

ENDOCRINOLOGÍA NEONATAL

Tratamiento prenatal de la HSC

María Clemente León¹, Beatriz Puga González², Ariadna Campos Martorell¹,
Diego Yeste Fernández¹

¹Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona

²Psicóloga Centro "Andrea Prader". Hospital Infantil Univesitario Miguel Servet. Zaragoza

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva producida por un fallo en la esteroidogénesis suprarrenal. En el 90-95% de los casos se debe a un déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. En la HSC por déficit de 21-hidroxilasa la síntesis de cortisol y aldosterona son insuficientes lo que lleva a un aumento de la secreción de ACTH. Este aumento de ACTH estimula la síntesis esteroidea suprarrenal aumentando los precursores previos al defecto enzimático y la síntesis de andrógenos. En la forma clásica de la enfermedad la hiperproducción androgénica fetal provoca una virilización de los genitales externos en las niñas recién nacidas.

1. Fundamento y pauta de administración

El tratamiento prenatal tiene como objetivo evitar la virilización del feto 46, XX afectado. Para ello es necesario frenar la hiperproducción androgénica suprarrenal antes de que se produzca la diferenciación de los genitales externos.

El tratamiento consiste en administrar dexametasona a la madre desde las primeras semanas de embarazo. La dexametasona se une mínimamente a la proteína transportadora de cortisol en sangre materna y no se inactiva por la 11-deshidrogenasa placentaria a diferencia de la hidrocortisona. Atraviesa por tanto la placenta y suprime la secreción de ACTH fetal con mayor vida media que otros esteroides sintéticos⁽¹⁾. La dosis considerada óptima es de 20 mcg/kg/día para el peso materno pregestacional, preferentemente debe ser dividida en 2 o 3 dosis y no debe sobrepasar 1.5 mg al día.

Esta dosis supone aproximadamente 6 veces las necesidades fisiológicas de glucocorticoides maternos y 60 veces las del feto. Aunque no se han realizado estudios con dosis más bajas, algunos autores postulan

que esta dosis podría ser reducida si la dexametasona fuera mal tolerada en la madre⁽²⁾.

Para que el tratamiento sea eficaz debe administrarse previo a la diferenciación de los genitales externos y por tanto antes de que pueda conocerse el cariotipo fetal. Debe iniciarse tan pronto como se conozca que la mujer está embarazada y antes de las 9 semanas de gestación. El tratamiento se suspende en caso de que el feto sea 46, XY o si es 46, XX no afecto.

El problema y la controversia radica en que existe un potencial riesgo de teratogenia para un tratamiento del que no todos los expuestos se beneficiarán, por lo que es fundamental para minimizar el posible riesgo disminuir el tiempo de exposición al fármaco. La detección del gen SRY de origen fetal en plasma materno permite establecer de forma precoz el sexo fetal (a partir de la 6ª semana). Si el SRY es positivo indica sexo fetal masculino y si es negativo (no se detecta el gen SRY en plasma materno y por tanto el feto sería femenino) debe repetirse en la 10ª semana (momento en que la prueba alcanza una sensibilidad del 100%) para confirmar el resultado negativo. Cuando el sexo es femenino el tratamiento se continuará únicamente si éste está afectado, por lo que sobre la 10ª semana fetal se realizará toma de muestra de vellosidades coriales para confirmar el cariotipo 46,XX y realizar el estudio genético (estado mutacional: no portador / portador / afectado). Cuando no es posible, por motivos técnicos, realizar una biopsia de vellosidades coriales se realizará amniocentesis entre la 12ª y 15ª semanas. El diagnóstico molecular antes de las 9 semanas del gen *CYP21A2* es posible en DNA fetal de sangre periférica materna por técnicas de secuenciación masiva de los haplotipos de probando, padres y feto, aunque esta técnica no está accesible en nuestro medio⁽³⁾.

2. Eficacia y seguridad

El tratamiento prenatal con dexametasona fue introducido en Francia en 1978⁽⁴⁾ por el grupo de Forest y en EEUU en 1986 por el grupo de M. New, en nuestro país se ha utilizado desde 1987. Ha demostrado ser eficaz para reducir significativamente la virilización de la niña con déficit de 21-hidroxilasa, evitando con ello tratamientos quirúrgicos y el impacto familiar que ocasiona el nacimiento de una niña con genitales masculinizados. Puede considerarse como el primer tratamiento con éxito de un error innato del metabolismo.

Este tratamiento ha sido motivo de controversia y debate ya que existe un potencial riesgo de teratogenia para un tratamiento del que solo el 12.5 % de los expuestos se beneficiarán (no se beneficiarán los varones y los fetos femeninos no afectados). La probabilidad de ser un feto femenino afecto es de 1 cada 8 gestaciones, por lo que supone exponer innecesariamente a dexametasona a 7 de cada 8 fetos. La dexametasona es un fármaco descrito como teratogénico en modelos animales, con potenciales efectos secundarios a largo plazo no bien conocidos. Sobre la madre gestante puede producir algunos efectos secundarios en general bien tolerados⁽⁵⁾.

