

Hiperplasia suprarrenal congénita

José Ignacio Labarta Aizpún, Antonio de Arriba Muñoz, Marta Ferrer Lozano
Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hiperplasia suprarrenal congénita.
Protoc diagn ter pediatri. 2019;1:141-56.



RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. En función del déficit enzimático se conocen siete formas clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita y la más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa. En el déficit clásico de 21-hidroxilasa se produce un defecto grave de cortisol y aldosterona (insuficiencia suprarrenal) y un hiperandrogenismo (virilización de la mujer afecta); en el déficit no clásico la sintomatología secundaria al hiperandrogenismo aparece en la infancia o adolescencia o ser oligosintomáticas. El déficit clásico de 21-hidroxilasa se puede detectar por el cribado neonatal. Es fundamental realizar estudio genético (gen *CYP21A2*) y ofrecer asesoramiento genético en caso necesario. El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides y mineralocorticoides y en el apoyo psicológico. En caso de virilización en mujeres se debe realizar cirugía en los primeros 18-24 meses de vida en centros de referencia.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita; déficit de 21-hidroxilasa; glucocorticoides; mineralocorticoides.

Congenital adrenal hyperplasia

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia includes all hereditary disorders of cortisol adrenal steroidogenesis. Seven clinical forms of congenital adrenal hyperplasia are described according to the enzymatic deficiency; the most frequent is 21-hydroxylase deficiency. Classical form of 21 hydroxylase deficiency is characterized by severe impairment in cortisol and aldosterone synthesis (adrenal insufficiency) and hyperandrogenism (virilization of the affected female); the symptoms in the non-classical form appeared in infancy and/or adolescence or being

oligosintomático. Neonatal screening is useful to detect classical 21 hydroxylase deficiency. Genetic diagnosis (*CYP21A2*) is essential and genetic counseling should be offered when necessary. Treatment relies on the appropriate use of glucocorticoids and mineralocorticoids and psychologic support. In cases of severe virilization in affected females, corrective surgery should be done before 18-24 months of age in reference centers.

Key words: congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; glucocorticoids; mineralocorticoids.

1. INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol (Figura 1)¹⁻⁵. 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 adrenal motivando una

elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo.

2. FORMAS CLÍNICAS

En función del déficit enzimático se conocen siete formas clínicas de HSC. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas graves y moderadas en función del grado de afectación enzimática. En las formas

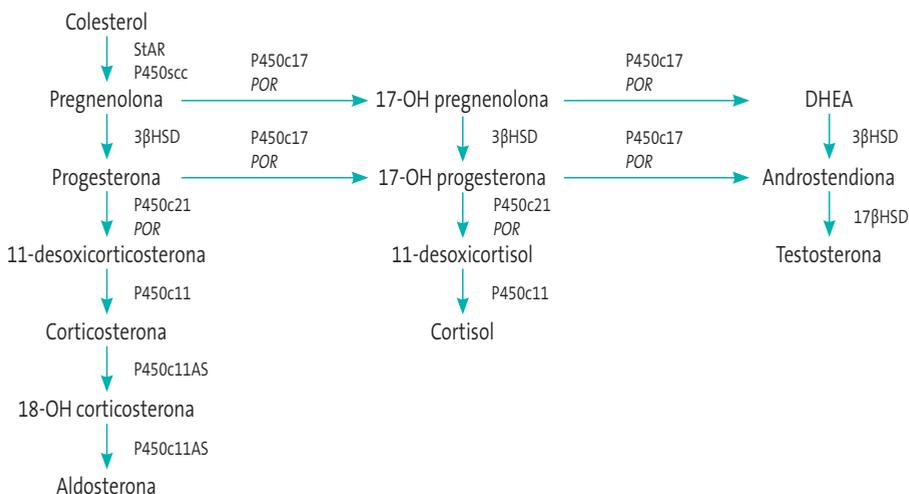


Figura 1. Esteroidogénesis suprarrenal

17β-HSD: enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; **3β-HSD:** enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; **DHEA:** dehidroepiandrosterona; **P450 c11:** enzima 11β-hidroxilasa; **P450 c11AS:** enzima aldosterona sintetasa (actividad 18-hidroxilasa y 18-oxidasa); **P450 c17:** enzima 17 α-hidroxilasa/17,20-liasa; **P450 c21:** enzima 21 α-hidroxilasa; **P450 scc:** *side-chain cleavage* o enzima 20-22 desmolasa; **POR:** P450 oxidorreductasa; **StAR:** *steroidogenic acute regulatory protein*.

graves 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^{1,2}.

