

Trabajo Fin de Grado

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

por DÉFICIT de la 21 αHIDROXILASA:

diferentes formas de presentación clínica

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA due to

21 αHYDROXYLASE DEFICIENCY: different forms of clinical presentation

Autor/es

Natalia Cartiel Marco

6º curso de medicina

Director/es

José Ignacio Labarta Aizpun

Facultad de Medicina

2019

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4-23
3.1. Fisiología de la glándula suprarrenal.....	4-8
- Recuerdo anatómico: embriología, anatomía e histología.....	4
- Fisiología hormonal: esteroidogénesis.....	5
- Acciones: cortisol y aldosterona.....	6
3.2. Hiperplasias suprarrenal congénita.....	8-11
- Concepto.....	8
- Formas clínicas.....	9
- 11-βhidroxilasa.....	9
- 3-βhidroxilasa.....	10
- 17-αhidroxilasa.....	10
- Forma lipídica: Star.....	10
- 21-hidroxilasa (95%).....	11
3.3. Déficit 21-hidroxilasa.....	11-23
- Fisiopatología.....	11
- Genética.....	12
- Epidemiología.....	13
- Formas clínicas.....	16
- Diagnóstico.....	18
- Screening neonatal	
- Diagnóstico hormonal: diagnóstico forma clásica y diagnóstico forma no clásica	
- Tratamiento.....	18
- Terapia glucocorticoidea.....	18
- Terapia mineralocorticoidea.....	19
- Control del tratamiento gluco y mineralocorticoideo.....	19
- Tratamiento en crisis de pérdida salina y situaciones de estrés.....	20
- Tratamiento de las formas no clásicas.....	20
- Adrenalectomía.....	21
- Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos.....	21
- Tratamiento de la pubertad precoz.....	21
- Tratamiento prenatal.....	21
4. CASOS CLÍNICOS.....	23-32
4.1. Caso clínico: diagnóstico por sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita	
4.2. Caso clínico: diagnóstico mediante screening neonatal	
5. DISCUSIÓN.....	32-34
6. CONCLUSIONES.....	34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35-36

ABREVIATURAS

11 β -HSD	11 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa
11 β -OH	11 β -hidroxilasa
11-DOC	11 desoxicorticol
17 OHP	17 hidroxiprogesterona
17 OH _P reg	17 hidroxipregnolona
17 α -OH	17 α -hidroxilasa
17 β -HSD	17 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa
18 OH	18 hidroxilasa
18 OHD	18 hidroxideshidrogenasa
21-OH	21 hidroxilasa
3 β -HSD	3 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa
9 α -F	9 α -fluorhidrocortisona
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ARP	Actividad de renina plasmática
CRH	Hormona liberadora de ACTH
CYP21B	Gen del citocromo P450C21 21 hidroxilasa
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DOCA	Desoxicorticosterona
GC	Glucocorticoides
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
LH	Hormona luteoestimulante
PTH	Hormona paratohormona
StAR	Steroidogenic acute regulatory protein
$\Delta 4$	Delta 4 androstendiona

1. RESUMEN/ABSTRACT

La hiperplasia suprarrenal congénita abarca un conjunto de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas causadas por deficiencias enzimáticas en la vía de la esteroidogénesis suprarrenal que conducen a una biosíntesis deficiente de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos, en mayor o menor medida. Se trata de una de las alteraciones endocrinológicas autosómicas recesivas más frecuentes y su causa mayoritaria es, en el 92-95% de los casos, la deficiencia de la enzima 21-OH que da lugar a una elevación de la 17-OHP, precursor del cortisol y marcador diagnóstico. Presenta diferentes formas clínicas, las clásicas o graves potencialmente letales y las formas no clásicas. Este trabajo, realizado a partir de una revisión sistemática de la patología, habla de las diferentes formas de presentación de la deficiencia de 21-OH, de la gran importancia de un diagnóstico precoz a través tanto del screening, como de la sintomatología y de la necesidad del diagnóstico genético, y del tratamiento. Además, se exponen dos casos clínicos tipo y, muy representativos, de las diferentes formas de realizar un diagnóstico, bien por cribado neonatal o bien a través de la sintomatología clínica, además de su evolución posterior.

Congenital adrenal hyperplasia encompasses a series of autosomal recessive hereditary diseases caused by enzymatic deficiencies in the adrenal steroidogenesis pathway that leads to a deficient biosynthesis of cortisol, mineralocorticoids and androgens, to a greater or lesser extent. It is one of the frequent autosomal recessive endocrinological disease and its main cause is, in 92-95% of cases, the deficiency of the enzyme 21-OH that leads to an elevation of 17-OH progesterone, precursor of cortisol and diagnostic marker. It presents different clinical forms, the classic or potentially lethal and the non classical forms. This study, carried out from a systematic review of the pathology, deals with the different forms of presentation of 21-OH deficiency, of the great importance of an early diagnosis through both screening and symptomatology and need for genetic diagnosis, and treatment. In addition to this, it is exposed two clinical cases, very representative, of the different forms of diagnosis and the evolution that have presented.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

He realizado este trabajo a partir de una revisión sistemática sobre la patología “Hiperplasia Suprarrenal Congénita y déficit de 21-hidroxilasa” y posteriormente revisión y análisis de dos casos clínicos. Para la revisión sistemática de la patología, he llevado a cabo una amplia lectura de diversas fuentes, seleccionando posteriormente aquellas más válidas. Las fuentes que fundamentalmente he utilizado han sido libros, tesis doctorales y artículos científicos de revistas obtenidos principalmente de la base de datos PubMed. Por otro lado, para la revisión de los casos clínicos he utilizado la información proporcionada por el tutor. Como gestor de bibliografía, Mendeley ha sido el programa utilizado. Por último, he completado la evaluación ética del CEICA.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. FISIOLOGIA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

- RECUERDO ANATÓMICO: EMBRIOLOGÍA, ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

Las glándulas suprarrenales se localizan en el retroperitoneo, por encima o mediales a los polos superiores renales. Tienen forma de pirámide aplanada y presentan un peso aproximado de 8-10 gramos. La corteza externa representa el 90% del peso y la médula el 10% restante. Al alcanzar la edad adulta, cada glándula suprarrenal tiene 3-5 cm de altura, 2-3 cm de ancho y un poco menos de 1 cm de espesor, con una masa de 3-5 g. Al nacimiento tiene apenas la mitad de este tamaño.(1)

Durante el desarrollo embrionario, las glándulas suprarrenales se diferencian estructural y funcionalmente en **corteza suprarrenal** y **médula suprarrenal**.(2)

La corteza suprarrenal está **muy vascularizada** y recibe su irrigación arterial principal a partir de ramas de las arterias frénica inferior, renales y aorta. Forman un plexo arterial por debajo de la cápsula y después penetran al sistema sinusoidal que entra a la corteza y médula. La vena suprarrenal derecha drena directamente hacia la porción posterior de la vena cava; la vena suprarrenal izquierda entra a la vena renal izquierda. (3)

La proliferación de las células de la corteza suprarrenal comienza hacia los 28 días de vida embrionaria. Se desarrolla a partir del tejido mesenquimal adyacente al epitelio celómico cercano a las gónadas. Posteriormente, la corteza se diferencia de las gónadas y migra a la posición habitual. La corteza suprarrenal fetal está constituida por una parte que dará lugar al córtex definitivo y por la **parte fetal** que constituye el **80% del volumen** y que tras el parto degenera. Hacia la 10^a semana ambas partes producen hormonas esteroideas y ya se identifica como un órgano separado.(1)

A la séptima semana el bloque celular mesodérmico primitivo es invadido por células neurógenas ectodérmicas y se forma la médula suprarrenal encargada de liberar adrenalina y noradrenalina.(1)

En la corteza suprarrenal postnatal se diferencian tres zonas: **glomerular, fascicular y reticular**. La zona externa, debajo de la cápsula de tejido conectivo, es la zona glomerulosa. Carece de estructura bien definida y sus células, escasas en lípidos y dispuestas en forma compacta unas cerca de otras y organizadas en racimos esféricos y columnas, secretan mineralocorticoides. La zona media, o zona fasciculada es la más ancha de las tres y presenta células grandes y ricas en lípidos organizadas en columnas largas y rectas. Secretan principalmente glucocorticoides. Por último, la parte más interna, la zona reticular, contiene células organizadas en cordones ramificados entrecruzados o anastomosados que sintetizan cantidades pequeñas de andrógenos débiles. Tanto la zona fascicular como la reticular están reguladas por ACTH.(1,2)

La corteza suprarrenal secreta principalmente dos tipos de hormonas, los **mineralocorticoides** y los **glucocorticoides**, y pequeñas cantidades de **andrógenos**.

- FISIOLOGÍA HORMONAL: ESTEROIDOGÉNESIS

La corteza suprarrenal sintetiza a partir del colesterol y mediante una serie de conversiones enzimáticas glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. La ACTH regulada, a su vez, por la CRH hipotalámica, controla la síntesis de cortisol. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis y secreción de CRH y ACTH, cerrándose de esta forma la regulación del sistema hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Las enzimas de las etapas finales de la biosíntesis de cortisol y aldosterona (21 OH, 11β-OH y 18-OH) son expresadas únicamente en la suprarrenal. Por el contrario, las enzimas de las primeras etapas de la síntesis, que son comunes con las de los andrógenos, son expresadas en la suprarrenal y en las gónadas. (2,3)

La corteza suprarrenal funciona como dos unidades separadas con regulación y productos secretores distintos. En la zona glomerular que produce **aldosterona**, no está presente la 17 α-OH y no puede sintetizar la 17α-OHPreg ni 17-αOHP, precursoras del cortisol y andrógenos suprarrenales. La síntesis de aldosterona en esta zona, se regula principalmente por el sistema renina-angiotensina y por el potasio. Por el contrario, las zonas fascicular y reticular producen **cortisol, andrógenos** y pequeñas cantidades de **estrógenos**. Estas zonas, reguladas principalmente por ACTH, en la hiperplasia suprarrenal congénita no expresan el gen CYP11B2 y, por tanto, no pueden convertir la 11-DOC en aldosterona.(2,3)

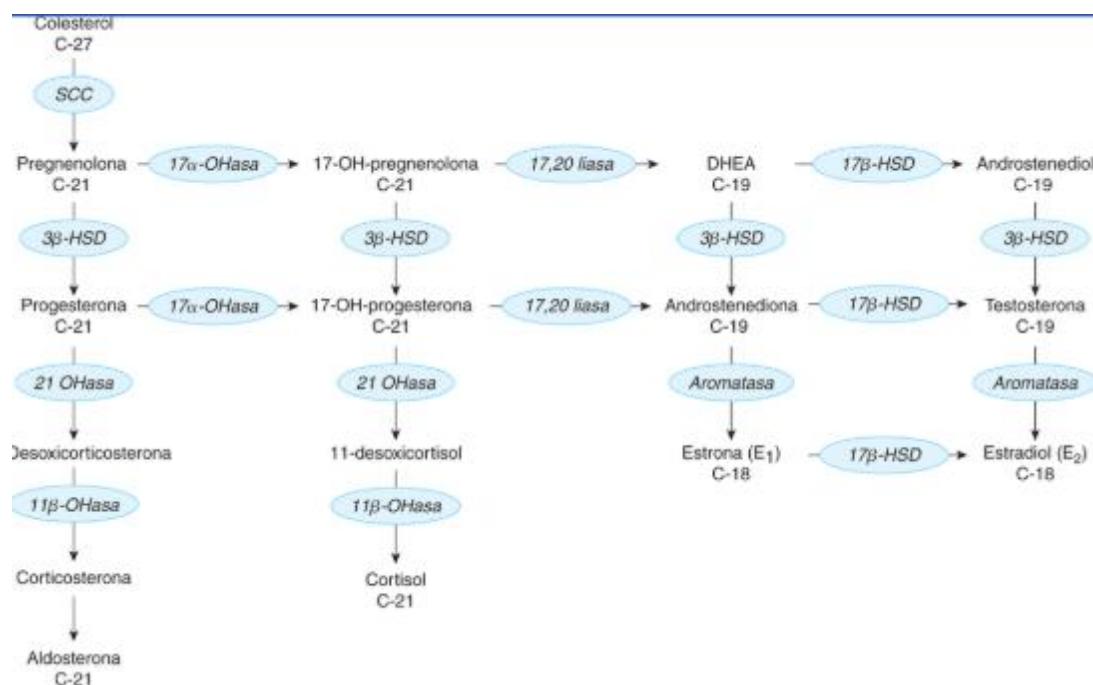


Figura 1: esteroidogénesis (4)

La esteroidogénesis se inicia con la entrada del colesterol dentro de la mitocondria por la acción de la proteína StAR. El primer paso en la síntesis de esteroides consiste en la conversión de **colesterol en pregnenolona**, precursor común de los demás esteroides.(3)

Para la síntesis de mineralocorticoides en la glomerulosa, la enzima 3 β -HSD, es transformada en progesterona la cual, a través de la enzima 21-OH, pasa a DOCA que, mediante la enzima 11 β -OH, se convierte en corticosterona la cual, a través de la 18 OH, pasa a 18-hidroxicorticosterona y finalmente ésta, gracias a la enzima 18-OHD, es transformada en aldosterona.(3)

