

Características genéticas y fenotípicas de HSC forma no clásica. Estudio multicéntrico

S. Berrade Zubiri¹, M.G. Grau Bolado², A. De Arriba Muñoz³, M.I. Berthol Zuber⁴, I. Díez López⁵, A. Sarasúa Miranda⁵, E. Lizarralde Atristain², C. Pérez Méndez⁶, F.J. Núñez Rodríguez⁷, V. Cancela Muñiz⁸, B. Mayoral González⁹, C. Fernández Ramos⁷, M. Chueca Guindulain¹

¹Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

²Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

³Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁴Hospital Universitario Marqués Valdecilla. Santander

⁵Hospital Universitario de Álava. Vitoria

⁶Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón

⁷Hospital Universitario Basurto. Bilbao

⁸Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

⁹Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Resumen

La Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) es una entidad relativamente frecuente que tiene una clínica variable, tanto en su presentación como evolución. Presentamos un estudio retrospectivo de pacientes con HSCNC diagnosticados en distintos hospitales del Norte de España. La muestra consta de 95 pacientes (27 varones/68 mujeres) de 8 años de edad media al diagnóstico y pubarquia precoz como principal motivo de consulta. La mayoría de los casos fueron caracterizados genéticamente y 43 de ellos eran portadores de una mutación severa. La talla final fue similar a la talla diana, sin diferencias significativas en relación a sexo, tipo mutación o tratamiento corticoide.

Introducción

El término de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) agrupa a un conjunto de enfermedades con

patrón de herencia autosómica recesiva que afectan a la esteroidogénesis suprarrenal.

El 90-95% de los casos son debidos a la alteración del gen *CYP21A2* que origina un déficit del enzima 21-hidroxilasa (21OH). Existen diferentes presentaciones clínicas en función del grado de actividad residual enzimática: forma severa o clásica, con actividad enzimática nula o menor del 1% y que origina un cuadro de insuficiencia adrenal y virilización de genitales externos al nacimiento, y forma no clásica o tardía, con el 25-30% de la actividad enzimática conservada^(1,2).

El déficit 21OH es una enfermedad relativamente prevalente, con una frecuencia descrita en población española de 1:10000 para las formas clásicas y 1:225 para las no clásicas (HSCNC)⁽³⁾. La clínica de estas formas leves se debe al exceso de andrógenos suprarrenales e incluye un amplio abanico de manifestaciones, desde casos asintomáticos (formas crípticas detectadas en estudio familiar) hasta casos con distinto grado de hiperandrogenismo y que puede manifestarse en cualquier etapa de la vida. En edad infantil la clínica típica es la pubarquia precoz y adelanto de la maduración ósea. En adolescentes y mujeres adultas predominan los trastornos menstruales (oligomenorrea y anovulación), hiri-

Correspondencia:

S. Berrade Zubiri
Complejo Hospitalario de Navarra
Pamplona

sutismo, obesidad y acné quístico. Otros trastornos como clitoromegalia, alopecia y hábito masculino son menos frecuentes. El adelanto madurativo óseo puede conducir a una pubertad temprana con compromiso de la talla final, aunque la talla baja no es un dato característico de la enfermedad^(4,5).

El diagnóstico bioquímico se puede establecer ante valores basales elevados de 17 hidroxiprogesterona (17-OH), o más específicamente con el valor pico tras estímulo con ACTH⁽⁶⁾.

El estudio genético molecular permite en la mayoría de casos confirmar la enfermedad y es imprescindible para ofrecer un adecuado consejo genético, especialmente si se documentan mutaciones graves (presentes en 40-60% de los casos de HSCNC). Aunque en una gran mayoría de los casos el diagnóstico se realiza con paneles que incluyen las alteraciones moleculares más frecuentes, hay que tener presente que se trata de un gen de alta complejidad y se debe remarcar la necesidad de su realización en laboratorios especializados que aseguren una adecuada interpretación de los resultados^(7,8,9).

Respecto al tratamiento, la indicación de glucocorticoides en la infancia se reserva a los casos muy sintomáticos, sobre todo si se acompaña de adelanto madurativo óseo que pueda comprometer la talla final⁽¹⁰⁾.

El objetivo de esta revisión fue describir una serie amplia de pacientes afectados de HSCNC con crecimiento finalizado, analizando características fenotípicas y genotípicas al diagnóstico, evolución clínica y antropométrica, complicaciones y tratamiento recibido.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con HSCNC diagnosticados entre 1990-2017 en consultas de Endocrinología pediátrica de 9 hospitales de España.

Se recogieron las siguientes variables: edad, motivo de consulta y analítica al diagnóstico, antecedentes familiares (talla del padre, madre y diana), antropometría (al diagnóstico y al finalizar el crecimiento), estudio genético molecular, edad de inicio de desarrollo puberal, tratamiento, evolución clínica y complicaciones.

