

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Jl Labarta Aizpún, A de Arriba Muñoz, Á Ferrández Longás

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

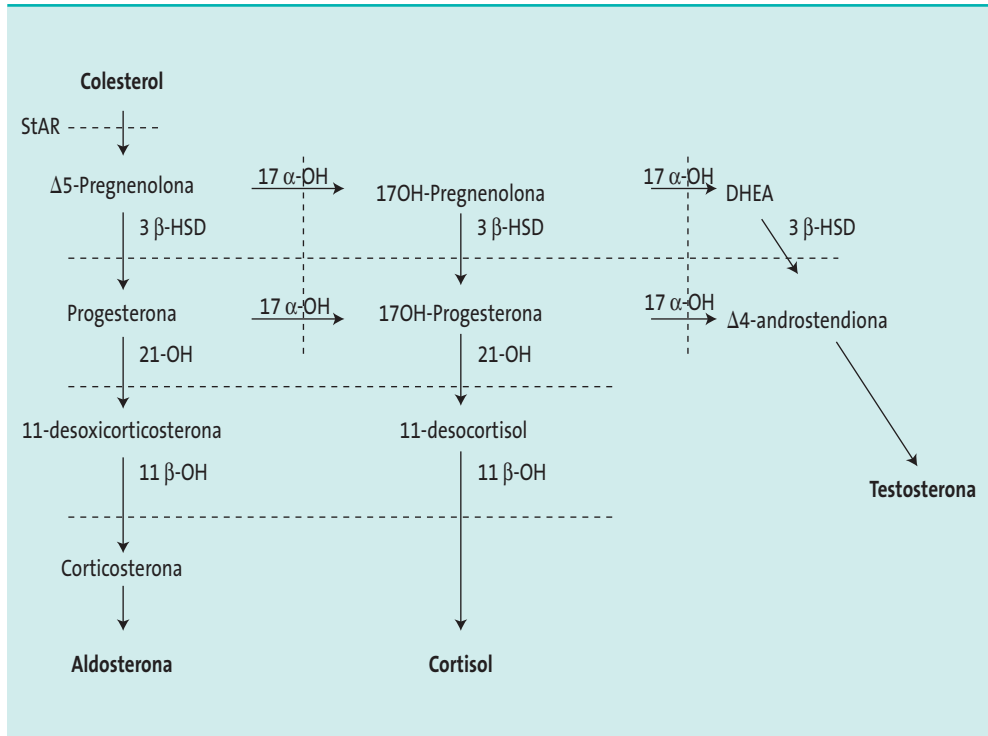
Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrández Longás Á. Hiperplasia suprarrenal congénita.

Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:117-28

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol (figura 1). El déficit de cortisol es un hecho común a todas ellas y produce por un mecanismo de retroalimentación negativa un aumento de la

producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundariamente una hiperestimulación de la corteza suprarrenal motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo.

Figura 1. Esteroidogénesis suprarrenal.



FORMAS CLÍNICAS

En función del déficit enzimático se conocen cinco formas clínicas de HSC. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas en función del grado de afectación enzimática. En las formas severas o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal; en las formas moderadas o no clásicas, el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y adolescencia e incluso pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta.