Los glucocorticoides se sintetizan a partir de la pregnenolona la cual, mediante la 17-OH, es transformada en 17 OHPreg, siendo ésta, a su vez, metabolizada a 17-OHP mediante la enzima 3 β -HSD; la 17 OHP es metabolizada a 11 DOC por la 21-OH, y el 11 DOC a cortisol mediante la 11- β OH, terminándose de esta forma la vía de síntesis de glucocorticoides. En la zona reticular y en las gónadas, la actividad 17-20-liasa convierte la 17 OHPreg en DHEA la cual, por acción de la 3 β -HSD, es metabolizada a Δ 4 y ésta, a su vez, por la 17 β -HSD, es transformada a testosterona, completándose la vía metabólica de síntesis de andrógenos.(2,3)

- ACCIÓN CORTISOL Y ALDOSTERONA

- **Acción del cortisol**

El cortisol (hidrocortisona), la corticosterona y la cortisona son los glucocorticoides que regulan el metabolismo y la resistencia al estrés. De estas tres hormonas secretadas por la zona fasciculada, el cortisol desarrolla el **95% de la actividad glucocorticoidea**.(2)

El control de la secreción de glucocorticoides se produce a través del sistema de retroalimentación negativa dependiente de los niveles sanguíneos bajos de glucocorticoides, principalmente cortisol, que estimulan la liberación de CRH. La CRH promueve la liberación de ACTH y, esta, a su vez fluye hasta la corteza suprarrenal, donde se secretarán los glucocorticoides.(2)

El cortisol es una hormona que a nivel del **metabolismo intermedio** no solo ejerce acción sobre los **hidratos de carbono**, sino que también actúa sobre las **proteínas** y los **lípidos**.(2)

No solo ejercen su acción sobre el metabolismo intermedio, sino que también actúan a nivel de diferentes tejidos. Son esenciales en el sistema de comunicación que mantiene la **homeostasis de los diferentes órganos**.(2)

ACCIONES SOBRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

- Aumentan la producción de glucosa y favorecen la gluconeogénesis
- Inhiben la captación y metabolismo de glucosa en los tejidos periféricos
- Aumentan la síntesis y el depósito de glucógeno en hígado y músculo
- Inhiben la glucogenolisis

ACCIONES SOBRE EL METABOLISMO DE LÍPIDOS Y EL TEJIDO GRASO

- Aumentan la lipólisis, las lipoproteínas y los ácidos grasos libres en plasma
- Favorecen la acción de agentes lipolíticos como las catecolaminas
- Producen una redistribución de la grasa sobre todo en la mitad superior del cuerpo
- Aumenta la ingesta calórica y el apetito

ACCIONES SOBRE EL METABOLISMO DE PROTEINAS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

- Proporcionan aminoácidos para la neoglucogénesis hepática
- Aumentan el catabolismo proteico y producen un balance nitrogenado negativo
- Inhiben la síntesis de ADN

ACCIONES SOBRE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA E INFLAMATORIA

- Inhiben la producción y/o actividad de agentes vasoactivos
- Inhiben la migración de leucocitos, con linfocitopenia, monocitopenia y eosinopenia
- Inhiben la función de células inmunocompetentes en el lugar de la inflamación
- Inhiben la secreción de citoquinas y la síntesis de prostaglandinas
- Inhiben la función de los fibroblastos

ACCIONES CARDIOVASCULARES

- Aumentan la respuesta vascular a los estímulos presores
- Aumentan el gasto cardíaco por su efecto inotrópico positivo
- Aumentan el índice de filtración glomerular
- Aumentan la actividad Na-K-ATPasa y aumentan la eliminación urinaria de potasio
- Disminuyen la liberación de vasopresina

ACCIONES SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO Y CÁLCICO

- Disminuyen la absorción intestinal de calcio y la reabsorción renal de calcio y fosfatos
- Tienden a producir un balance de calcio negativo y secundariamente aumentan la secreción de PTH y la formación de 1-25 (OH)₂D₃
- Inhiben la actividad osteoblástica
- Aumentan la pérdida mineral ósea y facilitan la aparición de osteoporosis

ACCIONES SOBRE EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

- Disminuyen el crecimiento lineal y la maduración ósea
- Inhiben el crecimiento de algunos tejidos
- Inducen estimulación o inhibición de la división celular in vitro a través de la acción de los factores de crecimiento
- Afectan el ritmo de diferenciación celular de los diferentes tejidos

ACCIONES SOBRE LA PRODUCCIÓN Y ACLARAMIENTO DE OTRAS HORMONAS

- Afectan el metabolismo de TSH y tiroxina
- Disminuyen la testosterona plasmática en hombres
- Acción permisiva sobre la secreción de insulina e indirectamente la estimulan
- Disminuyen la secreción de LH, ACTH, angiotensina II, vasopresina, IGFs, GH, glucagón, PTH, vitamina D, epinefrina y prostaglandinas.

ACCIONES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Regulan la respuesta al estrés
- Pueden provocar euforia, insomnio, inquietud, hiperactividad motora, y en ocasiones ansiedad, depresión y reacciones psicóticas

OTRAS ACCIONES

- Aumentan la formación de adrenalina a partir de la noradrenalina
- Aumentan la producción de secreción ácida gástrica
- Aumentan la presión intraocular y estimulan la formación de catarata
- Disminuyen la masa muscular con la consiguiente debilidad y astenia

- **Acción de la aldosterona (2)**

La aldosterona es el principal mineralocorticoide. Se encarga de regular la homeostasis del Na⁺ y K⁺, de promover la excreción de H⁺ en la orina y ayuda a ajustar la presión y el volumen sanguíneos.

Su secreción es controlada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los estímulos que inician este son la **deshidratación**, el **déficit de Na⁺** y la **hemorragia**.

En el riñón, la aldosterona aumenta la reabsorción de Na⁺ y agua de manera que se pierda menos en orina. También estimula al riñón a incrementar la secreción de K⁺ Y H⁺ hacia la orina, así como también de amonio, magnesio y calcio. Con el incremento de la reabsorción de agua por el riñón, el volumen sanguíneo y la presión arterial aumentan hasta alcanzar la normalidad.

Los mineralocorticoides no influyen por sí mismos sobre la hemodinámica intrarrenal; son los glucocorticoides quienes mantienen adecuadamente el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular, lo que explica que el cortisol, a pesar de tener acción mineralocorticoide y facilitar por tanto la reabsorción de Na⁺ pueda en ocasiones incrementar la diuresis.

La producción en exceso de mineralocorticoides, a diferencia de lo que ocurre con los corticoides, no genera un cuadro físico característico. El paciente generalmente consulta por malestar general, por sensación de debilidad o por haberse objetivado hipertensión en un examen físico. Además, como contribuyen a la retención de sodio y agua pueden aparecer HTA, edemas, cefaleas e hipertrofia ventricular izquierda, aunque esta suele ser mínima. Por otra parte, **su déficit** sérico causa en estos pacientes **cansancio, debilidad**, incluso si la depleción de potasio es grave pueden presentar **aumento de sed, poliuria nocturna y parestesias**. La depleción de potasio e hidrogeniones produce una **alcalosis metabólica** acompañada de **hipopotasemia**.

3.2. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

- **CONCEPTO**

La hiperplasia suprarrenal congénita abarca un conjunto de enfermedades hereditarias **autosómicas recesivas** que dan lugar a un **trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal**. La síntesis de glucocorticoides, mineralocortocoides y andrógenos puede verse afectada global o parcialmente, dando lugar a un heterogéneo grupo de cuadros clínicos que pueden manifestarse en diferentes etapas de la vida. 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.

El trastorno causado en la esteroidogénesis genera un bloqueo enzimático que siempre afecta a la síntesis de cortisol en mayor o menor grado, lo cual genera una hipersecreción

de ACTH que, al actuar ya tempranamente durante el desarrollo embrionario y fetal, implica una hipertrofia de la glándula suprarrenal.

Los déficit enzimáticos en la esteoridogénesis suprarrenal son diversos y cada uno de ellos presenta diversas formas clínicas. El déficit de 21-OH es el más frecuente, seguido por el de 11 β-OH y el de 3 β-HSD. Se estima que, aproximadamente un **92%** de todas las formas de hiperplasia suprarrenal congénita, corresponden al **déficit de 21-OH**.

- FORMAS CLÍNICAS

Déficit		Cortisol	Aldosterona	Grado de virilización de la mujer	Ausencia de virilización en el varón	Principal esteroide secretado
21-OH	Parcial	Normal	↑	++++	-	17-hidroxiprogesterona
	Grave	↓	↓	++++	-	17-hidroxiprogesterona
11β-OH		↓	↓	++++	-	11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
3β-HSD		↓	↓	+	++++	Dehidroepiandrosterona
17α-OH		↓	↓	-	++++	Corticosterona y 11-desoxicorticosterona
Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol		-	-	-	++++	

Figura 3: formas clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita

• Déficit de 11 β-OH

La 11 β-OH interviene en la transformación de DOCA a cortisona y de 11-DOC a cortisol a nivel de la capa fasciculada. Es una enzima común a la vía de síntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides.

Su déficit es causado por mutaciones del gen codificante para el citocromo p450c11 y responsable de la 11 β-hidroxilación, el **CYP11B1**.(5)

Esta deficiencia implica la producción defectuosa de cortisol y de aldosterona, con el aumento de los niveles plasmáticos de los precursores de mineralocorticoides 11-DOC y de 11-DOCA. La hipersecreción de ACTH condiciona un hiperandrogenismo, presente ya en la vida intrauterina. A diferencia del déficit de 21-OH **no existe pérdida salina** porque la deficiencia de la aldosterona está compensada por los elevados niveles de DOC.(6,7)

El resultado de todo ello, es un fenotipo clásico de la enfermedad caracterizado por aumento del volumen extracelular, **hipernatremia, hipopotasemia, hipertensión** que frena el eje renina-angiotensina-aldosterona y aumento de la producción de andrógenos suprarrenales, que provoca la **virilización**. La forma no clásica es rara.(6)

El diagnóstico hormonal se confirma por un aumento de los niveles plasmáticos de 11-DOC y de 11-DOCA.(6)

- **Déficit de 3 β-HSD**

Tercer déficit enzimático por orden de frecuencia que afecta a las tres vías de síntesis hormonales ya que en condiciones normales interviene en la transformación de pregnenolona a progesterona, de 17- α -pregnenolona a 17 α -progesterona, de DHEA a androstenediona y de androstenediol a testosterona.(5)

Está causado por una mutación en el gen **HSD3B2**. Esta enzima no se activa exclusivamente en la suprarrenal, sino que también lo hace a nivel de las gónadas, placenta y otros tejidos.(8)

El genotipo no siempre predice el fenotipo de los pacientes. La forma de expresarse depende del grado de afectación de la esteroidogénesis suprarrenal, de la testicular y del sexo.(5)

Durante el período neonatal, se sospecha ante la presencia de un **cuadro de pérdida salina junto con virilización** incompleta en niños que puede variar desde hipospadias leve hasta ambigüedad genital por defecto de la síntesis de testosterona a nivel del testículo fetal o en niñas junto con moderada virilización intraútero por acúmulo de DHEA. Durante la adolescencia y la vida adulta puede manifestarse con hipogonadismo en hombres.(7)

El diagnóstico hormonal se realizará en base al perfil hormonal en el que destaca un acúmulo significativo de los Δ5-esteroideos, especialmente de 17- OH Preg y de DHEA.(6)

- **Déficit de 17 α -OH: P450c17**

Es una forma muy poco frecuente causada por mutaciones en el **CYP17A1** que impiden la producción de hormonas sexuales esteroideas suprarrenales y gonadales.(5,6)

La elevación de DOCA con acción mineralocorticoide produce **hipertensión**, inhibición del sistema renina-angiotensina y **evita la pérdida salina**.(6)

El sujeto genéticamente XY presenta **ambigüedad genital de grado variable**; si la afectación es completa se produce una ausencia de virilización con fenotipo femenino. En el sujeto genéticamente XX el fenotipo es femenino y se presentará con hipertensión y ausencia de adrenarquia y pubertad.(7)

El diagnóstico se realiza por los niveles descendidos de todos los esteroideos posteriores a la 17-OH y la elevación de pregnenolona, progesterona, DOCA y corticosterona.(6)

- **Forma lipoidea: déficit de la proteína StAR**

Es la forma más rara y severa, debida a un defecto de la StAR, proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria que conlleva a un déficit severo de todos los esteroideos suprarrenales y gonadales.(6)

En el período neonatal inmediato presentan un cuadro muy grave de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal, de **evolución fatal** si no se instaura un tratamiento inmediato. Los recién nacidos afectos presentan unos genitales externos femeninos, independientemente del cariotipo. 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.(6)

- **Déficit 21 α-hidroxilasa** (95%): se desarrolla a continuación.

3.3. DÉFICIT 21 α-HIDROXILASA

Se trata de la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, representando el 90-95% del total de casos. Al igual que las anteriores formas de hiperplasia de la corteza suprarrenal se hereda de forma monogénica y autosómica recesiva.(3,9)

El defecto base causante de la enfermedad radica en el bloqueo variable de la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides y en la producción excesiva de andrógenos originando cuadros clínicos diversos que pueden manifestarse tanto en la etapa neonatal, como en otras etapas posteriores, ya sea la infancia, la adolescencia o la edad adulta.(3)

Presenta dos características fundamentales protagonistas de la clínica: la **insuficiencia suprarrenal** e **hiperandrogenismo**, que se expresan de forma variable en función del grado de severidad del defecto enzimático.

- FISIOPATOLOGÍA

El citocromo P450c21, enzima con actividad 21-OH, está involucrado en la síntesis de cortisol a nivel de las capas fascicular y reticular y aldosterona a nivel de la glomerular.

