Guía para pacientes y familiares con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

Grupo de trabajo HSC de la SEEP
Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Cristina Luzuriaga

Begoña Ezquieta

Sofía Quinteiro

Milagros Alonso

Sara Berrade

Mariona Bonet

María Clemente

Arancha Escribano

Rafael Espino

José Ignacio Labarta

Amparo Rodríguez

Amaya Rodríguez

Belén Roldán

Guía para pacientes y familiares con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

OBJETIVO

Este manuscrito está destinado a proporcionar información y ayuda relacionadas con el problema o las dificultades que puede presentar su hijo, para que entiendan mejor esta enfermedad, su tratamiento y ofrecerles una base para que se comuniquen con más confianza y seguridad con los especialistas de su hijo cuando sea necesario.

INTRODUCCIÓN

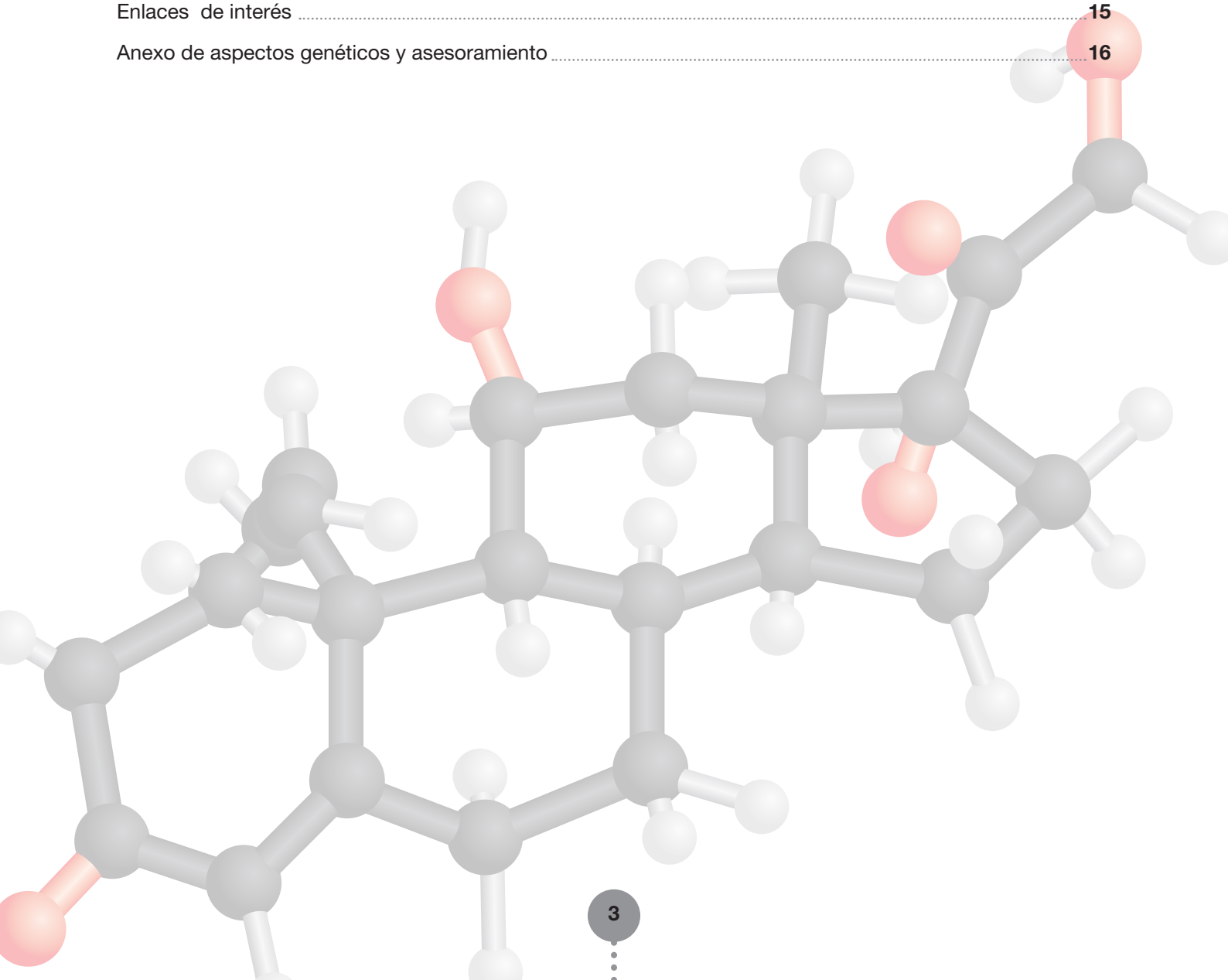
Todos los padres esperan que sus hijos estén sanos y la mayoría quedan profundamente conmocionados cuando se enteran que su hijo tiene un trastorno médico que requerirá tratamiento de por vida. A menudo tienen dificultad para recordar algunas de las cosas que se les explicó en el momento del diagnóstico y puede pasar un tiempo antes de comunicarse nuevamente con su médico y le trasmitan sus preocupaciones, o incluso hablar con otros miembros de su familia o padres cuyos hijos presentan el mismo problema.

Hemos planteado este documento como una “guía” con preguntas y respuestas, basándonos en las inquietudes que se les presentan al recibir el diagnóstico de “hiperplasia suprarrenal congénita” (utilizamos con frecuencia las siglas HSC). Al leerla, recuerde que cada paciente es un poco diferente y el tratamiento puede también ser algo distinto. Consulte cualquier duda con su pediatra endocrinólogo.

Grupo de trabajo HSC de la SEEP
Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

ÍNDICE

¿Qué significa el término hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)? 4
¿Qué son las hormonas? 4
¿Qué son las glándulas suprarrenales? 4
Hormonas de la glándula suprarrenal. 5
El problema hormonal en la HSC 6
HSC: una deficiencia de enzimas 7
HSC: formas clínicas según su gravedad 8
La genética en la HSC 10
Tratamiento de la HSC 12
Qué puede originar la “crisis suprarrenal” 14
Prevención de la crisis suprarrenal 14
Identificación de alerta médica 15
HSC en la etapa adulta 15
Enlaces de interés 15
Anexo de aspectos genéticos y asesoramiento 16



¿Qué significa el término hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)?

El término “Hiperplasia suprarrenal congénita” (HSC) incluye un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por la deficiencia de uno de los enzimas necesarios para que las hormonas de la glándula suprarrenal (cortisol, aldosterona y andrógenos) se produzcan en unos niveles normales. Estos trastornos enzimáticos están ya presentes en el momento del nacimiento, por lo que las hormonas se pueden alterar desde los primeros días de la vida, dependiendo de la gravedad del déficit enzimático. Nosotros siempre nos vamos a referir a la HSC por déficit del enzima esteroide 21-hidroxilasa por ser la forma más frecuente.

El cortisol y la aldosterona son hormonas absolutamente necesarias para el funcionamiento del organismo. Los andrógenos suprarrenales (testosterona y otras hormonas con efecto androgénico) son hormonas que se encargan de la aparición del vello en los genitales y en otras zonas del cuerpo, pero que no son vitales para el organismo. El exceso de andrógenos en el feto femenino puede hacer que la recién nacida presente unos genitales externos de aspecto masculino.

La palabra ‘hiperplasia’ significa más grande de lo normal. En algunos textos, en lugar de las siglas HSC se utiliza CAH, es en Ingles “Congenital Adrenal Hyperplasia”. *La parte más afectada de la glándula suprarrenal es precisamente la corteza, donde se forma o se sintetiza el cortisol, hormona más importante de la glándula suprarrenal: alteraciones en la síntesis del cortisol suelen ir acompañadas de alteraciones en la formación o síntesis de otras hormonas de la misma glándula como son la aldosterona y los andrógenos.*

¿Qué son las hormonas?

