

Cribado neonatal en enfermedades endocrinológicas

Amparo Rodríguez¹, María Sanz¹, Elena Dulín², M Dolores Rodríguez-Arnau¹

¹Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría. H General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

²Servicio de Metabolopatías. H General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Los Programas de Detección Precoz de Enfermedades Endocrinas (Hipotiroidismo congénito e Hiperasia suprarrenal congenita por defecto de 21 hidroxilasa) están incluidos en los Programas de Cribado Neonatal, de interés primordial en Salud Pública y Medicina Preventiva. Ambas enfermedades satisfacen los criterios clásicos de Wilson-Jungner para ser incluidas en los programas de cribado neonatal. El objetivo de los análisis realizados en las muestras de sangre de los recién nacidos es identificar a los que tienen probabilidad de padecer esa enfermedad, en el contexto de una población aparentemente sana, con el mínimo número de ca-

sos falsamente positivos posible. La identificación y el tratamiento precoz de aquellos individuos afectados evita el daño y reduce la morbilidad, la mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades⁽¹⁾. Es importante resaltar que las pruebas de cribado neonatal no son diagnósticas. Los pacientes que presenten un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores que confirmen o excluyan la enfermedad. Es necesario que existan unidades clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las patologías detectadas (Centro Clínico de Seguimiento⁽²⁾ (Tabla 1).

1.	Confirmar el diagnóstico de la enfermedad mediante la historia clínica, exploración y datos complementarios (bioquímicos y de imagen necesarios), con disponibilidad inmediata de resultados.
2.	Informar y tranquilizar a la familia, explicar ventajas de detección precoz.
3.	Iniciar el tratamiento urgente y optimizarlo en controles
4.	Lograr desarrollo físico, neurológico y psicológico en límites normales y evitar comorbilidades
5.	Diagnóstico genético molecular y consejo genético
6.	Diagnosticar otras alteraciones congénitas que pudieran asociarse
7.	Establecer una relación directa y desde el primer momento con el Pediatra habitual del niño, para poder realizar un tratamiento integral y conjunto del mismo.
8.	Mantener una información bidireccional con el Centro de Diagnóstico para poder evaluar los resultados y eficacia del Programa.
9.	Relación periódica con la Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención de la Consejería de Sanidad u organismo responsable del Programa.
10.	10.- Reuniones de Comité de Expertos para evaluar y mejorar los resultados del programa.

Tabla 1. Fines de los Centros Clínicos de Seguimiento de endocrinopatías neonatales.

Equipo Multidisciplinar en el que intervienen los especialistas necesarios para el diagnóstico y tratamiento adecuado, rápido e integral de la enfermedad.

La comunicación del diagnóstico es un eslabón primordial en este Programa. Se busca que los padres comprendan el beneficio que supone el diagnóstico precoz, aprendan a administrar correctamente la medicación, mantengan una buena adherencia al tratamiento y realicen un adecuado seguimiento el tiempo que dure la enfermedad. La información inicial la debe realizar personal experto, asegurándose que los padres comprenden perfectamente la información. Este punto es fundamental en el caso de la recién nacida virilizada afecta de defecto de 21-hidroxilasa.

Un Programa de Cribado Neonatal debe garantizar la equidad y universalidad. La toma de muestras se planifica de forma que se alcance una cobertura del 100% de los recién nacidos y el tratamiento precoz del 100% de los casos detectados. Además debe garantizar la protección de la confidencialidad. Debe existir un Registro Nacional de los pacientes afectados por estas enfermedades para que, junto con el avance científico, se optimice el diagnóstico y tratamiento integral.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Las hormonas tiroideas son fundamentales en el desarrollo cerebral normal. El Hipotiroidismo Congénito (HC) es la causa más frecuente de retraso mental que se puede prevenir⁽³⁾. En el HC el daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el comienzo del tratamiento. Los recién nacidos que se detectan e inician tratamiento en los primeros días de vida alcanzan un cociente intelectual normal o casi normal⁽⁴⁾.

El cribado neonatal del HC es totalmente recomendable, con un grado de recomendación A y nivel de evidencia I. El fin es evitar el daño cerebral y permitir un desarrollo neurológico y físico normal^(5, 6, 7). De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud sobre el cribado de enfermedades en el periodo neonatal, la prioridad del cribado neonatal de HC es detectar el hipotiroidismo primario e iniciar el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas lo más precoz posible. El objetivo del programa no es sólo el HC severo y permanente (objetivo principal), sino también el HC en sus formas moderadas permanentes o transitorias (objetivos secundarios) ya que también se benefician de un diagnóstico y tratamiento precoz⁽⁸⁾. Actualmente en la mayoría de los países sólo se detecta el HC por afectación primariamente tiroidea.

