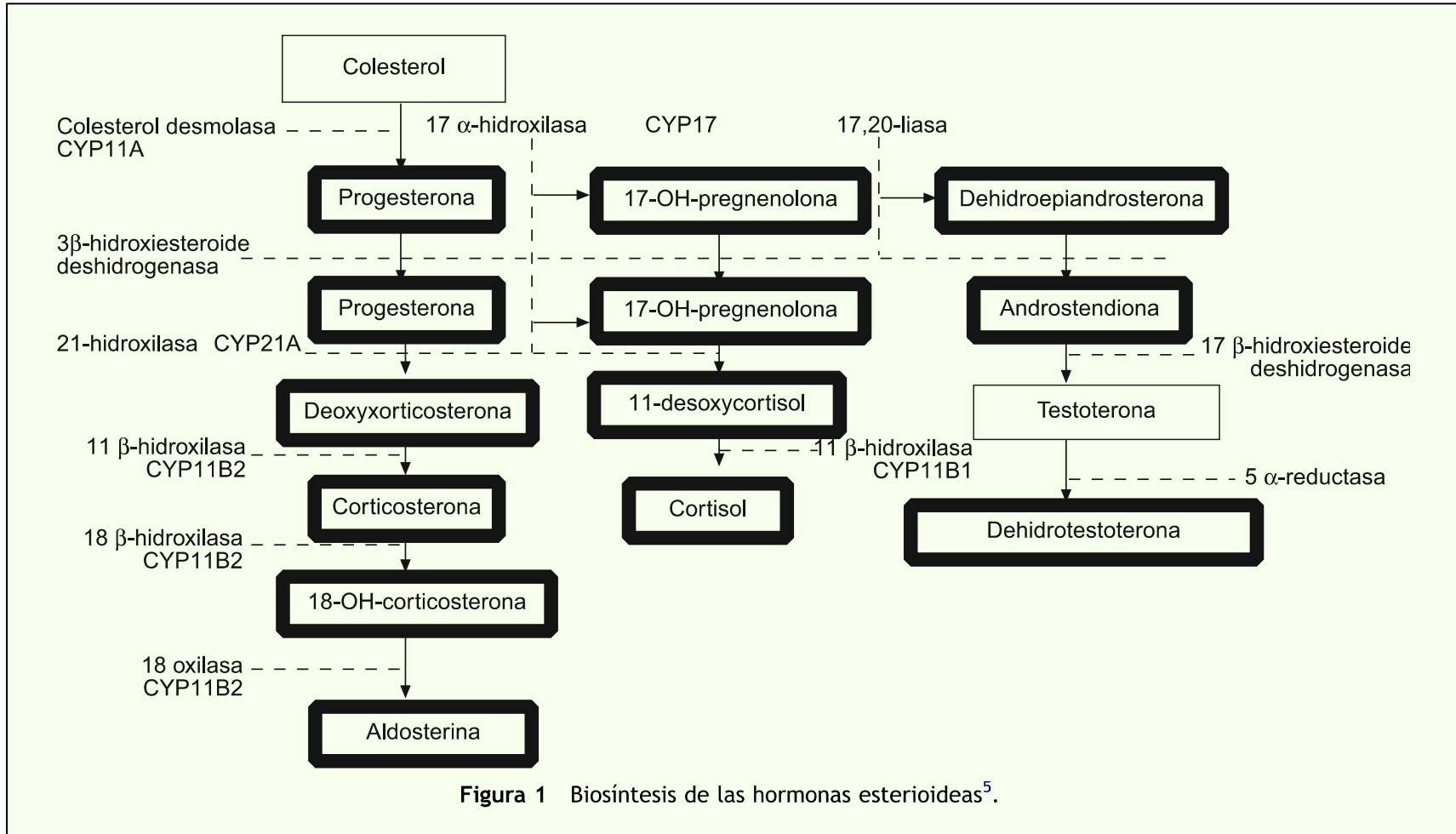


Figura 1 Biosíntesis de las hormonas esteroideas⁵.

Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica



Hiperplasia Suprarrenal Congénita: HSC

- Variante clásica

Déficit enzimático severo

Síntomas desde nacimiento: genitales ambiguos

Hiponatremia/ hiperpotasemia/hipoglucemia y acidosis

- Variante no clásica

Déficit enzimático moderado

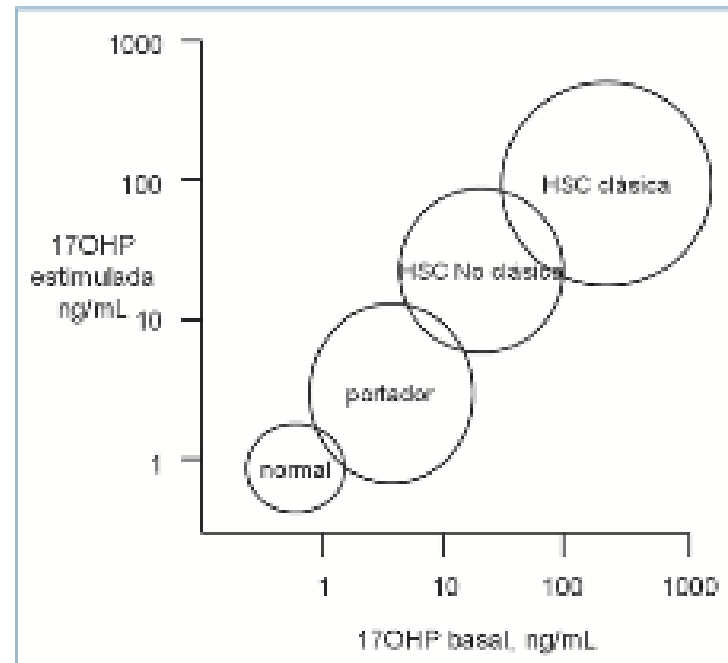
Síntomas tardíos en la pubertad

Hirsutismo , alteraciones menstruales, acné (similares a SOP)

Hiperplasia Suprarrenal Congénita: HSC

- Screening: **17OH PROGESTERONA** es el marcador x excelencia.
(extraída entre 8-9am para evitar falsos negativos x el ritmo circadiano)
Si non mujeres postmenarquicas en fase folicular del ciclo.
- EL PUNTO DE CORTE DE **2 ng/ml** en la basal 95% de sensibilidad y 90% de especificidad
En las formas NC > 5ng/ ml
O respuesta exagerada a **test de ACTH**. En las formas clásicas > **10ng/ ml**
- 8% de FALSOS NEGATIVOS con punto de corte de 2
(1 mg/dL para pre púberes y 2mg/ dL para postmenarquica)

Hiperplasia Suprarrenal Congénita: HSC



Nomograma con los valores de 17OHP basales y post estímulo con 0,25 mg de ACTH en sujetos con y sin hiperplasia suprarrenal congénita.

Incidencia de la HSC

- **HSC clásica** es del 1/5000-1/15000 según las etnias.

Heterocigotos: 1/50.

- **HSC no clásica** es del 1/1000.

Heterocigotos 1/15

- **Pubarquias prematuras:**

5-8% son HSC no clásicas

Cribado neonatal por comunidades:

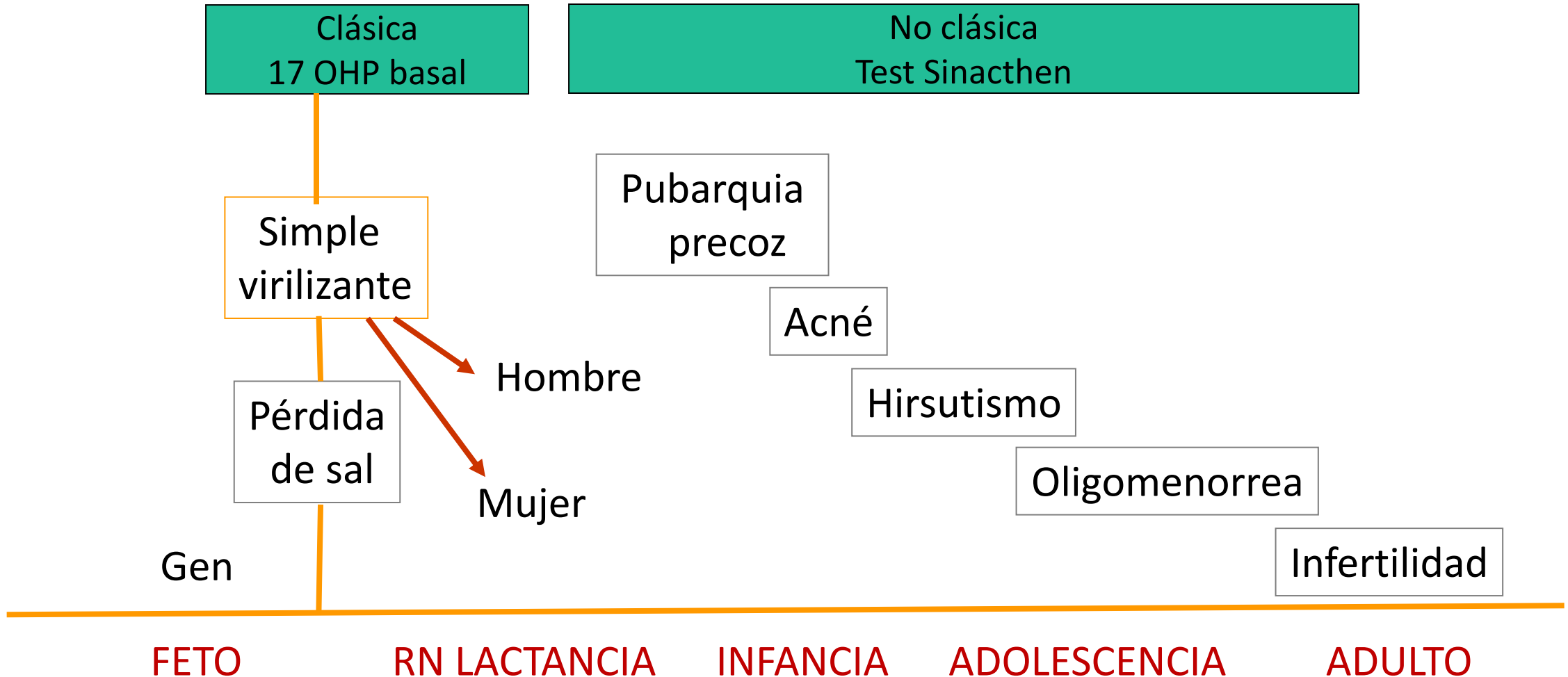
Tabla 1: Enfermedades incluídas en los Programas de Cribado Neonatal por Comunidad Autónoma