El déficit de 21-OH conlleva la aparición de tres manifestaciones principales: **insuficiencia suprarrenal**, **pérdida de sal** e **hiperandrogenismo** que derivan de manera directa o indirecta de la incapacidad de transformar 17-OHP en 11-DOC y, por tanto, de producir cortisol; y progesterona en DOCA y, por tanto, de producir aldosterona (10).

Consecuencia del déficit tanto del cortisol como de la aldosterona se produce una hipersecreción de ACTH e hiperplasia de la glándula. El bloqueo de la vía lleva, además, un aumento de la síntesis de los precursores próximos al cortisol: 17-OHP, 17-OHPreg. A partir de estos, se producirá a su vez un aumento en la síntesis de andrógenos, debido a que la 17-OH dará lugar a la formación de DHEA y DHEA-s, y la 17-OHPreg a Δ4 y testosterona.(3)

Tanto en las formas clásicas y no clásicas de la enfermedad, existe una disfunción más o menos severa de la síntesis de aldosterona. La pérdida salina que aparece depende fundamentalmente de dos factores que son: el porcentaje de actividad enzimática que determina la mayor o menor síntesis de la propia aldosterona y el efecto antialdosterónico de los precursores acumulados como 17-OHP y progesterona. La severidad clínica del déficit de aldosterona varía en función de los niveles de renina. Así, por un lado, si el déficit de enzima es parcial, la hiperrinemia es capaz de recomponer la secreción aldosterona, y la

pérdida de Na⁺ y la hipovolemia son moderados, pero por otro lado, si el déficit es total, no es capaz de restablecer la síntesis y aparecen crisis de pérdida salina.(3)

Todo el mecanismo fisiopatológico sirve de base para organizar el planteamiento terapéutico.

- GENÉTICA

La base genética de este déficit enzimático radica en el gen **CYP21A2** que se encuentra formando parte de la región III del sistema HLA, la cual está compuesta por otros tres genes formando un módulo genético llamado RCCX (RP-C4-CYP21-TNX). Los genes de este módulo están acompañados por pseudogenes denominados así por su homología.(11)

El gen (CYP21A2) y el pseudogen (CYP21PA1) son idénticos en el 98% de su secuencia de nucleótidos. La mayoría de las mutaciones que causan el déficit surgen de la conversión de genes o de la recombinación meiótica. El resto son mutaciones de novo.(12)

Las mutaciones del gen afectan a todos los productos de la esteroidogénesis que requieran la 21-hidroxilación, de manera que, en función de dichas mutaciones la actividad enzimática se desarrolla en mayor o menor medida, sintetizando más o menos de los productos de la esteroidogénesis y acumulando menos o más precursores respectivamente. (12)

La genotipificación está llena de errores debido a la complejidad de las duplicaciones, eliminaciones y reordenamientos de genes dentro del cromosoma 6p21.3. Se conocen **más de 100 mutaciones** del CYP21A2, pero pueden clasificarse en tres grupos, abarcando las **10 mutaciones más frecuentes**, si se hace una correlación entre el genotipo-fenotipo.(10)

FORMA CLÍNICA	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA	MUTACIONES CYP21A2
Pérdida salina	0%	655i2G Del 8pb Exon 6 (Ile-Val-Met/Asn-Glu-Lys) 306insT Gln318Stop Arg356Trp
Virilizante simple	10%	Ile172Asn
Forma no clásica	20-60%	Val281Leu Pro30Leu Pro453Ser

Figura 4: 10 mutaciones más frecuentes en el déficit de 21 αhidroxilasa (3)

Según New MI *et al*, se concluye que la correlación directa entre genotipo y fenotipo solo se da en menos del 50%. En este mismo estudio también se concluye que la frecuencia de la forma clásica y no clásica es similar para cada sexo, en contraste, con la forma virilizante simple que se diagnostica más fácilmente en las mujeres porque solo ellas presentan ambigüedad genital.(13)

- EPIDEMIOLOGÍA

El déficit 21-OH es la **enfermedad metabólica más frecuente**. Se estima su presencia en 1:10000 a 1:20000 nacimientos, pero esta incidencia es muy variable y llega a ser más prevalente en algunos grupos étnicos de regiones remotas (10). La incidencia más alta de hiperplasia suprarrenal congénita (1: 282 y 1: 2141, respectivamente) se ha evaluado en esquimales Yupik en Alaska y en las poblaciones de la isla La Reunión, mientras que la menor se detectó en los recién nacidos de Nueva Zelanda (0,3%) (2). La hiperplasia suprarrenal congénita es rara en las etnias afroamericanas, asiáticas e indias orientales.(3,9,14)

Por tanto, la incidencia general de las formas clásicas supone que el 1-2% de la población general es portadora heterocigótica simple, siempre teniendo en cuenta las variaciones geográficas.(3)

Así mismo, cabe destacar que la incidencia también es variable en función de si el diagnóstico se hizo por sospecha clínica o, bien, a través de un programa neonatal de screening. La incidencia aumenta hasta dos veces en la detección a través del screening neonatal.(3)

Se conoce la incidencia en aquellos lugares donde se han implantado este programa. Cito algunos ejemplos a continuación: en Beijing la incidencia es de 1:7393, en Turquía es de 1:7787, en Italia es de 1:18000, en Suecia es de 1/9800, en Francia 1/13000 y en Japón 1/18000.(3,15–17)

La forma no clásica es mucho más frecuente que la forma no clásica. Se estima que su frecuencia en la población general caucásica es 1:1000 (0,1%), lo que supone que el 6-7% de la población son portadores. Al igual que ocurría en el caso anterior, en determinadas poblaciones como los yugoslavos, los hispanos y los judíos Ashkenazi (por consanguinidad) es aún más frecuente.(3)

- FORMAS CLINICAS

Como anteriormente se ha mencionado, la clínica de este déficit se caracteriza por unas manifestaciones muy heterogéneas, directamente relacionadas con el tipo de afectación de los alelos del gen y cuya gravedad depende del grado de déficit enzimático y de la diferente repercusión en cada sexo.

Se trata de un espectro continuo de manifestaciones clínicas que se suceden y que se clasifican en dos grandes formas clínicas de presentación: la clásica y la no clásica.(6)

• Forma clásica

Dentro de la forma clásica, que inicia ya en útero, se puede distinguir otras dos formas: la forma con pérdida salina y la forma virilizante simple.(6)

La forma con pérdida salina supone entre todos los pacientes con HSC clásica el **75%** de los casos. Es la **forma más severa** de la enfermedad y se debe a la incapacidad para

sintetizar cortisol y aldosterona, manifestándose en ambos sexos en la época neonatal con pérdida salina, y a un exceso de producción de andrógenos adrenales de aparición temprana en época fetal, que produce una virilización de los genitales externos de las niñas.(3)

Como se describe en el apartado de fisiopatología, este síndrome es causado por la intervención del déficit de mineralocorticoides, especialmente de la aldosterona, por el aumento de precursores, especialmente de 17-OHP, y por el déficit severo de cortisol que agrava el cuadro. En ausencia de glucocorticoide el gasto cardiaco desciende, disminuye el filtrado glomerular y, aparece incapacidad de excretar agua libre con hiponatremia secundaria.

El déficit de aldosterona conlleva la aparición de una insuficiencia mineralocorticoidea severa de consecuencias fatales para la vida del recién nacido si no se instaura una terapéutica precoz. Se produce pérdida renal de sodio, niveles altos de potasio, niveles elevados de renina y depleción de la volemia y, todo ello conducirá, por tanto, a un cuadro basado en la deshidratación hiponatrémica y choque hipovolémico con hipotensión, acidosis metabólica e hiperpotasemia junto a niveles elevados de renina plasmática.(6,7)

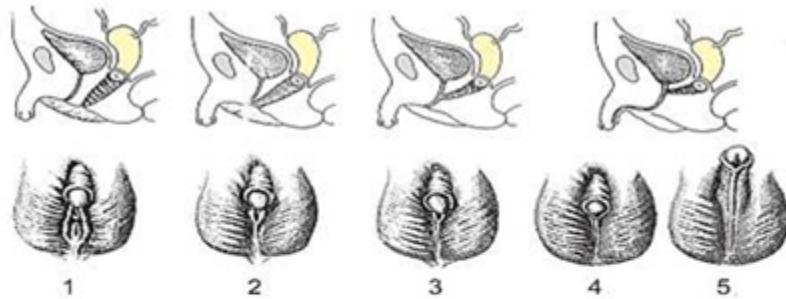
La forma de presentación puede ser inespecífica. El niño puede rechazar las tomas, avidez por el agua, presentar vómitos y diarreas, letargia, pérdida de peso, estacionamiento ponderal, coma. Pero, entre la primera y la cuarta semanas de vida, tiene lugar la **crisis de pérdida salina** con la aparición de deshidratación, hiponatremia, hiperkalemia, hiperrinemia, acidosis, hipoglucemias y colapso hívolémico.(9)

Una misma mutación puede presentarse con diferentes grados de pérdida salina. Al mismo tiempo, la pérdida salina puede mejorar con la edad gracias a la intervención de factores genéticos y no genéticos. De esta manera, conforme el niño crece, tanto las necesidades de mineralocorticoides como el suplemento salino disminuyen.(3)

El **hiperandrogenismo** fetal y el postnatal tienen significación diferente en función del sexo genético del paciente. En los fetos varones, la perdida salina será la única manifestación en el periodo neonatal. En la niña recién nacida, el hiperandrogenismo, presente ya desde las primeras semanas de desarrollo intrauterino, condicionará un grado mayor o menor de masculinización de las estructuras del seno urogenital.(7)

En las niñas afectas, cuando la suprarrenal fetal comienza a producir andrógenos en cantidades elevadas el seno urogenital está en proceso de septación, pudiendo llegar a impedir la formación de la vagina y de la uretra como dos estructuras separadas e independientes. Posteriormente, los andrógenos seguirán actuando y determinarán el grado de malformación de genitales externos pudiendo variar desde una simple hipertrofia del clítoris hasta una completa masculinización de genitales externos con desarrollo peneano total, hipospadias perineal y fusión completa de labios mayores con apariencia de bolsas escrotales normales con ausencia de testes. La severidad del grado de virilización se cuantifica mediante la escala de Prader, que adjunto a continuación. Las estructuras mullerianas se desarrollan normalmente ya que para su afectación requieren concentraciones locales de testosterona muchísimo más elevadas que los genitales externos. (3,7)

La forma virilizante simple representa el 25% restante de formas clásicas. Los pacientes presentan una virilización severa sin signos clínicos de pérdida salina ya que existe una deficiencia en la síntesis de cortisol, y un exceso en la producción de andrógenos suprarrenales desde la época fetal, pero la síntesis de aldosterona no es tan severa. De esta manera, la homeostasis del sodio se mantiene a pesar de que los niveles de renina pueden estar elevados.(3)



Prader tipo 1. Hipertrofia simple del clítoris.

Prader tipo 2. Hipertrofia del clítoris, mínima fusión de labios menores.

Prader tipo 3. Hipertrofia de clítoris, fusión de labios, un solo orificio en el periné.

Prader tipo 4. Hipertrofia de clítoris con apariencia de micropene, fusión total de labios mayores con apariencia escrotal, hipospadias penescrotal.

Prader tipo 5. Gran hipertrofia de clítoris, con meato uretral en la punta del clítoris, Apariencia completa de genitales masculinos. Sin testículos.

Figura 5: Escala de Prader (7)

Las niñas presentan **genitales ambiguos** con un grado variable de afectación y una hiperpigmentación de los genitales al existir exceso de ACTH.(3)

Pasados los primeros meses de vida, el hiperandrogenismo es el único responsable del cuadro clínico. Entre los signos de **hiperandrogenismo** destacan: vello pubiano, vello axilar y facial, olor corporal, acné severo, musculación llamativa, crecimiento exagerado del pene, hipertrofia del clítoris. Ambos, niños y niñas, presentan un cuadro de pseudopubertad precoz con aceleración de la velocidad de crecimiento, son niños inusualmente altos, y maduración ósea en ambos sexos. Si se deja avanzar el cuadro, y no se hace el diagnóstico puede desencadenarse una auténtica pubertad precoz de origen central, dando como resultado talla baja.(3,7)

Sumado a todo esto, en las chicas adolescentes, sobretodo si no han sido bien controladas y/o tratadas, existirá acné, hipertricosis, hiperandrogenismo funcional ovárico, trastornos en los ciclos menstruales y cambios en la orientación sexual. Por el contrario, en los varones mal controlados, los andrógenos se transforman en estrógenos y, ello da lugar a testículos pequeños, infertilidad y oligospermia. Se observa una gran variación interindividual en los síntomas de hiperandrogenismo.(3)

- **Forma no clásica**

La forma no clásica, “late onset” o “aparición tardía” es mucho más frecuente que la clásica y representa formas más moderadas de la enfermedad. Existe un déficit parcial de la 21-OH lo cual genera un exceso de andrógenos en la época postnatal.(3)

Se manifiesta con un cuadro variable de **hiperandrogenismo**, que puede hacerse evidente durante la infancia, adolescencia e incluso la edad adulta, pero nunca estará presente la pérdida salina ni la virilización morfológica prenatal.(3)

Las niñas al nacimiento presentan genitales femeninos normales, o como mucho una discreta hipertrofia de clítoris, mientras que, en ambos sexos, los signos de hiperandrogenismo pueden estar presentes en cualquier momento del desarrollo postnatal. La clínica variará mucho según la franja de edad.(3,7)

- DIAGNÓSTICO

- **Screening neonatal**

En el pasado mientras gran parte de las niñas afectas de hiperplasia suprarrenal congénita eran diagnosticadas gracias a la ambigüedad de sus genitales, algunos niños pasaron desapercibidos y desarrollaron crisis de pérdida salina con un final fatal, la muerte.