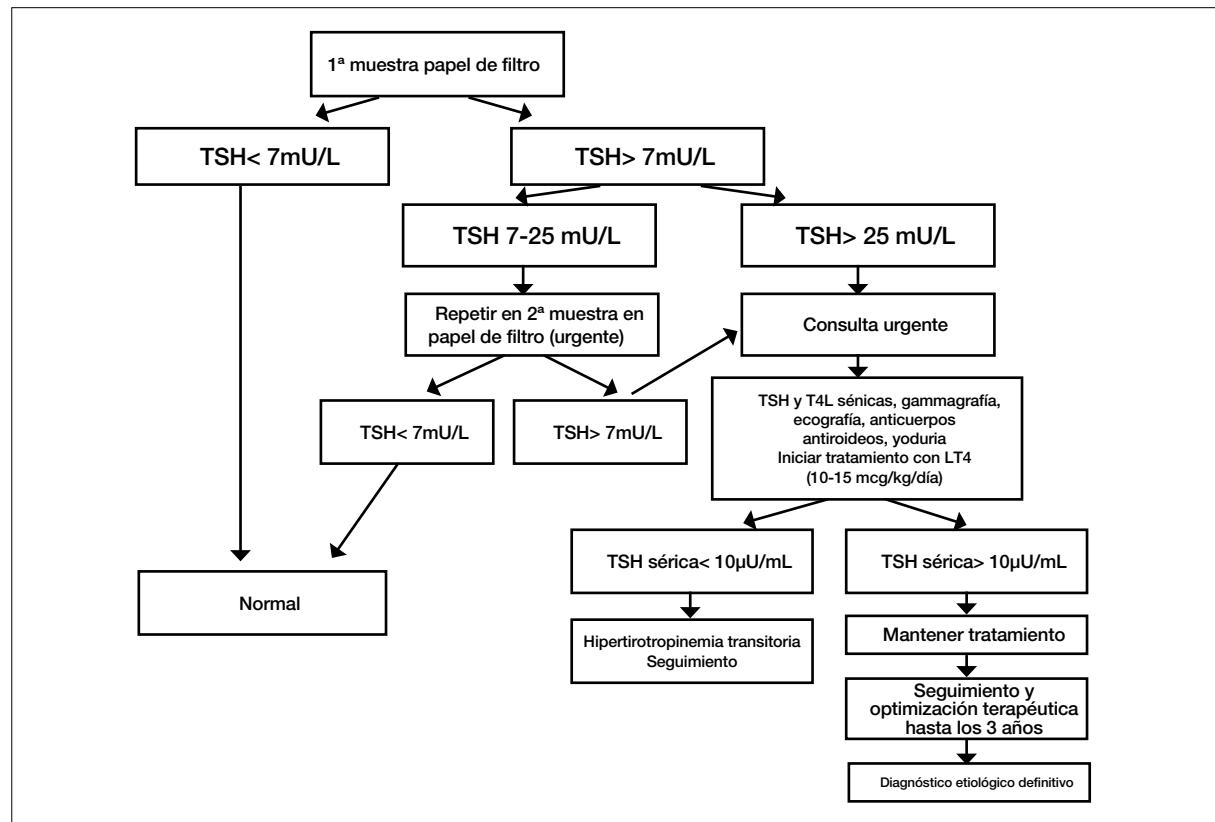


Figura 1. Algoritmo de actuación en el programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito (HC).

Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulín Iñiguez E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4 (Suppl): 59-71.

Sanz Fernández M, Rodríguez Sánchez A, González Ruiz de León E. Patología tiroidea en el niño y el adolescente. Pediatr Integral 2015; XIX (7): 467-476.

La detección precoz del HC primario se lleva a cabo por medición de TSH a las 48 horas de vida, para evitar el aumento fisiológico inicial de esta hormona. La obtención de muestra de sangre capilar se realiza sobre papel absorbente por punción del talón del recién nacido.

La TSH se analiza por inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA®). El punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en $\geq 7 \mu\text{U}/\text{ml}$ sangre. Se realiza, de forma complementaria, la medición de tiroxina total (T4T) cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido. Solo en 3 comunidades autónomas (País Vasco, Cantabria y Navarra) se mide inicialmente en papel absorbente TSH y T4 total.