2.1. Déficit de 21-hidroxilasa: P450c21

Es la forma más frecuente de HSC, ya que supone el 95% de los casos³⁻⁵. Presenta dos características fundamentales: insuficiencia suprarrenal 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 11-desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona) y del acúmulo de 17-OHP, androstendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos⁵. Se habla de un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en dos formas: 1) clásicas (pérdida salina y virilizante simple), y 2) no clásicas (sintomática y 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 importantes⁶.

La **forma clásica** implica la existencia de un hiperandrogenismo ya intraútero que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón 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^{7,8}. En la forma pérdida salina (PS), que es la expresión más grave 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 grave, pueden afectar al desarrollo neurológico del paciente^{9,10}. La crisis de pérdida salina suele aparecer hacia la segunda o tercera semana de vida y se inicia en forma de vómitos, ausencia de ganancia ponderal y progresivamente entran en un estado de deshidratación hiponatrémica con evolución hacia un estado de *shock* (hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis). En la forma clásica virilizante simple, la afectación enzimática no es tan grave 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 tan gravemente alteradas, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio y no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los niveles de renina están elevados, pero sí una virilización prenatal¹⁰. 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 posnatal. Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa con 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 varo-

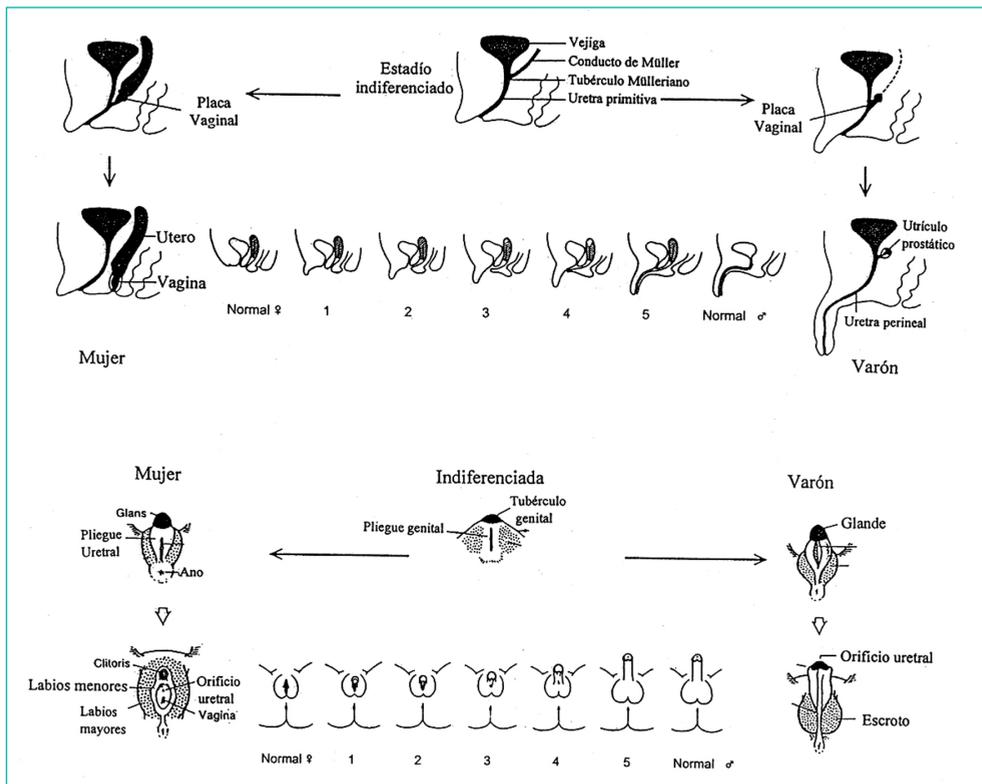


Figura 2. Grados de virilización: estadios de Prader

nes afectos pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos. Las formas crípticas cursan únicamente con hallazgos hormonales, aunque pueden presentar eventualmente algún signo clínico de hiperandrogenismo y por ello también se les denomina formas oligosintomáticas⁸⁻¹⁰.