Se ha demostrado que tanto el reconocimiento como el tratamiento precoz contribuyen a disminuir la morbilidad y la mortalidad. Por ello, y porque cumple los criterios de Wilson y Junger (1968) se considera una enfermedad adecuada para el cribado neonatal y se ha recomendado su detección precoz desde 1981 por un comité de expertos del Consejo de Europa y por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica.(6)

El screening del déficit de 21-OH persigue tres objetivos básicos: anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina y su potencial riesgo de muerte, evitar una asignación incorrecta de sexo en una niña con genitales externos virilizados, y diagnosticar precozmente la virilización simple para disminuir en edades sucesivas las consecuencias derivadas de la exposición a un exceso de andrógenos suprarrenales.(9)

Actualmente, la metodología utilizada para el screening se basa fundamentalmente en dos niveles de pruebas de detección temprana.(10)

En la prueba de primer nivel se emplea fluoriinmunoensayo (**DELFIA**) para medir los niveles de 17-hidroxiprogesterona en muestra de sangre capilar el segundo/tercer día de vida. Se utiliza la misma infraestructura y filtro de papel que en el screening del hipotiroidismo y la fenilcetonuria.(10)

Hay que prestar atención a los resultados ya que los niveles de 17-OHP pueden dar problemas a la hora de llevar a cabo su interpretación.(10)

Durante los dos o tres primeros días de vida las cifras de este metabolito están elevadas en los recién nacidos sanos, en los afectados por la enfermedad y en los prematuros. Por tanto, se pueden generar falsos positivos si la prueba se realiza durante las primeras 24 horas tras el nacimiento en el caso de niños sanos y antes de los 10-15 días en los niños prematuros. En este caso raramente exceden los 20 ng/ml a las 2 horas de vida. Por otro lado, los neonatos con enfermedades concomitantes y bebés sometidos a estrés también

presentan típicamente cifras más elevadas de 17-OHP lo cual da lugar nuevamente a falsos positivos.(3,10)

El diagnóstico tampoco debe hacerse a partir de sangre obtenida del cordón ya que las cifras obtenidas (entre 30-100 ng/ml) reflejan más del 80% de las concentraciones maternas.(3)

Se busca aumentar el valor predictivo positivo de la prueba. Para ello, se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios niveles de corte, no solo ajustados por peso y sexo, sino también por edad gestacional, ya que parece que los niveles de 17-OHP se correlacionan mejor con ésta (18). Igualmente se recomienda realizar en todos los casos anteriormente mencionados nuevamente la prueba varios días después del nacimiento.(10)

Los niveles de 17-OHP mínimamente elevados pueden justificar un examen de segundo nivel de la misma muestra de sangre, mientras que los niveles de 17-OHP moderadamente elevados pueden ser seguidos con una muestra de papel de filtro de repetición.(10)

Como se acaba de mencionar en los **casos positivos** con niveles moderadamente elevados, se debe proceder a pruebas de detección de segundo nivel. Esto suma especificidad a la prueba de primer nivel y contribuye a evitar parte del gasto derivado del seguimiento y de pruebas de confirmación.(10)

La cromatografía líquida seguida de espectrometría de masas (LC-MS) es la prueba de elección. Si se mejora el rendimiento, la **LC-MS / MS** podría usarse como prueba de screening primario. También el genotipado CYP21A2 es útil como prueba de segundo nivel.(10)

- **Diagnóstico Hormonal**

Diagnóstico forma clásica

Test positivos para el déficit de 21-OHD, con valores altos de 17-OHP (superiores a 15-30 nmol/l) y/o los signos de pérdida salina justifican una evaluación urgente. Se considera al niño como probable positivo y es necesario remitirlo al centro de referencia para confirmar el diagnóstico.

Se realiza una anamnesis y una exploración física adecuadas, donde quedará patente la virilización de los genitales y/o clínica de pérdida salina (pérdida de peso, anorexia/avidez por el agua, vómitos, decaimiento, coma) que origina hiponatremia, hiperpotasemia, tendencia a la hipoglucemia, elevación de la 17 OHP, androstenediona, testosterona, DHEA y ACTH, disminución del cortisol y aldosterona, y elevación de ARP.(9)

(ANEXO 1: Algoritmo diagnóstico recién nacido detectado por cribado neonatal y ANEXO 2: Algoritmo diagnóstico ante un recién nacido con sospecha de HSC)

El test de estimulación de ACTH (cosintropina) no es necesario por los altos niveles de 17-OH, ya que una hiperestimulación de ACTH podría favorecer el desencadenamiento de una crisis de pérdida salina. El tratamiento de lactantes con cribado positivo y anomalías obvias de electrolitos o inestabilidad circulatoria nunca debe retrasarse para las pruebas de estimulación con cosintropina.(9,10)

Para terminar de confirmar la enfermedad es de gran utilidad el **genotipado CYP21A2**. Posteriormente se realizará el cariotipado de la paciente con genitales ambiguos, cuyo resultado será 46XX. La ecografía abdominal y genitografía son útiles para visualizar los ovarios, las trompas y el útero.(9)

El diagnóstico del niño mayor/adolescente en el varón con forma virilizante simple puede verse demorado porque la clínica es inaparente en el período neonatal, mientras que las niñas pueden presentar clitoromegalia y androgenización.(9) (*ANEXO 3: Algoritmo diagnóstico ante un niño/adolescente con sospecha de 21-OHD*)

Diagnóstico formas no clásicas

En las formas no clásicas el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17 OHP puede ser muy variable.

Los niveles basales pueden no presentar alteración, pero sí la habrá durante el pico diurno de producción de cortisol. Por ello, los valores de primera hora de la mañana suelen ser aquellos que aportarán más información. Se aconseja ser estrictos con la hora de extracción (ocho de la mañana) y con la fase folicular precoz en la mujer.(3)

Niveles de 17-OHP superiores a 30 nmol/l confirman el diagnóstico, entre 10-30 nmol/l obligan a realizar un nuevo control, y niveles inferiores a 10 nmol/l requieren el test de estimulación con cosintropina lo cual generará la elevación de 17 OHP, androstenediona, testosterona, DHEA y ACTH, disminución de cortisol y aldosterona, y elevación de la actividad de renina plasmática. Estos límites son relativos, pues las cifras variarán entre los diferentes laboratorios.(3)

El test más utilizado es un test corto con inyección intravenosa en bolus de 0,125-0,25 mg de cosintropina con determinación de 17 OHP basal y tras 60 minutos de la inyección. Se considera diagnóstico de forma no clásica cuando el pico tras los 60 minutos es superior a 30-60 nmol/l.(3)

Actualmente hay indicación de realizar el **test de ACTH en el período prepupal**, ante la presencia de una pubarquia prematura con aceleración del crecimiento y de la edad ósea y/o aumento de los andrógenos con 17 OHP plasmática basal superior a 1 ng/ml y, en la adolescencia y período pospuberal, ante una 17 OHP basal superior a 2 ng/ml en la fase folicular. Igualmente se aconseja realizar en los padres o familiares de cualquier paciente afecto tanto de la forma clásica y no clásica para detectar las formas crípticas.(10)

El genotipo CYP21A2 permite completar el diagnóstico y el estudio familiar.(9)

- TRATAMIENTO

• Terapia Glucocorticoidea

Todos los pacientes con déficit clásico de 21-OH con pérdida salina y sintomáticos de las formas no clásicas deben ser tratados con GC para suprimir el exceso de secreción de CRH, ACTH y reducir el exceso de esteroides sexuales. El objetivo es tratar con la **mínima**

dosis eficaz, que permita un paciente asintomático, un crecimiento, peso y desarrollo puberal normales y una supresión adecuada de andrógenos suprarrenales. (6,9)

La **hidrocortisona** es el tratamiento más fisiológico. Mientras que en el neonato con pérdida salina se administra de forma intravenosa, en el resto de etapas se debe administrar en comprimidos (triturados en niños pequeños). Las dosis son difíciles de establecer, así:

- Recién nacido son elevadas e intravenosas: $50 \text{ mg/m}^2/\text{día}$
- Al año: $20 \text{ mg/m}^2/\text{día}$
- Infancia: $10-15 \text{ mg/m}^2/\text{día}$
- Adolescencia: $15-20 \text{ mg/m}^2/\text{día}$.

Durante la infancia y pubertad se propone una dosis de $15 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (6). Esto se debe a que la altura adulta de los pacientes con hiperplasia suprarrenal se correlaciona negativamente con la dosis de glucocorticoides administrada en la pubertad temprana. Una vez finalizado el crecimiento, o cuando se está cerca de ello, se pueden utilizar GC de acción prolongada (Prednisolona y Dexametasona). Sin embargo, éstos, no se deben usar en la infancia.(5,6)

- **Terapia mineralocorticoidea**

Tanto los pacientes con pérdida salina como los que presentan forma virilizante simple requieren tratamiento con **9α-F** (Astonin), a una dosis de $0,05-0,2 \text{ mg/día}$ dividido en dos o tres dosis. Además, los lactantes durante el primer año de vida requieren suplementos de **cloruro de sodio** ($1-2 \text{ g por día}$) hasta que inicien la alimentación complementaria, y posteriormente, la dosis de mantenimiento será de $70-90 \mu\text{g/m}^2/\text{día}$ hasta el cese de su utilización.(6)

La administración de mineralocorticoides y sal, esto último en la primera infancia, corrige la hipovolemia y, por lo tanto, indirectamente el hiperestímulo de ACTH. De esta manera, se podrán utilizar dosis menores de glucocorticoides para frenar la hipersecreción de ACTH, respetando el crecimiento del niño en la medida de nuestras posibilidades.(3)

Aún así se debe decir que **ninguna pauta** consigue un tratamiento sustitutivo **ideal**.

- **Control del tratamiento glucocorticoideo y mineralocorticoideo**

Glucocorticoideo (9)

- Infratratamiento: aceleración en la velocidad de crecimiento, adelanto en la edad ósea, aparición de virilización.
- Sobretratamiento: deceleración del crecimiento, retraso de edad ósea, obesidad o hipertensión arterial.
- Androstendiona y testosterona son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoideo en pacientes prepuberales.

Mineralocorticoide (5)

- Sobredosificación: hipertensión, edema, taquicardia, ARP suprimida. También posible retraso de crecimiento.

- Infradosificación: pérdida de sodio, hipotensión ortostática, ARP elevada.
- **Tratamiento en crisis de pérdida salina y situaciones de estrés**

Los pacientes que están recibiendo tratamiento con glucocorticoides, tanto las formas clásicas como las no clásicas, necesitan ser educados en la prevención de las crisis adrenales y en la necesidad de **incrementar la dosis** de glucocorticoides durante períodos de estrés o de enfermedad intercurrente. Se recomienda aumentar la dosis de GC en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita en situaciones como enfermedad febril (> 38.5 C), gastroenteritis con deshidratación, cirugía acompañada de anestesia general y traumatismo grave.^(5,10) Tabla(9)

TRATAMIENTO ANTE SITUACIONES DE ESTRÉS	
Tratamiento de sostén	<ul style="list-style-type: none"> - Suero salino fisiológico 10-20 cc/kg si hipovolemia o shock en las dos primeras horas. - Las pérdidas y las necesidades de mantenimiento se reponen en forma de suero glucosalino. - Reponer el grado de deshidratación. - Corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipertotassemia, acidosis metabólica, hipoglucemias).
Tratamiento etiológico	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Estrés leve</u>: duplicar la dosis de hidrocortisona oral 3-4 días - <u>Estrés intenso</u>: hidrocortisona vía parenteral - Dosis inicial según edad cronológica: <ul style="list-style-type: none"> o Hasta 6 meses: 10-20 mg o <2 años: 25 mg o 2-12 años: 50 mg o > 12 años: 100 mg - <u>Dosis sucesivas</u>: 100 mg/m²/día (o 3-4 veces las dosis de mantenimiento) cada 6 horas. Descenso a dosis habituales en cuanto la situación clínica lo permita.

Figura 6: Tratamiento ante situaciones de estrés (9)

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.⁽⁶⁾

• Tratamiento de las formas no clásicas

Se debe sugerir tratamiento en aquellos niños que presenten la forma no clásica con comienzo inapropiadamente precoz de la pubarquía y en progresión rápida, así como avance de la edad ósea, y en adolescentes con virilización manifiesta; recomiendan no tratar a individuos asintomáticos y sugieren que antes de instaurar tratamiento se dé la opción de suspenderlo cuando los síntomas se han resuelto.⁽¹⁰⁾

En el caso de iniciar tratamiento en la edad pediátrica se hará con hidrocortisona a dosis bajas, generalmente a mitad de la dosis de la forma clásica, a 8-10 mg/m² /día, en 2-3 dosis al día. La prednisona y la dexametasona solo se emplearán una vez finalizado el crecimiento y si la frenación con hidrocortisona no es la correcta. Si el signo clínico más evidente es el

hirsutismo o el acné, un antiandrógeno, incluida la ciproterona con o sin anticonceptivo puede ser más eficaz.(19)

- **Adrenalectomía**

Las formas severas y resistentes al tratamiento convencional podrían manejarse más fácilmente como si fuesen pacientes addisonianos, con dosis bajas de glucocorticoides y mineralocorticoides. Sin embargo, hay opiniones en contra de la adrenalectomía ya se trata de una técnica muy radical y se perdería el beneficio de la producción endógena de DHEA sobre el perfil lipídico, la libido y la calidad de vida en general. La suprarreñalectomía bilateral solo debería considerarse en **casos seleccionados** que han fallado la terapia médica, especialmente en casos raros de mujeres adultas con pérdida de sal CAH e infertilidad.(3)

- **Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos**

La cirugía debería ser considerada en pacientes **46 XX con un grado muy alto de virilización**. La cirugía se puede hacer en un solo tiempo llevando a cabo la reparación neurovascular, clitoroplastia, labioplastia y vaginoplastia en la infancia o retrasarlo hasta la pubertad, o bien hacer una cirugía en dos tiempos de manera que la labioplastia y la clitoroplastia se realicen en la infancia y se retrase la vaginoplastia hasta la adolescencia. (10)

El principal desafío en esta cirugía consiste en **evitar malos resultados estéticos y preservar la funcionalidad**. Es decir, se busca evitar en la mayoría de lo posible la incontinencia urinaria, la estenosis vaginal y el dolor en el clítoris.(5,20)

- **Tratamiento de la pubertad precoz**

La presencia de un exceso de andrógenos puede conllevar a una maduración hipotálamo-hipofisaria que desencadene una pubertad precoz central. Sin embargo, lo habitual es que se produzca al iniciar el tratamiento GC ya que la maduración del eje y el descenso rápido de los andrógenos hace disparar la secreción de gonadotropinas.