En la Comunidad Autónoma de Madrid, el programa de detección precoz se estableció en 1982. La incidencia del HC en la Comunidad Autónoma de Madrid es 1/1.850 recién nacidos.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

El Centro de Cribado, ante un resultado analítico positivo, contacta de forma urgente al paciente identificado y es remitido inmediatamente al Centro Clínico de Seguimiento, donde se realizará la confirmación de hipotiroidismo y el estudio etiológico de la alteración tiroidea, sin demorar el comienzo del tratamiento^(9,10) (Figura 1).

Las causas de elevación de TSH y etiología de HC se resumen en la tabla 2 y tabla 3.

En todos los casos se realiza una anamnesis personal y familiar, con especial incidencia en posibles antecedentes de ingesta de fármacos o de utilización de compuestos yodados y en la historia de patología tiroidea familiar principalmente materna.

La exploración clínica aporta los síntomas o signos del hipotiroidismo (Tabla 4).

Pruebas complementarios: Los resultados obtenidos en la muestra de sangre en papel de filtro son confirmados mediante su analítica en sangre venosa (TSH, T4L). En el hipotiroidismo primario las cifras elevadas de TSH se acompañan de valores disminuidos de T4L. La determinación de tiroglobulina informa de la presencia de glándula tiroidea. Anticuerpos anti-tiroglobulina, antiperoxidasa y antireceptor de TSH pueden informar sobre la etiología del HC Una yoduria elevada indica exposición a exceso de yodo con bloqueo de la función tiroidea.

Pruebas de Localización. Técnicas de imagen

- Gammagrafía tiroidea: La administración del isótopo Tc^{99m} por vía parenteral, resulta en la captación y localización de la glándula tiroideas. Los resultados orientan a la etiología del proceso: agenesia, ectopia, hemiagresia o hiper/hipoplasia. En casos de bloqueo parcial el tiroides puede estar eutópico y de tamaño normal. Las dishormonogénesis suelen presentarse con tiroides aumentado de tamaño (bocio).

1.	Hipotiroidismo permanente <ul style="list-style-type: none"> 1.1: Hipotiroidismo primario: disgenesias, dishormonogenesis 1.2: Insuficiencia periférica de hormonas tiroideas: <ul style="list-style-type: none"> - Resistencia a hormonas tiroideas - Alteraciones en el transportador de hormonas tiroideas (defectos en MCT 8) 1.3: Hipotiroidismo congénito subclínico 1.4: Pérdida de función en el receptor de TSH (Mutaciones en el receptor de TSH) 1.5: Pseudohipoparatiroidismo
2.	Hipotiroidismo primario transitorio <ul style="list-style-type: none"> 2.1: Deficiencia de yodo 2.2: Exceso de yodo 2.3: Fármacos antitiroideos 2.4: Mutaciones en gen DUOX2, DUOXA2 (pérdida de función)
3.	Hipertirotropinemia transitoria
4.	Interferencia en la medición de TSH: <ul style="list-style-type: none"> 4.1: anticuerpos antiTSH 4.2: anticuerpos IgG antiratón (HAMA) 4.3: Otros
5.	Adenoma hipofisario productor de TSH

Tabla 2. Causas de elevación de TSH en sangre.

Ishii T, Anzo M, Adachi M et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol 2015; 24 (3): 77-105.

1. Hipotiroidismo primario (1/3000 RNV)

- **Disgenesias tiroideas** 80-90%: Ectopias generalmente en posición sublingual (60%), agenesias o atireosis (35%), hemiagenesias o hipoplasia tiroidea (5%)
 - Esporádica
 - Genética (2%): NKX2.1 (TTF1), NKX 2.5, FOXE1 (TTF2), TSH-R
- **Dishormonogénesis** (10-20%, AR).
 - Insensibilidad a la acción de la TSH (genes TSH-R, GNAS1)
 - Defectos de captación-transporte de yodo (gen NIS/SLC5A5)
 - Defectos en la organificación del yodo:
 - Defectos tiroperoxidasa (1/40.000 RN): gen TPO
 - Defectos del sistema generador H2O2: gen THOX 2
 - Defectos en la síntesis de tiroglobulina: gen Tg (1/40.000-100.000 RN), expresión reducida TTF1
 - Síndrome de Pendred: gen PDS (7.5-10/10.000 RN)
 - Defectos en la desyodación (gen DEHAL1)