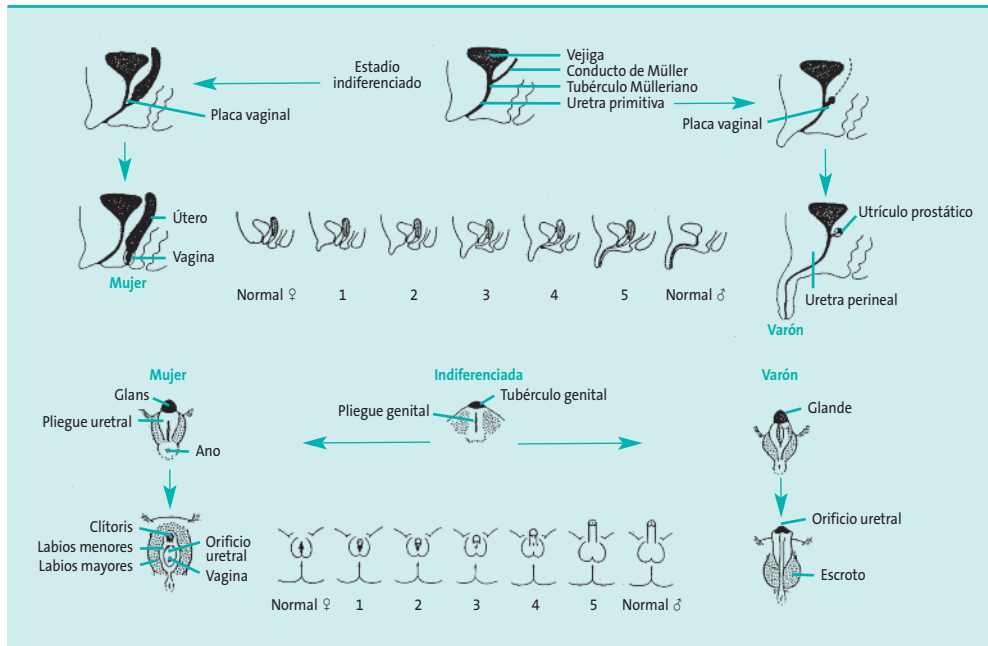
Déficit de 21-hidroxilasa: P450c21

Es la forma más frecuente de HSC, ya que supone el 95% de los casos. Presenta dos características fundamentales: insuficiencia supra-

renal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17-OH progesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona) y del acúmulo de 17-OHP, androstendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos. Se habla de un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en dos formas: a) clásicas (pérdida salina y virilizante simple) y, b) no clásicas (sintomática y no sintomática o críptica). La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1/15 000 y de las formas no clásicas de 1/1000, si bien existen variaciones geográficas importantes.

La **forma clásica** implica la existencia de un hiperandrogenismo ya intraútero que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el va-

Figura 2. Grados de virilización: estadios de Prader.



rón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer (estadios de Prader) (figura 2) que puede oscilar entre una hipertrofia de clítoris hasta un grado máximo que puede determinar la asignación de sexo incorrecta como varón. En la forma pérdida salina (PS), que es la expresión más severa de la enfermedad, existe un déficit de importante de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal. Esta crisis de insuficiencia suprarrenal tiene una importante morbimortalidad si no se instaura un tratamiento adecuado; la hipoglucemia, junto con la hiponatremia severa, puede afectar al desarrollo neurológico del paciente. En la forma clásica virilizante simple, la afectación enzimática no es tan severa como en la forma PS y hay un mínimo de actividad enzimática residual que determina que la síntesis de aldosterona y de cortisol no estén totalmente suprimidas, por lo que no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los niveles de renina están elevados. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños y aquellas niñas con una virilización leve suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz.

En las **formas no clásicas** existe un hiperandrogenismo de aparición postnatal. Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa, acné, aceleración del crecimiento y de la edad ósea con afectación variable de la talla adulta, y en las niñas una moderada hipertrofia del clítoris. En la adolescencia y edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné

e infertilidad. Los varones afectados pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos. Las formas crípticas o no sintomáticas cursan únicamente con hallazgos hormonales aunque pueden presentar eventualmente algún signo clínico de hiperandrogenismo.

El **diagnóstico hormonal** del déficit de 21-OH se basa en la demostración de niveles plasmáticos elevados de 17-OHP. En el déficit clásico de 21-OH, la 17-OHP basal está muy elevada y se encuentra generalmente por encima de 20 ng/ml a las 48 horas de vida, aunque en realidad se alcanzan valores superiores a 30-100 ng/ml. Los recién nacidos con estrés o los prematuros pueden tener valores elevados de 17-OHP, pero raramente exceden los 20 ng/ml a las 48 horas de vida. 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.

Déficit de 11-β-hidroxilasa: P450c11

Es la segunda forma más frecuente de HSC y supone el 3-5% de las mismas. Presenta una deficiente conversión de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona en cortisol y corticosterona, respectivamente; ello produce un déficit de cortisol y un aumento de los niveles plasmáticos 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticosterona. La forma clásica es semejante a la del déficit de 21-OH en cuanto a la virilización de los genitales externos y difiere en que existe una acumulación de 11-desoxicorticos-

terona y de sus metabolitos con actividad mineralocorticoide, por lo que habitualmente no presentan pérdida salina y sí tendencia a la hipertensión que cursa con frenación del eje renina-angiotensina. La forma no clásica es muy rara y comprende la misma sintomatología que en el déficit de 21-OH. El **diagnóstico hormonal** se confirma por un aumento de los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticosterona, bien basales o tras estímulo con ACTH. Una fuente de error en el diagnóstico es la moderada elevación concomitante de 17-OHP, siempre menor que la elevación de 11-desoxicortisol, que en ocasiones ha llevado a la realización de un diagnóstico erróneo de déficit de 21-OH.

