

Talla final y caracterización clínica, bioquímica y molecular en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita

Verónica Sánchez Escudero¹, Beatriz García Cuartero¹, Amparo González Vergaz¹, Carolina Bezanilla López², Lucía Sentchordi Montané³, María J. Ceñal González-Fierro⁴, Carmen M. Rivas Mercado⁴, María J. Alcázar Villar⁵, Begoña Ezquieta Zubicaray⁶

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

²Endocrinología Pediátrica. Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

³Endocrinología Pediátrica. Hospital Infanta Leonor. Madrid

⁴Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

⁵Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

⁶Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital Materno Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

En la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) los distintos grados de actividad enzimática de 21-hidroxilasa dan lugar a un espectro clínico variado de la enfermedad: formas clásicas (pierde sal y virilizante simple), de mayor gravedad, y formas no clásicas o tardías. El desarrollo de los estudios genéticos ha permitido avanzar en el conocimiento de la correlación genotipo-fenotipo. Está bien establecida la afectación de la talla en las formas clásicas, quedando claro la necesidad de terapia con corticoides en éstas. Sin embargo, en las formas no clásicas (HSCNC) los estudios son más limitados por lo que el tratamiento queda reservado sólo para casos seleccionados.

El objetivo principal del trabajo consistió en determinar la talla final de pacientes con HSCNC y compararla con la población general y con su talla genética. También se analizaron los posibles factores clínicos, bioquímicos y moleculares implicados.

Correspondencia:

Verónica Sánchez
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Severo Ochoa
Madrid

Materiales y métodos

Estudio descriptivo y longitudinal en el que se incluyeron 38 pacientes diagnosticados de HSCNC en consultas de endocrinología pediátrica de 5 hospitales de la Comunidad de Madrid entre 1994 y 2016: 34 confirmados por estudio genético (con alteraciones del gen *CYP21A2* en ambos alelos) y 4 con un diagnóstico clínico y un test de ACTH con valores de 17-OH progesterona por encima de 15 ng/mL sin diagnóstico molecular por ser previos a la generalización de dicho estudio.

Los datos antropométricos fueron expresados en desviaciones estándar (DE) según las gráficas del Estudio Español de Crecimiento de 2010 para peso y talla y las gráficas de Hernández et al. 1988 para el IMC. La talla final corregida en DE fue definida por: DE talla final - DE talla media parental. Se consideró talla final cuando la velocidad de crecimiento fue inferior a 1 cm al año o existía un cierre completo de las epífisis. La edad ósea fue analizada según los estándares de Greulich y Pyle.

Los niveles de 17-OH progesterona fueron analizados por ELISA. Se recogieron las concentraciones basales en todos los pacientes y a los 60 minutos tras estímulo con 250 mcg de ACTH en 28 de ellos.

El estudio molecular del gen *CYP21A2* (NM_00500.5) fue realizado en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular del Hospital Universitario Gregorio Marañón. La segregación de alelos se estableció mediante análisis de ADN parentales por PCR-ASO y, en aquellos casos en los que se precisó, estudio complementario de dosis génica mediante técnica de *Southern* o análisis MLPA. El cribado neonatal de la HSC se realizó a todos los recién nacidos en dicho hospital.

Para el análisis estadístico se utilizó el sistema SPSS 21.0. Se consideraron significativos los valores de $P < 0,05$.

Resultados

De los 38 pacientes diagnosticados de HSCNC, 19 llegaron a talla final, 18 aún mantienen seguimiento y uno dejó de acudir a consulta.

El 76,3% fueron mujeres. La antropometría al nacimiento fue normal en todos ellos (excepto un caso de PEG) al igual que el screening neonatal. Destacan 5 parejas de hermanos.

