



CAPÍTULO

17

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

1.-FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y HORMONAL

Introducción.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), también conocida en la literatura clásica como "síndrome adrenogenital", es una enfermedad causada por un déficit hereditario de alguna de las enzimas necesarias para la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. El déficit de cortisol, que es el hecho común a todas ellas produce, por un mecanismo de retroalimentación negativa, un aumento de la producción de ACTH y secundariamente una hiperestimulación e hipertrofia/hiperplasia del córtex adrenal motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. En función del déficit enzimático se conocen cinco formas clínicas de HSC (Diagrama 1); cada una de ellas se manifiesta por los hallazgos clínicos debidos al déficit del producto final (déficit de cortisol, aldosterona y/o esteroides androgénicos) y al acúmulo de los precursores (exceso de esteroides con acción mineralocorticoide y/o de esteroides andrógenicos). Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas, en función del grado de afectación de la actividad enzimática. En las formas severas o clásicas el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal, mientras que en las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan en la infancia y adolescencia e incluso pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta.

1.1.-Déficit de 21 hidroxilasa: P 450c21

Es la forma más frecuente de HSC ya que supone el 95% de los casos. El déficit de 21 hidroxilasa (21-OH) presenta dos características fundamentales, insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17 hidroxiprogesterona (17OHP) en 11 desoxicortisol (S) (déficit de secreción del cortisol) y la progesterona en desoxicorticosterona (DOC) (déficit de secreción de aldosterona) dando lugar al acúmulo de 17 OHP, androstendiona, testosterona y sus metabolitos respectivos (esteroides androgénicos). La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas, cuya gravedad depende de la intensidad del déficit enzimático que a su vez depende del tipo de afectación molecular del gen CYP21. Se habla de un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en dos grandes categorías: a) clásicas, representan las formas más severas y se distinguen la forma con pérdida salina (75% de las formas clásicas), que es la más severa, y la forma virilizante simple (25% restante) y b) no clásicas (Diagrama 2). La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1/15.000 y de las formas no clásicas de 1/1.000, si bien existen variaciones geográficas importantes.

1.2.- Forma clásica con pérdida salina.

Existe un déficit tanto de cortisol como de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos con crisis de pérdida salina en la época neonatal. La pérdida salina suele presentarse entre la 1ª y 4ª semana de vida con síntomas tan inespecíficos como rechazo del alimento,

vómitos, letargia, diarreas y estacionamiento ponderal; si no se diagnostica los pacientes evolucionan hacia un cuadro de deshidratación, hiponatremia, hiperkalemia, hiperreninemia, acidosis, hipoglucemia y colapso hipovolémico. El hiperandrogenismo produce en el varón una macrogenitosomía mientras que en la mujer conduce a una virilización de los genitales externos; cuyo grado de virilización se cuantifica con una escala de cinco grados desarrollada por Prader. Es frecuente que exista una hiperpigmentación en los genitales.

1.3.- Forma clásica virilizante simple.

Esta forma clínica se caracteriza por la existencia de un déficit en la síntesis de cortisol y un exceso en la producción de los andrógenos suprarrenales desde la época fetal, pero a diferencia de la forma con pérdida salina, la síntesis de aldosterona no está tan severamente alterada, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio, a pesar de que los niveles de renina están elevados, y no presentan crisis de pérdida salina. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización que se produce en los genitales externos, pero los niños, y aquellas niñas con una virilización leve de los genitales externos, suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo. Debido a la hipersecreción de ACTH en la edad fetal pueden nacer con una hiperpigmentación de genitales. Las niñas presentan genitales externos ambiguos con un grado variable de afectación. En la etapa postnatal, el exceso de andrógenos continúa virilizando los genitales y determina la aparición de una pseudopubertad precoz. Los signos de hiperandrogenismo incluyen vello pubiano, vello axilar y facial, olor corporal, acné severo, musculación llamativa del niño/a, crecimiento exagerado del pene e hipertrofia del clítoris, aceleración del crecimiento, edad ósea adelantada y empeoramiento del pronóstico de crecimiento con talla final inferior a la talla genética. Los varones son fácilmente diferenciados de una pubertad precoz central por la presencia de testículos de tamaño prepuberal. En ocasiones, puede añadirse un cuadro de pubertad precoz central debido a la primación androgénica hipotálamo-hipofisaria. Durante la adolescencia las chicas no bien tratadas pueden manifestar acné, hirsutismo y disfunción ovárica. Un mal control de la enfermedad en los varones se puede asociar con testículos pequeños, infertilidad y oligospermia. En pacientes mal controlados se puede palpar un aumento del volumen testicular por la presencia de nódulos correspondientes a tejido ectópico suprarrenal que pueden comprimir los túbulos seminíferos e impedir la espermatogénesis.