Déficit de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Es una forma poco frecuente de HSC que afecta a la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralocorticoides y andrógenos) tanto a nivel suprarrenal como gonadal. La forma clásica se presenta de una manera muy severa con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina. Los niños con sexo genético masculino presentan una insuficiente masculinización (micropene e hipospadias) por defecto de la síntesis de testosterona a nivel del testículo fetal. En las mujeres, se describe la presencia de una moderada virilización intraútero por acúmulo de dehidroepiandrosterona (DHEA). Se conoce una variabilidad en su presentación clínica, tanto en lo que se refiere a la ambigüedad genital como a la pérdida salina, que se correlaciona con una diferente afectación enzimática. La forma no clásica es muy poco frecuente. El **diagnóstico hormonal** se realizará en base al perfil hormonal en el que destaca un acúmulo significativo de los Δ5-esteroides, especialmente de 17-OH pregnenolona y de DHEA.

Déficit de 17 α-hidroxilasa: P450c17

Es una forma muy poco frecuente de HSC. La elevación de desoxicorticosterona con acción mineralocorticoide produce hipertensión, inhibición del sistema renina-angiotensina y evita la pérdida salina. El sujeto genéticamente XY presenta ambigüedad genital de grado variable; si la afectación es completa se produce una ausencia de virilización con fenotipo femenino. En el sujeto genéticamente XX el fenotipo es femenino y se presentará con hipertensión y ausencia de adrenarquia y pubertad. El diagnóstico se realiza por los niveles descendidos de todos los esteroides posteriores a la 17-α-hidroxilasa y la elevación de pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona y corticosterona.

HSC lipoidea: déficit de la proteína StAR

Es la forma más rara y severa de HSC, debida a un defecto de la *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria. Existe un déficit severo de todos los esteroides suprarrenales y gonadales. Los recién nacidos afectados presentan unos genitales externos femeninos, independientemente del cariotipo (en los sujetos XY el defecto de la esteroidogénesis a nivel gonadal produce una ausencia de testosterona). En el periodo neonatal inmediato presentan un cuadro grave de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal, de evolución fatal si no se instaura un tratamiento inmediato. Los niveles de ACTH y renina están muy elevados mientras que todos los esteroides suprarrenales están disminuidos y no se incrementan con la administración exógena de ACTH.

SCREENING NEONATAL DEL DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

Recomendado en 1981 por un comité de expertos del Consejo de Europa y por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, el programa de detección precoz o *screening* neonatal del déficit de 21-OH persigue los siguientes objetivos: a) anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente letal y evitar la morbimortalidad derivada de la pérdida salina; b) evitar una incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados; c) diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia que determinará una talla final baja, y d) en relación a las formas no clásicas, su detección no es motivo de un programa de *screening* neonatal, pero en ocasiones se pueden detectar con el mismo programa. Se basa en la determinación de 17-OHP en sangre total en papel de filtro; permite utilizar la misma infraestructura y cartulinas de papel que el *screening* del hipotiroidismo y la fenacetonuria, incrementando su rentabilidad. En los casos positivos se debe medir posteriormente la 17-OHP en suero para confirmar o no el diagnóstico y realizar finalmente un diagnóstico genético. Los prematuros y los neonatos con enfermedades concomitantes, por estar sometidos a un estrés adicional, tienden a presentar niveles más altos de 17-OHP que los recién nacidos a término y pueden generar resultados falsos positivos. Además, se pueden generar falsos positivos cuando la muestra de sangre total se obtiene en las primeras 24 horas de vida. También se han descrito, pero muy raramente, falsos negativos en casos de formas virilizantes simples que motivaron un retraso en el diagnóstico. Se aconseja que ca-

da laboratorio establezca sus propios niveles de corte, ajustados para peso y edad gestacional. *A priori*, los casos que más se benefician del programa de *screening* son los varones afectados de pérdida salina al detectarse precozmente antes de que se presenten los síntomas. Las mujeres severamente virilizadas igualmente se benefician, ya que se reduce el tiempo de asignación del sexo definitivo. Los pacientes con HSC con déficit de 21-OH forma no clásica son detectados ocasionalmente mediante el *screening* neonatal.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Diagnóstico genético del déficit de 21-OH