Las hormonas son los “mensajeros químicos” del cuerpo. Se producen en un órgano endocrino (denominado glándula) y actúan a distancia en otros lugares del cuerpo. En el caso de la HSC, las glándulas implicadas son las suprarrenales y la hipófisis (una glándula clave en el control hormonal), situada en la base del cerebro y que ayuda a regular la actividad de las glándulas suprarrenales.

¿Qué son las glándulas suprarrenales?

Son órganos del tamaño de una nuez situados encima de los riñones (Figura 1) y aunque son de pequeño tamaño, en ellas se producen algunas de las hormonas más importantes de nuestro organismo. En los niños con HSC, parte de la “maquinaria” química necesaria para fabricar las hormonas suprarrenales está alterada, y las glándulas producen hormonas de forma errónea.

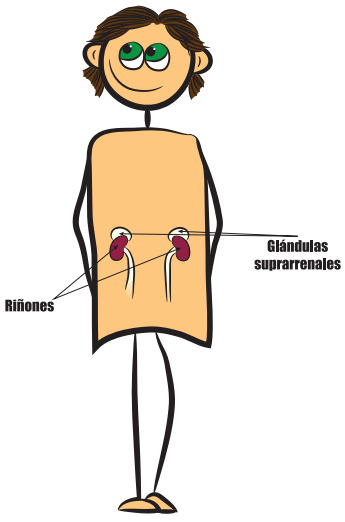


Figura 1. Situación de la glándula suprarrenal en el cuerpo humano

Hormonas de la glándula suprarrenal

La glándula suprarrenal se divide en dos zonas:

- Una *zona interna, llamada médula suprarrenal*, que produce **adrenalina**
- Una zona *exterior*, llamada *corteza suprarrenal*, productora de tres hormonas (aldosterona, cortisol y andrógenos), y lo hace a partir de la misma materia prima, **"el colesterol"** (Figura 2) en parte producido por el organismo, (aunque mayoritariamente se consigue a partir de los alimentos).

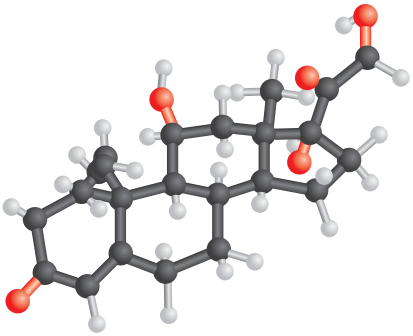


Figura 2. Molécula de "colesterol", a partir de la que se forman las hormonas esteroideas, con la participación de una serie de "enzimas".

Para comprender cómo las glándulas suprarrenales consiguen esta fabricación hormonal, fíjense en las siguientes figuras 3 y 4.

En la figura 3, la materia prima **"colesterol"**, está representado como en una estación importante (glándula suprarrenal) de la que salen tres vías de tren que han de estar íntegras para que lleguen a su destino, cada una de estas vías representa el eje de formación de tres grandes grupos de hormonas: **1.-Glucocorticoides**, cuyo producto final es el "Cortisol". **2.- Mineralocorticoides**, el producto final es la "Aldosterona". **3.- Andrógenos**, el producto final es la testosterona y otras hormonas con acción androgénica. En nuestro organismo, esta división se consigue gracias a la regulación ejercida por otras hormonas (ACTH, renina) que provienen de otras glándulas y sistemas y a la acción de unos determinados "agentes químicos" denominados "enzi-

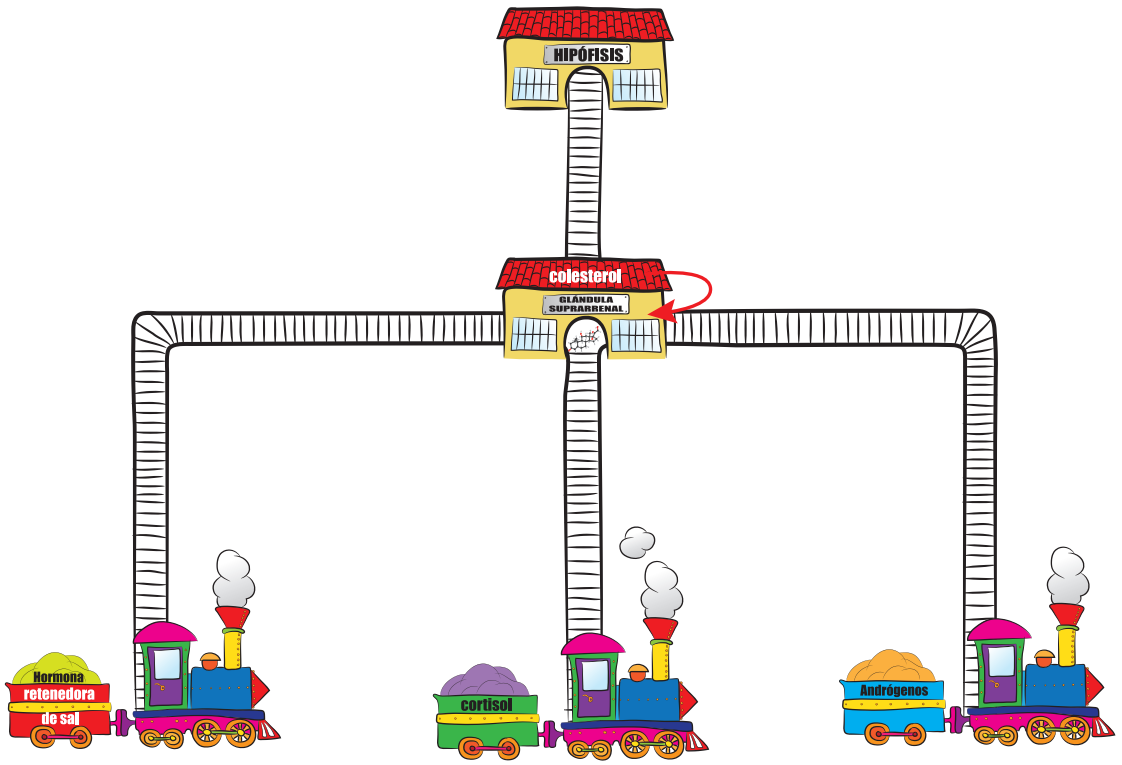


Figura 3. A partir del colesterol en la glándula suprarrenal se forman tres grupos de hormonas

mas". Estos enzimas son necesarios para la formación de las hormonas suprarrenales y si existe un defecto congénito puede fallar su producción. En la figura 4 este fallo está representado por las vías del tren rotas. El tren no llegará a su destino en la vía de formación del *cortisol* ni tampoco en la vía que lleva a la formación de *la hormona retenedora de sal* porque están rotas las vías. Todo se derivará hacia la *producción de los andrógenos, que se formarán en exceso* porque la suprarrenal sigue funcionando por la influencia de la hormona ACTH hipofisaria y con mayor actividad al no tener el freno del *cortisol* (Figura 4).

► **1. Glucocorticoides/Cortisol**

Se necesita para proteger al organismo de situaciones críticas como son los efectos generalizados de las infecciones o situaciones que supongan un estrés importante, como por ejemplo una operación quirúrgica, un traumatismo grave, etc. También ayuda a mantener los niveles de azúcar (glucosa) y la presión arterial. Si una persona con mal funcionamiento de las glándulas suprarrenales desarrolla una enfermedad de cualquier tipo o sufre un accidente, *podría entrar en estado de shock*, situación muy grave que pondría su vida en peligro a menos que recibiera tratamiento con cortisol o una medicación equivalente (*hidrocortisona*).