El diagnóstico hormonal viene dado por el aumento de los **valores plasmáticos de 17OHP**, en general por encima de 5.000 ng/dl. Los recién nacidos a término y los prematuros tienen valores elevados de 17OHP los primeros días de la vida (500-2.000 ng/dl) aunque nunca tan elevados como los recién nacidos afectados de HSC por déficit de la 21-hidroxilasa. También hay que destacar el aumento de los andrógenos plasmáticos, fundamentalmente la **androstenediona y la testosterona**. El aumento de la **actividad renina plasmática** también es una constante del cuadro hormonal, junto con la elevación de la **ACTH basal**.

1.4.- Formas clínicas no clásicas.

En las formas no clásicas existe un exceso de andrógenos de aparición postnatal. Las niñas al nacimiento presentan genitales femeninos normales, o como mucho una discreta hipertrofia de clítoris y, en ambos sexos, los signos de hiperandrogenismo pueden manifestarse en cualquier momento del desarrollo postnatal. Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, y en las niñas puede aparecer una moderada hipertrofia del clítoris. En la adolescencia y edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné e infertilidad (Diagrama 2). Los varones afectados de HSC no clásica pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos y se diagnostican en el curso de estudios familiares. Las formas crípticas cursan únicamente con hallazgos hormonales pero sin ninguna sintomatología si bien actualmente se piensa que pueden presentar eventualmente en la evolución algún signo de hiperandrogenismo; suelen diagnosticarse cuando se realizan estudios familiares.

La valoración hormonal de las formas no clásicas se basa en el **test de estimulación con ACTH endovenoso** (Synacthen 0,250 mg) con extracción basal y a los 60 minutos post-ACTH de la **17 OHP plasmática**. Según el nomograma clásico de M New, los valores de 17OHP post-ACTH iguales o superiores a 1.000 ng/dl eran diagnósticos del déficit. Sin embargo, con la introducción del diagnóstico por biología molecular, se ha visto que un tanto por ciento de las formas no clásica superior a las formas clásicas (20-40%) quedaban sin genotipar. Ello podía ser debido a que se diagnosticaban en exceso o que existían mutaciones “de novo” que no se caracterizaban. De acuerdo con la primera hipótesis Azziz y cols consideraron la respuesta patológica entre 1.200-1.400 ng/dl de 17OHP post-ACTH. En un estudio realizado por nosotros, después del análisis exhaustivo del gen con secuenciación, la correlación genotipo-fenotipo se confirmó a partir de una respuesta de la 17OHP de 2.000 ng/dl.

1.5.-Déficit de 11β-hidroxilasa: P450c11

El déficit de 11β-hidroxilasa es la segunda forma más frecuente de HSC y supone el 3-5% de las mismas. Se caracteriza por 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 (S) y de 11-desoxicorticosterona (DOC)**. Clínicamente se distinguen dos formas. La forma clásica es semejante a la del déficit de 21-OH y difiere en que existe una acumulación de 11-desoxicorticosterona y de sus metabolitos con actividad mineralocorticoide, no presentan pérdida salina y sí tendencia a la **hipertensión** y con frenación del eje renina-angiotensina. La clínica de virilización prenatal y postnatal es semejante. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan hipertensión arterial que se va instaurando a lo largo de la primera infancia. Otros signos de exceso de mineralocorticoides son hipokaliemia y debilidad muscular. La forma no clásica es muy rara y comprende la misma sintomatología que en el déficit de 21-OH.

El diagnóstico hormonal de dicho déficit, se basa en el acúmulo del 11-desoxicortisol (S) cuyos valores ascienden a 10-20 ng/ml. También están muy aumentados los andrógenos (DHEA, androstendiona y testosterona). La forma no clásica del déficit de la 11-hidroxilasa es muy poco frecuente y precisa del estímulo del ACTH para poner de manifiesto el aumento del 11-desoxicortisol por encima de 10 ng/ml.

1.6.-Déficit de 3β – hidroxisteroide deshidrogenasa

El déficit de 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa (3β-HSD) es una forma poco frecuente de HSC que afecta a la síntesis de todos los esteroides (glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos), tanto a nivel suprarrenal como gonadal, en la que existe un defecto en la transformación de los 3β-Δ5 esteroides (pregnenolona, 17 OH pregnenolona, DHEA y Δ5 androstenediol) en Δ4-3-cetoesteroides (progesterona, 17 OH progesterona, androstenediona y testosterona respectivamente). La forma clásica se presenta de una forma muy severa con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina. Los niños con sexo genético masculino presentan una insuficiente masculinización por defecto de la síntesis de testosterona a nivel del testículo fetal y se presentan con un cuadro de pseudohermafroditismo masculino con micropene e hipospadias. En las mujeres se describe clásicamente la presencia de una moderada virilización intraútero por acción del acúmulo de DHEA por lo que pueden presentar al nacimiento un grado leve de virilización como hipertrofia de clítoris o fusión labial posterior. Actualmente se acepta que la virilización de los genitales femeninos no es constante, suele ser leve o moderada y puede estar ausente incluso en las formas severas. 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 correlacionan con una diferente afectación enzimática. La *forma no clásica* supone un cuadro de hiperandrogenismo que podría ser semejante al de las demás formas clínicas no clásicas de HSC.