| Comunidad Autónoma | HC | FQ | A. falciforme | Fenilcetonuria | GA-I | LCHADD | MCADD | HSC | MSUD | HFA | TYR-I | TYR-II | TYR-III | HCY | CIT I | CIT II | ASLD | ARG | HIPERMETIONINEMIA | CISTINURIA | IVA | PA | MMA | KTD | HMG-CoALD | 3-MCCD | 3MGA | TFP | MCD | 2M3HBA | 2MBG | IBG | MAL | CUD | CPT I | CPT II | CACT | VLCADD | SCADD | MADD | BIOTINIDASA | GALACTOSEMIA GALT | GALACTOSEMIA GALK | SCID | | | | | | | | | |
|--------------------|----|----|---------------|----------------|------|--------|-------|-----|------|-----|-------|--------|---------|-----|-------|--------|------|-----|-------------------|------------|-----|----|-----|-----|-----------|--------|------|-----|-----|--------|------|-----|-----|-----|-------|--------|------|--------|-------|------|-------------|-------------------|-------------------|------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| CCAA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ANDALUCÍA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ARAGÓN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASTURIAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BALEARES | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CANARIAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CANTABRIA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CASTILLA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LEÓN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CASTILLA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MANCHA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CATALUÑA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EXTREMADU | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GAUCIA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MADRID | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MURCIA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NAVARRA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAÍS VASCO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIOA (LA) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CEUTA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MELLILA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

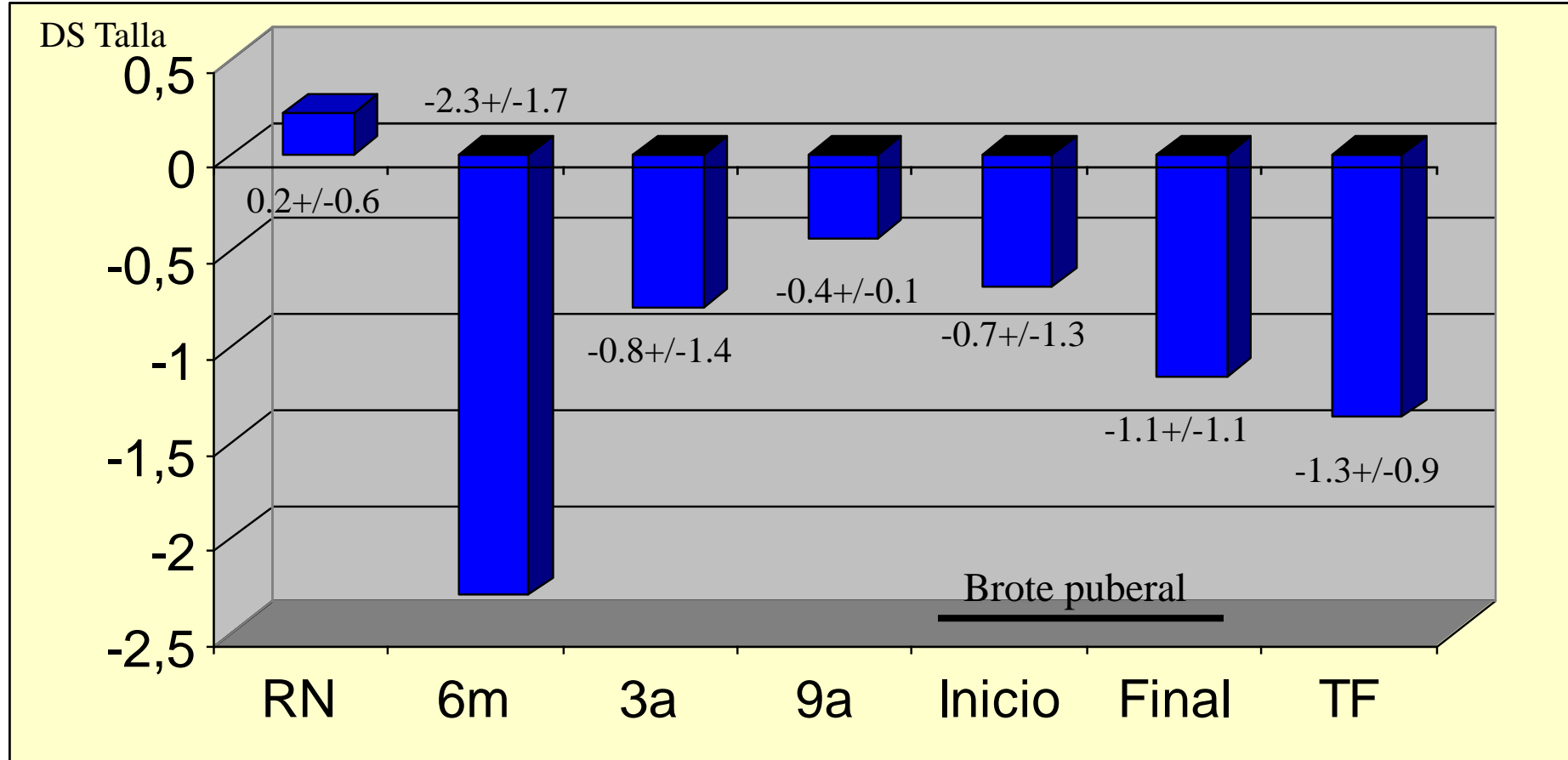
■ Programa de cribado del SNS
 ■ Programa Piloto del SNS
 ■ Programa de cribado de la cartera complementaria de las CCAA