2. Hipotiroidismo hipotálamo- hipofisario (central)

- Deficiencia de TRH: esporádica, síndrome de sección de tallo hipofisario, lesiones hipotalámicas.
 - Deficiencia aislada de TSH: esporádica o genética (gen TRH-R, subunidad B TSH)
 - Resistencia a TRH (receptor de TRH)
 - Deficiencia de factores de transcripción.
 - Esporádico
 - Genético
 - Gen POUF1: deficiencia de TSH, GH, PRL
 - Gen PROP1: deficiencia de TSH, GH, PRL, LH, FSH
 - Gen LHX3: deficiencia de TSH, GH, PRL, LH, FSH
 - Gen LHX4: deficiencia de TSH, GH, PRL, LH, FSH y ACTH
 - Gen LHX4: deficiencia de TSH, GH, PRL, LH, FSH y ACTH

3. Hipotiroidismo periférico

- Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (gen receptor β hormonas tiroideas) o síndrome de Refetoff
- Alteraciones en el transportador de membrana (MCT8, específico de hormonas tiroideas (síndrome de Allan-Herndon-Dudley)
- Defecto en el metabolismo de las hormonas tiroideas (gen SECISBP2)

4. Hipotiroidismo transitorio

- Exceso o deficiencia de yodo
- Fármacos antitiroideos (madre gestante con enfermedad de Graves)
- Inmunológico (paso transplacentario de autoanticuerpos tiroideos maternos)
- Genético: gen DUOXA2

Tabla 3. Etiología del hipotiroidismo congénito (incidencia y frecuencia relativa).

Sanz Fernández M, Rodríguez Sánchez A, González Ruiz de León E. Patología tiroidea en el niño y el adolescente. Pediatr Integral 2015; XIX (7): 467-476.

- Ecografía tiroidea. Muy útil para determinar las características morfológicas del tiroides. Requiere gran pericia del realizador en el periodo neonatal. Cuando no se visualiza tiroides gammagráficamente, presenta cifras elevadas de tiroglobulina y la ecografía demuestra la presencia de tiroides, la glándula puede estar bloqueada por la presencia de anticuerpos bloqueantes del tiroides (enfermedad tiroidea autoinmune materna) o en casos infrecuentes existir defecto del atrapamiento del yodo en dishormonogénesis (NIS).

Otros estudios

Por la mayor incidencia de alteraciones congénitas se realiza un estudio cardiológico y ecocardiográfico al paciente diagnosticado de hipotiroidismo permanente. La evaluación inicial por Neuropediatría es de gran utilidad.

Potenciales auditivos evocados

La relación entre la hipofunción tiroidea y la sordera es bien conocida. En el hipotiroidismo congénito hay

ÍNDICE DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO		(A)	(B)
Puntuación por signos y síntomas			
1. Sexo femenino	0,3	1	
2. Gestación > 40 semanas	0,3	1	
3. Ictericia prolongada	0,3	1	
4. Peso > 3.500 g	0,5	1	
5. Hernia umbilical	1	2	
6. Problemas de succión	1	-	
7. Hipotonía	1	1	
8. Estreñimiento	1	2	
9. Macroglosia	1	1	
10. Inactividad	1	-	
11. Piel marmorata	1	1	
12. Piel seca, áspera	1,5	1	
13. Fontanela posterior > 0.5 mm ²	1,5	1	
14. Facies típica	3	2	

Tabla 4. Clínica del Hipotiroidismo Congénito.

alteraciones de la dishormonogénesis (síndrome de Pendred, síndrome de Hollander) que deben sospecharse con la anamnesis positiva de sordera familiar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si en un recién nacido se detecta HC mediante cribado neonatal y en el análisis realizado en el Centro Clínico de Seguimiento se confirma mediante los niveles séricos de hormonas tiroideas, no se debe plantear ningún diagnóstico diferencial y menos aún posponer el inicio del tratamiento para definir exhaustivamente su etiología. El diagnóstico definitivo se podrá esclarecer en muchos casos en el replanteamiento de los 3 años, y en otros, sobre todo transitorios, persistirá la duda sobre su etiología.

En España dada la alta emigración desde países donde no existe este cribado, el pediatra debería cerciorarse de la normalidad de la función tiroidea en los niños de esas procedencias.

Situaciones especiales en la detección precoz de HC: Existen situaciones especiales en las que se recomienda realizar un protocolo de muestras seriadas de TSH, generalmente por elevación tardía de TSH (11): Recién nacidos con <30 semanas de gestación, recién nacidos con peso ≤1.500 g, utilización de antisépticos yodados en el parto o en el recién nacido

(cesáreas, cirugía mayor), contrastes yodados, inserción de catéteres de silástico, cateterismos cardíacos, neonatos con síndrome de Down, gemelares (transfusión feto-fetal), neonatos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, muestras postransfusionales.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

El tratamiento debe comenzar lo antes posible, siendo recomendable realizarlo e antes de los quince días de edad. La edad de comienzo del tratamiento debe coincidir con el día del diagnóstico y no debe retrasarse para realizar pruebas complementarias de localización diagnóstica.