La valoración hormonal de las formas clásicas de déficit de 3βHSD se centra en las cifras plasmáticas de **17-hidroxipregnenolona y DHEA** que se encuentran muy elevadas junto con el ACTH y la actividad renina plasmática.

Las formas no clásicas son prácticamente inexistentes, ya que las diagnosticadas previamente con el test del ACTH no pudieron ser confirmadas genéticamente. Parece ser diagnóstico de la forma no clásica, aunque no existe consenso, una respuesta de la 17-hidroxipregnenolona y de la DHEA diez veces superior a los valores de referencia.

1.7.-Déficit de 17 alfa -hidroxilasa: P450c17

El déficit de 17 alfa-hidroxilasa es una forma muy poco frecuente de HSC. El citocromo P450c17 ejerce un papel clave en la orientación de la pregnenolona y progesterona hacia las diferentes clases de esteroides tanto a nivel suprarrenal como gonadal y posee dos isoenzimas, la 17 alfa hidroxilasa y la 17-20 desmolasa. Existe una disminución de la síntesis de cortisol y andrógenos y secundariamente hay una elevación de los esteroides previos al bloqueo como pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona y corticosterona. La elevación de desoxicorticosterona con acción mineralocorticoide produce hipertensión,

inhibición del sistema renina-angiotensina y evita la pérdida salina. El masculino se presenta con ambigüedad genital de grado variable; la producción de andrógenos es completa se produce una ausencia de virilización con un fenotipo femenino. En los pacientes XY con fenotipo femenino los testes están intraabdominales y es necesario realizar gonadectomía profiláctica para evitar su malignización. En el sujeto genéticamente XX el fenotipo es femenino y se presentará con hipertensión y ausencia de adrenarquia y pubertad. Lo más frecuente es que **el diagnóstico se realice en los dos sexos tardíamente** ante una adolescente con ausencia de pubertad e hipogonadismo hipergonadotropo.

Feto

Lactante

Infancia

El enzima P450 c17 es el regulador cualitativo de la esteroidogénesis, ya que su actividad determina el tipo de esteroide que se va a sintetizar. El déficit de este enzima da lugar a un **exceso de mineralocorticoides** y por lo tanto hipertensión junto con infantilismo sexual, como ya se ha dicho, por ausencia de andrógenos. No existe déficit de cortisol ya que la corticosterona sustituye su acción.

1.8.-HSC lipoidea: déficit de la proteína StAR

La HSC lipoidea es la forma más rara y más severa de HSC. Clásicamente se la ha conocido como déficit de 20-22 desmolasa pero en los últimos años se ha demostrado que el gen de dicha enzima está intacto. Hoy se sabe que se debe 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 tanto a nivel suprarrenal como gonadal. Los recién nacidos afectados se presentan invariablemente con unos genitales externos femeninos, independientemente del cariotipo, ya que en los sujetos XY el defecto de la esteroidogénesis a nivel gonadal produce una ausencia de testosterona. Los pacientes XY presentan testículos intraabdominales y ausencia de las estructuras müllerianas. En el período 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. La hiperpigmentación neonatal de mamilas, zona periumbilical o línea alba es un signo de hipersecreción de ACTH que se encuentra en el 75% de los casos. Los pacientes 46,XY presentan genitales externos femeninos y no desarrollan una pubertad espontánea. Sin embargo, y de manera sorprendente, se ha descrito que la mayoría de las mujeres afectas 46,XX desarrollan una pubertad espontánea por la presencia de una esteroidogénesis parcialmente respetada a nivel ovárico que se explicaría por la existencia de una doble vía de transporte del colesterol a la mitocondria, una dependiente de la proteína StAR y otra independiente. El diagnóstico diferencial habrá que realizarlo con otras formas de HSC, sobre todo con el déficit de 3 β -HSD y con el déficit de 21-OH, pero especialmente con la hipoplasia suprarrenal congénita. El estudio del tamaño de la suprarrenal es útil ya que en la hipoplasia se encuentra muy disminuída, mientras que en la HSC lipoidea se encuentran aumentadas de tamaño por el acúmulo citoplasmático de los esteres del colesterol. El diagnóstico hormonal se realiza por un aumento de la ACTH y de la LH y con valores muy bajos o indetectables de todos los esteroides suprarrenales.