El **diagnóstico hormonal** del déficit de 21-hidroxilasa (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. La ACTH, la androstendiona y la testosterona también están elevadas. 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 grave y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable; cuando el nivel de 17-OHP es superior a 10 ng/ml el diagnóstico está establecido y si es inferior a 2 ng/ml se puede excluir la enfermedad. Si los niveles no son concluyentes se aconseja 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/ml⁸⁻¹⁰.

2.2. Déficit de 11 β -hidroxilasa: P450c11

Es la segunda forma más frecuente de HSC y supone el 3-5% de las mismas (gen *CYP11B1*, 8q21)². 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-desoxicorticosterona 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^{2,5}.

2.3. 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 por deficiencia de la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) tipo 2 (gen *3BHSD2*, 1p3). La forma clásica se presenta de una manera muy grave, con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina, con elevación de los niveles de renina. Los ni-

ños 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 dehidroepidandrosterona (DHEA) y conversión periférica a nivel extraadrenal por acción de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1. 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 Δ 5-esteroides, especialmente de 17-OH pregnenolona y DHEA^{2,3,6}.

2.4. Déficit de 17 α -hidroxilasa: P450c17

Es una forma muy poco frecuente de HSC. La enzima P450c17 (gen *CYP17A1*, 10q24.3) se expresa tanto en la glándula suprarrenal como en la gónada, tienen actividad la 17 α -hidroxilasa y la 17-liasa y por ello cursa también con infantilismo sexual y ausencia de desarrollo puberal por bloqueo de la síntesis de DHEA y de androstendiona. La elevación de la 11-desoxicorticosterona con acción mineralocorticoide produce hipertensión, inhibición del sistema renina-angiotensina y evita la pérdida salina. Tanto los pacientes 46,XX como 46,XY se presentan con fenotipo femenino y se manifiestan en la edad puberal como mujeres sin desarrollo de los caracteres sexuales secundarios e hipogonadismo hipergonadotropo. Pueden ocurrir una variabilidad en el fenotipo por lo que un sujeto XY pueden presentar ambigüedad genital de grado variable, pero no se han descrito formas no clásicas. El diagnóstico se realiza por

los niveles descendidos de todos los esteroides posteriores a la 17 α -hidroxilasa y la elevación de la pregnenolona, la progesterona, la 11-desoxicorticosterona y la corticosterona^{2,3}.

2.5. HSC lipoidea: déficit de la proteína StAR

Es la forma más rara y grave de HSC, debida a un defecto de la *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR) (gen *STAR*, 8p11.2), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria. Existe un déficit grave 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 y agudo (y muchas veces de evolución fatal si no se instaura un tratamiento inmediato) de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal. 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^{2,3}. Se han descrito formas no clásicas asociadas a defectos genéticos que conllevan una actividad enzimática residual del 20-30% y se manifiestan con un grado variable de insuficiencia suprarrenal y afectación variable de la función gonadal.

2.6. Deficiencia la enzima P450 scc (*side-chain cleavage*)

Esta enzima cataliza el paso de colesterol a pregnenolona dentro de la mitocondria y se denomina 20-22 desmolasa por catalizar la ruptura de la cadena lateral del colesterol entre los carbonos 20 y 22 (gen *CYP11A1*, 15q24.1).

Esta forma es clínica y bioquímicamente idéntica a la forma lipoidea, pero, sin embargo, los pacientes presentan típicamente una atrofia adrenal y gonadal. Se han comunicado muy pocos casos en la literatura médica y al igual que para la forma lipoidea se han descrito formas no clásicas².

2.7. Deficiencia de la enzima P450 OR (oxidorreductasa)

La enzima POR (gen *POR*, 7q11.2) interviene en la actividad de ciertas enzimas como P450c21, P450c17 y la aromataza, por lo que su deficiencia produce una insuficiencia múltiple (cortisol y esteroides, pero no de mineralocorticoides). El cuadro clínico es de presentación variable y asocia anomalías genitales y esqueléticas (craneoestenosis, hipoplasia mediofacial, sinostosis radiohumeral que semejan el síndrome de Antley-Bixler)².