La edad media al diagnóstico fue 8,5 años (1,7-16,5), con un 61,5% de pacientes prepuberales. Un 25,6% presentaba obesidad. El motivo de consulta más frecuente fue la pubarquia precoz (50%), seguido de telarquia/pubertad precoz y antecedente de hermano con HSCNC. Entre los síntomas presentados al diagnóstico o en la evolución de la enfermedad están la pubarquia precoz (85,7%), axi-

larquia precoz (28,5%), clitoromegalia (13,7%), acné (33,3%), hirsutismo (28,5%) u oligomenorrea (22,7%). La edad media de inicio de la pubertad y la menarquia fueron de 9 años ($\pm 1,26$) y 11,5 años ($\pm 1,06$) respectivamente. Cabe destacar que un 17,5% de los pacientes desarrollaron pubertad precoz (6 mujeres, 1 varón) y en 4 de los 7 se pautó tratamiento frenador con análogo de GnRh. La edad ósea estaba acelerada en un 64,7% de los casos con una media de +2,04 años ($\pm 1,45$).

En cuanto a los valores de 17-OH progesterona basal la media fue 14,58 ng/mL ($\pm 8,53$; rango 2,4-38,7) y tras estimulación con 250 mcg de ACTH fue 47,08 ng/mL ($\pm 32,16$; rango 9,7-141). En 3 pacientes los niveles basales fueron inferiores a 5 ng/mL y en 4 inferiores a 15 ng/mL tras estimulación, coincidiendo en un único caso ambos hallazgos.

En el estudio molecular p.Val282Leu (c.844G>T) en homocigosis resultó ser la variante más frecuentemente encontrada (54,2%). Un 23,5% presentaba en uno de los alelos una variante severa.

El 71,1% de los pacientes recibió tratamiento con corticoides orales (hidrocortisona) a una dosis media de 9,9 mg/m²/día $\pm 3,3$ y una edad de inicio de 8,0 $\pm 1,7$ años. Teniendo en cuenta el genotipo, la indicación de dicha terapia fue inferior para el grupo de leve/leve versus leve/severa (64 y 75% respectivamente).

La media de talla final de los pacientes con HSCNC fue de -0,87 DE respecto a la de la población general: 156,0 cm $\pm 4,2$ (-2,36 DE) para varones y 158,9

Tabla 1. Análisis comparativo de variables clínico-analíticas según el genotipo.

Variable	Leve/leve x(dt)	Leve/severa x(dt)	Significación
TMP (DE) ^a	-0,40 (0,69)	-0,1 (0,94)	$P=0,16$
Edad al diagnóstico (años)	8,48 (3,26)	8,97 (3,24)	$P=0,86$
Talla al diagnóstico (DE)	0,80 (1,23)	1,29 (1,71)	$P=0,15$
TFC (DE) ^b	-0,11 (0,46)	-0,42 (0,50)	$P=0,21$
Aceleración de edad ósea (años)	1,79 (1,32)	3,35 (1,31)	$P=0,01$
Menarquia (años)	11,43 (1,06)	11,18 (1,04)	$P=0,17$
Inicio pubertad (años)	9,16 (1,63)	8,68 (0,70)	$P=0,92$
17-OHp basal (ng/mL) ^c	14,86 (9,01)	17,49 (6,41)	$P=0,32$
17-OHp tras ACTH (ng/mL) ^d	52,35 (34,31)	45,30 (30,34)	$P=0,57$

a: talla media parental en SDS (*Z-score*); b: talla final corregida en SDS (*Z-score*); c: valores de 17-hidroxiprogesterona basal; d: valores de 17-hidroxiprogesterona tras ACTH.

cm \pm 6,4 (-0,71 DE) para mujeres. Sin embargo, la media de talla final corregida por su talla genética fue de -0,19 DE \pm 0,47. El IMC final medio fue de 0,77 DE \pm 1,1. Se analizó la posible influencia de distintas variables en la TFC como fue el sexo, el tratamiento con corticoides y el momento de inicio, la obesidad, la coexistencia o no de pubertad precoz y el genotipo. Cabe destacar un peor pronóstico de talla de forma significativa según el sexo: varones -1 DE \pm 0,35 versus mujeres -0,09 DE \pm 0,39, y según el momento de inicio del tratamiento: pre-puberales -0,12 DE \pm 0,29 versus puberales/post-puberales -0,27 DE \pm 0,27. La talla corregida fue de -0,11 DE \pm 0,46 para el genotipo leve/leve frente a -0,42 DE \pm 0,5 en genotipo leve/severo ($p=0,21$).

Se analizaron así mismo posibles diferencias entre los pacientes con ambos alelos leves frente al genotipo de variante leve/severa (Tabla 1), destacando la aceleración de edad ósea del segundo grupo respecto al primero de forma significativa.