► **2. Mineralocorticoides/Hormona retenedora de sal: Aldosterona**

Se encarga de controlar la cantidad de sal que se pierde por la orina (en medicina esta sal se denomina sodio y el símbolo que lo representa es Na^+). En ausencia de aldosterona, se pierde sal de forma descontrolada, dando lugar a deshidratación e hiponatremia (baja cantidad de sodio en sangre), y secundariamente a una alteración de otros elementos esenciales como el potasio (símbolo K^+) que se eleva y puede dañar al corazón.

► **3. Andrógenos (testosterona y otras hormonas con acción androgénica)**

Tanto los hombres como las mujeres tienen andrógenos (testosterona y otras hormonas con acción androgénica), aunque en cantidades distintas. Estas hormonas son responsables del crecimiento en la infancia y de la aparición del vello púbico, axilar y en las extremidades, así como de otros caracteres sexuales masculinos, que comienzan a aparecer en la pubertad y adolescencia (desarrollo de los genitales, pigmentación, estriación del escroto y otros como el acné, cambio de voz, aumento de masa muscular, del sudor, etc),

El problema hormonal en la HSC

La cantidad de cortisol producida por la corteza suprarrenal es controlada por otro órgano, la glándula hipofisaria, que se encuentra en la base del cráneo y está conectada a una parte del cerebro llamada hipotálamo. Cuando la sangre no contiene suficiente cortisol para las necesidades del cuerpo, el cerebro lo detecta y el hipotálamo hace que la glándula hipofisaria libere otra hormona llamada corticotropina u hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH entra en el torrente sanguíneo, llega a la corteza suprarrenal y estimula la producción

de más cortisol. Cuando la concentración de cortisol en la sangre ha sido corregida, el cerebro lo reconoce y el hipotálamo detiene la producción de ACTH por parte de la glándula hipofisaria. Si la cantidad de cortisol en la sangre está elevado, por ejemplo dando un tratamiento excesivo de cortisol al paciente, la glándula hipofisaria no recibe el estímulo para liberar ACTH y la corteza suprarrenal no es estimulada para liberar cortisol. Estos aspectos del funcionamiento del eje constituido por la glándula suprarrenal, hipófisis y el hipotálamo son muy importantes en el tratamiento de la HSC, (representado en las líneas rojas en la figura 4).

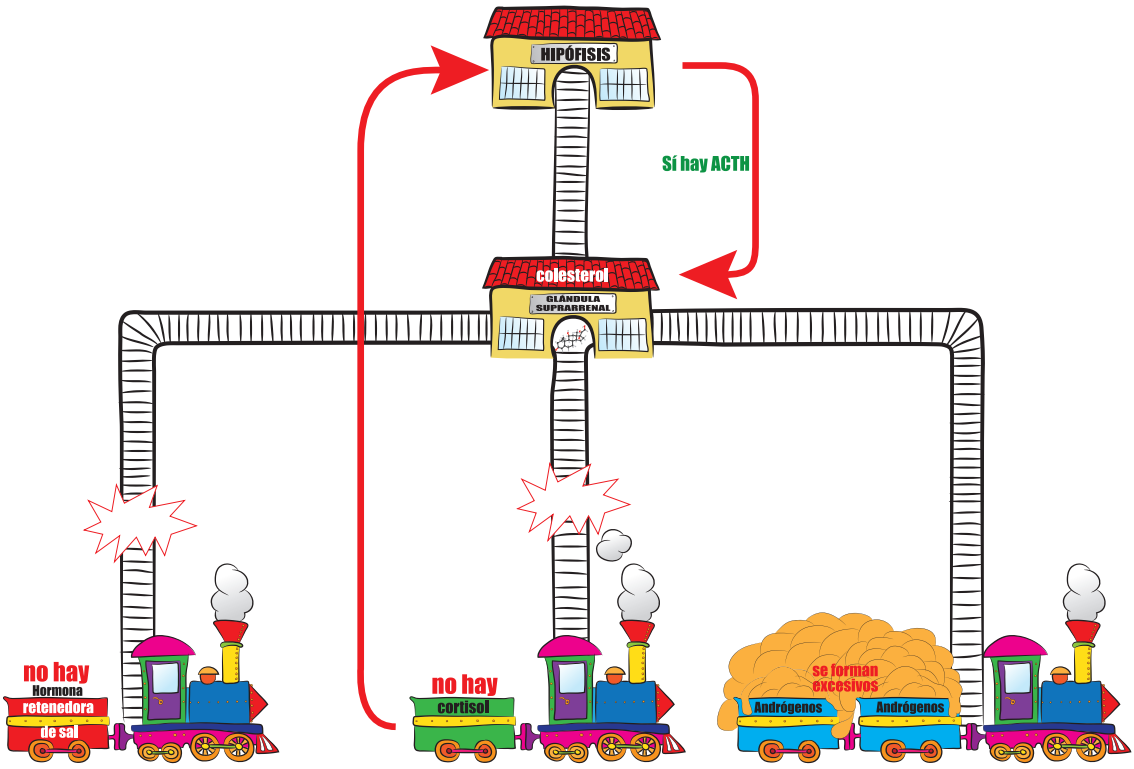


Figura 4. Fracaso en la secreción de cortisol y de hormona retenedora de sal e hiperprodución de andrógenos

La HSC: una deficiencia de enzimas

El proceso de formación de hormonas en la corteza suprarrenal es complejo y requiere una serie de **pasos sucesivos** controlados por un tipo de **proteínas**, que por su función catalizadora se denominan **"enzimas"**. El que una persona nazca con el número adecuado de enzimas depende de factores genéticos y por tanto hereditarios. En la HSC falla alguno de estos enzimas porque se hereda en una forma alterada y, por tanto, falla la producción de hormonas que este enzima regula. Así, si se alteran las *"enzimas"* necesarios para la producción de Cortisol y/o Aldosterona, se verán alteradas las funciones que realizan estas dos hormonas. Además y como consecuencia de esta alteración, las glándulas suprarrenales aumentan la producción de andrógenos (porque es la vía metabólica que no está bloqueada). En las niñas con una forma grave de la enfermedad, podrán dar lugar a la virilización de sus genitales externos. La alteración congénita se hereda de los padres y puede ocurrir en más de un miembro de la familia, por esto decimos que la HSC es un problema genético.

Formas clínicas de la HSC según su gravedad

Nos podemos preguntar si todos los niños con estos problemas son iguales. Existen distintas formas clínicas de presentación según su gravedad, que dependen del grado de deficiencia enzimática producido por las alteraciones de los genes responsables heredados del padre y la madre (explicaremos más adelante lo que significan estos conceptos genéticos). En las *formas clásicas* mas graves la actividad enzimática es muy deficiente o prácticamente nula y los pacientes son **"perdedores de sal"** y las niñas afectas presentan al nacer virilización de sus genitales externos. Existe también una *forma clásica intermedia* moderadamente grave **"no perdedora de sal",** en la que si hay afectación genital en las niñas, presente ya al nacimiento y que en los niños puede pasar desapercibido. En las formas más leves, denominadas *no clásicas*, **"nunca aparece la pérdida salina"** ni tampoco hay alteración de los genitales externos en las niñas.