3. 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 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 fre-

cuentos o en consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación. Los portadores no manifiestan signos clínicos, aunque sí una respuesta elevada de 17-OHP 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 mutaciones (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 qué 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 grave 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 graves^{6,8,12}.

4. CRIBADO NEONATAL DEL DÉFICIT DE 21-OH

Recomendado por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, el programa de

Tabla 1. Gravedad de las mutaciones del gen *CYP21A2* en función de la afectación enzimática: correlación genotipo-fenotipo

Mutación	Actividad enzimática <i>in vitro</i>	Forma clínica
Delección	-	PS
Conversión	-	PS
Exón 3 del8pb	-	PS
306insT	-	PS
Triple mutación exón 6	-	PS
Gln318Stop	-	PS
Arg356Trp	2%	PS/VS
Arg483Pro	1-2%	PS
Arg426His	1-5%	VS/PS
Intrón 2 G	<2%	PS/VS
Ile172Asn	3-7%	VS
Val281Leu	20-50%	NC
Pro30Leu	30-60%	NC
Pro453Ser	20-50%	NC

NC: no clásica; **PS:** pérdida salina; **VS:** virilizante simple.

detección precoz o *screening* neonatal del déficit de 21-OH persigue los siguientes objetivos:

- Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente letal y evitar la morbimortalidad derivada de la pérdida salina.
- Evitar una incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados.
- Diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia que determinará una talla final baja.

- En relación con 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. 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 cada laboratorio establezca sus propios niveles de corte, ajustados para sexo, peso y edad gestacional.

Aunque actualmente se emplea el fluoroinmunoensayo (DELFI), la espectrofotometría de masas permitirá excluir reacciones cruzadas de distintos esteroides suprarrenales; el genotipado CYP21A2 es útil como prueba de segundo nivel. *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 gravemente 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^{7,9,11,12}. En la **Tabla 2** se presenta la actitud en el cribado neonatal.

5. TRATAMIENTO

5.1. 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 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. En el neonato con clínica de pérdida salina las dosis son por vía endovenosa (50-75 mg/m²/día); cuando está estabilizado se pasa a la vía oral a una dosis de 25 mg/m²/día^{2,12-14} y se va disminuyendo progresivamente, al año son de entre 15-20 mg/m²/día. Las dosis suprafsiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. La dosis diaria total ha ido variando y actualmente se proponen unas dosis de hidrocortisona de 10-15 mg/m²/día en la infancia, variable en función de la edad; en la adolescencia y durante la pubertad puede ser necesario subir la dosis hasta 20 mg/m²/día y mayor fraccionamiento de la dosis diaria en 3-4 tomas. 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

Tabla 2. Actuación ante un caso positivo en el cribado neonatal

Sangre capilar >48 horas	Determinar 17-OHP según sexo y edad gestacional
Caso positivo	Elevación de 17-OHP superior al percentil 99 para sexo y edad gestacional: localización y enviar a la Unidad de Endocrinología Pediátrica
Anamnesis familiar	Consanguinidad, casos previos en la familia, muertes primera infancia
Anamnesis personal	Edad gestacional, peso, enfermedades intercurrentes, síntomas de pérdida salina (curva de peso, vómitos)
Exploración física	Estado general (hidratación, aspecto), pigmentación (mamilas, genitales, areolas), genitales (grados de virilización en la mujer y de macrogenitosomía en el varón)
Exploración complementaria	Analítica hormonal completa: 17-OHP, androstendiona, testosterona cortisol, ACTH, iones, equilibrio ácido-base y renina Ecografía: si mujer con virilización grave (ver genitales internos)
Actitud	Si asintomático con iones normales y elevación importante o persistente de 17-OHP: seguimiento clínico, bioquímico y estudio genético. Posibilidad de forma virilizante simple, forma no clásica o elevación transitoria Si 17-OHP elevada y sospecha clínica de pérdida salina (hiponatremia Na <130 mEq/l, hiperpotasemia K >6 mEq/l, renina elevada): iniciar tratamiento via intravenosa con hidrocortisona (50-75 mg/m ² /día) y 9- α -fluorhidrocortisona (0,1-0,2 mg/día) y añadir ClNa (0,5-1 g/día) Si diagnóstico hormonal confirmativo (elevación de testosterona, androstendiona y ACTH, cortisol disminuido): realizar estudio genético molecular (gen CYP21A2) Si estudio genético confirmativo: hacer estudio genético familiar (padres y hermanos) Si diagnóstico hormonal no confirmativo: suspender tratamiento y seguimiento clínico analítico