DEFICIT DE 21 HIROXILASA (P450c21)

PERIODO DE DIAGNOSTICO



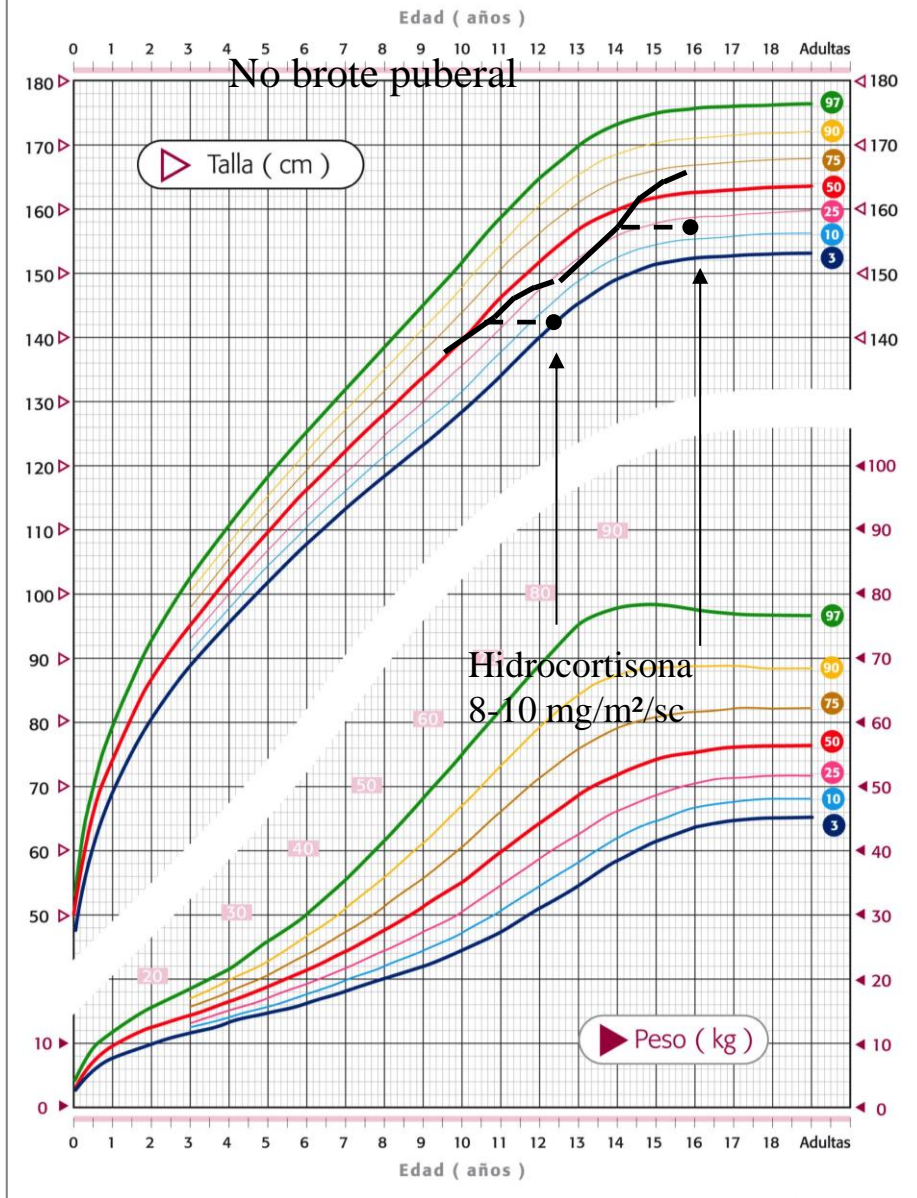
EVOLUCION DEL CRECIMIENTO 19 mujeres con HSC