El fármaco de elección es la L-tiroxina sintética por vía oral, administrada 30 minutos antes de una toma de alimento, cada 24 horas. La dosis inicial de L-tiroxina recomendada en el recién nacido es de 10-15 mcg/kg/día (Tabla 5) (12, 13, 14). La dosis más alta se administra a los casos de hipotiroidismo más grave. La tiroxina se administra en forma de comprimidos triturados. Su absorción se ve modificada si se ingieren preparados con soja, hierro, calcio, hidróxido de aluminio, omeprazol, fibra, sucralfato o resinas. En algunos países existe tiroxina líquida; sin embargo no se recomienda la suspensión preparada en farmacias porque no garantiza la concentración estable (15). No se recomienda el uso de genéricos por su biodisponibilidad variable (16). Si se necesita administración intravenosa la dosis debe ser un 80% de la dosis oral.

Se deben realizar controles clínicos y analíticos frecuentes para optimización terapéutica. Si se produce una modificación en la dosis de L-tiroxina se efectuará un control de TSH y T4L un mes más tarde.

El objetivo del tratamiento es normalizar rápidamente los niveles de T4L, manteniéndola en límites altos de normalidad y disminuir los valores de TSH inferiores a 5 mU/ml, evitando tanto hipo como hipertiroidismo subclínico. Se debe evitar la excesiva supresión de TSH y elevación de T4L; sin embargo no se recomienda disminuir la dosis de tiroxina por una elevación aislada de T4L o un único análisis con TSH suprimida (4).

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

El tratamiento del niño detectado en los Programas de Detección Precoz de HC debe mantenerse sin interrupción durante los tres primeros años de la vida,

Edad	0-1 mes	1-2 meses	3-5 meses	6-12 meses	1-2 años	3-7 años	7-10 años	10-12 años	> 12 años
L-tiroxina (μg/kg/día)	10-15	7-10	4-7	4-6	4-6	3-4	3-4	2-3	2

Tabla 5. Dosis orientativas de L-tiroxina en función de la edad.

para asegurar la normofunción tiroidea hasta completar el desarrollo cerebral, tanto en los casos permanentes como transitorios⁽¹⁷⁾. El diagnóstico inicial de agenesia tiroidea o tiroides ectópico, permanentes, no precisan reevaluación.

Se plantea la reevaluación diagnóstica en los niños con HC y tiroides eutópico en el diagnóstico inicial sin haber encontrado causa de hipotiroidismo permanente y en los pacientes en los que no se realizó el diagnóstico definitivo (gammagrafía) en el inicio del tratamiento⁽¹⁸⁾.

En estos casos, a partir de los 3 años, se pueden seguir 2 estrategias:

- Si sólo se busca confirmar si el hipotiroidismo es permanente o transitorio basta con disminuir a la mitad la dosis de tiroxina que esté recibiendo y al mes evaluar TSH y T4I: Si TSH > a 20 mUI/ml se considera HC permanente y se reanudará el tratamiento con tiroxina a la dosis que le mantenía eutiroideo.
- Si se busca realizar un diagnóstico definitivo, se suspende el tratamiento con tiroxina un mes y se evalúa T4L, TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos. Se realiza una ecografía tiroidea que permite establecer el tamaño del tiroídeos. También diagnostica una agenesia o una ectopia tiroidea si no se realizó este diagnóstico antes del inicio del tratamiento. La gammagrafía tiroidea con I¹²³ permite realizar un test de descarga con

perclorato (diagnóstico de dishormonogenesis). Los estudios genéticos moleculares son de utilidad (Tabla 6) (19,20). La pauta de actuación según los resultados de TSH en la reevaluación diagnóstica definitiva se expone en la Figura 2.

Apuntan a un HC permanente con tiroídeos eutópicos familiares en primer grado con bocio, hipoplasia tiroidea en el diagnóstico inicial, necesidad de dosis altas de tiroxina (> 2 mcg/kg/día) e hiperplasia tiroidea en la reevaluación.

Si se confirma una etiología permanente la familia debe ser informada de la necesidad de mantener el tratamiento con L-tiroxina durante toda la vida.