► **FORMA CLASICA " perdedora de sal"**

Las características clínicas de estos pacientes con la **forma más grave de la enfermedad** y con la deficiencia enzimática grave son debidas a la insuficiente producción de **cortisol** por las glándulas suprarrenales y de **aldosterona** (hormona que retiene la sal en sangre). Por ese motivo pierden sal por la orina, causando deshidratación, tensión arterial muy baja, náuseas y vómitos, síntomas que suelen aparecer en la primera o segunda semana de vida. Los niveles de sal (sodio) y de azúcar (glucosa) serán muy bajos y los niveles de potasio muy altos. Son pacientes que sin el tratamiento adecuado son **"perdedores de sal" y pueden llegar a presentar una situacion crítica llamada "crisis suprarrenal"** y necesitan tratamiento **urgente**. *Por otro lado, debido al exceso de andrógenos* (que actúan ya intraútero, cuando se están formando los genitales externos), las niñas con esta forma de la enfermedad pueden presentar al nacimiento una apariencia masculinizada de sus genitales externos; aunque sus órganos reproductores (llamados genitales internos, son femeninos, útero, trompa y ovarios) y son totalmente normales. A menudo, en estos casos los ovarios se agrandan con quistes (ovarios poliquísticos) y esto también es comúnmente visto en las adolescentes o púberes.

► Algunos niños y niñas pueden presentar formas de **gravedad clínica intermedia** es la **"FORMA CLASICA VIRILIZANTE SIMPLE",** de menor frecuencia. En este caso, la alteración genética permite cierta actividad residual del enzima por lo que los pacientes no presentan una pérdida salina clínicamente manifiesta y se hace aparente el exceso de andrógenos en etapas tempranas de la vida. En las niñas el exceso de andrógenos se hace evidente en el periodo neonatal con clitoromegalia e incluso cierto grado de virilización de los labios, lo que facilita su diagnóstico. En los niños, sin embargo, pasa desapercibido, y se manifiesta como pubarquia en la infancia y aceleración de la maduración ósea. En ocasiones puede retrasarse su diagnóstico encontrándose ya avanzada la pubertad.

► **Una forma de menor gravedad** que aparece cuando la alteración genética permite cierta actividad del enzima es la **"FORMA NO CLASICA"**. Los niños y niñas con esta forma de HSC no tienen generalmente un déficit de cortisol y la aldosterona que se forma es suficiente para que no pierdan sal. Lo más importante en estos casos es el exceso de andrógenos (testosterona y otras hormonas sexuales masculinas). No se diagnostican al nacer, sino en etapas tempranas de la infancia debido a los signos que provoca el exceso de andrógenos, es decir, en la niñas podemos ver vello púbico de forma precoz (antes de los 8 años) o clítoris más grande de lo normal. En los niños podemos ver un pene más grande para la edad, las bolsas de los testículos más oscuras y vello púbico antes de los 9 años. Tanto niñas como niños suelen ser más altos que los de su misma edad, pero presentan un avance en la maduración de los huesos, que estudiamos con la radiografía de la mano (se suele detectar un adelanto en la aparición y la fusión de los huesos). Los huesos crecen en longitud, necesitan de espacio entre hueso y hueso para crecer, al fusionarse más precozmente los huesos, los espacios para crecer se cierran antes y se reduce el tiempo de crecimiento. Ello puede condicionar una estatura adulta más reducida, aunque sean más altos en la infancia en comparación con los niños de su edad. *No siempre esta forma de la enfermedad precisa de tratamiento.*

► **Dentro de las formas no clásicas existe una forma más leve es la "FORMA CRIPTICA"**. Normalmente estos casos denominados crípticos se detectan al haber sido diagnosticados en el curso de un estudio familiar, al estudiar a hermanos y padres del caso índice (así se denomina al primer individuo que se estudia en una familia) que presentan una hiperplasia suprarrenal grave o leve. En estas personas también se encuentran alteraciones genéticas enzimáticas, que habían pasado sin ser diagnosticadas por no haber presentado un motivo de consulta, es decir no tener expresión en la clínica. También se les define como *"formas oligosintomáticas".* Se incluye un esquema para entender mejor su clasificación (Figura 5).

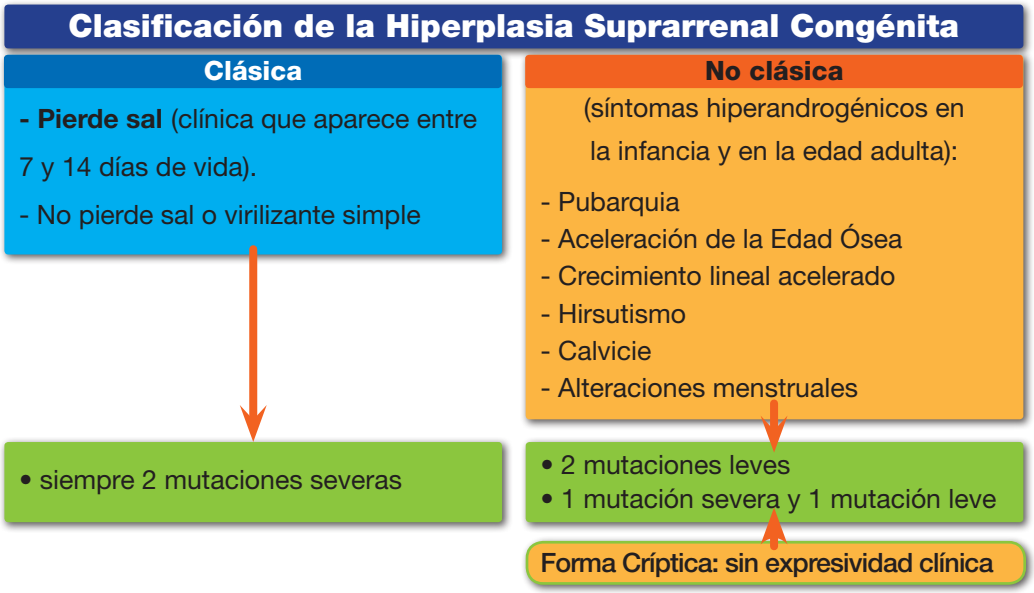


Figura 5. Esquema de la clasificación de las formas clínicas HSC.

La genética en la HSC

Herencia y genes

Cada ser humano (Figura 6) es el resultado de la unión de un espermatozoide aportado por el padre (con 22 cromosomas más el cromosoma del par sexual, que puede ser cromosoma X o Y), y el óvulo que aporta la madre (con 22 cromosomas más el cromosoma del par sexual, que siempre es un cromosoma X).