El gen responsable del déficit de 21-OH se denomina CYP21A2, se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA. Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen CYP21A2, por lo que todos los pacientes deberían tener un diagnóstico genético, además del diagnóstico hormonal y clínico. Se debe hacer un estudio familiar que permita realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas. Los enfermos son frecuentemente heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, tienen diferentes mutaciones génicas en cada alelo, una del padre y otra de la madre. Solo en el caso de mutaciones frecuentes o en consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación. Los portadores no manifiestan signos clínicos, aunque sí una respuesta elevada de 17OHP en el test de ACTH. El peculiar mecanismo de producción de mutaciones en el gen CYP21A2 hace que el estudio de un número limitado de mutacio-

nes (deleciones, grandes conversiones y las diez mutaciones puntuales más frecuentes) permita caracterizar un elevado porcentaje de alelos, cercano al 90%. La correlación genotipo/fenotipo en el déficit de 21-OH es muy intensa, ya que la severidad de los signos clínicos deriva directamente del grado de déficit enzimático, el cual a su vez está determinado por el tipo de afectación molecular del gen CYP21A2. En la **tabla 1** se muestran las principales mutaciones con el grado de actividad enzimática del citocromo P450c21. La manera más simple de correlacionar el genotipo con el fenotipo es determinar que tipo de mutación aparece en el paciente afecto de déficit de 21-OH. Esta forma de clasificar el fenotipo en función del genotipo es válida si los pacientes son homocigotos para dichas mutaciones. Sin embargo, habitualmente los pacientes son heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, con mutaciones diferentes en los dos alelos; en este caso, y en consonancia con la herencia autosómica recesiva de la enfermedad, la mutación menos severa es la que determina el fenotipo. El estudio genético permite realizar un consejo genético

adecuado, tanto para el caso índice como para los portadores de mutaciones severas.

También se debe realizar el diagnóstico genético en el resto de formas clínicas. El déficit de 11β-hidroxilasa se debe a la existencia de mutaciones en el gen CYP11B1 (8q21-22). La forma clásica de déficit de 3β-HSD se debe a una mutación a nivel del gen de la 3β-HSD tipo II (3BHS2) localizado en el cromosoma 1p3. Se han descrito diferentes mutaciones en el gen CYP17 (10q23.1) que dan lugar al déficit de 17 alfa hidroxilasa y al déficit de 17,20-liasa. La forma de HSC lipóide se debe a mutaciones en el gen codificante de la StAR (8p11.2).

TRATAMIENTO

Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides

Todos los pacientes con déficit clásico de 21-OH, así como los sintomáticos de las formas no clásicas, deben ser tratados con glucocorticoides (GC) para suprimir el exceso de secreción de hormona estimulante de la corticotrofina y

Tabla 1. Severidad de las mutaciones del gen CYP21 en función de la afectación enzimática: correlación genotipo-fenotipo.

Completa	Delección	–
	Conversión	–
	Exón 3 del8pb	–
	306insT	–
	Triple mutación exón 6	–
	Gln318Stop	–
	Arg356Trp	–
Casi completa	Intrón 2 G	Casi indetectable (< 1%)
Severa	Ile172Asn	1-2%
Parcial	Val281Leu	7-25-75%
	Pro30Leu	25-60%
	Pro453Ser	66%
Las afectaciones enzimáticas completa o casi completa se asocian con formas clásicas de pérdida salina; la afectación severa con formas virilizantes simples y la afectación parcial, con formas no clásicas.		