PRONÓSTICO

La detección precoz del HC mediante programa de cribado neonatal evita el retraso mental que estos niños presentaban. A pesar de comenzar el tratamiento tan precozmente como sea posible después del nacimiento se ha detectado disfunción cerebral mínima en algunos casos, que conllevan problemas de conducta, alteraciones en la comprensión del lenguaje, motricidad fina, discriminación perceptomotora y visuomotora, casi siempre de escasa relevancia para una vida normal. Estas alteraciones se relacionan con la edad de inicio del tratamiento (superior a 15-21 días), dosis de L-tiroxina (generalmente inferior a la recomendada), severidad del hipotiroidismo y mantener un nivel de T4L inferior o superior a los valores recomendados (21,22, 23, 24). Los niveles excesivamente altos de T4L en

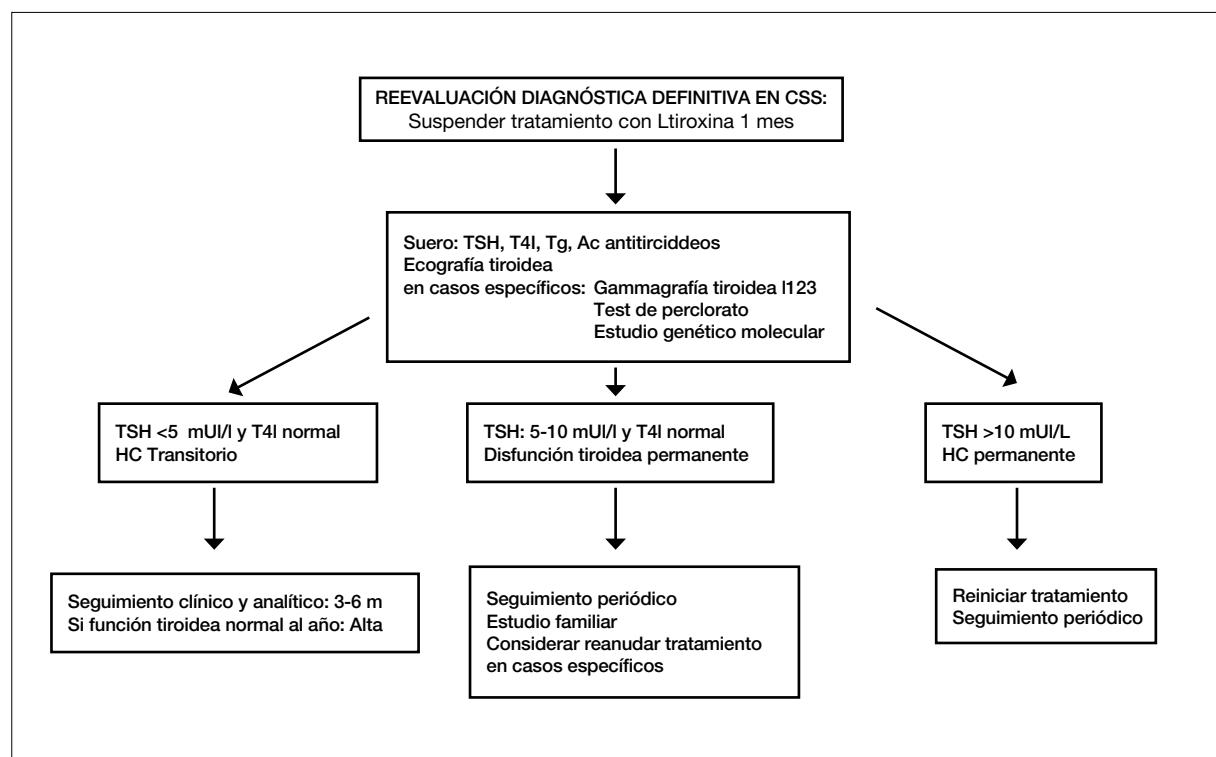


Figura 2. Reevaluación diagnóstica.

CCS: Centro Clínico de Seguimiento.

Tabla 6. Alteraciones genéticas en Hipotiroidismo congénito.

Diagnóstico	Factor de transcripción/gen	Localización cromosómica	Observaciones
Agenesia	TTF-2 /TITF-2 FKHL15 o FOXE1	9q22	Fisura palatina y pelo puntiagudo. +/- epiglotis bifida, atresia de coanas.
Hipoplasia	PAX 8	2q12-14	También descrito en ectopias
Hipoplasia	TSH-R	14q31	También descrito en hipertirotropinemia
Ectopias	NKX2-5	5q35	Cardiopatías congénitas y familiares portadores
Eutópicos	TTF-1/TITF-1	9q22	Fisura palatina y pelo puntiagudo. +/- epiglotis bifida, atresia de coanas.
Dishormonogénesis	NIS	Alteraciones pulmonares. Coreoatetosis	Fisura palatina y pelo puntiagudo. +/- epiglotis bifida, atresia de coanas.
Dishormonogénesis	TPO	2p25	Organificación y acoplamiento de yodotirosinas
Dishormonogénesis	THOX 1 y 2	9q22	Fisura palatina y pelo puntiagudo. +/- epiglotis bifida, atresia de coanas.
Dishormonogénesis (Síndrome de Pendred)	PDS SL26A4	7q31	Codifica la pendrina. Transporte de yodo del citoplasma a la luz folicular.
Dishormonogénesis	TG	8q24	Matriz para síntesis y almacenamiento de hormonas tiroideas

los primeros meses se pueden asociar a falta de atención en años posteriores⁽²⁵⁾.