17-OHP: 17-OH progesterona; **ACTH:** hormona adrenocorticotropa.

genotipo y el diferente grado de gravedad 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 a 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 con GC

(dosis de hidrocortisona >20-25 mg/m²/día) es potencialmente nocivo para el crecimiento^{2,12-14}. En los pacientes con HSC no clásica sintomática está indicado iniciar tratamiento a dosis bajas, generalmente a la mitad de la dosis que en las formas clásicas. Los pacientes con HSC no clásica oligosintomática sin afectación del crecimiento no requieren tratamiento, pero sí seguimiento clínico.

5.2. 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, y es típico que las dosis sean más altas en la primera infancia. Se requieren suplementos de cloruro de sodio (2-4 mEq/kg/día) durante el primer año de vida (ClNa 20%; 1 cc = 3,4 mEq de Na). La dosis de mantenimiento es de 70-90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$. 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 actividad de la renina plasmática (ARP) suprimida. Una dosificación excesiva de 9- α -fluorhidrocortisona también puede retrasar el crecimiento^{2,12-14}.

5.3. 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, que se debe administrar por vía intravenosa. 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 a 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. 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. En la **Tabla 3** se resume la pauta de tratamiento ante una crisis de pérdida salina, una insuficiencia suprarrenal o una cirugía mayor^{2,12}.

5.4. 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 o 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, el objetivo es la corrección completa de los genitales externos antes de los 18-24 meses de edad en un centro de referencia con experiencia acreditada. Es fundamental el apoyo psicológico a las pacientes y una información completa e individualizada a la familia¹⁵.

5.5. Diagnóstico y tratamiento prenatal

El protocolo de diagnóstico y tratamiento prenatal se plantea en el feto que presenta riesgo documentado de padecer una forma clásica

Tabla 3. Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal

Diagnóstico clínico de la crisis de PS en el RN	Virilización, pigmentación, vómitos, ausencia de ganancia ponderal, aspecto distrófico, decaimiento, hipotensión, hiponatremia, hipoglucemia, hiperpotasemia, acidosis y colapso
Diagnóstico clínico de la insuficiencia suprarrenal por proceso intercurrente	Paciente conocido con proceso intercurrente que inicia un cuadro de decaimiento, vómitos, hipoglucemia, hiponatremia y evolución hacia el colapso
Tratamiento hidroelectrolítico	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. Si existe acidosis se podrá utilizar en las primeras horas perfusión en forma de bicarbonato 1/6 molar
Tratamiento con hidrocortisona intravenosa	Bolo inicial de 60-80 mg/m ² que equivale a 25 mg en menores de 6 meses, 50 mg entre 6 meses y 2 años, y 100 mg por encima de 2 años. Si no se consigue remontar la presión arterial se puede repetir a las 6 horas. Posteriormente, en las primeras 24 horas, hay que administrar una dosis de 60-80 mg/m ² /día (hasta 100 mg/m ² /día si es necesario) dividida en 4 tomas. Tras 24-48 horas debe pasarse a una pauta de 50 mg/m ² /día en 3 dosis y luego pasar a dosis de mantenimiento por vía oral. No es necesario administrar mineralocorticoides en las fases iniciales ya que a dosis altas la hidrocortisona tiene un efecto mineralocorticoide
Cirugía mayor	Administrar hidrocortisona intravenosa a unas dosis aproximadas de 100 mg/m ² /día. Se aconseja administrar inicialmente un <i>bolus</i> de hidrocortisona seguido por la administración de hidrocortisona en perfusión continua de acuerdo con las siguientes directrices: para niños menores de 3 años, <i>bolus</i> de 25 mg seguidos de la administración en perfusión continua o fraccionada en 3-4 dosis de acuerdo con las siguientes directrices: 25-30 mg/día; para niños entre 3 y 12 años, <i>bolus</i> de 50 mg seguidos 50-60 mg/día; para adolescentes y adultos, <i>bolus</i> de 100 mg seguido de 100 mg/día