2.- ANÁLISIS MOLECULAR

Introducción

La confirmación diagnóstica del tipo de HSC nos lo da el estudio molecular, el cual se plantea cuando existe sospecha clínica-bioquímica de HSC. Los marcadores bioquímicos (metabolitos intermediarios) orientan sobre el gen a estudiar. Con la excepción de la 21-hidroxilasa, responsable mayoritaria de la HSC tanto en las formas severas como atenuadas, y en la que el estudio limitado de una batería de mutaciones (10 mutaciones puntuales, deleciones y conversiones) permite la caracterización de un importante porcentaje de mutaciones (93% de las formas clásicas y 80% en las atenuadas o no clásicas), el resto de cuadros de déficit requieren el análisis exhaustivo del gen mediante secuenciación. La deficiencia de 11βhidroxilasa ocupa el segundo lugar en cuanto a frecuencia pero ya muy distanciada de la 21 hidroxilasa, y siempre ha de considerarse en ella hacer un despistaje previo de las mutaciones del gen 21 hidroxilasa, ya que se han detectado pacientes con supuesto diagnóstico de 11 hidroxilasa que presentaban genotipo clásico de 21 hidroxilasa. En la Tabla 1 se recogen esquemáticamente los genes implicados.

Tabla 1:

Localización, estructura, características de los distintos genes implicados en la base molecular de la HSC y de las proteínas por ellos codificadas.

Hiperplasia	%	Gen	Locus	Tamaño aproximado	Número exones	Otros genes relacionados	Exones mutados*	Proteína	Localización subcelular	Función
Lipoide	↓↓↓	StAR	8p11.2	8 Kb	7		Exones 5,7 Intron 2	StAR	Mitocondrial	Transporte colesterol
3βHSDH	1	3βHSDH II	1p13	8 Kb	4	3βHSDH I placenta y piel	Exón 4	3βHSDH suprarrenal y gónada	Microsomal	3βΔ ⁵ → Δ ³ ceto deshidrogenasa -isomerasa
17αOH	1	CYP17	10q23.1	6,7 Kb	8		Todos	P450c17	Microsomal	C21 → C19 Hidroxilasa-liasa
21-OH	93	CYP21B	6q21.3	3,2 Kb	10	CYP21A pseudogén en tandem	Microconversiones intrón 2, exones 1,3,4,6,7,8,10	P450c21	Microsomal	Hidroxilasa en posición 21
11βOH	5	CYP11B1	8q21-22	5 Kb	9	CYP11B2 18-hidroxilasa en tandem	Exones 6, 7 y 8	P450c11	Mitocondrial	Hidroxilasa en posición 11

* se indican los exones que se han encontrado mutados con mayor frecuencia

2.1.- Formas en que se plantea el estudio

Estudio familiar (análisis de DNAs parentales y de hermanas/os si los hubiera) cuando nos encontramos ante un caso índice con diagnóstico claro y definido de déficit de 21OH. La finalidad en este caso es la confirmación diagnóstica y el consejo genético. Dada la gran informatividad del estudio es altamente probable que éste nos permita definir los portadores de mutación severa, y será muy útil disponer de la segregación familiar de alelos. Por otro lado, no es infrecuente que el estudio molecular nos permita detectar formas crípticas o no diagnosticadas en padres y/o hermanos, siempre con genotipos leves que pueden en ocasiones corresponder con heterocigotos compuestos de mutación leve y

severa. Obviamente el estudio molecular con finalidad de ofrecer consejo genético puede ofrecerse a los familiares.

Análisis molecular en **pacientes aislados** cuando existe una sospecha de la deficiencia, pero sea improbable el que el estudio molecular pueda resultar informativo al 100% (formas atenuadas dudosas, hiperandrogenismos funcionales, elevaciones neonatales o perinatales del metabolito marcador). En estos casos, de detectarse mutaciones del gen 21OH, lo que generalmente ocurre en uno sólo de los alelos, puede ofrecerse a posteriori el estudio complementario de familiares.

El **Diagnóstico prenatal** se plantea en el feto que presenta riesgo 1:4 (ambos progenitores portadores de mutaciones severas) de ser afecto de forma clásica. Su finalidad más frecuente es definir si puede ó no ser retirado el tratamiento prenatal (orientado a frenar la suprarrenal fetal mediante administración a la madre de dexametasona debidamente dosificada y pautaada y tras consentimiento informado) que para ser efectivo habría sido instaurado antes de la 8ª, preferentemente 6ª, semana de gestación. El tiempo de respuesta, y con ello la retirada del tratamiento (en niñas portadoras y sanas, en los varones siempre es retirado), puede verse reducido si se dispone del estudio familiar previo. En los estudios de pacientes y familiares la muestra estudiada es sangre periférica anticoagulada con EDTA. La muestra prenatal es generalmente vellosidad coriónica pero también pueden estudiarse amniocitos del líquido amniótico.

2.2.- Formas de estudio

El estudio del gen 21OH requiere la amplificación específica del gen (existe un pseudogén duplicado en tandem a partir del que se transfieren mediante conversión génica las mutaciones puntuales al gen) mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y posterior detección de las mutaciones puntuales (hibridación específica de alelo, corte mediante enzimas de restricción, amplificación específica de alelo, ligasa, etc...). Para la detección de deleciones y conversiones grandes del gen ha de aplicarse la técnica de Southern (sonda específica del gen pC21/3c). Ha de tenerse en consideración que la elevada frecuencia de portadores en población general hace que los pacientes sean generalmente heterocigotos compuestos y que, únicamente en situaciones de consanguinidad y para las mutaciones más frecuentes, mutación de procesamiento del mRNA del intrón 2 (655G) en formas severas y Val281Leu en formas leves, nos encontramos ante pacientes homocigotos. Un pequeño número de alelos requiere caracterización complementaria mediante secuenciación. El estudio del resto de genes implicados, como decíamos, requiere de la secuenciación exhaustiva del gen concreto realizada sobre fragmentos amplificados, ya que las mutaciones son específicas para cada paciente. Los pacientes son frecuentemente homocigotos ya que la prevalencia del gen mutado en población general es muy baja.