La revisión de la literatura demuestra la eficacia del tratamiento prenatal con dexametasona al reducir significativamente la virilización de la niña con déficit de 21-hidroxilasa. Los estudios del grupo de M. New sobre un total 719 gestaciones en las que realizó estudio prenatal (392 tratadas y de ellas 63 fetos femeninos tratados hasta término) muestran que el estadio de Prader de los fetos tratados hasta término fue de media 1.70 frente a 3.73 de los no tratados. La introducción tardía del tratamiento (después de la 8ª semana de gestación) y el mal cumplimiento se relacionaron con la falta de efecto^(1, 6, 7). La experiencia de nuestra Unidad y la de otras Unidades de nuestro país corroboran estos resultados.

La preocupación inicial sobre la seguridad a largo plazo del tratamiento prenatal con dexametasona deriva de estudios en animales y de estudios que originariamente provienen de otras patologías en la que se utilizaron dosis altas de dexametasona y al final de la gestación⁽⁸⁻¹⁰⁾. Estudios en modelos animales expuestos a dosis altas de dexametasona intra-útero han descrito efectos adversos en el desarrollo cerebral y especialmente afectando a la memoria, junto con efectos en el desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal que llevan a potenciales efectos adversos a largo plazo en la tensión arterial, regulación de la glucemia y crecimiento. Así mismo se han descrito malformaciones como paladar hendido, degeneración placentaria y muerte fetal^(11, 12). Cabe destacar que los estudios en animales no son totalmente extrapolables al humano ya que, por ejemplo, en la rata el ligando al receptor de glucocorticoides más activo es la corticosterona.

Los estudios en sujetos tratados prenatalmente con dexametasona han demostrado un crecimiento pre y postnatal normal. En los estudios de grupo de M. New en que se valoraron 600 gestaciones no se evidenciaron diferencias significativas en peso, talla y perímetro cefálico entre RN tratados versus los hermanos no afectados y no tratados. No se detectó mayor incidencia de abortos ni de muertes fetales y el crecimiento postnatal fue normal. No se describen tampoco casos de labio leporino^(1, 13, 14). Las series del grupo francés confirman estos resultados^(15, 16) (258 gestaciones con diagnóstico prenatal, 154 fetos tratados).

El estudio de seguimiento a largo plazo del grupo sueco en 44 gestaciones tratadas con dexametasona confirma la ausencia de efectos adversos atribuidos a la dexametasona (crecimiento pre y postnatal normal, ausencia de malformaciones congénitas). Sin embargo, en el grupo tratado encuentran mayor número de complicaciones, no pudo establecerse una relación causal evidente con la dexametasona (retraso de crecimiento en una gestación con preeclampsia, retraso en desarrollo psicomotor en paciente con padres consanguíneos, ...)⁽¹⁷⁾.

Recientemente ha sido publicado un caso de fisura palatina en una paciente afecta de HSC y que recibió tratamiento hasta término⁽¹⁸⁾. Hasta este momento no se había descrito ningún caso en humanos en los más de 600 fetos tratados reportados en la literatura.

Efectos cognitivos

Globalmente no se han encontrado diferencias en inteligencia entre los sujetos expuestos a dexametasona y los controles aunque si algunas alteraciones en algunas de las pruebas de memoria que conviene matizar. Destacar los estudios del grupo sueco que reabrieron el debate sobre el riesgo a largo plazo del tratamiento prenatal.

En un estudio en que se realiza evaluación neuropsicológica a 26 sujetos tratados (22 tratamiento solo en primer trimestre) y 35 controles de edades entre 7 a 17 años de edad, no se encontraron diferencias entre tratados y no tratados en inteligencia, lateralidad, memoria inmediata y memoria a largo plazo. Sin embargo, los niños no afectados presentaron resultados significativamente inferiores a los controles en el test de memoria de trabajo verbal, además de peor autoevaluación del rendimiento escolar y más ansiedad social⁽¹⁹⁾. Destacar que solo se encontraron diferencias significativas en 1 de las 3 pruebas aplicadas. La prueba en la que se encontraron diferencias se denomina prueba de Dígitos y es una prueba lábil en la que los sujetos tienden a bloquearse debido a la ansiedad que les genera la realización de la prueba, mientras que las otras dos pruebas en las que no se observaron diferencias significativas son más estables. En el estudio del mismo grupo publicado 1 año más tarde,

realizaron entrevistas a los padres y encuentran que los pacientes tratados son descritos como más sociables que los controles sin diferencias significativas en psicopatología, rendimiento escolar, funcionamiento adaptativo o trastornos de conducta²⁰. El último estudio publicado por este grupo, mediante cuestionarios contestados por los padres, concluye que los sujetos no afectados que fueron tratados con dexametasona durante el primer trimestre de gestación parecen estar bien adaptados sin problemas emocionales o de conducta relevantes y que incluso presentan puntuaciones más bajas en ítems que valoran ansiedad ante nuevas situaciones sociales⁽²¹⁾.