ACTH y reducir el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. La hidrocortisona es el tratamiento más fisiológico al tener una potencia superponible a la del cortisol endógeno; además, por su corta vida biológica, minimiza la afectación sobre el crecimiento y sobre otros efectos adversos. Ninguna pauta consigue un tratamiento sustitutivo ideal, ya que no se consigue reproducir la relación entre los pulsos de cortisol y ACTH, que en condiciones normales inhibirían la secreción de ACTH. La dosis diaria total ha ido variando; actualmente se proponen unas dosis de hidrocortisona entorno a 15 mg/m²/día, a veces más, variable en función de la edad y estadio puberal del paciente; durante la pubertad puede ser necesario subir la dosis hasta 20 mg/m²/día. Los neonatos son tratados habitualmente con una dosis de 5 mg/día dividido en tres dosis, que supone aproximadamente una dosis de 25 mg/m²/día; las dosis suprafisiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos suprarrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. Las pautas recomendadas varían, pero la más habitual es fraccionar la dosis en dos o tres tomas, con dosis superiores por la mañana. Hay que tener presente la variabilidad clínica, el genotipo y el diferente grado de severidad en el defecto enzimático, factores relacionados con el metabolismo y la farmacocinética del cortisol y otros factores desconocidos de cada paciente, por lo que es necesario individualizar la dosis. La dosis necesaria se ve influenciada por la absorción intestinal; la acidez gástrica destruye parcialmente el cortisol y por ello la dosis administrada debe superar la producción endógena de cortisol. Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona (5-7,5 mg/día o 6 mg/m²/día) o dexametasona (0,25-0,5 mg/día o

0,3 mg/m²/día) que no excedan el equivalente de 20 mg/m²/día de hidrocortisona. Un tratamiento excesivo y precoz con GC (dosis de hidrocortisona > 20-25 mg/m²/día) es potencialmente nocivo para el crecimiento. En los pacientes con HSC no clásica sintomática está indicado iniciar tratamiento en dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis que en las formas clásicas.

Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9- α -fluorhidrocortisona, habitualmente a una dosis de 0,05-0,2 mg/día dividido en dos o tres dosis. Se requieren suplementos de cloruro de sodio (1-2 g por día) durante el primer año de vida. La dosis de mantenimiento es de 70-90 μ g/m²/día. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad adecuada de aldosterona y no tienen crisis de pérdida salina necesitan tratamiento, ya que presentan cifras elevadas de renina. El control adecuado de los niveles de renina ayuda a la supresión adrenocortical y a reducir la dosis necesaria de GC. Los signos que indican sobredosificación son hipertensión, taquicardia y ARP suprimida. Una dosificación excesiva de 9- α -fluorhidrocortisona también puede retrasar el crecimiento.

Crisis de pérdida salina y situaciones de estrés

Se presenta generalmente en el periodo neonatal y en los pacientes ya diagnosticados en situación de estrés o de enfermedad intercurrente y requiere tratamiento hidroelectrolítico apropiado y aumentar la dosis de hidrocortisona debiendo ser administrada por vía intravenosa. Se recomienda administrar suero

fisiológico a una pauta de 20 cc/kg en las dos primeras horas para posteriormente reponer las pérdidas y las necesidades de mantenimiento con suero glucosalino. Siempre es necesario garantizar un aporte adecuado de glucosa en la perfusión. El tratamiento con glucocorticoides se administrará parenteralmente a unas dosis iniciales de 50 mg para niños pequeños y 100 mg para niños mayores que se repite cada seis horas. Los pacientes con HSC clásica no pueden afrontar una respuesta suficiente de cortisol al estrés y requieren dosis superiores en situaciones de enfermedades febriles y de cirugía mayor. Las directrices de dosificación consisten en duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona en función del grado de estrés. Si no se tolera la medicación oral debe administrarse hidrocortisona intramuscular, así como hacer una valoración especializada sobre la posible necesidad de tratamiento intravenoso. Es preferible la hidrocortisona intravenosa sobre la metilprednisolona o la dexametasona, porque cuando se administra en dosis altas la actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona es capaz de sustituir a la 9- α -fluorhidrocortisona. Los pacientes y los padres deben recibir instrucciones sobre este tipo de situaciones de emergencia y todos los pacientes deberían llevar identificación con información sobre su enfermedad. Para la cirugía mayor, una pauta aconsejable consiste en administrar hidrocortisona intravenosa en unas dosis aproximadas de 100 mg/m²/día; inicialmente un *bolus* de hidrocortisona, seguido por la administración de hidrocortisona en perfusión continua de acuerdo a las siguientes directrices: para niños menores de tres años, *bolus* de 25 mg seguidos de la administración en perfusión continua de 25-30 mg/día; para niños entre 3 y 12 años, *bolus* de 50 mg seguido de 50-60

mg/día; para adolescentes y adultos, *bolus* de 100 mg seguido de 100 mg/día. Los pacientes con HSC no clásica no precisan dosis de estrés, a no ser que presenten una situación de hipoadrenalismo iatrogénico debido a la administración crónica de GC.

Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos y apoyo psicológico

La actitud terapéutica se inicia con la asignación precoz del sexo, que debe ser la del sexo genético/gonadal por la posibilidad de mantener la función reproductora. La cuestión de cómo y cuándo intervenir quirúrgicamente sigue siendo tema de debate. En la actualidad, se están obteniendo buenos resultados con la realización de la reconstrucción genital (clitoroplastia y vaginoplastia) en un mismo acto quirúrgico (hacia el segundo semestre de edad) siendo el objetivo la corrección completa de los genitales externos antes de los 18 meses de edad. Es fundamental que la cirugía sea realizada en centros con experiencia acreditada. Se debe ofrecer apoyo psicológico a las pacientes con ambigüedad genital y una información completa e individualizada a la familia.

Otras medidas terapéuticas en estudio

Las pautas de tratamiento exponen a la mayoría de los pacientes a un hipercortisolismo, un hiperandrogenismo, o a ambos, por lo que se continúan buscando alternativas terapéuticas que mejoren el crecimiento y la evolución a largo plazo de estos pacientes. Se están realizando ensayos clínicos con bloqueantes de receptores androgénicos, como acetato de ciproterona, flutamida o espironolactona, para disminuir las consecuencias negativas del hiperandrogenismo y permitir una menor dosis de

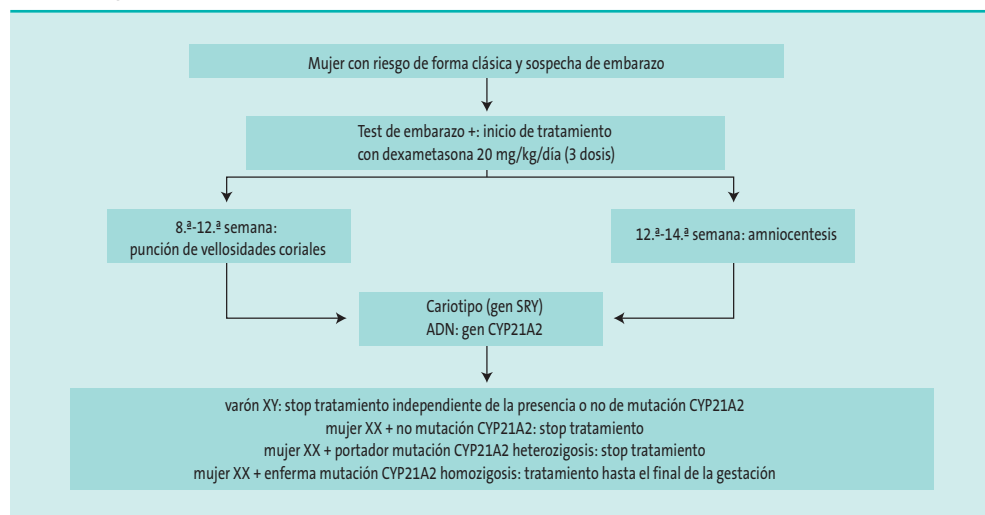
hidrocortisona. Otra pauta en investigación es la adición de carbenoxolona, un inhibidor de 11-β-HSD; esta enzima interviene en la inactivación del cortisol y su inhibición generaría mayores niveles de cortisol endógeno, posibilitando disminuir la dosis de hidrocortisona. La adrenalectomía es una alternativa al tratamiento médico. Las formas severas, especialmente en las mujeres, y cuando son resistentes al tratamiento convencional, podrían manejarse más fácilmente convirtiéndolas en pacientes addisonianas. Estas pacientes de difícil manejo terapéutico están en situación de riesgo de desarrollar un hipercortisolismo iatrogénico y presentan hiperproducción androgénica suprarrenal casi permanente; en ellas se piensa que la glándula suprarrenal sirve únicamente para empeorar la situación. Las opiniones en contra de este tratamiento argumentan que es una medida muy radical con los riesgos del procedimiento quirúrgico, más el riesgo de una insuficiencia suprarrenal iatrogénica; sin embargo, en la actualidad esta

posibilidad se puede considerar muy remota. Hay que considerar que los efectos beneficiosos de la secreción endógena de DHEA sobre el perfil lipídico, la libido y la calidad de vida se perderían con la adrenalectomía. A pesar de la radicalidad del tratamiento, es una opción a considerar.