2.3.- Distribución y frecuencia

La distribución y frecuencia de alelos mutados en el déficit de la 21OH en población española se recoge en la Tabla 2, en la que se separan las distintas formas clínicas, ya que

algunas de las mutaciones se asocian fuertemente a determinados fenotipos y su frecuencia dentro de un determinado grupo de pacientes se verá altamente influenciada por lo fuerte o pobremente que esté representada una determinada forma clínica en el grupo. Se incluye una columna con los datos obtenidos en niños con hiperandrogenismo clínico que bioquímicamente (17OHP tras ACTH) se encontraban en el rango de portadores de la deficiencia (4-12 ng/mL).

Tabla 2: Frecuencia y distribución de mutaciones del gen 21-OH en población española

	Formas clásicas (86 familias)	Formas tardías (100 familias)	Hiperandrogenismo* (65 familias)
Delecciones	17	4,5	1,5
Conversiones	11	3	
Intrón2G	29	4	0,8
I2G+Leu281	3	1	
I2G+Ser453	2	0/200	
Del8pb	3	0,5	
Ile172Asn	5 (32%VS)	1	
Exon6(3x)	0,6	0/200	
306insT	3	1	
Gln318Stop	14,5	4	5,4
Arg356Trp	3	1	1,5
Otras severas	1	0,5	
Val281Leu	3 (16%VS)	55	15
Pro30Leu	0/166	3,5%	0,8
Pro453Ser	0/166	3,5%	1,5
Otras leves	-	1,5%	

* Niños con hiperandrogenismo clínico con 17OHP tras estímulo con ACTH entre 4 y 12 ng/mL

2.4.-Correlación genotipo/fenotipo

La correlación genotipo/fenotipo en la 21OHD es muy intensa porque la severidad de los signos clínicos se deriva muy directamente del grado de déficit enzimático (acumulación de andrógenos suprarrenales y falta de los productos finales de la vía, cortisol y aldosterona) el cual, a su vez, está determinado muy directamente por la expresión del gen funcional en la suprarrenal, especialmente en la etapa pediátrica (en la etapa adulta podrían contribuir 21 hidroxilasas inespecíficas); pero esta relación no es completa (Tabla 3). En ocasiones, el fenotipo obtenido es más severo que el esperado (forma clásica en paciente heterocigoto para mutación leve y severa); en estos casos, ha de considerarse la posibilidad de que se trate de una caracterización molecular incompleta. Aun en el caso de que se descarten mutaciones mediante secuenciación exhaustiva del gen, pueden existir mutaciones en secuencias reguladoras alejadas de la región promotora. Por otro lado, la falta de correlación en sentido inverso, mutaciones severas en ambos alelos y fenotipo leve o normal, puede ser debida a problemas metodológicos e inadecuada interpretación de resultados o a una

incorrecta segregación de los alelos mutados. Por el contrario, están documentadas las situaciones en que existiendo dos mutaciones leves ó una heterozigosis compuesta de mutación leve y severa, no presentan clínica. En estos casos, bioquímicamente se detecta la deficiencia por unos niveles elevados de 17OHP que sí correlacionan con el genotipo, y la falta de correlación se establece a nivel de la expresión fenotípica de la deficiencia. La implicación de otros factores genéticos, como el receptor de andrógenos, en la manifestación final de la deficiencia, podría quizás explicar este tipo de comportamiento. En estas formas crípticas, en que no existe correlación genotipo-fenotipo, sí existe como decíamos, una relación bioquímica (17OH progesterona)/genotipo. De hecho, la heterozigosis compuesta con mutación severa en niños completamente genotipados es importante, hasta el punto de que este parámetro puede predecir el riesgo para esta situación.

Tabla 3: Correlación genotipo-fenotipo en 260 enfermos en que se han caracterizado las mutaciones de ambos alelos, paterno y materno.

GENOTIPO	FENOTIPO
Severa/Severa (112 pacientes)	112 formas severas (100 %)
Severa/Leve (67 pacientes)	60 formas leves 7 formas severas (5 VS)
Leve/Leve (81 pacientes)	76 formas leves 5 formas crípticas

95% (248/260 correlación genotipo-fenotipo)

3.- TRATAMIENTO

Introducción

Las diferentes formas de HSC presentan deficiencia de cortisol e incremento de ACTH, así como un aumento de andrógenos suprarrenales, asociando en ocasiones alteración de la síntesis de los mineralocorticoides. El tratamiento será pues sustitutivo reemplazando las hormonas deficitarias. Tanto las manifestaciones clínicas como su presentación son diferentes, en unos casos es precoz y severo (período neonatal) requiriendo de actuaciones urgentes para su supervivencia. Otras veces, en la mayoría de los casos, es más tardío, menos severo o leve, por lo que otras serán las estrategias terapéuticas.