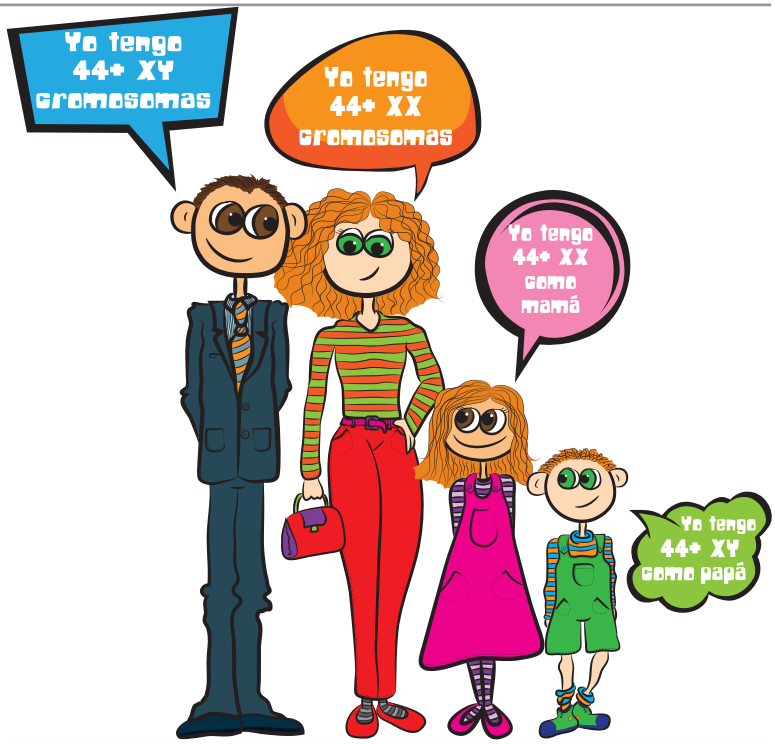


Figura 6. Formación de un hijo, niño o niña, a partir de los 23 cromosomas de cada progenitor (22+22=44 cromosomas no sexuales, también llamados autosomas, y el par sexual XX o XY).

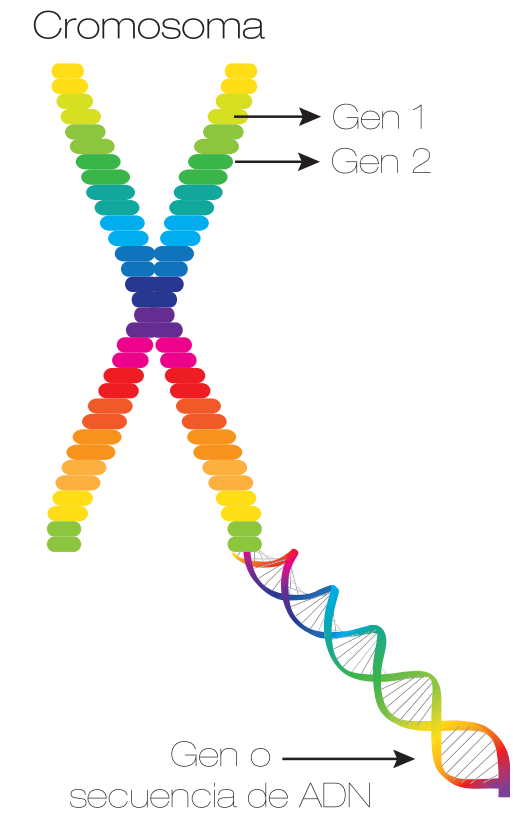


Figura 7. Los genes que llevan la información genética están en nuestros 46 cromosomas.

Una vez formada la nueva célula se multiplica y los millones de células que dan van a formar los diferentes órganos y tejidos de nuestro cuerpo (cerebro, los músculos, el hígado, la piel, etc.). La información requerida para que una célula individualmente pueda producir una *persona completa*, está contenida en pequeñas unidades llamadas **genes**. (Figura 7).

Dentro de nuestras células, en su núcleo, están los cromosomas (Figura 7), que contienen toda nuestra información genética. Cada cromosoma contiene multitud de genes y cada uno de estos genes se encarga de "codificar" cada característica de nuestro cuerpo (color de pelo, ojos, funciones celulares, crecimiento, tamaño de órganos, etc.). Los genes por tanto contienen la información necesaria para que la célula pueda fabricar unas moléculas denominadas *proteínas* que ejercen las funciones celulares (receptores, enzimas, factores de regulación). Los genes siempre van "en pareja", una mitad se ha heredado del padre y la otra de la madre (a cada mitad la llamamos *"alelo"*. El óvulo aporta genes de la madre y el espermatozoide, genes del padre, que el nuevo ser *"heredará".* (Figuras 6 y 8).

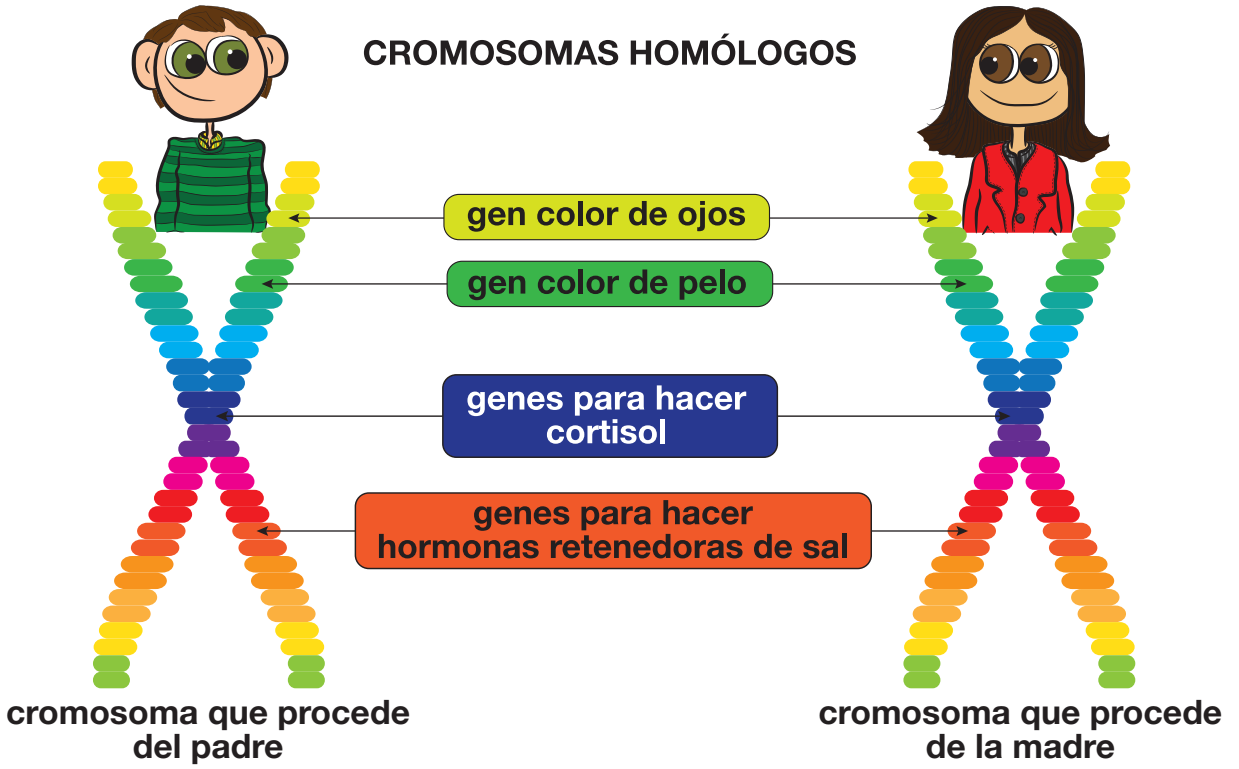


Figura 8. Cromosomas y genes. En el ejemplo, con el fin de simplificar, se sitúan en un mismo cromosoma, e incluso en una misma región, genes que pueden, y de hecho están, distribuidos en los distintos cromosomas.

¿Cuál es el problema genético en la HSC?