La interrupción del tratamiento antes de los 3 años sin supervisión médica ni control posterior es una situación con graves consecuencias sobre el desarrollo neurológico. Depende del tipo de atención médica que reciban estos pacientes y sus familias, se describe un 25-30% de abandono del tratamiento en países donde no existen Centros Clínicos de Seguimiento de pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito mediante programa de cribado neonatal⁽²⁶⁾.

PROBLEMAS NO RESUELTOS EN DETECCIÓN PRECOZ HC

Siempre ante la sospecha clínica de hipotiroidismo, incluso con muestras normales previas, el pediatra debe solicitar una determinación de T4L y TSH, ya que pueden existir elevaciones tardías de TSH. Otras causas como el hipotiroidismo consumptivo por hiperactividad de desyodasa III en grandes hemangiomas

en el periodo postnatal no son detectadas en los programas de cribado (TSH y T4 iniciales normales)⁽²⁾.

El hipotiroidismo central, aislado o asociado a hipopituitarismo, es más frecuente (1:16.000 - 1:20.000) de la incidencia previamente reportada (1:100.000) por lo que se aconseja ampliar el cribado con la determinación simultánea de TSH y T4T. Actualmente se preconiza al análisis de T4T en la muestra, evitaria el diagnóstico tardío de estos pacientes, muchos de ellos, asintomáticos o con clínica inespecífica⁽²⁷⁾.

Las alteraciones de TSH- α y TSH- β pueden manifestarse con elevación tardía de TSH. Las alteraciones del transportador MCT8 se sospechan en pacientes con alteraciones neurológicas durante el primer año de vida, cursan con función tiroidea normal inicial.

La disminución del nivel de punto de corte de TSH en el cribado neonatal de HC reduce la pérdida de casos de HC pero aumenta el número de pacientes con mínima disfunción tiroidea, cuyo tratamiento permanece

controvertido⁽²⁸⁾.

Los programas de cribado de hipotiroidismo neonatal pueden ser utilizados como índice de deficiencia de yodo en un área determinada, por detectar valores de TSH superiores a 5 mU/L en un elevado porcentaje de muestras (>3%). La determinación de tiroglobulina puede ser de utilidad para situaciones de deficiencia de yodo como causa del HC.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA POR DEFECTO DE 21 HIDROXILASA

La hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de 21-hidroxilasa (21OHD, OMIM#201910) es una enfermedad autosómica recesiva producida por fallo en la esteroidogénesis suprarrenal. 21OHD provoca una disminución de la síntesis de hormonas situadas por debajo del bloqueo, glucocorticoides y minerales, aumento de los metabolitos previos como 17-hidroxiprogesterona (17OHP) y aumento de síntesis de la vía de los andrógenos. El déficit de

cortisol conlleva aumento de ACTH e hiperplasia de la glándula (Figura 3)⁽²⁹⁾.

En las formas graves existen otras vías metabólicas afectadas: disminución de producción de adrenalina en la médula adrenal (tendencia al colapso cardiovascular)⁽³⁰⁾ o activación de síntesis de dihidrotestosterona (DHT) por vías metabólicas quiescentes que aumentan la androgenización⁽³¹⁾.

Las formas clínicas más graves se manifiestan en el periodo neonatal por el déficit de cortisol y aldosterona con pérdida salina potencialmente mortal. El aumento de andrógenos origina virilización y ambiguïedad de genitales externos en las niñas recién nacidas. Posteriormente sin el adecuado tratamiento, se produciría aceleración de la maduración ósea, cierre precoz de las epífisis, pseudo pubertad precoz y talla baja adulta⁽³²⁾.