3.1.- Tratamiento de la crisis de pérdida salina

El 75% de los casos de las formas clásicas de HSC por déficit de 21OH presentan pérdidas salinas como consecuencia del aumento de 17OH Progesterona y falta de Aldosterona, que desencadena una insuficiencia suprarrenal grave, potencialmente letal, con deshidratación, hiponatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica e hipoglucemia y una

clínica que va desde la irritabilidad al coma, iniciados frecuentemente después de la 1ª semana de vida, situación que obliga a un tratamiento y monitorización intensiva con el fin de restablecer los desordenes hidroelectrolítico-metabólicos.

- **Expandir el volumen extracelular:** rehidratación con suero fisiológico o glucosado al 5%, aportando las necesidades basales más las perdidas (10-15% del peso corporal), 120 a 150 ml/Kg/día- de las cuales el 25% se administra en las primeras 4 horas (primeras 2 horas ritmo de expansión 20 ml/Kg/hora) y en las 20 horas siguientes se administra el 75% restante.

- **Reponer el Na⁺:** con las perfusiones, conociendo que: mEq Na⁺ requeridos = (Na⁺ deseado- Na⁺ actual) x 0,6 x Kg, de éstos sólo se pasará el 25% en las primeras 4 horas, ya que se está aportando Na⁺ en forma de bicarbonato para corregir la acidosis metabólica.

- Corregir la acidosis metabólica: con bicarbonato M/6 en 2 ó 4 horas a razón de: mEqCO₃H⁻ = [-E.Bx0,5xKg]

- **Corregir la hipoglucemia:** si fuera preciso con perfusión de glucosa al 5 ó 10% (8 ml/Kg/minuto)

Todo ello bajo control estricto, con la finalidad de alcanzar estabilidad clínica y normalidad hidroelectrica.

- **Tratamiento con glucocorticoides:** Hemisuccinato de hidrocortisona por vía IV cada 4 ó 6 horas a dosis de 25 mg en menores de 6 meses y de 75-100 mg en mayores de 6 meses; (4-8 mg/Kg/dosis). Posteriormente se continuará con 5-15 mg/Kg/día en 4 dosis hasta llegar a dosis de mantenimiento por vía oral de 10-25 mg/m²/día.

- **Tratamiento con mineralocorticoides:** la 9a fluorhidrocortisona de 0,05-0,15 mg/día. Dado que las perfusiones aportan los iones, y cada 20 mg de hidrocortisona produce un efecto equivalente a 0,1 mg de mineralocorticoides, esta medicación se inicia por vía oral a la dosis señalada en el periodo de mantenimiento.

3.2.- Tratamiento de mantenimiento en las formas clásicas

- **Tratamiento con glucocorticoides:** la Hidrocortisona es el de elección en los pacientes que no han finalizado el crecimiento, ya que es el más fisiológico y superponible al cortisol endógeno, con una vida biológica corta y que apenas produce complicaciones.

Dosis: 20-25 mg/m²/día (primeros meses)

20-15 mg/m²/día (6 meses-2 años)

8-10 mg/m²/día (2 años- pubertad)

repartidas en 3 dosis iguales o en 2 dosis (1/3 mañana-2/3 noche). Hay que intentar conseguir la dosis individual óptima, ya que si ésta es insuficiente lleva a una no frenación (hiperandrogenismo) y una sobredosificación a un síndrome de Cushing; tanto una como otra comprometen el crecimiento y por tanto la talla final. Una vez terminado el crecimiento y la mujer haya alcanzado los ciclos menstruales de forma regular, es la Dexametasona, a dosis de 0,25 mg-0,50 mg (0,3 mg/m²/día) en una sola dosis nocturna, el corticoide más empleado por tener una acción más potente y duradera.

- **Tratamiento con mineralocorticoides:** la 9a-fluorhidrocortisona es el esteroide retenedor de sal más utilizado a dosis de 0,05-0,1 mg/día (70-90mg/día) por vía oral en 1

ó 2 dosis. Para favorecer el efecto mineralocorticoide se suplementa con ClNa (3-4 mEq/día ó 1g de sal común por cada 10 Kg de peso).

3.3.-Tratamiento de las formas no clásicas

El tratamiento será en función de los síntomas clínicos y la edad. La Hidrocortisona a 8-10 mg/m²/día sigue siendo el tratamiento de elección, la Dexametasona sólo se utilizará tras finalizar el crecimiento y/o si la frenación con Hidrocortisona no es la óptima. Si el síntoma clínico más evidente es el hirsutismo se asocia un antiandrógeno con o sin contraceptivos, y si como consecuencia de un mal control o un diagnóstico tardío se presenta una pubertad precoz se asocia un agonista del Gn-RH.