La HSC es un trastorno hereditario, es decir, puede pasar de padres a hijos y para comprender cómo se transmite, vamos a explicar algo que se necesita saber sobre los cromosomas y los genes. En ocasiones los genes son defectuosos y no funcionan adecuadamente, dando lugar a una enfermedad. Se trata de una enfermedad causada por un defecto genético, a este defecto genético se le denomina *"mutación"* (se dice que el gen presenta una mutación). Cuando un gen defectuoso (mutado), por ejemplo el que procede del padre es neutralizado por su otro par normal (el heredado de la madre), se denomina **"gen recesivo"**. Una persona que posee un "gen recesivo" no va a estar afectada por ninguna enfermedad (ya que posee otro gen normal que neutraliza el efecto), pero como lo puede trasmitir se denomina **"portador"**. Las personas que padecen alguna forma de HSC, han heredado un gen defectuoso de cada progenitor o, dicho de otra manera, en la mayoría de los casos para que un niño y/o niña tenga una HSC, *sus padres, ambos,* tanto el padre como la madre, o tienen la enfermedad o son portadores de un gen mutado. Las mutaciones en los genes pueden ser graves con mucha repercusión para producir la enfermedad o mutaciones leves con menos repercusión para producir la enfermedad (Figura 5).

Los padres de niños con HSC casi nunca tienen la enfermedad. Cada padre tiene un solo gen alterado que provoca la HSC, por eso, se les llama *portadores*. Los portadores no tienen hiperplasia suprarrenal porque el otro gen del par funciona bien, por tanto no necesitan tratamiento pero sí es fundamental el asesoramiento genético futuro.

Cuando ambos padres son portadores, en cada embarazo existe un 25% de probabilidades de que el niño tenga HSC. Existe un 50% de probabilidades de que el niño sea portador, como lo son sus padres. Y por último, un 25% de probabilidades de que los dos genes desempeñen correctamente sus funciones. **Este patrón hereditario se denomina recesivo.** (Figura 9)

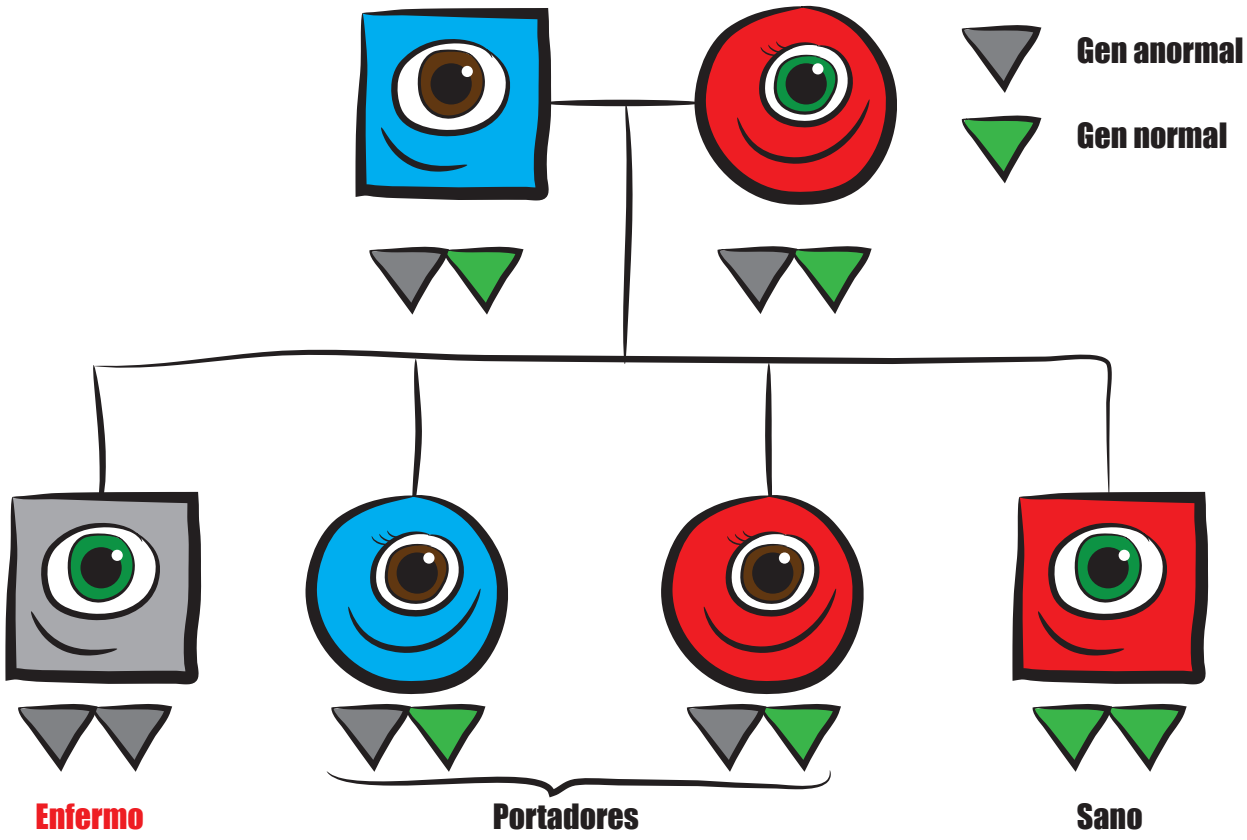


Figura 9. Esquema del patrón de herencia de la HSC. Se trata de un patrón recesivo, generalmente ambos padres son portadores (ver explicación en texto).

Si desea información más detallada de los aspectos genéticos y su relación con las formas más o menos graves de la enfermedad y el asesoramiento genético lea también la información adicional que incluimos como "anexo" al final del texto.

Tratamiento de la HSC

La HSC no se cura y necesita un tratamiento de por vida, en forma de comprimidos (reemplazamos las hormonas que la suprarrenal no produce: cortisol y aldosterona). El tratamiento contempla aspectos médicos (esteroides y sal) y quirúrgicos, que será requerido por la mayoría de las niñas con la forma clásica de la enfermedad.

▶ Tratamiento médico:

1.- Cortisol, o un esteroide equivalente para sustituir su insuficiente producción. Además, el aporte de cortisol impide que la glándula hipofisaria produzca un exceso de ACTH y evita la sobreproducción de andrógenos. En situaciones de estrés, por ejemplo cuando el niño está enfermo, la dosis de hidrocortisona necesita ser incrementada porque en situaciones críticas con un adecuado funcionamiento enzimático, la corteza

suprarrenal normal responde produciendo más cortisol. Esto es especialmente importante para evitar que el azúcar en la sangre descienda excesivamente, provocando la conocida hipoglucemia o se desencadene una situación de shock (descenso de la tensión arterial y decaimiento general). El cortisol se puede administrar como hidrocortisona, prednisona, o dexametasona. Estos esteroides varían en su potencia farmacológica. Están ampliamente disponibles en forma de comprimidos y son relativamente baratos. Aunque todos son adecuados para el tratamiento de la HSC, prednisona y dexametasona son más potentes que los otros esteroides, suelen utilizarse más en adultos, ya que pueden afectar al crecimiento. En los niños y durante la época de crecimiento se utiliza por su disponibilidad y por su potencia de acción la hidrocortisona. En aras de la brevedad, a partir de ahora cuando se hable de sustitución de cortisol, nos referiremos a la *hidrocortisona*.

2.- 9-alfa-fluor-hidrocortisona, en los niños que muestran signos de pérdida de sal debido a la insuficiente producción de aldosterona, el tratamiento con hidrocortisona por sí solo no es suficiente. Estos niños requieren un sucedáneo hormonal similar a la aldosterona que generalmente se administra en forma de comprimidos de 9-alfa-fluor-hidrocortisona. En nuestro país sólo hay un fármaco que contiene este preparado en forma de comprimidos (*Astonin®*) o "Florinez" (son el mismo producto, nacional y extranjero respectivamente). En el primer año de vida, los niños con una tendencia de pérdida de sal requieren un suplemento extra de sal que suele añadirse a los alimentos. Después del primer año, sin embargo, la combinación de 9 alfa-flúor-hidrocortisona y la sal ya aportada en la dieta normal, suele ser suficiente para mantener el equilibrio de la cantidad de sal que se requiere con normalidad.