Estudio realizado x grupo Dr Gussinyer y col. Hospital Vall d Hebron

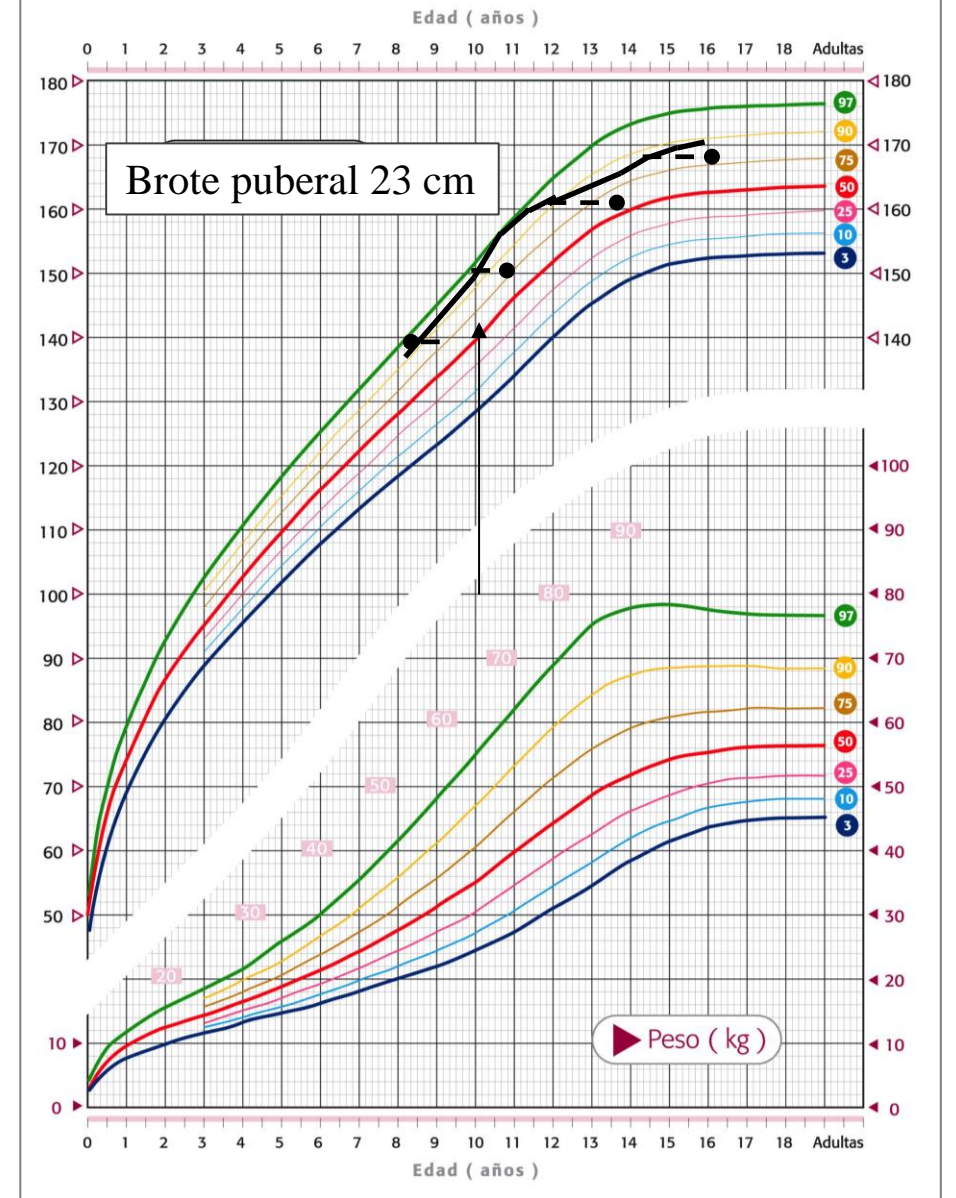
Actualmente sin tratamiento
y reglas regulares

NIÑOS



Mujer sin tratamiento
Reglas regulares

MUJERES



HSC no clásica

TRATAR O NO TRATAR?

INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Indicación de tratamiento:

- Edad ósea acelerada
- Acné severo
- Hirsutismo
- Oligomenorrea
- Infertilidad

Tratamiento: Hidrocortisona 10-20 mg/m² sc/día en tres dosis

Controles: 17Ks Orina 24hs; 17OHP, Androstendiona, Testosterona en suero

ESPE

Tratamiento :

- Edad ósea acelerada con pronóstico
- de talla inferior a la diana.
- Acné severo
- Hirsutismo
- Oligomenorrea
- Masas testiculares
- Infertilidad

REVISTA : Annals of Internal Medicine

SOLO HABLA DE ADULTOS

TRATAMIENTO : A TODOS (Independientemente de la clínica)

Espiralactona y Flutamida

Prednisona

El 70% de los transexuales femeninos desarrollan SOP?

Evitar la esclerosis progresiva del ovario.

Evitar el hiperinsulinismo.

No comprobado

Merke DP, et al. Future Directions in the Study and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Ann Intern Med. 2002;136:320–334.

Non-Classical Congenital Adrenal Hiperplasia in Childhood

J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017 Mar :9(1) 1-7

- Hidrocortisona 6-18 mg/m²/d
- Control por el ACTH<18
- Mujeres tratamiento hasta 2 años
- a dos años después de la talla final
- En hombres suspender tratamiento con Vol test de 8 cc

Porqué las insuficiencias suprarrenales crecen bien con dosis fisiológicas y no las HSC no clásicas?

La dosis fisiológica de ***8-10 mg/m²sc/día*** no frena la secreción de ACTH, sumándose probablemente los efectos del cortisol exógeno con el cortisol endógeno

HSC : PROPUESTA DE TRATAMIENTO

CLASICA

Prepuberal Hidrocortisona 15-18 mg/m² sc/día

Puberal Hidrocortisona 12-14 mg/m² sc/día

Adulto Hidrocortisona 20 mg/m² sc/día

NO CLASICA

Prepuberal Sin tratamiento o Hidrocortisona 6-8 mg/m²/día

Puberal Sin tratamiento o Anti andrógenos?