3.4.-Tratamiento en situaciones particulares

- **Descompensación aguda:** se administra Hemisuccinato de hidrocortisona de 25-100mg IV ó IM y DOCA 1-5mg IV ó IM. La hospitalización es indispensable y el tratamiento será igual al seguido en la "crisis de pérdida salina" y de forma paralela se iniciará el tratamiento de la causa que produjo la descompensación.

- **Situaciones de estrés y/o infección intercurrente:** se duplica o triplica la dosis de mantenimiento por vía oral; si se llegara a intolerancia oral se administra la medicación por vía IM ó IV como en el caso anterior; si se detectan signos de insuficiencia suprarrenal es necesaria la hospitalización de urgencias.

- **En caso de intervención quirúrgica:** los 2 días previos se duplicará la dosis por vía oral. El día de la intervención: Hidrocortisona 40 mg/m²/día (2 dosis IM mañana y noche) y durante el acto quirúrgico perfusión de suero fisiológico 500ml + 100 mg de Hemisuccinato de hidrocortisona. Los dos días después se mantiene la dosis duplicada por vía oral, que se irá reduciendo gradualmente hasta la de mantenimiento, siempre que no haya ninguna intercurencia.

3.5.-Control y evaluación del tratamiento

Tiene como fin principal el adecuar las dosis terapéuticas de la medicación corticoidea para que tanto el crecimiento como la maduración ósea y sexual tengan un devenir dentro de los rangos normales. Se valorarán:

- **Parámetros clínicos:** auxometría (peso-talla); velocidad de crecimiento; tensión arterial;

signos de hiperandrogenismo; signos de hipercorticismo.

- **Maduración ósea:** RX mano izquierda (cada 6 a 12m)

- **Parámetros bioquímicos-hormonales en el déficit de la 21-hidroxilasa:** 17OHP; D4Androstendiona; Dehidroepiandrosterona; Testosterona; Actividad renina plasmática; Iones/ Equilibrio ácido-base.

En los primeros años: 3-4 veces al año y después del 4º año dos veces al año.

3.6.-Tratamiento quirúrgico

En la niña virilizada debe hacerse lo antes posible por parte de un equipo quirúrgico experimentado, tras exploración con diferentes técnicas de imagen para conocer la morfología exacta de las distintas estructuras y planificar la corrección-clitoridoplastia y perineoplastia o vaginoplastia- en un mismo tiempo quirúrgico o en varias intervenciones, pero siempre debe estar realizada antes de los 18 meses.

3.7.-Tratamiento prenatal

Tiene como principal objetivo prevenir la virilización de los genitales externos del embrión femenino administrando a la madre un glucocorticoide capaz de frenar el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal del feto que evite una mayor producción de andrógenos. Sólo estará indicado en las gestantes con riesgo de tener un feto afecto de una forma virilizante de HSC y siempre que los progenitores deseen mantener el embarazo en caso de confirmarse dicha alteración (consentimiento explícito).

La **dexametasona** es el corticoide de elección, por su vida media, por su paso transplacentario activo y por su mejor efecto supresor sobre la ACTH; la dosis es de 20 mg/Kg/día (peso al inicio del tratamiento) repartido en 3 tomas por vía oral. Debe iniciarse lo más precozmente posible, siempre antes de la 6^a-7^a semana de gestación, y mantenerlo de forma ininterrumpida hasta conocer el diagnóstico antenatal que se hará por estudios de cariotipo (gen SRY) y biología molecular (CYP21B) de las vellosidades coriales (punción biopsia entre la 8^a-12^a semana) o del líquido amniótico (amniocentesis a las 12^a-14^a semanas). Si el feto está afecto de una HSC virilizante, y es femenino, se continuará tratamiento (se suspenderá si es masculino o siendo femenino no está afecto). A partir de la 20^a semana de gestación se reduce la dosis a 15 µg/Kg/día. (Diagrama 3)

Resumen.

La HSC comprende una familia de enfermedades hereditarias monogénicas, que afectan la esteroidogénesis suprarrenal, cuya causa más frecuente es el déficit del enzima 21-hidroxilasa.

En las formas clásicas de HSC (virilizante simple o con pérdida de sal), el exceso de andrógenos es causa de genitales ambiguos en el recién nacido de sexo femenino y de una virilización post-natal progresiva en ambos sexos. La presentación clínica es muy variable tanto en las formas clásicas como en las no clásicas, desde una virilización con fusión de los labios mayores, a una adrenarquia prematura, a una virilización puberal o post-puberal, hasta una disminución de la fertilidad.

El diagnóstico hormonal de la HSC, viene dado por el acúmulo del metabolito previo al déficit enzimático y por la hipersecreción de los compuestos no comprometidos por la deficiencia enzimática (andrógenos, mineralocorticoides).