(grave) de enfermedad (ambos progenitores portadores de mutaciones graves o antecedente de un miembro diagnosticado de forma clásica en la familia). Es necesario realizar un estudio genético completo antes de programar un embarazo en las familias con un caso afecto. Este tratamiento debe ser realizado en centros con experiencia y tras el consentimiento informado de la pareja. En la **Figura 3** se presenta el algoritmo del diagnóstico y tratamiento prenatal del déficit clásico de 21-hidroxilasa¹⁶⁻¹⁹.

En las gestaciones con riesgo de tener un feto 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, previniendo la virilización genital del

feto mujer afecto (riesgo de 1:8 en cada embarazo) y evitando la necesidad de cirugía correctora. El tratamiento se basa en la administración de dexametasona antes de las semanas 7.^a-8.^a, a una dosis de 20 µg/kg/día, dividida preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 mg/día. El tratamiento debe ir acompañado siempre de un diagnóstico prenatal (sexo y genética molecular *CYP21A2*) que se realiza habitualmente a partir de ADN extraído de las vellosidades coriales (10.^a-12.^a semana) o de amniocitos (12.^a-15.^a semana). Si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto mujer no es afecto (es sana o portadora), se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad; únicamente se continúa el tratamiento hasta el final de la gestación cuando es una mujer y afecto (XX y genotipo confirmativo).

A pesar de que la relación riesgo-beneficio es ampliamente positiva, al prevenir la virilización de la niña afecta, el tratamiento supone exponer innecesariamente a siete de cada ocho fetos en riesgo (todos los varones y tres fetos femeninos no afectados). La dexametasona es un fármaco teratogénico en modelos animales con potenciales efectos secundarios a largo plazo no bien conocidos. En la madre puede producir algunos efectos secundarios en general bien tolerados. En la actualidad y con objeto de reducir la exposición innecesaria a fetos no afectados se realiza la detección del sexo en ADN fetal de sangre materna a partir de la 6.ª semana; si el gen *SRY* es positivo indica sexo fetal masculino (no se inicia tratamiento) y si es negativo

el feto es femenino (se inicia tratamiento y se debe repetirse la prueba en la 10.ª semana, momento en que la prueba alcanza una sensibilidad del 100%). El diagnóstico genético molecular (*CYP21A2*) en ADN fetal de sangre materna antes de la 9.ª semana es posible por técnicas de secuenciación masiva de los haplotipos del probando, padres y feto, pero no está disponible en nuestro medio. El tratamiento está considerado como experimental y se aconseja un seguimiento estrecho por un equipo especializado, explicando los riesgos y beneficios y con el consentimiento informado de la madre. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en las familias con riesgo de déficit de 11β-hidroxilasa, ya que un