Se sospecha con el aumento del volumen testicular y con la aparición de desarrollo mamario, pero el diagnóstico definitivo requiere la realización del test LHRH. Habitualmente esta pubertad precoz inducida requiere tratamiento frenador con análogos de la LHRH aunque se ha publicado su resolución espontánea.(3)

- **Tratamiento prenatal**

En las gestaciones con riesgo de tener un hijo afecto de hiperplasia suprarrenal virilizante se ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir ambigüedad genital administrando **dexametasona** a la madre gestante. De esta manera, se previene la virilización del feto mujer afecto.(6)

La **única indicación** para recibir este tratamiento se basa en la existencia de un **riesgo documentado de una forma severa virilizante**. Esto es, que ambos progenitores sean

portadores de mutaciones severas, que uno de los progenitores presenta la enfermedad o que ya ha habido un miembro diagnosticado en la familia.(6,9)

Siempre se debe realizar un **diagnóstico genético prenatal** que se consigue mediante ADN extraído de las vellosidades coriales a las 10-12 semanas o de amniocitos a las 15 semanas. El diagnóstico del sexo se realiza además de por el cariotipo por el gen SY. (6)

El objetivo del tratamiento prenatal es evitar la virilización de los genitales en el feto femenino afectado; esto supone un riesgo 1/8 en cada embarazo.

La dosis recomendada son 20 µg/kg/día, divididos preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar los 1,5 mg/día y comenzando antes de la séptima u octava semana. Al atravesar la barrera placentaria es capaz de disminuir la hiperproducción de andrógenos de la glándula suprarrenal del feto, con lo que se evita la androgenización del feto femenino. Cuando se establece el diagnóstico del feto, el tratamiento se suspende en caso de que se trate de un varón o de una niña afecta. (*ANEXO 4: Algoritmo del tratamiento prenatal en el déficit de 21-OH forma clásica*) (6,9)

Este procedimiento supone exponer innecesariamente a 7 de cada 8 fetos a dexametasona, fármaco teratogénico en modelos animales, con potenciales efectos secundarios a largo plazo, no bien conocidos, no solo sobre el feto sino también sobre la madre.(9)

La relación riesgo/beneficio es positiva pero se aconseja farmacovigilancia y un seguimiento estrecho. Por ello, actualmente solo se recomienda este tratamiento si se realiza en centros con equipo experimentado y tras consentimiento informado.(6,9)

El estudio de ADN fetal en sangre materna puede identificar el sexo a partir de la 6^a semana, aunque alcanza sensibilidad del 100% en la 10^a. No permite seleccionar los embarazos a tratar y no evita el tratamiento de niñas no afectas y portadoras. La secuenciación masiva en ADN fetal circulante posiblemente permitirá el diagnóstico muy precoz (6^a semana) del feto afecto de 21-OH, aunque todavía esta técnica se encuentra fuera de contexto clínico. La presencia conjunta de ADN fetal y materno obliga al análisis mediante marcadores polimórficos ya que la complejidad del locus CYP21A2 impide el análisis directo.(9)

El diagnóstico preimplantacional todavía no está disponible generalizadamente. Debe ser realizado en centros con experiencia al realizarse sobre una célula y requerir de amplificación *in vitro*, dadas las características especiales de este locus.(9)

Los pacientes con formas graves deben tratarse en “Centros clínicos de referencia” con acreditada experiencia para evitar el tratamiento fraccionado, demorado y a veces inadecuado que pueden recibir pese a los esfuerzos que esté realizando su pediatra endocrinólogo, deben establecerse en hospitales de máximo nivel con recursos humanos y técnicos suficientes.(9)

Los adolescentes suelen faltar a las revisiones y no cumplir con el tratamiento. La función gonadal adulta depende de un buen cumplimiento terapéutico; la disfunción ovárica en la mujer y los nódulos testiculares en el varón aumentan con mal cumplimiento. Temas

importantes a tratar en la mujer son los relativos a su anatomía genital e historial quirúrgico.(9)

La transición a adultos debe ser consensuada y programada entre paciente, endocrinólogo pediatra y endocrinólogo.(9)

4. CASOS CLÍNICOS

4.1. Caso clínico: diagnóstico en recién nacido por sospecha de hiperplasia suprarrenal

4.1.1. Motivo de ingreso

Paciente varón nacido el 23 de septiembre de 2002 que a los 18 días de vida, 11 de octubre, es trasladado desde el Hospital de Soria hasta urgencias del Hospital infantil de Zaragoza por presentar un cuadro de vómitos, anorexia, decaimiento, estancamiento ponderal con pérdida importante de peso y alteración electrolítica con hiponatremia, hipertotassemia e hipocloremia, característica y sugestiva de hiperplasia suprarrenal congénita con perdida salina.

4.1.2. Antecedentes personales

Se trata del primer hijo varón de una pareja constituida por una madre de 32 años y un padre de 35 años, ambos sanos y sin abortos previos. La talla paterna es de 165 cm, la talla materna es de 163 cm, por lo que la talla genética que le corresponde al paciente es de 170,5 cm.

El embarazo transcurre de forma controlada con las adecuadas revisiones y es bien tolerado. A las 41 semanas de gestación tiene lugar un parto eutóxico por vía vaginal y en presentación cefálica con un Apgar de 9/10. El recién nacido presenta un peso de 3,020 kg (P25, -0,67 DE), una talla de 48 cm (P13, -1,11 DE) y un perímetro craneal de 35 cm (P42, -0,20 DE).

Desde el nacimiento hasta el primer ingreso se pauta lactancia materna exclusiva.

4.1.3. Antecedentes familiares

La abuela paterna fue diagnosticada de un carcinoma gástrico, la abuela materna sufrió un infarto agudo de miocardio y el padre materno accidente cerebrovascular de causa hipertensiva.

Sin embargo, en la entrevista realizada a los padres y en la historia clínica revisada, no consta ningún antecedente patológico endocrino familiar y mucho menos relacionado con una hiperplasia suprarrenal.

4.1.4. Diagnóstico: exploraciones complementarias

A su llegada al servicio de Urgencias del Hospital Infantil se explora al paciente y se realiza un estudio bioquímico y hormonal.

A la exploración física destaca una fontanela anterior ligeramente deprimida, nutrición deficiente con marcada distrofia, signo del pliegue positivo, palidez de piel y mucosas, abdomen globuloso, blando, depresible, genitales masculinos ligeramente pigmentados, longitud del pene de 4 cm (+3.6 DE), auscultación cardiopulmonar normal con tonos rítmicos y sin alteraciones. A nivel neurológico ligera hipotonía sin otros hallazgos.

En el estudio bioquímico y hormonal:

- Hemograma: fórmula y recuento sin interés. Hematócrito 29,1% y hemoglobina 7,7.
- Bioquímica: urea 64 mEq/L; glucosa 127 mEq/L; cloro 94 mEq/L; Na⁺ 114 mEq/L; K⁺ 7,5 mEq/L; calcio 9,6 mEq/L; creatinina 0,6; proteínas 7,4 gr/dl; osmolaridad 220 mOsm/L.
- Orina: densidad 1003, pH 6, calcio 3,8 mmol/L, cloro 28 mmol/L; Na⁺ 10 mmol/L; K⁺ 30,4 mmol/L.
- Estudio hormonal: testosterona 1,34 ng/mL, Δ4 19,9 ng/ml; 17-OH 29,98 ng/dL; 11 desoxicortisol 454,1 ng/mL; renina 24,01 nh/mg/h; Aldosterona: 797 pg/mL.

Se realizaron una ecografía abdominal y una radiografía de tórax-abdomen, ambas normales.

A partir del cuadro clínico inicial, la *deshidratación*, y los hallazgos analíticos de *hiponatremia, hipocloremia e hiperpotasemia* junto con los *hallazgos hormonales característicos* (elevación de 17-OH, 11 desoxicortisol y renina y déficit de cortisol) se plantea como diagnóstico inicial **hiperplasia suprarrenal congénita pierde sal con déficit 21-OH**. Posteriormente será confirmado con análisis genético.

4.1.5. Evolución durante el ingreso

A su ingreso se pauta corrección de hiponatremia con suero fisiológico y glucosado ½ y tratamiento con hidrocortisona y 9 αfluorhidrocortisona a dosis apropiadas, ajustándose posteriormente las dosis de mantenimiento según los controles analíticos y evolución clínica.

Se inicia alimentación enteral con buena tolerancia, que se fue incrementando de forma progresiva, ganando peso de manera satisfactoria. Paso a continuación a cuidados intermedios donde se completo tratamiento de la perdida salina con aporte de sal por vía oral a 1 gr/día inicialmente y a continuación a 2 grs/día. con lo que el paciente es dado de alta. La cifra de cortisol al alta fue de 3,09.

4.1.6. Tratamiento al alta

- Hidroaldosterona (hidrocortisona): 10 mgrs/día
- 9 α-F: 0,1 mgr/día
- Sal (ClNa): 1 gr/día

4.1.7. Evolución

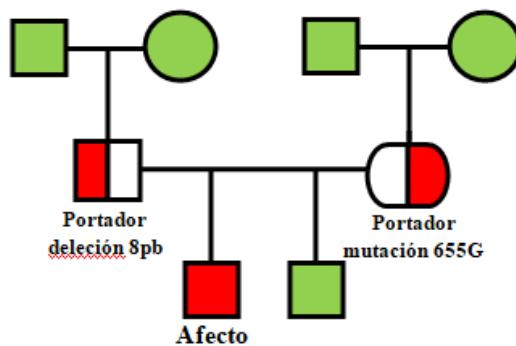
4.1.7.1. Estudio genético

Ante el primer y reciente episodio y la sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome de perdida salina, enfermedad de explicación genética, se propone a los padres la realización de un estudio genético molecular tanto de ellos, los progenitores, como del recién nacido, para estudio del déficit de la 21-OH.

El análisis directo del gen de la esteroide 21-OH (CYP21A2) mediante PCR-ASO (amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa e hibridación específica de alelo) permite poner de manifiesto que el **paciente** es **heterocigoto** compuesto **para dos mutaciones severas**: mutación puntual causante de la selección de 8 pares de bases del exón 3, en el alelo paterno, y mutación puntual 655 G del intron 2 que afecta al procesamiento del RNA mensajero, en el alelo materno. Ambas alteraciones son de tipo severo y se asocian con formas clásicas de la deficiencia.

Por tanto, el padre es portador de la mutación delación de 8pb y la madre es portadora de la mutación puntual 655G del entrón 2.

En 2006, cuatro años más tarde del diagnóstico genético de los padres como portadores y del paciente como afecto, la madre está de nuevo embarazada por lo que se lleva a cabo protocolo de tratamiento y diagnóstico prenatal. El resultado es de un feto varón, no afecto de la enfermedad, y portador (heterocigótico simple para la mutación del exón 3) del déficit 21-alfa hidroxilasa. Ante el resultado negativo se abandona inmediatamente tratamiento con



dexametasona profilácticamente pautado.

4.1.7.2. Episodio de descompensación

El 11 de diciembre del 2003, el lactante de 14 meses ingresa en UCI pediátrica trasladado del Hospital de Soria por vómitos, fiebre de hasta 39°C y diarrea aguda presentando al ingreso pH 7,07, pCO₂ 60,1, bicarbonato 16,6, BE -11,9, **glucemia 8 mg/dL**, Na 146 mEq/L, K 5,4 mEq/L, Cl 109 mEq/L, urea 123, leucocitos 23680/mm³.

24 horas antes del ingreso presenta cuadro de vómitos, fiebre y diarrea aguda. Ese día sufre también un traumatismo craneal por caída accidental desde la cama, sin sufrir alteraciones psicomotoras. Acude al hospital de Soria tras doblar la dosis de hidrocortisona.

- Ingreso en UCI pediátrica → Al ingreso en UCI presenta **alteración neurológica importante** (no fija la mirada, tendencia a la somnolencia, no reactivo a estímulos verbales, espasticidad generalizada con hiperreflexia simétrica de EEII, pupilas isocóricas, normo reactivas, lateralización cervical a la derecha y desviación conjugada de la mirada a la derecha).