Un estudio multicéntrico en 140 niños y niñas de 5-12 años (67 expuestos) y 20 niños y niñas de 11-24 años (7 expuestos) no evidencia efectos adversos cognitivos, incluyendo la memoria de trabajo verbal, tras la exposición a dexametasona durante un periodo corto de tiempo. En este trabajo el grupo de niñas tratadas afectas de HSC (8 tratadas vs 15 no tratadas) presentaron puntuaciones más bajas en 2 de los 8 test neuropsicológicos, sin embargo dada la variabilidad de los hallazgos cognitivos en las pacientes con HSC no expuestas a dexametasona, este resultado no puede atribuirse con seguridad al tratamiento prenatal con dexametasona. Se hacen necesarios estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados^(22, 23).

Seguridad en gestantes

En general el tratamiento con dexametasona es bien tolerado por la gestantes. En el estudio mencionado en 600 gestaciones no se evidenciaron efectos adversos significativos o duraderos en las gestantes⁽³⁻⁶⁾. Se describe una mayor ganancia ponderal en las mujeres que recibieron tratamiento así como mayor presencia de estrías y de edema. Tampoco se ha observado una mayor prevalencia de diabetes gestacional o de hipertensión arterial. En general puede decirse que el tratamiento en la gestante se asocia con complicaciones maternas leves y manejables y no suponen un gran riesgo materno. No obstante, es necesario realizar una monitorización exhaustiva de la gestante en tratamiento.

3. Posicionamiento de sociedades científicas

Las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología 2010 revisadas y avaladas por la ESPE recomiendan que el tratamiento con dexametasona sea considerado un tratamiento experimental a realizar en centros capaces de recolectar los datos seguimiento de un número suficiente de pacientes⁽²⁴⁾. El grupo de Suprarrenal de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ante la escasa evidencia sobre los riesgos del tratamiento y dadas las implicaciones de la virilización de la mujer afecta, recomienda este tratamiento tras consentimiento informado, minimizando al máximo el

tiempo de exposición y siempre que se realice en centros con equipos experimentados y con programas de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados⁽²⁵⁾.

4. Tratamiento prenatal del déficit de 11 β -hidroxilasa.

La misma aproximación en el diagnóstico y tratamiento prenatal se aconseja en las familias con déficit de 11 β -hidroxilasa⁽²⁶⁾.

Referencias Bibliográficas

1. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5651-5657.
2. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R167-R181.
3. New M, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KCA, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1022-1030.
4. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984; 105:799-803.
5. Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropoulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:436-44.
6. New MI, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. "An Update on Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia". *Seminars in Reproductive Medicine* 2012; 30:396-9.
7. New M, Yau M, Lekarev O, Lin-Su K, Parsa A, Pina C, Yuen T, Khattab A. Congenital Adrenal Hyperplasia. *ENDOTEXT* 2017. Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. www.endotext.org.
8. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. 2004 Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 350:1304-13.
9. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 Suppl 3:U49-62.

10. Seckl JR, Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA* 1997; 277:1077-9.
11. Slotkin TA, Zhang J, McCook EC, Seidler FJ. Glucocorticoid administration alters nuclear transcription factors in fetal rat brain: implications for the use of antenatal steroids. *Brain Res Dev Brain Res* 1998; 111:11-24.
12. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990; 53:157-67.
13. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2007; 67: 53-60.
14. New M, Carlson A, Obeid J, et al. Update: Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 595 pregnancies. *Endocrinologist* 2003; 13:233-239.
15. Forest MG, Dorr HG. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Retrospective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families. *Endocrinologist* 2003; 13:252-259.
16. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, Houang M et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1180-1188.
17. Lajic S, Wedell A, Bui T, Ritzen E, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3872-80.
18. Rijk Y, van Alfen-van der Velden J, Claahsen-van der Grinten HL. Prenatal Treatment with Dexamethasone in Suspected Congenital Adrenal Hyperplasia and Orofacial Cleft: a Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;15: 21-25.
19. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:542-548.
20. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T et al. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioral problems?. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:309-316.
21. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Evaluation of behavioral problems after prenatal dexamethasone treatment in Swedish adolescents at risk of CAH. *Hormones and Behavior* 2016; 85: 5-11.
22. Meyer-Bahlburg H, Dolezal C, Haggerty R et al. Cognitive and educational outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012;167:103-10.
23. Hormonal and Genetic Basis of Sexual Differentiation Disorders and Hot Topic in Endocrinology. Proceedings of the 2nd World Conference. New MI, Simpson JL (eds). Springer 2011.
24. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4133-4160.
25. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A; en representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87: 116.e1-116.e10.
26. Motaghedi R, Betensky BP, Slowinska B, et al. 2005 Update on the prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:133-42.