Adulto Tratamiento según clínica

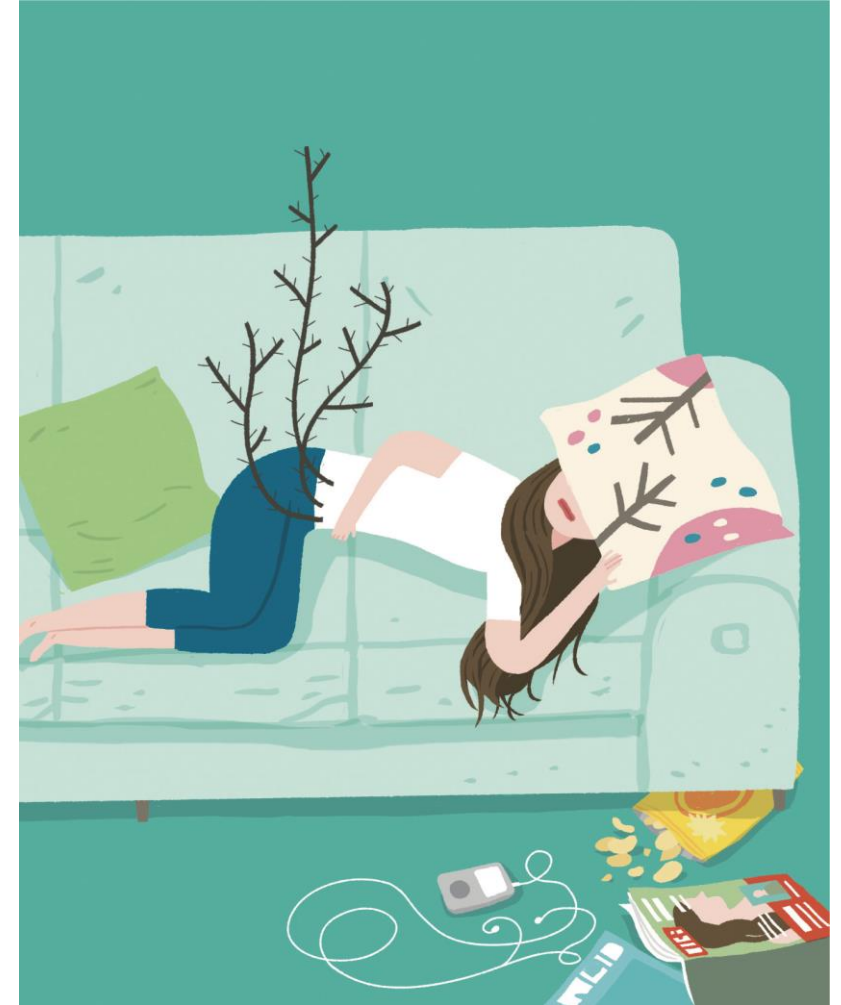
SOP

Síndrome de Ovario Poliquístico

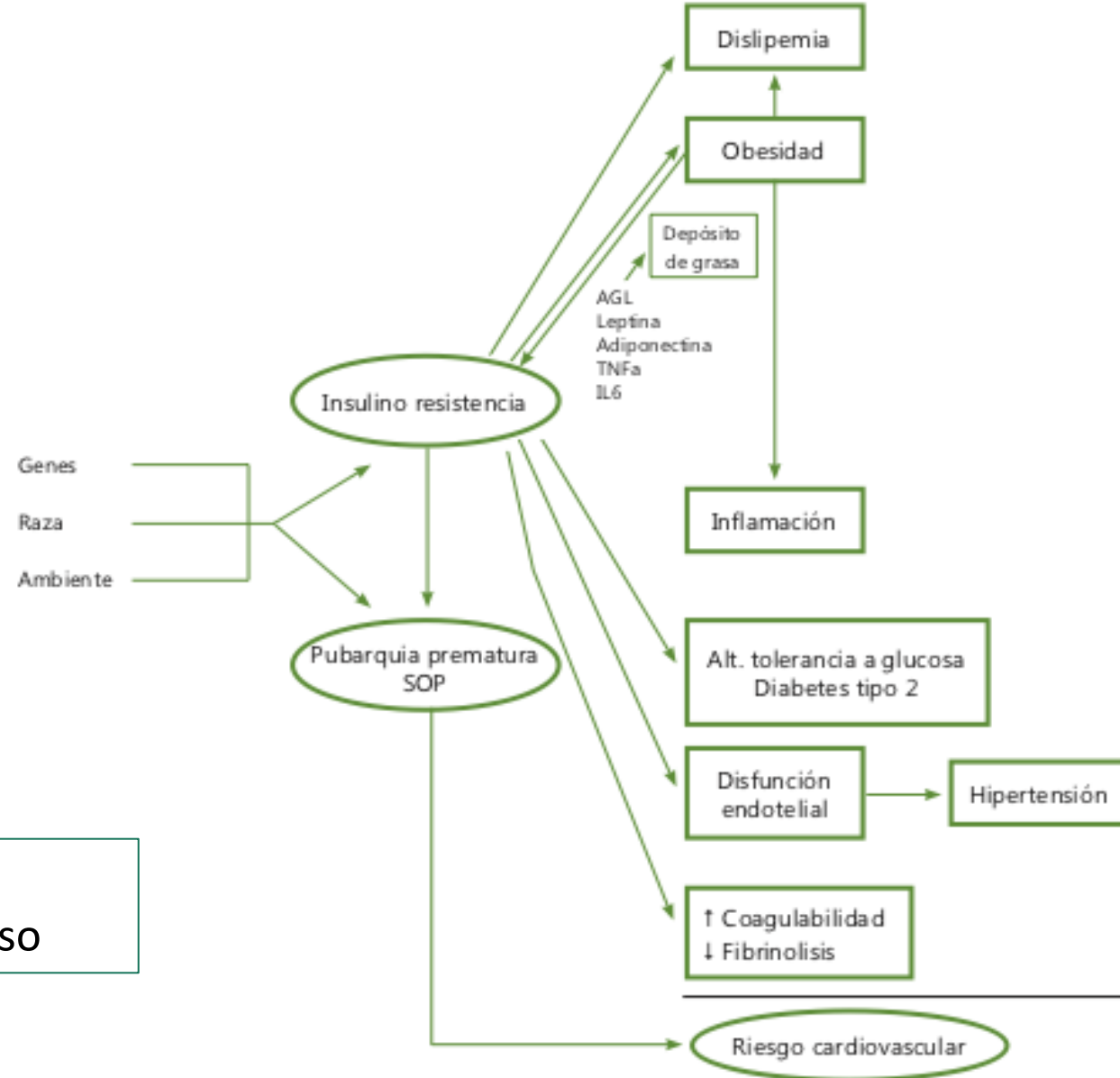
(HIPERANDROGENISMO OVARICO)

Síndrome de Ovario Poliquístico

- Presentación heterogénea
- Uno de los MC mas frecuentes en adolescentes
- 4-7% de mujeres en edad reproductiva
- Causa potencial de problemas físicos y psicológicos
- El **HIPERANDROGENISMO** es uno de los datos fundamentales para el diagnostico



Síndrome de Ovario Poliquístico



PATOGENIA DEL SINDROME :
insulinoreistencia y tejido adiposo

Síndrome de Ovario Poliquístico

- No existe consenso sobre cuales son los mejores criterios diagnósticos para el SOP
- Es clínico siendo imprescindible una *historia clínica* y una *exploración física completa*.
- Las pruebas complementarias van enfocadas a realizar un diagnóstico diferencial, confirmar el SOP y, una vez establecido el diagnóstico, conocer si existe *síndrome metabólico*.