Se realiza:

- Hemograma: hemoglobina 10,5 g/dL, leucocitos $12100/\text{mm}^3$ con neutrofilia.
- Bioquímica general: normal salvo proteínas totales 5,2 g/dL, albumina 3,1 g/dL, GOT214 U/L (10-50), GPT 84 U/L (10-41), LDH 664 U/L (98-192).
- Ionograma: cloro 113 mEq/L, Na⁺ 141 mEq/L, K⁺ 3.7 mEq/L, urea 104 mEq/L.
- Sedimento de orina: nitritos (-), cetonuria (+++), hemoglobinuria (+++), piuria, Na⁺ 94,4 mEq/L, K⁺ 67,3 mEq/L, Cl⁻ 62 mEq/L.
- Hemostasia: normal, salvo fibrinógeno 5,0 g/L.
- Analítica hormonal: testosterona 0,09 ng/mL, 11-DOC 0,52 ng/mL, renina 30,49 ng/mL/hora, aldosterona 38 ng/mL, cortisol 55,6 ng/dL (llevando hidrocortisona IV).
- Serología virus (sarampión, varicela zoster, citomegalovirus): negativos
- Protein C reactiva: 125 mg/L (Vn < 10)
- Coprocultivo: rotavirus +.
- EEG: limitación de predominio anterior expresivo de afectación encefálica
- TAC: sin hallazgos significativos. Signos indirectos de edema cerebral.
- Presión lumbar: normal.
- Hemocultivo: negativo.

Tratamiento: se pautó tratamiento con hidrocortisona a dosis de 75 mg/m²/día, cefotaxima y aciclovir. Preciso intubación y sedación por cuadro neurológico.

- Ingreso en planta → Ante la mejoría del cuadro es trasladado a planta donde es valorado por endocrinología, neopediatria y rehabilitación.
- Endocrinología: se realiza ionograma, bioquímica, análisis hormonal, determinación de ACTH, renina, aldosterona, cortisol, 17 OHP, hemograma, orina.
En la ecografía abdominal se describe un leve aumento de la ecogenicidad hepática, mientras que el páncreas y las suprarrenales son normales.
- Neopediatria: durante la evolución de su ingreso el paciente presenta buen contacto social, hipomotilidad en extremidad superior izquierda y tono axial y muscular disminuido en el lado izquierdo.
- Rehabilitación: se inicia rehabilitación desde el ingreso.

Diagnóstico: paciente afecto de hiperplasia suprarrenal congénita con déficit de 21-OH que en el contexto de una gastroenteritis por rotavirus presenta un episodio de hipoglucemia severa con deshidratación y shock, pero sin hiponatremia ni hipertotasemia. Destaca la encefalopatía asociada en el contexto de una enteritis por rotavirus con hepatitis reactiva y elevación de los reactantes de fase aguda y asociada igualmente a hipoglucemia.

Tratamiento:

- Hidroaldosterona (hidrocortisona): 10 mgrs/día
- Astonin (9 αfluorhidrocortisona): 0,1 mgr/día
- Sal (ClNa): 1 gr/día

4.1.7.3. Seguimiento

Tras el episodio de encefalopatía aguda que precisó ingreso en UCI pediátrica, el paciente desarrolla una serie de secuelas a nivel neurológico y motor que obligan a su seguimiento por parte del servicio de neuropediatria y rehabilitación.

Evolución neuropediatria:

Seguimiento en neuropediatria por epilepsia y desarrollo intelectual.

- Epilepsia: en el contexto evolutivo, el paciente desarrolla epilepsia que inicia a los 6 años y 8 meses y que presenta su última crisis a los 12 años y 11 meses. Un total de 7 crisis que han sido siempre nocturnas y que nunca han requerido tratamiento de epilepsia.
- *1^a crisis*: 11 de mayo de 2009. El paciente presentó una primera crisis no sintomática aguda cuando estaba durmiendo, con hipertonía generalizada y mirada perdida de unos 20 minutos de duración.
- *2^a crisis*: el 23 de octubre de 2009 tiene lugar de nuevo otra crisis mientras dormía, con mirada ida y enuresis.
- *3^a-4^a-5^a-6^a-7^a crisis*: diciembre del 2010, octubre del 2011, marzo del 2012, agosto del 2014 y agosto 2015 sufre sucesivas crisis nocturnas de alrededor de 1 minuto de duración que fueron resueltas con Stesolid.

Todos los EEG que se realizan durante el estudio del paciente son normales, así como también la resonancia magnética realizada el 1 de diciembre de 2009 tras el segundo ataque.

- Desarrollo intelectual: el 23 de junio del 2017 se solicita un estudio para evaluar el desarrollo intelectual del paciente debido a que él mismo relata en las visitas de control el esfuerzo que supone aprobar los cursos académicos para lo cual, además, ha requerido apoyo escolar continuo.

Se realiza la “*Escala de inteligencia de Weschler para niños*” (WISC) obteniéndose los siguientes resultados:

En la escala verbal, obtiene resultado medio-bajo en la capacidad de: adaptación social, compresión abstracción verbal, operaciones aritméticas y en el cálculo mental y un resultado muy bajo en relación a los conocimientos generales.

En la escala manipulativa, obtiene resultados en el límite bajo de la normalidad en: la memoria visual inmediata y la rapidez para trabajar sin errores, así como en la capacidad de razonamiento, y son deficientes su capacidad de atención y la compresión de conceptos espaciales abstractos y orientación espacial.

A partir del estudio y de la valoración del paciente se concluye que presenta un desarrollo intelectual inferior a la media de los chicos de su edad, debido fundamentalmente a una afectación severa de las funciones ejecutivas del cerebro. A pesar de ello su aprovechamiento escolar es normal, aunque en los límites bajos para su edad.

Evolución rehabilitación:

Tras el episodio de insuficiencia suprarrenal aguda con encefalopatía aguda y tras el alta, el paciente presenta hipotonía generalizada persistente y espasticidad de extremidad superior izquierda.

Debido tanto a la discapacidad motora a causa de la espasticidad izquierda como al trastorno del equilibrio, ya desde su ingreso y posteriormente durante su evolución, el paciente requiere de rehabilitación y fisioterapia diaria para la mejora de la motricidad fina, del equilibrio y de la coordinación. Tanto la rehabilitación como su seguimiento lo llevan a cabo en Soria.

En el año 2016 es valorado y se determina que presenta una minusvalía física del 33%.

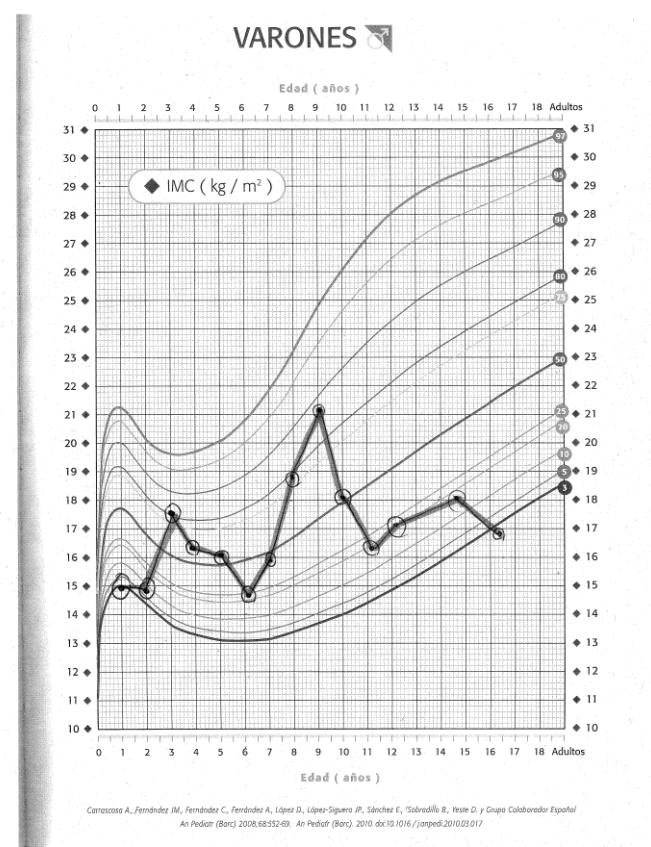
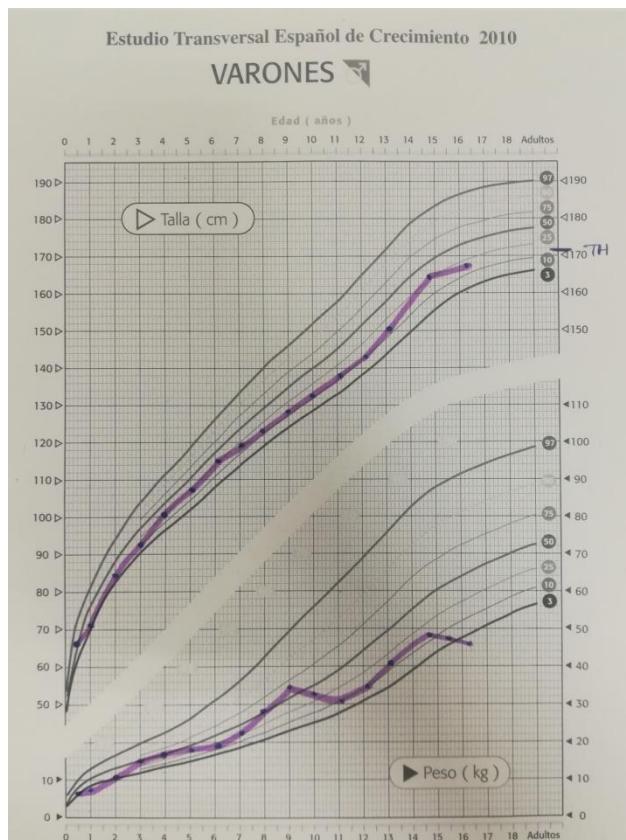
Evolución endocrinología:

Seguimiento en endocrinología desde los 3 meses de edad hasta la actualidad (fecha de última revisión 1-02-2019). Los controles analíticos, en general, han sido satisfactorios como se muestra en el histórico de analíticas obtenidas por año (tabla anexo), ajustándose las dosis del tratamiento (Hidrocortisona y Aldostin) en función de los mismos.

Desde el 2003 hasta el 2019, el paciente solo se ha visto obligado a doblar dosis en alguna ocasión. Ninguno de estos cuadros febriles ha tenido mayor trascendencia ya que, en ningún caso, ha derivado en descompensación suprarrenal.

Fecha de nacimiento: 23-09-2002	3 m (7-01-03)	6 m (2-05-03)	1 año (5-9-03)	2 años (19-10-04)	3 años (31-10-05)	8 años 7 años 10 m (19-8-10)	13 años 13 años 2 m Inicio pubertad (1/12/2015)	16 años 16 años 7 m Talla adulta (1-02-2019)
Edad cronológica (años)	0,29	0,61	0,95	2,07	3,10	7,90	13,19	16,36
Talla (cm) (Percentil, SDS)	59,5 (P20,-0,85)	66 (P7,-1,45)	71,5 (P10,-1,29)	84,1 (P5,-1,65)	92,9 (P7,-1,47)	123,1 (P15,-1,03)	150,3 (P14,-1,09)	167,6 (P17,-0,96)
Peso (Kg) (Percentil, SDS)	4,750 (P2,-2,00)	6,530 (P3,-1,93)	7,610 (P1,-2,31)	10,520 (P4,-1,79)	14,8 (P36,-0,36)	28,6 (P57,0,17)	40,2 (P15,-1,04)	46,9 (P4,-1,79)
IMC (Kg/m²) (Percentil, SDS)	13,42 (<P1,-2,45)	14,9 (P7,-1,47)	14,89 (P2,-2,13)	14,87 (P11,-1,23)	17,15 (P73,0,61)	18,87 (P80,0,86)	17,8 (P24,-0,71)	16,7 (P5,-1,67)
SC (m²)	0,26	0,34	0,36	0,49	0,61	0,98	1,37	1,49
Hidrocortisona (mg/d) (mg/m²/d)	5 19,2	6,5 19,1	5 13,8	12,5 25,5	12,5 20,4	15 15,3	15 11,6	22,5 15,3
9 α-F (mg/d) (mcg/m²/d)	0,1 384	0,1 294	0,1 277	0,075 153	0,1 163	0,075 76	0,075 58,13	0,1 68
C1Na (gr/d)	2	1,5	1	1	-	-	-	-
17 OHP (ng/mL)	3,14	0,14	5,45	0,24	1,0	0,08	93,41	3,14
Testosterona (ng/mL)	-	0,05	0,09	0,09	0,08	<0,1	-	3,77
Androstendiona (ng/mL)	0,54	0,06	0,31	0,07	-	0,30	-	0,74
Renina (ng/mL/hr)	0,00	0,11	0,43	0,45	0,68	17,2	13,43	<0,10
Na⁺ (mEq/L)	144	-	139	145	146	139	136	140

Gráficas de crecimiento e IMC



Además a partir de la adolescencia, (1-12-2015) se ha realizado control ecográfico testicular para descartar tejido ectópico adrenal. En ambas ocasiones, el resultado ha sido normal.

4.2. Caso clínico: diagnóstico en recién nacido mediante screening neonatal

4.2.1. Motivo de consulta

Recién nacido con prueba positiva en el Screening neonatal para 17 OH progesterona, obteniendo la cifra de 370 nmol/L y 450 nmol/L, en la primera y segunda determinación respectivamente, que a los 7 días de su nacimiento ingresa en el servicio de pediatría para estudio ante la sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa.

4.2.2. Antecedentes personales

Se trata de un neonato que nace el día 5 de noviembre de 2004 en el contexto de un parto a término a las 40,5 semanas de gestación a través de cesárea, debido a una cesárea anterior, con Apgar de 9/10.