Tratamiento prenatal (figura 3)

En las gestaciones con riesgo de tener un hijo afecto de hiperplasia suprarrenal virilizante, se ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante, lo cual previene la virilización genital del feto mujer afecto. El tratamiento está indicado únicamente cuando existe un riesgo documentado de tener un hijo afecto de una forma severa virilizante (por haber tenido un hijo previo afecto de una forma severa o porque los padres tienen estudio genético y son portadores de una mutación

Figura 3. Algoritmo del tratamiento prenatal en el déficit de 21-OH forma clásica.



severa); el tratamiento debe ir acompañado siempre de un diagnóstico genético prenatal. El diagnóstico genético molecular a partir de ADN extraído de las vellosidades coriales (semana 10-12) o de amniocitos (semana 15) ha permitido aumentar la fiabilidad del diagnóstico prenatal. El diagnóstico del sexo se hace, además de por cariotipo, por la determinación del gen SRY. La dosis que se recomienda es 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, divididos preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 $\text{mg}/\text{día}$ y comenzando antes de la séptima u octava semana de gestación. Si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto mujer no es afecto, se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad. La mayoría de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o mínimamente virilizados que evitan la necesidad de cirugía reconstructora. La relación riesgo/beneficio es positiva pero se aconseja una farmacovigilancia y un seguimiento estrecho por un equipo especializado multidisciplinario. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en las familias con riesgo de déficit de 11- β -hidroxilasa, ya que un feto hembra puede presentar una severa virilización.

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO EN EL DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

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. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice un buen crecimiento y una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos (edad ósea, peso, IMC, talla y velocidad

de crecimiento) y hormonales (determinación de 17-OHP, testosterona, $\Delta 4$ -androstendiona, ACTH y renina).

Seguimiento hormonal

La 17-OHP es el marcador clásico del déficit de 21-OH; sin embargo, debido a sus variaciones circadianas, no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico, y pretender conseguir unos niveles de 17-OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación. La $\Delta 4$ -androstendiona es el precursor de los dos andrógenos principales, testosterona y dihidrotestosterona. Presenta una variación circadiana menos importante y parece ser el esteroide sérico que presenta la mejor correlación con los criterios de control clínico. La testosterona es uno de los esteroides finales y efectores de la acción androgénica suprarrenal. Se ha mostrado su fiabilidad en el periodo prepuberal en ambos sexos y durante la pubertad en el sexo femenino, ya que en el sexo masculino hay una secreción testicular muy importante durante este periodo. La renina está elevada en los niños que presentan un déficit clásico de la 21-OH, tanto en las formas con pérdida salina como en las virilizantes simples, y su determinación es fundamental para un equilibrio correcto del tratamiento mineralocorticoideo y glucocorticoideo. A pesar de todo, siempre es necesario un control clínico, debiendo mantener la velocidad de crecimiento y la maduración ósea normales para su edad y sexo y vigilando muy de cerca la curva de peso y de IMC.

Crecimiento, obesidad y densidad mineral ósea

A pesar del cuidadoso control médico y del buen cumplimiento terapéutico, la talla final

media reportada en diferentes trabajos se sitúa entre -1 y -2 SDS en relación a la media poblacional e inferior a la talla genética. El diagnóstico e inicio precoz del tratamiento, el uso de dosis fisiológicas ajustadas a cada paciente y un buen cumplimiento del tratamiento parecen mejorar el resultado de la talla adulta. Los pacientes con déficit de 21-OH tienen una mayor tendencia a la obesidad, ya que comienzan a ganar peso precozmente en la infancia. Se ha relacionado la obesidad del niño/a con HSC con la dosis de hidrocortisona recibida durante los primeros dos años; dosis superiores a $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ se asocian con obesidad hasta en un 75% de los casos frente al 11% en el caso de que reciban dosis inferiores. El tratamiento crónico con GC, el hipogonadismo por frenación del eje hipotalámico, los trastornos menstruales y los ciclos anovulatorios con déficit relativo de estrógenos son factores que pueden actuar negativamente sobre la ganancia de masa ósea. A pesar de que el crecimiento lineal está aproximadamente 1 SDS por debajo de la media, la masa ósea no parece estar comprometida en los pacientes que reciben las dosis recomendadas de GC. Es importante considerar en el tratamiento a largo plazo la posibilidad de aparición de osteoporosis.