La hidrocortisona o su equivalente esteroide se administra dos o tres veces al día (aunque la dexametasona puede administrarse sólo una vez al día), mientras que la flúor-hidrocortisona generalmente se administra una o dos veces al día y la sal varias veces al día. La frecuencia y dosis debe adaptarse a cada niño en particular. **Es importante insistir en que estos medicamentos deben tomarse cada día,** incluso cuando los niños estén completamente bien sin ningún tipo de síntomas. La dosis de la medicación será ajustada por el médico, dependiendo del peso y de otros factores. En caso de enfermedad y otras circunstancias que a continuación detallaremos, se debe aumentar la dosis de la medicación.

► Tratamiento quirúrgico en las formas clásicas de HSC

Las niñas que presentan la forma grave de la enfermedad (*formas perdedoras de sal virilizante simple*), al estar expuestas a un exceso de andrógenos durante su vida intrauterina, presentan una masculinización de sus genitales externos en distinto grado, según la intensidad del efecto: los labios externos (que dan la entrada a la vagina) tienden a fusionarse y se parecen al escroto, mientras que el clítoris se agranda y puede ser confundido con el pene masculino. Por todo ello, estas niñas requieren una intervención quirúrgica en la primera infancia para corregir la apariencia de sus genitales. A veces la masculinización es tan marcada que no se distingue a primera vista si el bebé es un niño o una niña, situación muy angustiosa para los padres. Sin embargo, el bebé *es niña*, con dotación cromosómica 46(XX) y órganos internos (útero, vagina, ovarios y trompas) de mujer. Por esto comentamos al principio que las niñas en algunos casos necesitarán cirugía

para corregir la apariencia de sus genitales externos (clitoroplastia y vaginoplastia). La cirugía consiste en reducir el tamaño del clítoris, separar los labios si se han fusionado y ensanchar la entrada de la vagina. Esta intervención "La Clitoroplastia y Genitoplastia Feminizante" se realiza en el primer año de la vida, debe realizarse en hospitales de referencia con acreditada experiencia, ya que es un aspecto muy importante en el futuro para las niñas, que puede repercutir en su calidad de vida cuando llegue a la vida adulta. La Vaginoplastia puede realizarse de forma conjunta en esta cirugía en la época de lactante o posponerse a la edad púberal. Cada uno de estos dos momentos para la cirugía tiene diferentes ventajas y desventajas. Puede existir mayor o menor grado de virilización; lo que hace que las pacientes no sean todas iguales, su endocrino pediatra le aconsejara de acuerdo a la situación clínica de la niña. Es aconsejable la revisión en la adolescencia antes de la primera menstruación.

La masculinización en el niño es más difícil de percibir al nacimiento pues simplemente presentan un agrandamiento del pene y pigmentación mayor del escroto (sin trascendencia clínica).

¿Qué puede originar la "crisis suprarrenal"?

El cuerpo normalmente reacciona ante la enfermedad (fiebre, infección y otros procesos, como operaciones) liberando más cantidad de cortisol. En los niños afectados de HSC, las glándulas suprarrenales son incapaces de fabricar más cortisol en un momento crítico. Por este motivo, el cuerpo está más desprotegido y el efecto del accidente o la enfermedad puede ser más severo. Las crisis suprarrenales deben ser prevenidas.

¿ Cuándo debemos aumentar la dosis para prevenir la crisis suprarrenal ?

► Cuando el niño tenga fiebre mayor de 38º (axilar)

► Cuando el niño vaya a ser sometido a una intervención quirúrgica o vaya a ser anestesiado por cualquier razón. En este caso, debe recibir la medicación por vía intravenosa.

Si el niño presenta vómitos o diarrea y no tolera por vía oral, puede ser necesario pinchar la medicación vía intramuscular o intravenosa. Para ello la familia debe acudir a un hospital o bien disponer en su domicilio del tratamiento adecuado, que es un preparado de hidrocortisona de acción rápida **(actualmente en España el producto se llama "Hidrocortisona Color" y se puede administrar por ambas vías intramuscular o intravenosa)**. Son ampollas de 100 mg (consta del polvo mas el disolvente); se recogen los 2 ml de la ampolla del disolvente y se mezcla lentamente con el polvo. Anteriormente el producto que estaba a disposición era la (Actocortina® 100 mg). La dosis a administrar es:

► Hasta 6 meses, 10 mg.

► De 6 meses a 3 años, 25 mg (1/4 del vial).

► Entre 3 años y 5 años, 50 mg (1/2 vial)

► Adolescentes y adultos: 100 mg (1 vial).

Esta dosis deberá repetirse cada 6-8 horas, por lo que tras su administración deberá acudir al hospital para su seguimiento hasta mejoría clínica y tolerancia oral adecuada.

Identificación de alerta médica.

En caso de emergencia, es importante alertar al personal médico sobre el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, por lo que se recomienda llevar una chapa o collar que contenga esta identificación de alerta médica. La información contenida en **la alerta médica** deberá decir:

"insuficiencia suprarrenal, en caso de emergencia administrar hidrocortisona de acción rápida."

Si usted tiene planificado viajar, es conveniente que lleve un informe donde se especifique el diagnóstico del paciente y cómo debe ser tratado en caso de emergencia.

HSC en la etapa adulta

- *Un tratamiento médico con Hidrocortisona, nunca se suspenderá bruscamente ya que podría producirse una crisis adrenal.*
- *Las mujeres con HSC* deben de cumplir el tratamiento de forma estricta. En caso de no hacerlo se produciría un descontrol hormonal que ocasionaría períodos menstruales irregulares, hiperandrogenismo ovárico (ovarios poliquísticos) y riesgo de infertilidad. Si toman la medicación de forma adecuada pueden quedar embarazadas y tener hijos.
- Debido a que algunas de las mujeres con la **forma clásica de la enfermedad** han sufrido una cirugía vaginal, en algunos casos puede haber dificultad para la dilatación vaginal durante el parto y se hace necesaria una cesárea programada. Además, *se requiere administrar dosis extra de hidrocortisona durante el parto*.
- En la etapa adulta el seguimiento de los pacientes con HSC debe realizarse por endocrinólogos tanto en hombres como en mujeres, éstas además deben acudir al ginecólogo. Es recomendable pautar adecuadamente la transferencia desde el endocrinólogo pediatra al endocrinólogo de adultos.

Enlaces de interés

http://hiperplasiasuprarrenalcongenita.org/

http://www.seep.es/

http://www.livingwithcah.com/

http://www.congenitalsuprarrenalhyperplasia.org/

www.magicfoundation.org/

Anexo: Información genética más detallada y asesoramiento

El gen del enzima 21-hidroxilasa, necesario para que se formen adecuadamente cortisol y aldosterona, como todos los genes, está formado por 2 alelos: uno heredado del padre (alelo paterno) y otro de la madre (alelo materno). La HSC se hereda de forma recesiva, que quiere decir que solamente si se encuentran alterados ambos alelos aparece la enfermedad. Las mutaciones en este gen son frecuentes en la población general: son portadores de 1 mutación grave *1/50-60 personas y de una mutación leve 1/15* personas aproximadamente. Dependiendo de cómo se combinen estas mutaciones, nos podemos encontrar con cuatro situaciones (ver Figuras 5 y 9 en el texto).