Al nacimiento el recién nacido presenta macrosomía con un peso de 4.460 grs (>P99, 2,67 DE), una talla de 53 cm (P95, 1,64 DE) y un perímetro craneal de 39 cm (P99, 3,27).

4.2.3. Antecedentes familiares

Se trata del primer hijo de una pareja no consanguínea, sin abortos previos en la pareja. Como únicos antecedentes de interés destaca una Neuropatía óptica de Leber del padre y ceguera por glaucoma congénito familiar bilateral de la madre.

4.2.4. Exploración física

A su ingreso para estudio, el paciente presenta buen estado general y normohidratación, macrosomía, hiperpigmentación generalizada (genitales, axilas, pliegues, rodillas) e hipertricosis moderada y generalizada, más llamativa en espalda, a nivel lumbar.

A nivel genital, destacan genitales normales: escroto y pene pigmentados, éste último con una longitud de 3,4 cm (>P97) y una circunferencia de 3,5 cms. El resto de la exploración del recién nacido dentro de la normalidad.

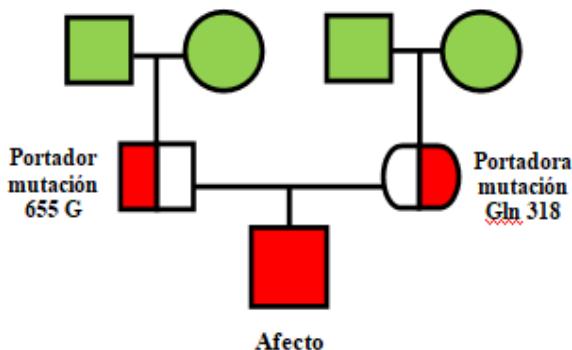
4.2.5. Exploraciones complementarias

Una vez realizado el diagnóstico de cribado mediante las dos determinaciones de de 17 OH progesterona en la prueba del talón, durante la estancia hospitalaria se solicita para el estudio de confirmación

del paciente la determinación de:

- 17 OH progesterona: 94,39
- ACTH 980,0 ng/mL
- Cortisol 9,40 mcg/dL
- Aldosterona: 280
- ARP: 13,93 ng/mL/hr
- Testosterona 8,02 ng/mL
- Androstenediona: 38,67 ng/ml
- 11 desoxicortisol 99,40 ng/mL
- Controles de iones en sangre: Na+ 138 mEq/L, Cl 104 mEq/L. Ambos normales

Estudio genético: se realiza también la extracción de ADN para estudio familiar genético del gen CYP21A2. El resultado es **confirmativo** ya que el paciente es **doble heterocigoto** para las mutaciones severas: **655G** del intrón 2 en alelo paterno y **Gln 318 Stop** en alelo materno.



4.2.6. Tratamiento

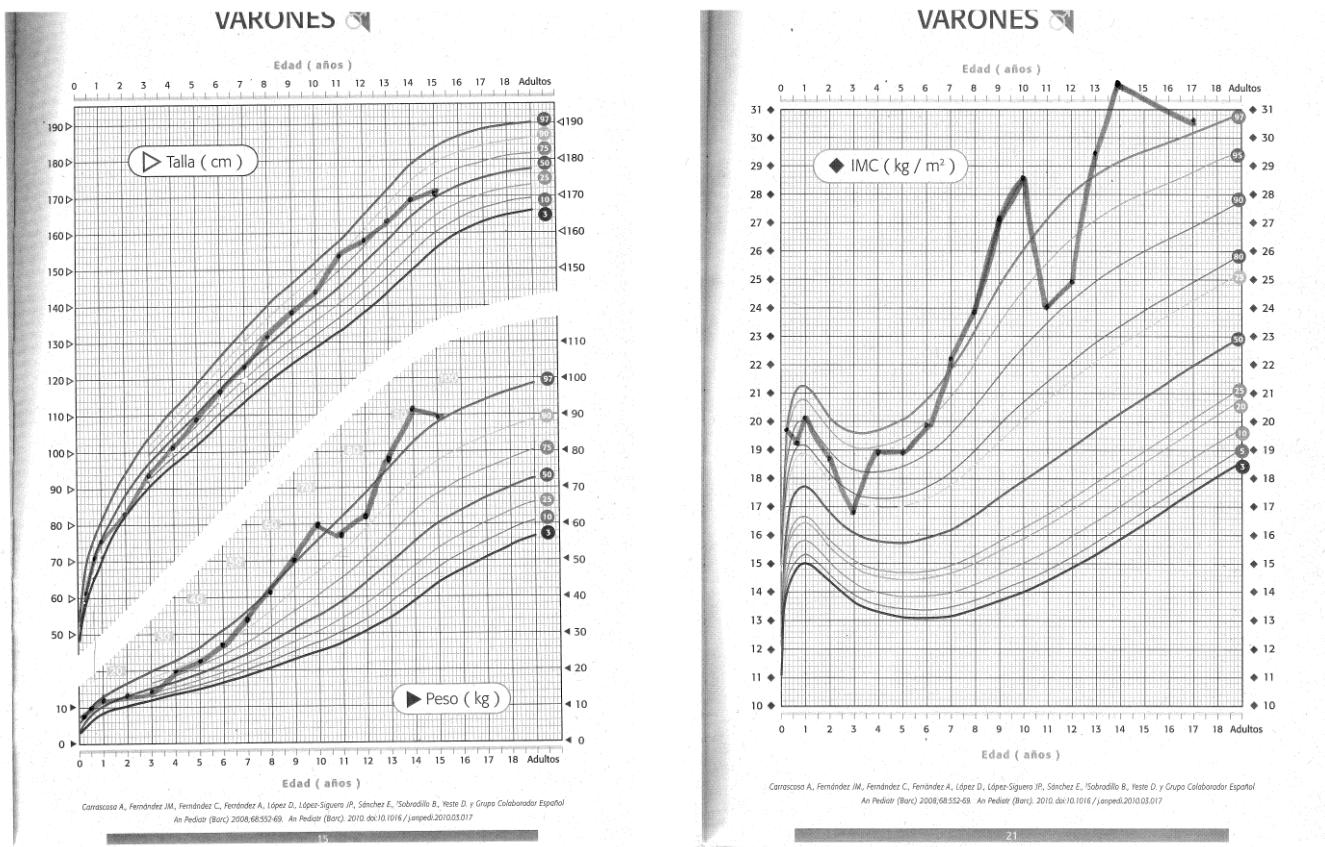
Desde los 7 días de vida se pauta tratamiento con hidrocortisona (Hidroaldosterona) 21 mg/m²/día y 9 α-F 0,150 mg/día de manera diaria e indefinida. Así mismo, se pauta la ingesta de sal (sellos de sal) 1,5 gr/día.

4.2.7. Evolución

Fecha de nacimiento: 5-11-2004	3 m (3-03-05)	1 año 13 meses (5-12-05)	2 años 1 año 11 m (23-10-06)	3 años 2 años 11 m (2-11-07)	7 años 6 años 11 m (24-10-11)	11 años 11 años 2 m <u>Inicio pubertad</u> (15-02-2016)	Última revisión 14 años 4 m (21-03-2019)
Edad cronológica	0,32	1,08	1,96	2,99	6,96	11,28	14,37
Talla (cm) (Percentil, SDS)	61,3 (p30, -0,52)	75,5 (p29, -0,57)	83,6 (p7, -1,51)	93,5 (p14, -1,09)	124,2 (p56, 0,16)	153 (p84, 1,00)	170,4 (p73, 0,63)
Peso (Kg) (Percentil, SDS)	7,4 (p76, 0,70)	11,5 (p78, 0,77)	13,1 (p59, 0,22)	14,7 (p37, -0,33)	34,4 (p97, 1,89)	56,4 (p94, 1,54)	89,7 (p99, 2,67)
IMC (Kg/m ²) (Percentil, SDS)	19,69 (p97, 1,94)	20,17 (p94, 1,54)	18,74 (p94, 1,60)	16,81 (p64, 0,36)	22,3 (p99, 2,48)	24,09 (1,38)	30,8 (p99, 2,65)
SC (m ²)	0,35	0,49	0,55	0,61	1,08	1,54	2
Hidrocortisona (mg/d) (mg/m ² /d)	7,5 21,4	11,25 22,9	9 16,3	11,25 18,4	17,5 16,2	22,5 14,6	35 17,5
Astonin (mg/d) (mcg/m ² /d)	0,150 428,57	0,1 204,08	0,075 136,36	0,05 81,96	0,075 80,64	0,075 48,70	0,05 25
CDNa (gr/d)	1,5	1	-	-	-	-	-
17 OHP (ng/mL)	-	0,27	0,19	0,19	7,2		141,2
Testosterona (ng/mL)	0,22	0,1	0,08	0,08	0,1	0,78	3,53
Androstendiona (ng/mL)	2,41	<0,3	0,3	-	0,3	3,04	18,5
Renina (ng/mL/hr)	-	<0,2 (ren)	0,00 (act)	-	2,52	1,13	1,8
Na ⁺ (mEq/L)	138	-	-	-	137	139	138

Seguimiento en endocrinología desde los 5 días de vida hasta la actualidad (fecha de última revisión 21-03-2019). Los controles analíticos, en general, han sido satisfactorios como se muestra en el histórico de analíticas obtenidas por año (tabla anexo), ajustándose las dosis del tratamiento (Hidrocortisona y Aldostin) en función de los mismos.

Gráficas de desarrollo: talla, peso e IMC



5. DISCUSIÓN

La forma enzimática más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21 α -hidroxilasa, que supone casi el 95% de los casos. A su vez se diferencian dos formas clínicas, la forma clásica, caracterizada porque la severidad enzimática determina la aparición de síntomas ya en la época prenatal y la forma no clásica dónde el déficit enzimático es menos severo y los síntomas de hiperandrogenismo suprarrenal se manifiestan en la edad postnatal. Se trata de una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva ligada a una mutación en el gen CYP21A2.

En este trabajo se ha realizado una actualización de los conocimientos de esta enfermedad en relación a sus aspectos diagnósticos y terapéuticos y se presentan dos casos clínicos afectos de déficit clásico de 21 α -hidroxilasa que ilustran dos maneras diferentes de llegar a un diagnóstico, bien a través del cribado neonatal o bien a través de la sintomatología clínica. Los dos casos son varones con diagnóstico genético confirmativo ligados a mutaciones severas del déficit de 21 α -hidroxilasa.

El caso 1 supone un paciente varón que se diagnosticó a raíz de la sintomatología clínica. Se trata de un recién nacido a término sin antecedentes de interés que en las primeras semanas de vida presentó un cuadro de pérdida salina con vómitos, decaimiento, ausencia de ganancia de peso y que finalmente realizó una deshidratación con colapso vascular.

Presentó todos los signos clínicos y analíticos propios de este cuadro (hiponatremia, hipertotasemia, hipoglucemias, acidosis, colapso vascular en un varón con pene desarrollado y pigmentado) y precisó ingreso en UCI y estabilización. Posteriormente, se realizó el diagnóstico hormonal y se instauró tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y 9 α-fluorhidrocortisona.

En la evolución del paciente destaca un episodio de insuficiencia suprarrenal aguda coincidiendo con una gastroenteritis por rotavirus en la edad de lactante con hipoglucemias severas y edema cerebral. Esta complicación se presentó de manera aguda y el curso evolutivo fue muy grave. Como complicación de ello el paciente ha presentado en su evolución un daño neurocognitivo manifestado por crisis epilépticas y déficit intelectual (precisa apoyo escolar). Este tipo de situaciones se deben evitar mediante la suplementación de la dosis de hidrocortisona y acudiendo urgentemente a un centro hospitalario para administración parenteral de hidrocortisona. En esta enfermedad los padres deben estar muy informados sobre cómo actuar ante una situación de estrés sobrevenido (tipo infeccioso u otro) ya que las crisis de insuficiencia suprarrenal se pueden evitar mediante la administración precoz y suficiente de hidrocortisona.

La gran morbilidad resultante del cuadro de insuficiencia suprarrenal ha supuesto la necesidad de seguimiento no solo por endocrinología, sino también por neuropediatría, además de rehabilitación para la recuperación de la hemiparesia transitoria. Con este caso, queda reflejada la gran importancia de un buen control de la enfermedad ya que resulta determinante para evitar posibles graves secuelas.

En relación al crecimiento y desarrollo el paciente ha presentado una evolución satisfactoria, tal y como se refleja en la tabla analítica y en las figuras de las gráficas de crecimiento, presentando una talla dentro del rango genético. Tanto el desarrollo puberal, las ecografías testiculares para descartar tejido ectópico suprarrenal como el IMC han sido adecuados a lo largo de su evolución y no ha presentado ninguna complicación añadida llevando en la actualidad un adecuado tratamiento y control clínico. En esta familia se realizó el estudio genético siendo los padres portadores de mutación severa y el niño un heterocigoto compuesto, posteriormente nació su hermano el cual fue sometido a diagnóstico prenatal y tratamiento, el cual cesó tras determinarse que era solo portador.

El caso número 2 es una forma opuesta de diagnóstico ya que fue realizado a través del cribado neonatal. Este es el primer caso detectado por cribado en el Hospital Miguel Servet y se llevó al diagnóstico mediante la detección de una elevación muy importante de la 17OHP en la prueba del talón. Se trata del primer hijo de una pareja no consanguínea, donde el padre está afecto de una ceguera por neuropatía de Leber y la madre es invidente por un glaucoma congénito.

Esta familia ha presentado problemas sociales y ha precisado ayudas sociales. En este caso y a lo largo de su evolución destaca un buen crecimiento, pero una obesidad importante en la adolescencia que posiblemente está relacionada con la distocia social y los malos hábitos alimenticios. La evolución de la talla ha sido satisfactoria, pero no así la evolución del peso y el IMC. Es posible que, con el paso del tiempo y dada toda la historia clínica y evolutiva, el paciente desarrolle un síndrome metabólico.