Se registró la desviación estándar de las medidas de talla, peso, índice de masa corporal (IMC) y talla diana, tomando como referencia las tablas del Estudio Español de Crecimiento 2010 y la edad ósea se calculó según el método Greulich y Pyle.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 21.0. Se consideraron significativos los valores de $P < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 95 pacientes (27 varones y 68 mujeres) diagnosticados en los siguientes hospitales del Norte de España: Complejo Hospitalario de Navarra (24 casos), Hospital Universitario (HU) Miguel Servet (20 casos), HU Marqués de Valdecilla (14 casos), HU de Álava (11 casos), HU de Cruces (10 casos), HU de Gijón (6 casos), HU Basurto (4 casos), HU Donosti (4 casos) y HU Oviedo (3 casos).

Estudio descriptivo

Al diagnóstico, la edad media fue de $8 \pm 2,2$ años y la media de la talla estaba en $0,77 \pm 1$ SDS, del peso en $0,99 \pm 1,3$ SDS y del IMC en $0,54 \pm 1$ SDS. La media de la talla diana era $-0,7 \pm 0,91$ SDS (talla paterna $-0,55 \pm 0,89$ SDS y materna $-0,57 \pm 0,88$ SDS).

El 85% de los casos acudieron a consulta por pubarquia precoz. Otros motivos de consulta fueron: adelanto madurativo óseo (3 casos), hipertrofia de clítoris (3 casos), estudio familiar (2 casos), screening neonatal (2 casos), acné severo (2 casos), oligomenorrea (1 caso) y obesidad (1 caso).

La mayoría presentaba un adelanto de la maduración ósea al diagnóstico, con una media de $2,09 \pm 1$ años, rango (-1, +4,5 años).

El valor medio de 17OHP basal fue de $23,5 \pm 22,5$ ng/mL, de androstendiona $2,6 \pm 1,8$ ng/mL y DHEAS de $151,5 \pm 116$ mcg/dL. Al 76% le fue practicado un test de ACTH con un pico medio de respuesta de 17OHP de $51,1 \pm 38,2$ ng/mL.

La mayoría de los casos fueron caracterizados genéticamente, 45 casos con mutación leve en ambos alelos (el 90% homocigosis Val 282Leu). Siete casos se quedaron sin confirmación diagnóstica molecular: tres por negativa familiar al estudio genético y cuatro con resultado no concluyente, detectándose en todos ellos un único alelo mutado (tres casos mutación leve y un caso mutación severa).

El 67% de los pacientes recibieron tratamiento con hidrocortisona (18 hombres y 44 mujeres), a una edad media de $7,7 \pm 1,9$ años y adelanto madurativo óseo de $2,09 \pm 1$ años. La dosis media de inicio fue de $10,7 \pm 3,6$ mg/m²/día y sólo en 7 casos se suspendió antes de finalizar el crecimiento (mayoritariamente al comenzar pubertad). El IMC al inicio del mismo fue de $0,47 \pm 1$ SDS y al final de $0,7 \pm 1,3$ SDS. Cabe destacar que hubo un mayor porcentaje

de casos tratados con hidrocortisona en el periodo 1990-2004 (38/47, lo que supone un 78% del total) que en pacientes diagnosticados entre 2005-2017 (tratamiento en sólo el 45 % de los casos).

El 60% de los pacientes desarrollaron una pubertad normal, el 36% pubertad adelantada y sólo el 4% presentó pubertad precoz (todas mujeres). La edad media de la menarquia fue de 11,8 años.

Por otro lado, el 50% de las mujeres ha tenido alguna clínica de hiperandrogenismo en la adolescencia: 31% hirsutismo, 16% acné severo y 28% trastornos menstruales. El 33% recibió algún tratamiento relacionado con el hiperandrogenismo: análogos LHRH (17%), metformina (7%), acetato de ciproterona (6%), anticonceptivos orales (6%) y flutamina (3%).

Estudio comparativo

Aunque la talla al diagnóstico (TDx), tanto de mujeres ($0,79 \pm 1$ SDS) como varones ($0,7 \pm 1$ SDS) es significativamente mayor ($P=0,000$) que la talla diagnóstica (TD) ($-0,67 \pm 0,9$ SDS en mujeres y $-0,82 \pm 0,7$ SDS en los varones; $P=0,000$, *T-Student*), la talla fi-

nal (TF) es similar a la TD, tanto en mujeres ($-0,62 \pm 0,9$ SDS) como en varones ($-0,87 \pm 0,8$ SDS versus $-0,82 \pm 0,7$ SDS).

Se comparó el grupo de pacientes que presentan mutación leve en ambos alelos (grupo L-L: 45 casos) y el grupo portador de una mutación severa (grupo L-S: 43 casos). Al diagnóstico no se encontraron diferencias significativas ni en la edad cronológica, el adelanto madurativo óseo, talla, peso o IMC. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de pacientes tratados con hidrocortisona, edad de la menarquia ni en la talla final. Los valores de 17OHP (tanto basal como pico tras test ACTH) fueron significativamente más elevados en el grupo L-S ($P<0,05$, *T-Student*). [Tabla 1](#).