Función gonadal, fertilidad y aspectos neuropsicológicos

En el déficit de 21-OH, el aumento de los niveles de andrógenos suprarrenales en los pacientes no tratados o mal controlados puede alterar el inicio y/o la progresión de la pubertad, y en la edad adulta, determinar una disminución de la fertilidad. Aunque el tratamiento glucocorticoideo sea adecuado, las mujeres con HSC presentan una incidencia elevada hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico,

ovarios poliquísticos, irregularidades menstruales, anovulación crónica e infertilidad. Los índices de infertilidad se correlacionan con la severidad de las formas clínicas y las formas con pérdida salina son las que presentan menor fertilidad. Los varones con HSC clásica tienen menos afectación del eje gonadal que las mujeres; la mayor parte son capaces de procrear, o por lo menos de tener un número normal de espermatozoides, y la oligospermia no siempre va seguida de infertilidad. Sin embargo, pueden presentar masas testiculares correspondientes a tejido ectópico suprarrenal que pueden comprometer la fertilidad, ya que comprimen los túbulos seminíferos vecinos e impiden la espermatogénesis. El diagnóstico se hace por ecografía y se aconseja ecografía testicular durante la adolescencia y el examen testicular a lo largo de la evolución. El tratamiento consiste en la reinstauración u optimización de la terapia glucocorticoidea. En general, se emplea la dexametasona para frenar la ACTH. En los casos que no responden, se pueden hacer autónomos por la hiperestimulación crónica de ACTH y requerir una tumorectomía selectiva que permita conservar la función testicular.

La influencia de la exposición prenatal a los esteroides sexuales sobre la personalidad e identidad sexual es un tema de controversia en la neuropsicología del déficit de 21-OH. Hay autores que describen cómo las niñas con HSC tienen menos interés por los juegos femeninos en la primera infancia y más predisposición hacia estereotipos masculinos, con preferencias por juegos y deportes de chicos; otros autores no encuentran diferencias significativas con los controles. Existen diversos estudios que encuentran que un escaso pero significativo porcentaje de mujeres con HSC pre-

sentan una tendencia homosexual. Otros no la encuentran y únicamente destacan una menor frecuencia de casamientos y de maternidad, sugiriendo una disfunción psicosocial más general y multifactorial. En general, la mayoría de los pacientes con HSC presentan

un desarrollo neuropsicológico normal y, a pesar de tener una tendencia hacia un comportamiento más masculino, la mayor parte de las mujeres se identifican satisfactoriamente como mujeres y tienen un comportamiento preferentemente heterosexual.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev.* 2009;30:49-57.
- Arlt W, Krone N. Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res.* 2007;68 (Suppl 5):158-64. Epub 2007 Dec 10.
- Ezquieta Zubizaray B, Cueva López E, Varela Junquera JM, Jariego Fente C. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediátrica Española.* 2001;59: 479-96.
- Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:193-208.
- Joint ESPE/LWPES CAH working group. Consensus statement on 21 hydroxylase deficiency from European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res.* 2002;58:188-95.
- Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:181-92.
- Labarta JI, Bello E, Ruiz Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E *et al.* Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An Pediatr.* 2003;58(Supl 2):12-34.
- Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev.* 2008;13:82-98.
- Merke DP, Cutler GB. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Metab Clin North Am.* 2001;30:121-36.
- New M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: the United States Experience. *Endocr Metab Clin North Am.* 2001; 30:1-14.
- Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009; 38:699-718.
- Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;300:192-6.
- Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:77-82.
- White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5:490-8.
- Zhao LQ, Han S, Tian HM. Progress in molecular-genetic studies on congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *World J Pediatr.* 2008;4:85-90.