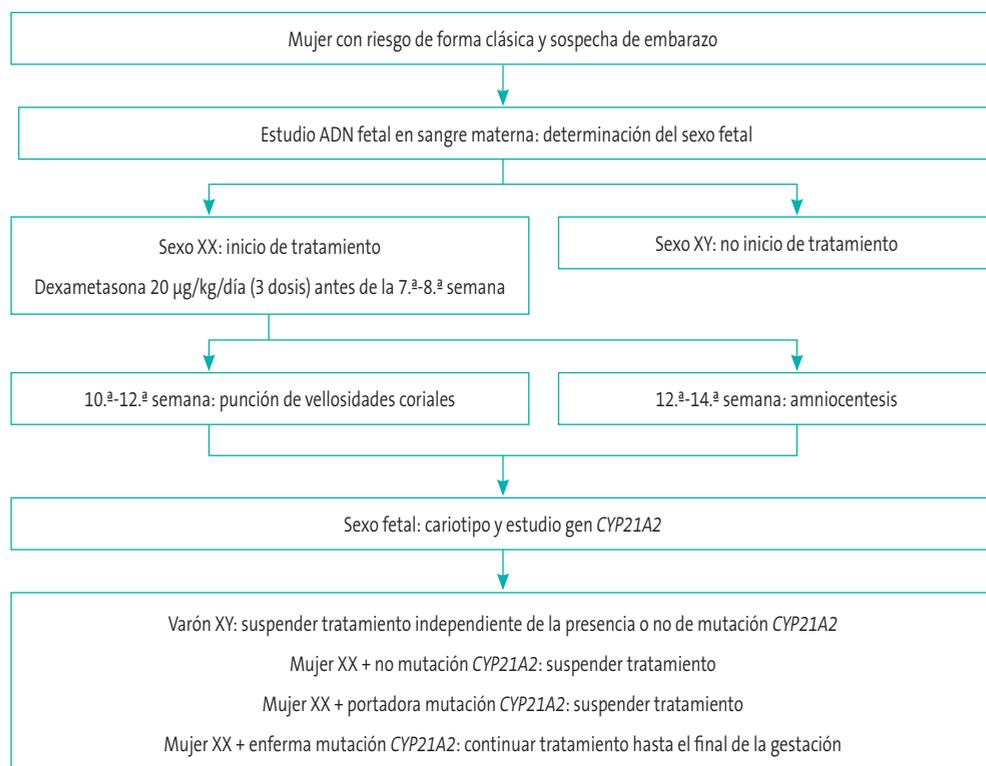


Figura 3. Algoritmo del diagnóstico y tratamiento prenatal en la forma clásica del déficit de 21-hidroxilasa

feto hembra puede presentar una grave virilización. El diagnóstico genético preimplantacional puede ser una opción, pero no está disponible en todos los centros.

6. 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, talla, índice de masa corporal y velocidad de crecimiento) y hormonales (determinación de 17-OHP, testosterona, Δ_4 -androstendiona, ACTH y ARP)^{2,3,14,20}.

6.1. Seguimiento hormonal y clínico

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 Δ_4 -androstendiona es el precursor de los dos andrógenos principales, la testosterona y la 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 masculi-

no hay una secreción testicular muy importante durante este periodo. La ARP 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^{2,20}.

6.2 Crecimiento

Además del potencial genético de cada paciente, son dos los factores que van a condicionar el crecimiento: 1) el hiperandrogenismo previo al inicio del tratamiento o en el curso del mismo, por no estar suficientemente frenada la función suprarrenal, y 2) el posible hiper-cortisolismo secundario al tratamiento. 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 desviaciones estándar (DE) en relación con la media poblacional e inferior a la talla genética. Se encuentra una relación inversa entre la dosis media recibida durante los primeros 2 años y la talla final, y se hipotetiza que un índice de masa corporal elevado durante la primera infancia se correlaciona con una menor talla final y podría ser un buen marcador de hiperdosificación. El diagnóstico precoz y un buen cumplimiento del tratamiento parecen mejorar el resultado de la talla adulta. Estos pacientes pueden presentar en su evolución una pubertad precoz central secundaria a un hiperandrogenismo mantenido que debe ser tratada con análogos de hormona liberadora de la hormona luteinizante^{14,20}.

6.3. Obesidad

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 con la dosis de hidrocortisona recibida durante los primeros 2 años. Los adultos con HSC no clásica no tratados pueden presentar obesidad, intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia a la insulina.

6.4. Densidad mineral ósea: osteoporosis

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 DE por debajo de la media, la masa ósea no parece estar comprometida en los pacientes que reciben las dosis recomendadas de GC. Incluso algunos autores encuentran un aumento de la densidad mineral ósea en la infancia que se interpreta como un mecanismo de protección frente a la osteoporosis que pueden desarrollar en la edad adulta. Es importante considerar en el tratamiento a largo plazo la posibilidad de aparición de osteoporosis.

6.5. Función gonadal y fertilidad

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 o progresión de la pubertad, y en la edad adulta, determinar una disminución de la fertilidad. La hiperproducción androgénica ejerce un *feedback* negativo sobre la secreción del GnRH hipotalámico, lo que conlleva la apa-

rición de un hipogonadismo hipogonadotrofo. La edad media a la cual las mujeres controladas inadecuadamente o no tratadas tienen la menarquia está retrasada en comparación a los controles. Aunque el tratamiento glucocorticoideo sea adecuado, las mujeres con HSC presentan una incidencia elevada de hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico, ovarios poliquísticos, irregularidades menstruales, anovulación crónica e infertilidad. Pueden presentar disparenia por estenosis del introito vaginal o alteraciones anatómicas secundarias a la cirugía. Los índices de infertilidad se correlacionan con la gravedad de las formas clínicas (las formas con pérdida salina son las que presentan menor fertilidad) y han mejorado con la optimización terapéutica y la mejor cirugía reconstructora. Es necesario hacer un consejo genético previo a la gestación.