Este caso ha resultado realmente útil no solo por tratarse del primer caso detectado mediante screening en el Hospital Miguel Servet, sino también porque debido a la limitación y problemática familiar a causa de la invidencia de los padres es posible que una crisis de insuficiencia renal en este niño pudiera haber resultado mortal por detección tardía.

En su evolución no ha presentado ninguna crisis y los padres han realizado un buen control de la patología siendo conscientes y conocedores de los riesgos y las pautas a seguir en caso de situaciones de estrés.

El tratamiento de esta enfermedad se fundamenta en la administración de hidrocortisona a unas dosis adecuadas que permitan normalizar su crecimiento y desarrollo evitando las crisis de insuficiencia suprarrenal y los signos de virilización. Igualmente, hay que administrar 9 α -fluorhidrocortisona con acción mineralocorticoide. El estudio genético es siempre muy importante tanto para confirmar el diagnóstico como para realizar estudio de familiares y detectar posibles casos.

6. CONCLUSIONES

Aunque a partir de dos observaciones clínicas no se pueden obtener conclusiones, de lo revisado en la literatura y de la revisión de los casos clínicos destacaría los siguientes comentarios.

1.- El déficit de 21 α -hidroxilasa es la forma clínica más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, siendo la forma no clásica una enfermedad muy prevalente en la población.

2.- El tratamiento sustitutivo con hidrocortisona debe garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo y una frenación correcta del hiperandrogenismo suprarrenal.

3.- En el tratamiento de esta enfermedad es muy importante que los padres conozcan la enfermedad y el modo de realizar una suplementación extra de hidrocortisona ante situaciones especiales y que sean conscientes de las complicaciones posibles que estos pacientes pueden presentar.

4.- El cribado neonatal es útil para realizar el diagnóstico de las formas clásicas y la instauración de un tratamiento precoz evita el desarrollo de las crisis de pérdida salina.

5.- El diagnóstico genético es necesario realizarlo siempre tanto para confirmar el diagnóstico como para poder establecer un adecuado asesoramiento genético.

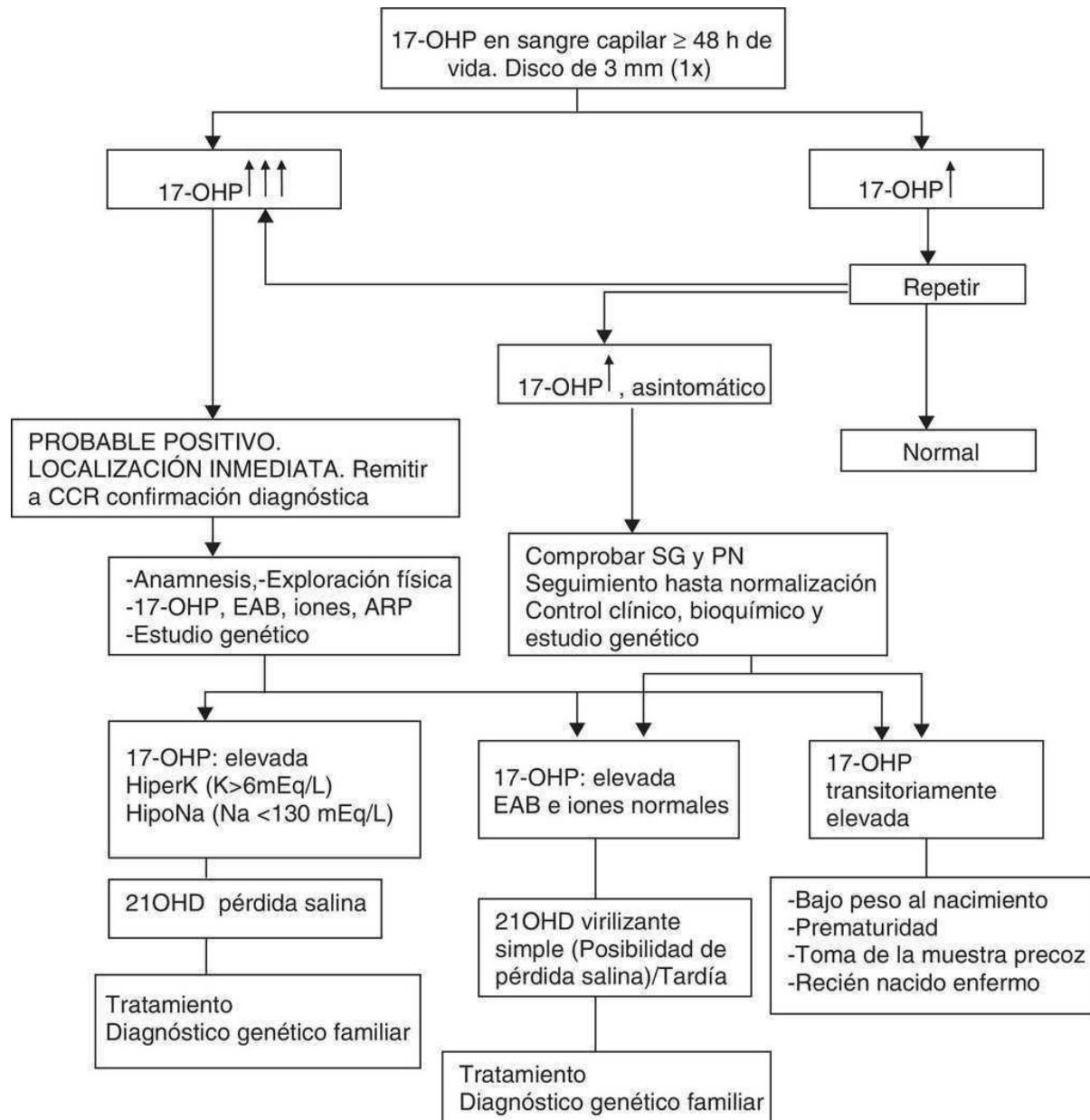
7. BIBLIOGRAFÍA

1. Tortora GJ DB. Principios de Anatomía y Fisiología. 13a ed. México: Editorial médica Panamericana; 2013.
2. Gardner DG SD. Endocrinología Básica y Clínica de Greenspan. 7a ed. México: Editorial el Manual Moderno; 2008.
3. Bello Andrés E. La Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Experiencia del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza: caracterización genético-molecular, estudio hormonal y resultados a largo plazo del crecimiento, desarrollo puberal y densidad mineral ósea. Universidad de Zaragoza; 2000.
4. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR KH. Tratado de endocrinología. 13a ed. Barcelona: Elsevier; 2017. 1936 p.
5. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2017; 390:2194–210.
6. Labarta Aizpún J, de Arriba Muñoz A, Ferrández Longás Á, Servet Zaragoza M. Hiperplasia suprarrenal congénita. Protoc diagn ter pediatr. 2011; 1: 117-28
7. Clemente M, Guissinyé M CA. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Cruz-Hernandez M, editor. Tratado de Pediatría. 10a ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 1113–22.
8. Donadille B, Houang M, Netchine I, Siffroi J-P, Christin-Maitre S. Human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency associated with normal spermatic numeration despite a severe enzyme deficit. Endocr Connect. 2018; 7(3):395–402.
9. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodriguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. An Pediatría. 2017; 87(2):116.e1-116.e10.
10. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(9):4133–4160.
11. Chen W, Xu Z, Sullivan A, Finkielstain GP, Van Ryzin C, Merke DP, et al. Junction Site Analysis of Chimeric CYP21A1P/CYP21A2 Genes in 21-Hydroxylase Deficiency. Clin Chem. 2012; 58(2):421–30.

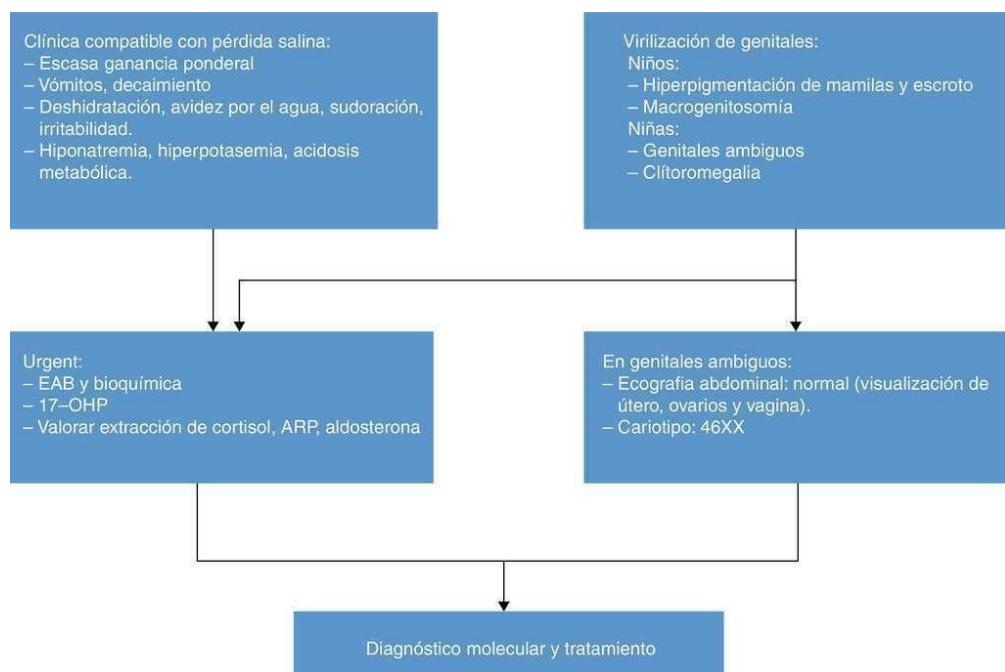
12. Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchán S, Jacomussi L, Maldonado S. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med y Cirugía*. 2016; 25(2):79–88.
13. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumanian G, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110(7): 2611–6.
14. Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, LaFranchi S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 55(3):413–20.
15. Gong L-F, Gao X, Yang N, Zhao J-Q, Yang H-H, Kong Y-Y. A pilot study on newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Beijing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019; 32(3): 253–8.
16. Güran T, Tezel B, Gürbüz F, Selver Eklioglu B, Hatipoğlu N, Kara C, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019; 11(1):13–23.
17. Gialluisi A, Menabò S, Baldazzi L, Casula L, Meloni A, Farci MC, et al. A genetic epidemiology study of congenital adrenal hyperplasia in Italy. *Clin Genet*. 2018; 93(2):223–7.
18. van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7):3904–7.
19. Alonso M, Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatric*. 2012; 3 (Suppl)
20. Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 165:137–44.

ANEXOS

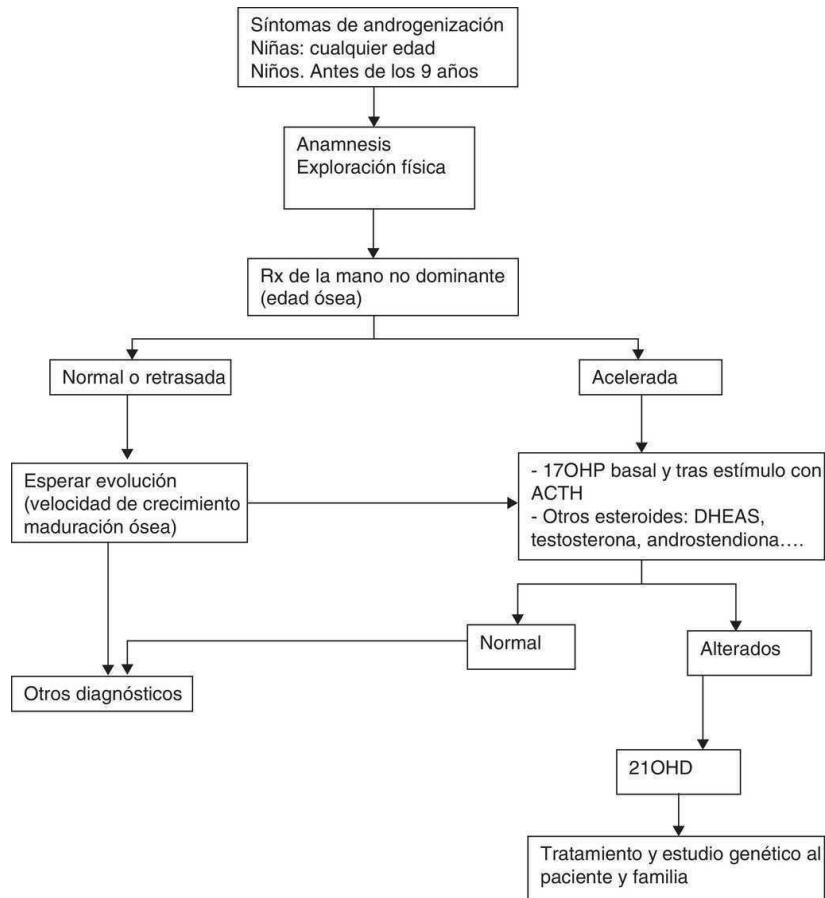
ANEXO 1: Algoritmo diagnóstico recién nacido detectado por cribado neonatal



ANEXO 2: Algoritmo diagnóstico ante un recién nacido con sospecha de HSC



ANEXO 3: Algoritmo diagnóstico ante un niño/adolescente con sospecha de 21 OHD



ANEXO 4: Algoritmo del tratamiento prenatal en el déficit de 21-OH forma clásica