La indicación de tratamiento corticoide fue fundamentalmente el adelanto de edad ósea, observando una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes que recibió tratamiento (aceleración media de 2,3 años) frente a los pacientes que no (aceleración media de 0,8 años). Se objetivó además una correlación positiva entre la TFC y la dosis de corticoide recibida al inicio, siendo el rango de 6 a 15 mg/m²/día.

Conclusiones

Los pacientes con la forma no clásica de HSC evaluados en nuestro estudio mostraron una talla final de -0,87 DE respecto a la población general. Sin embargo, la talla final corregida por su talla genética fue de -0,19 DE, lo que supondría unos 2 cm inferior respecto a su potencial genético. El sexo varón y el inicio del tratamiento una vez la pubertad está presente podrían ser factores de peor pronóstico. Estos resultados están en concordancia con la literatura previa.

Como conclusión señalaremos que el presente estudio muestra cómo la talla final corregida en pacientes pediátricos con HSCNC es similar a su potencial genético con un probable factor beneficioso de los corticoides en aquellos casos en los que está indicado. La aceleración de la edad ósea y/o el genotipo con heterocigosis compuesta que incluya una alteración leve y otra severa dentro de estas formas deberían ser factores a tener en cuenta a la hora de iniciar dicho tratamiento.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias bibliográficas

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365:2125-2136.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-91
3. Hannah-Shmouni F, Morisette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W. Revisiting the prevalence of non classic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and caucasians. *Genet Med*. 2017;19(11):1276-9. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.46>.
4. 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: 4133-60.
5. Ezquieta B, Oyarzabal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL, et al. Monogenic and polygenic models detected in steroid 21-hydroxylase deficiency-related paediatric hyperandrogenism. *Horm Res* 2009; 71 (1): 28-37.
6. Santomé JL, Cirujano A, Ferreiro B, Casado C, Muñoz-Pacheco R, Ezquieta B. Simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia: adaptation and prospective validation of the molecular screening. *Med Clin (Barc)* 2010; 135(5): 195-201.
7. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad Mh, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4161-72.
8. Bretones P, Riche B, Pichot E, David M, Roy P, Tardy V. Growth curves for congenital adrenal hyperplasia from a national retrospective cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(12): 1379-88.
9. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30 (Suppl):79-88.

10. Cameron FJ, Tebbutt N, Montalbo J, Yong ABW, Zacharin M, Best JD, et al. Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1996; 74:406-11.
11. Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S, Israel S, Weintrob N. Adult height of subjects with non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 2013; 102: 419-23.
12. Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):4429-38.
13. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Peretzlan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:188-95.
14. Einaudi S, Napolitano E, Restivo F, Motta G, Baldi M, Tuli G, et al. Genotype, phenotype and hormonal levels correlation in non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 660-4.
15. Pijnerburg-Kleizen KJ, Borm GF, Otten BJ, Schott DA, van den Akker EL, Stokvis-Brantsma WH, et al. Absence of clinically relevant growth acceleration in untreated children with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 164-9.
16. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, Duncea I, Heinrich U. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. *Horm Res* 2003; 60: 84-90.
17. Krone N, Rose IT, Willis DS, Hodson J, Wild SH, Doherty EJ, et al. Genotype-phenotype correlation in 153 adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: analysis of the United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E346-54. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3343>.
18. Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernández J, Jariego C. Non classical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotrophic hormone -stimulated 17 hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. *Acta Paediatr* 2002; 91:892-8.
19. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110 (7): 2611-6.
20. Skordis N, Shammas C, Efstathiou E, Kaffe K, Neocleus V, Phylactou LA. Endocrine profile and genotype-phenotype correlation in unrelated patients with non classical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Biochem*. 2011; 44: 959-63.
21. Zhang B, Lu L, Zhaolin L. Molecular diagnosis of chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis genotype-phenotype correlation. *Intern J Med Res*. 2017; 45(2):481-92.
22. Mermejo L, Colei-Lachinni F, Turatti W, Elamid M, Parente R, Martinelli C, et al. Molecular variability determines subtle adrenal biosynthetic defect in non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. 19th European Congress of Endocrinology. 2017 (49).