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. Los varones con formas clásicas, y mucho menos frecuente las formas no clásicas, pueden presentar nódulos testiculares correspondientes a tejido ectópico suprarrenal que pueden comprometer la fertilidad, ya que comprimen los túbulos seminíferos vecinos e impiden la espermatogénesis. Se ven con más frecuencia en pacientes con mal control y aumento mantenido de la ACTH, pero también pueden aparecer en varones con aparente buen control, sobre todo en las formas con pérdida salina y genotipo grave. El diagnóstico se hace por ecografía y se aconseja ecografía testicular durante la adolescencia y examen testicular a lo largo de la evolución. Como tratamiento se emplea la dexameta-

sona 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^{2,3,14,20}.

6.6. Aspectos neuropsicológicos

El cerebro fetal es bipotencial en su respuesta a los esteroides sexuales ya que las neuronas tienen receptores para andrógenos y estrógenos, 5- α -reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, y aromatasas, que convierten la testosterona en estradiol. 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. 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. Es necesario un abordaje psicológico especializado en el seguimiento de estas pacientes que asegure una buena calidad de vida en la edad adulta.

7. CENTROS DE REFERENCIA Y TRANSICIÓN A LA VIDA ADULTA

Los pacientes con formas graves deben ser tratados en centros de referencia y es muy necesario que la cirugía sea realizada en hospitales con acreditada experiencia, por la implicación que ello tiene en la calidad de vida futura de estas pacientes. La transición a adultos debe ser planificada y consensuada entre paciente, pediatra endocrino y endocrinólogo. La función

gonadal depende de un buen cumplimiento terapéutico y en esa edad es importante hablar sobre temas relacionados con su anatomía genital, historial quirúrgico y fertilidad. Es muy importante una información clara, sencilla y comprensible a las familias para el mejor seguimiento de sus hijos. El grupo de trabajo de Suprarrenal de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ha realizado una guía para pacientes y familiares que padecen esta enfermedad, que es de acceso gratuito desde su página web¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009 Dec;38:699-718.
2. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390:2194-210.
3. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;23:193-208.
4. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009 Mar;10:77-82.
5. Zhao LQ, Han S, Tian HM. Progress in molecular-genetic studies on congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *World J Pediatr*. 2008 May;4:85-90.
6. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;23:181-92.
7. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Sep;5:490-8.

8. Ezquieta Zubicaray B, Cueva López E, Varela Junquera JM, Jariego Fente C. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Esp.* 2001;59:479-96.
9. 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.
10. Merke DP, Cutler GB. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Metab Clin North Am.* 2001;30:121-136.
11. 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):4043-88.
12. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr (Barc).* 2017;87:116.e1-116.e10.
13. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev.* 2009 Jul;30:49-57.
14. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245-91.
15. Guía para pacientes y familiares con hiperplasia suprarrenal congénita. EN: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica [en línea] [consultado el 13/02/2019]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/ghsc/GUIA-HIPERPASIA-SUPRARRENAL.pdf>
16. New M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: the United States Experience. *Endocr Metab Clin North Am.* 2001;30:1-14.
17. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev.* 2008;13:82-98.
18. Clemente León MC, Puga González B, Campos Martorell A, Yeste Fernández D. Tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2018;9(suppl 1):26-9.
19. McCann-Crosby B, Placencia FX, Adeyemi-Fowode O, Dietrich J, Franciskovich R, Gunn S, et al. Challenges in prenatal treatment with dexamethasone. *Pediatr Endocr Rev.* 2018;16(1):186-93.
20. Labarta JI, Bello E, Ruiz Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, Ferrández Longás A. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An Pediatr (Barc).* 2003;58(Supl 2):12-34.