Conclusiones

La HSCNC ha tenido como principal y casi único motivo de consulta la pubarquia precoz. El 67% de los pacientes recibieron tratamiento con hidrocortisona, aunque se aprecia un descenso en el porcentaje de tratados en los últimos años (80% en el periodo 1990-2004 frente al 48% entre 2005-2017).

Tabla 1. Comparativa según genotipado.

	TOTAL		Grupo L-L (n=45)	Grupo L-S (n=43)	
	Media \pm DE	Rango (mín.; máx.)	Media \pm DE	Media \pm DE	
Diagnóstico					
• Edad (años)	8,0 \pm 2,2	(2,2; 14,6)	8,3 \pm 2	7,7 \pm 2,4	ns
• EO-EC (años)	2,0 \pm 1,0	(-1; +4,5)	1,9 \pm 1	2,3 \pm 1	ns
• Talla (SDS)	0,77 \pm 1,0	(-1,6; +3,4)	0,7 \pm 1	0,98 \pm 0,9	ns
• Peso (SDS)	0,99 \pm 1,3	(-1,1; +5,2)	0,97 \pm 1,4	1 \pm 1,2	ns
• IMC (SDS)	0,54 \pm 1,0	(-1,9; +2,9)	0,49 \pm 1,1	0,53 \pm 0,99	ns
Laboratorio					
• 17OHP basal (ng/mL)	23,5 \pm 22,5	(2,4; 100)	18,9 \pm 14,7	29,2 \pm 26,5	$P<0,05$
• 17OH pico (ng/mL)	51,1 \pm 38,2	(8,4; 2W00)	41,4 \pm 23,7	69,2 \pm 48,4	$P<0,05$
• Androstendiona (ng/mL)	2,6 \pm 1,8	(0,3; 8)	2,3 \pm 1,5	2,8 \pm 1,8	ns
• DHEAS (mcg/dL)	151,5 \pm 116	(25; 880)	136,4 \pm 128	156 \pm 106	ns
Tratamiento					
• Frecuencia (%)	67%		64%	72%	ns
• Edad inicio (años)	7,7 \pm 1,9	(2,2; 12,8)	7,9 \pm 1,5	7,4 \pm 2,2	ns
• Dosis inicio (mg/m ²)	10,7 \pm 3,6	(5; 20)	10 \pm 3,7	11,1 \pm 4	ns
• Dosis final (mg/m ²)	11,1 \pm 4,0	(5; 25)	9,9 \pm 3,1	11,4 \pm 5,8	ns
Datos finales					
• Talla final (SDS)	-0,69 \pm 0,8	(-2,6; +1,9)	-0,5 \pm 0,14	-0,78 \pm 0,11	ns
• TF-TH (SDS)	0,02 \pm 0,8	(-1,7; +2,1)	0,06 \pm 0,1	0,04 \pm 0,14	ns
• IMC (SDS)	0,62 \pm 1,2	(-1,3; +5,3)	0,5 \pm 0,18	0,7 \pm 0,2	ns
• Edad menarquia (años)	11,8 \pm 0,1	(10; 16)	11,7 \pm 0,19	12,2 \pm 0,2	ns

Las principales complicaciones se deben al hiperandrogenismo, sin afectación reseñable en la talla final, siendo las mujeres las que presentan por tanto mayor número de complicaciones.

El estudio genético molecular ha confirmado el diagnóstico en un 95% de los casos. La mutación más frecuente ha sido p.Val282Leu y casi el 50% de los pacientes son portadores de mutación severa.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Speiser PW, DuPont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-95.
2. Azziz R, Dewailly D, Owebach D. Clinical review 56: nonclassic adrenal hyperplasia: current Concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(4):810-5.
3. Ezquieta B, Ruano MLF, Dulin E, Arnao MDR, Rodríguez A. Estimación de la prevalencia de enfermedades recesivas frecuentes en población española mediante análisis de ADN en muestras del cribado neonatal. *Med.Clin (Barc)*. 2005;125:493-5.
4. 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.
5. 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.
6. Falhammar H, Nordenström A. *Endocrine* (2015) 50: 32. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015;50(1):32-50. doi: <https://10.1007/s12020-015-0656-0>.
7. Ezquieta B, M Beneyto, R Muñoz-Pacheco, R Barrio, M Oyarzabal, JL Lechuga, C Luzuriaga, F Hermoso, S Quinteiro, S Martínez. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2006; 26:1172-8.
8. Simonetti L, Bruque CD, Fernandez CS, Benavides-Mori B, Delea M, Kolomenski JE, et al. CYP21A2 mutation update: comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum Mutat*. 2018; 39:5-22.
9. Pignatelli D, Carvalho B, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro S, Macut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase deficiency. *Front Endocrinol*. 04 July 2019.
10. Speiser P, Arlt W, Auchus J, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4043-88.