La confirmación diagnóstica nos la da la biología molecular mediante el estudio del gen afectado, con la posibilidad del consejo genético y el diagnóstico prenatal.

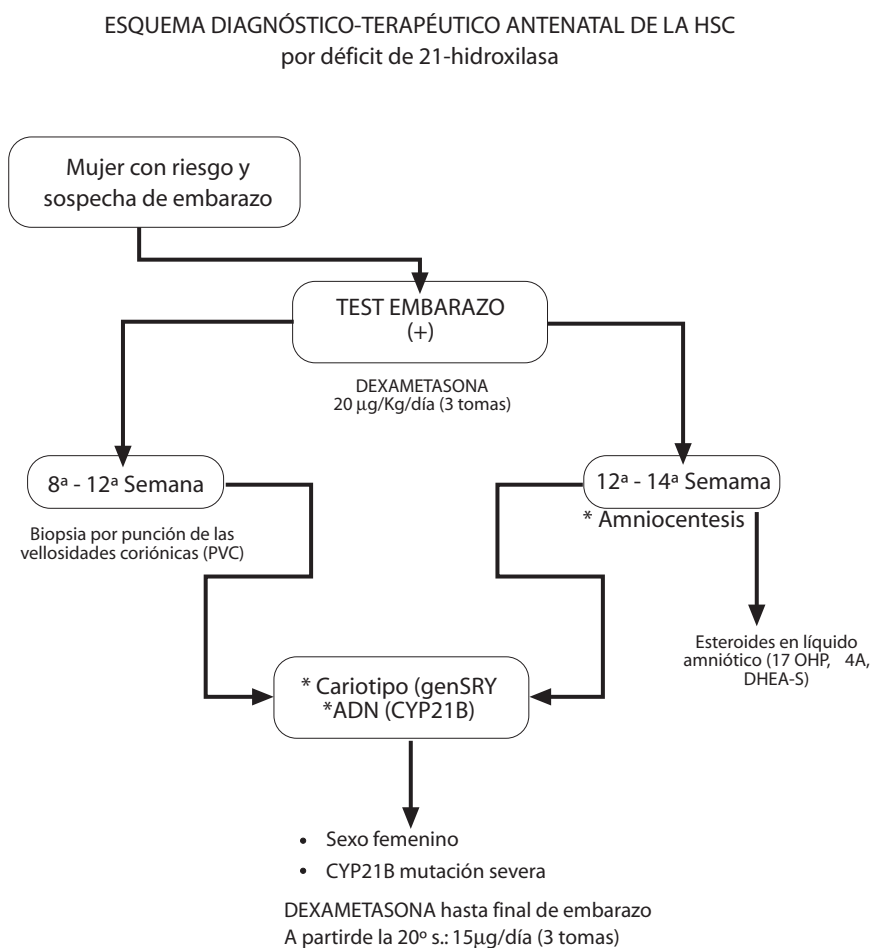
El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides es el de elección para compensar

el déficit de cortisol y frenar la ACTH. El tratamiento de las formas no clásicas depende de la gravedad del cuadro clínico.

El tratamiento prenatal con Dexametasona, realizado desde las últimas décadas, ha sido efectivo en reducir la virilización de los fetos hembras afectados.

DIAGRAMAS

Diagrama 3: Esquema diagnóstico-terapéutico antenatal de la HSC por déficit de 21 hidroxilasa.



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Forest MG. Hipofunción suprarrenal. En: Pombo M (ed). Tratado de Endocrinología Pediátrica. (3ª Edición). McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 2002. pp. 945-969.
- 2.- Forest MG, Castro-Feijoo L. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M (ed). Tratado de Endocrinología Pediátrica. (3ª Edición). McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 2002. pp. 970-1005.
- 3.- Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-Hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr* 1998; 87:159-164.
- 4.- White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 β hydroxylase isoenzymes. *Endocr Rev* 1994; 15:421-438.
- 5.- Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17-Hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991; 12:91-108.
- 6.- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21; 245-291.
- 7.- Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:241-246.
- 8.- Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassical adrenal hiperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:810-15.
- 9.- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 853-891.
- 10.- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 β -hydroysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Clin North Am* 2001; 30 (1): 81-101.
- 11.- Bosee HS, Sugawara T, Strauss JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1870-1878.
- 12.- Donohue PA, Parker KL, Migeon CJ. Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (editors). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, McGraw Hill, 2001: pp. 4077-4101.
- 13.- Ezquieta B, Cueva E, Varela CJM, Jariego C. Aportaciones del análisis molecular en la Hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediátrica* 2001 (en prensa).
- 14.- New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putman AS, Wei JQ, Wilson RC. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-5657.

Begoña Ezquieta Zubicaray

Laboratorio Biología Molecular. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Juan Pedro González Díaz

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Sta. Cruz de Tenerife.

José Ignacio Labarta Aizpun

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Coordinadora del Capítulo: Neus Potau Vilalta

Laboratorio Hormonal. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