A) Los dos alelos (materno y paterno) tienen una mutación grave (GRAVE+GRAVE): la función de la 21-hidroxilasa estará muy afectada, el niño o niña tendrán una **Forma Clásica de la enfermedad.**
B) Un alelo tiene una de las mutaciones consideradas leves y en el otro alelo hay una de las mutaciones consideradas graves. Cuando se presenta en el nuevo ser la combinación de mutación (LEVE + GRAVE): la función de la 21-hidroxilasa es suficiente, pero el niño o la niña tendrán una forma **No Clásica de la enfermedad.**
C) Los dos alelos tienen una mutación leve, se presentara la combinación (LEVE+LEVE): la función de la 21-hidroxilasa es "aceptable", el niño tendrá una **Forma No Clásica de la enfermedad**.
D) Si solamente hay un alelo mutado (materno o paterno), la mutación puede ser leve o grave: es lo que llamamos ***"PORTADOR"***. No es enfermo de HSC, solamente es portador de un gen mutado aunque puede, en algunos casos, mostrar signos de hiperandrogenismo. Si es una niña y solamente es portadora de mutación leve, nunca tendrá que someterse a ningún cuidado especial cuando esté embarazada pero, si es portadora de mutación grave, sí se deberá estudiar a su pareja antes de la concepción.

EL ASESORAMIENTO GENÉTICO DEBE APORTARSE EN LA EDAD DE PROCREACIÓN Y DEBE HACERSE ANTES DE PLANTEARSE LA CONCEPCIÓN.

No solo los pacientes con formas graves de la enfermedad **(situación A)**, también los pacientes con formas leves que porten un alelo (gen) con alteración grave **(situación B)** y sus familiares (hijos, hermanos) portadores de estas alteraciones graves serán susceptibles de recibir asesoramiento genético para la toma de decisiones reproductivas, la potencial valoración del tratamiento prenatal u optar por la selección de embriones. Debe tenerse en cuenta que **estas alteraciones no son infrecuentes en población general**, **siendo la frecuencia de portadores de alteración grave uno de cada 50 o 60 personas (1:50-1:60).** Dado que estas personas portadoras de mutación grave en población general desconocen este hecho, **en caso de que sean la pareja del paciente o de un familiar que presenta una alteración grave**, pueden ser estudiadas a nivel genético para establecer si son portadores/as.

- Si se trata de un paciente con forma No Clásica y alteración grave en un alelo (situación B) **y su pareja es portadora de mutación grave**, el riesgo de que se combinen ambas (GRAVE+GRAVE), y nazca un niño afecto de HSC **"Forma Clásica será del 25%"** (Figura 9).
- Si el paciente es afecto de la Forma Clásica (situación A) y la pareja es portador/a de alteración GRAVE la probabilidad de que el **hijo** o **hija sea afecto de Forma Clásica será del 50%.**
- Si las dos alteraciones del paciente con forma no clásica son leves (situación C) no sería necesario el estudio de la pareja porque este paciente a sus hijos les transmitirá una mutación leve y aunque su futura pareja fuese portadora de una mutación grave, no tendrán un hijo con HSC en la Forma Clásica.
- Se aconseja también estudiar a los padres con el objetivo de conocer el origen de las mutaciones porque un pequeño porcentaje de casos (cercano al 1%) la alteración se ha producido ***"de novo"***, es decir uno de los progenitores no es portador.
- Así mismo, si el niño o la niña son portadores de una mutación grave (situación D), es importante estudiar también a los hermanos para saber si son portadores de esa misma mutación, ya que de ser así tendrían el mismo riesgo de transmitirla a su descendencia.

En caso de requerir asesoramiento para valoración de un potencial tratamiento prenatal, en las formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita, lea este apartado

- El tratamiento prenatal de la HSC es un **tratamiento todavía experimental** que solo puede ser realizado en centros de referencia con equipos multidisciplinares, con un adecuado planteamiento y seguimiento y con un consentimiento de que han recibido una información **exhaustiva**. El tratamiento médico **consiste** en un corticoide potente "Dexametasona", que atraviesa la barrera placentaria y frenaría la hiperproducción de andrógenos en el feto niña afecta de HSC; ha demostrado su eficacia en la prevención de la masculinización de los genitales externos de la niña afecta de una forma clásica de HSC; única situación en la que podría estar indicado.
- Nos preguntamos por tanto **¿Cuándo podría estar indicado valorarlo?** En las familias que ya tienen un hijo afecto de la forma severa, clásica, pierde sal, de comienzo neonatal y desean otro hijo, o en una ***pareja portadores ambos de mutación severa.***
- ¿Cuándo es efectivo?. Dado que este tratamiento para ser efectivo debería comenzar a administrarse a la madre entre **la 6ª y 8ª semana de embarazo**, los padres de un niño afecto de HSC forma clásica deberán **ponerse en contacto con el equipo médico** antes de plantearse el embarazo para recibir la información y poder valorar debidamente las opciones reproductivas, aspectos negativos y positivos de las distintas opciones. Únicamente los fetos de las niñas afectas de la forma clásica de HSC son claramente beneficiadas del "tratamiento prenatal", por lo que éste debe ser retirado: en los fetos niños, en los fetos niñas no afectas de la enfermedad, y en los niños y niñas que son solamente portadores. Con el fin de reducir al máximo este tiempo, es de gran utilidad disponer con anterioridad de los datos genotípicos del caso índice y sus progenitores y de la pareja en el caso de que se trate de un paciente adulto/a.

- En caso de que hubiera optado por el tratamiento (debidamente informado, consentido y solo en centros de referencia) deberá ponerse **en contacto con los profesionales que le atienden inmediatamente al tener conocimiento del nuevo embarazo.**
- En esta etapa tan temprana del desarrollo fetal no se dispone todavía de técnicas sensibles y específicas que permitan conocer el genotipo fetal y así seleccionar únicamente los embarazos de fetos femeninos afectos para iniciar el tratamiento. El sexo fetal (es decir, saber si el feto es de sexo masculino o femenino) puede determinarse en suero materno a partir de la 6º o 7º semana pero tiene una sensibilidad 100% solo a partir de la 10º semana, por lo que debe repetirse la determinación y no se evita el inicio del tratamiento en los varones. Esta determinación del sexo fetal tampoco evita el tratamiento inicial en los fetos niñas no afectas. El estudio genético es el que permite determinar si el feto femenino es sano, portador o afecto y se realiza en vellosidad coriónica, semana 10/11 (también puede hacerse en amniocitos, pero esta muestra prenatal es más tardía, hacia semana 14). Solo en las niñas afectas se mantendría el tratamiento hasta el final del embarazo, con el seguimiento de madre y feto en las unidades especializadas.
- El diagnóstico preimplantacional y selección de embriones es otra opción reproductiva todavía no muy extendida y que por el momento no se encuentra disponible en el entorno de la sanidad pública. Debe tenerse en consideración la complejidad del locus génico implicado en la HSC en el que existe un pseudogén que dificulta su análisis en los abordajes directos.
- El genotipado en DNA fetal en suero materno antes de la 7ª semana podría permitir definir los embriones femeninos afectos e iniciar el tratamiento únicamente en esta situación, pero no es todavía una opción diagnóstica en la rutina clínica. De cualquier manera hemos de señalar que algunos autores desaconsejan el tratamiento prenatal en cualquier caso; como hemos comentado al comenzar este apartado, el tratamiento es todavía considerado experimental.

Usted debe solicitar y recibir la información más detallada y actualizada relativa a los aspectos mencionados para poder tomar la decisión reproductiva que considere más adecuada.