Síndrome de Ovario Poliquístico

| | Criterios diagnósticos | Hiperandrogenismo clínico | Hiperandrogenismo analítico | Morfología ovárica |
|-----------------|--|------------------------------|--|--|
| NIH, 1990 | -Anovulación/disovulación -Hiperandrogenismo clínico y/o analítico | Hirsutismo, acné y alopecia. | Índice de testosterona libre (ITL), TT, Androstendiona, Sulfato de deshidroespiandrosterona (SDHEA). | No |
| Rotterdam, 2003 | Al menos dos de los siguientes: -Anovulación/disovulación -Hiperandrogenismo clínico y/o analítico -Ovario poliquístico | Hirsutismo, acné y alopecia. | ITL, TT, SDHEA. | 12 o más folículos de 2-9mm de diámetro y/o volumen ovárico superior a 10cm ³ |
| AES, 2006 | Hiperandrogenismo clínico y/o analítico con uno de los siguientes: -Anovulación/disovulación -Ovario poliquístico. | Hirsutismo | Testosterona libre, TT, SDHEA y androstendiona. | 12 o más folículos de 2-9mm de diámetro y/o volumen ovárico superior a 10cm ³ |

Por este motivo, **en 2009 se establecieron los criterios de la Sociedad del SOP e hiperandrogenismo (EA-PCOS):**

- a) hiperandrogenismo, con presencia de hirsutismo y/o elevación de andrógenos en sangre;
- b) disfunción ovárica y c) ovario poliquístico.

Son diagnosticados los pacientes que cumplen el criterio a) y al menos uno de los otros 2 criterios, y es necesaria la exclusión de otras causas de hiperandrogenismo.

Síndrome de Ovario Poliquístico

1. Oligomenorrea:



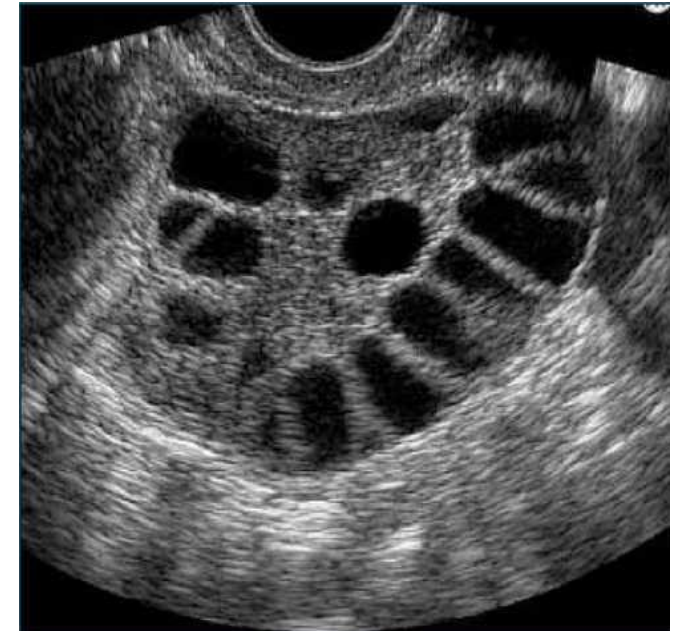
Alteraciones del ciclo deben seguirse en el tiempo. (75% mujeres)

2. Hiperandrogenismo:



Si hay hirsutismo muy llamativo: obliga a estudio hormonal. Acné

3. Ovario poliquístico:



Es el parámetro menos importante en el adolescente.

Síndrome de Ovario Poliquístico

Tabla 1. Pruebas complementarias en el síndrome de ovario poliquístico

| Diagnóstico | Una vez diagnosticado de SOP |
|--|---|
| TSH y T4 | Glucosa en ayuno y posprandial (2 h antes tras ingesta) |
| Prolactina | Insulina basal (en ayuno) |
| Testosterona total y libre | Panel de lípidos (evidencia A) |
| DEHAS | |
| 17-OH-progesterona | |
| FSH, LH, estradiol (si amenorrea en la adolescente) | |
| Ecografía ovárica (no es esencial si cumple los otros 2 criterios) | |

Hiperandrogenismo - pubertad -HSC

- Pubertad precoz: niña <8 a con botón mamario bilateral
niño <9 a con testes >4cc
- Valorar pubarquia precoz : aparición de vello púbico en
niña <8 a y niño <9 a
 - andrógenos SR
 - edad ósea
- SOP es la causa mas común de hiperandrogenismo en postpuberes
valorar síntomas asociados a sindrome metabólico
cambios de estilos de vida

MUCHAS GRACIAS



Societat Catalana de Pediatria
Actualització en pediatria d'atenció primària
Divendres, 15 de novembre de 2019