Las formas menos graves comienzan en la infancia tardía, adolescencia o edad adulta. Se caracterizan

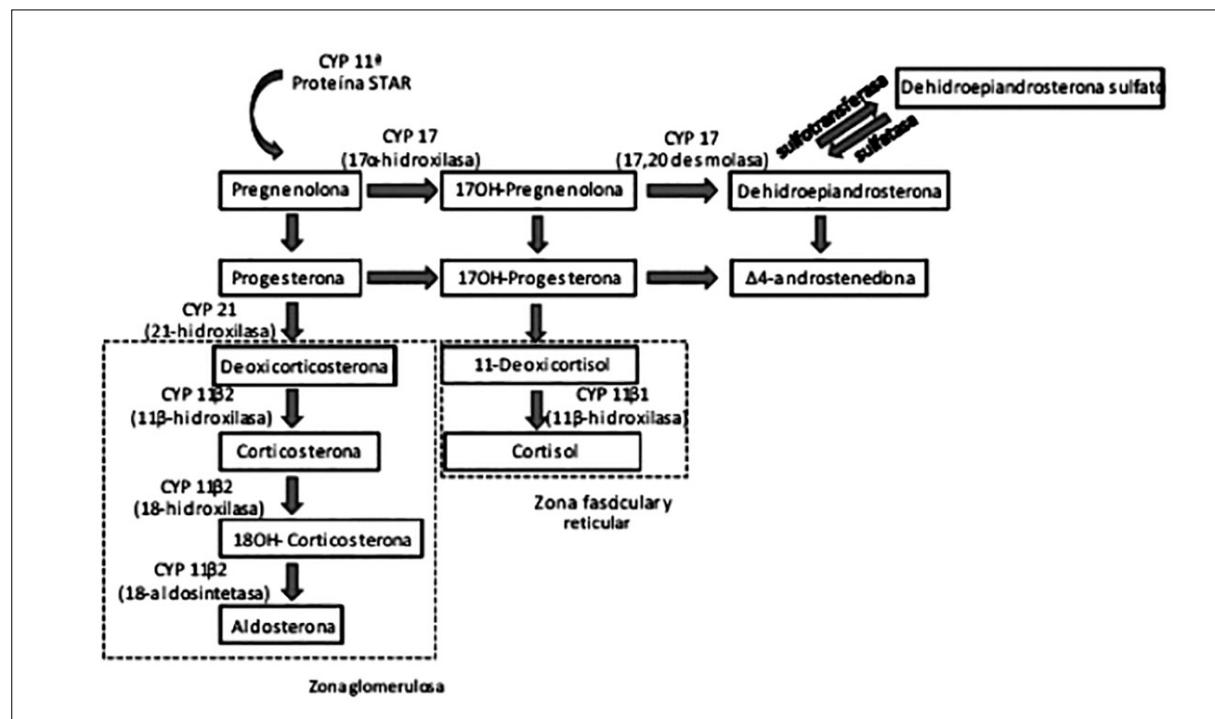


Figura 3. Síntesis de esteroides suprarrenales.

por signos de androgenización: pubarquia prematura, aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea, hirsutismo, acné severo y oligomenorrea, sin déficit evidente de aldosterona. Pueden pasar desapercibidas siendo elevado el número de diagnósticos tardíos. Con frecuencia 21OHD provoca situaciones de gravedad intermedia.

El tratamiento en las formas clásicas es complejo, individualizado, multidisciplinar y requiere la implantación de un programa estructurado de intervención y seguimiento, por lo que deberían atenderse en Centros Clí-

nicos de Referencia (33).

El cribado neonatal de 21OHD es recomendable con un grado de recomendación B y nivel de evidencia II (28, 34, 35).

En España sólo en algunas comunidades autónomas se realiza cribado de esta enfermedad determinando 17OHP en una muestra de sangre capilar al 2º día de vida, simultáneo con la detección precoz de hipotiroidismo. El procedimiento analítico es DELFIA®.

En la Comunidad Autónoma de Madrid, el programa de detección precoz se estableció en 1990. La incidencia global es 1:19.317 recién nacidos⁽⁸⁾.

El programa de detección precoz neonatal de 21OHD tiene los siguientes objetivos:

- 1.** Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal.
- 2.** Evitar la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados.
- 3.** Diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia.

- 4.** La detección precoz de las formas no clásicas no es el objetivo de la detección precoz.

En cada laboratorio de detección precoz deben establecerse los valores normales de 17OHP para la población. El Centro de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid establece distintos puntos de corte de acuerdo a las semanas de gestación y peso al nacimiento. El punto de corte para recién nacidos a término es de 15 nmol/L de sangre. En la Figura 4 se representa la pauta de actuación ante un valor positivo de 17OHP en el cribado de 21OHD.

En el prematuro, sobre todo si es menor de 30 semanas de edad gestacional, los valores de 17OHP pueden

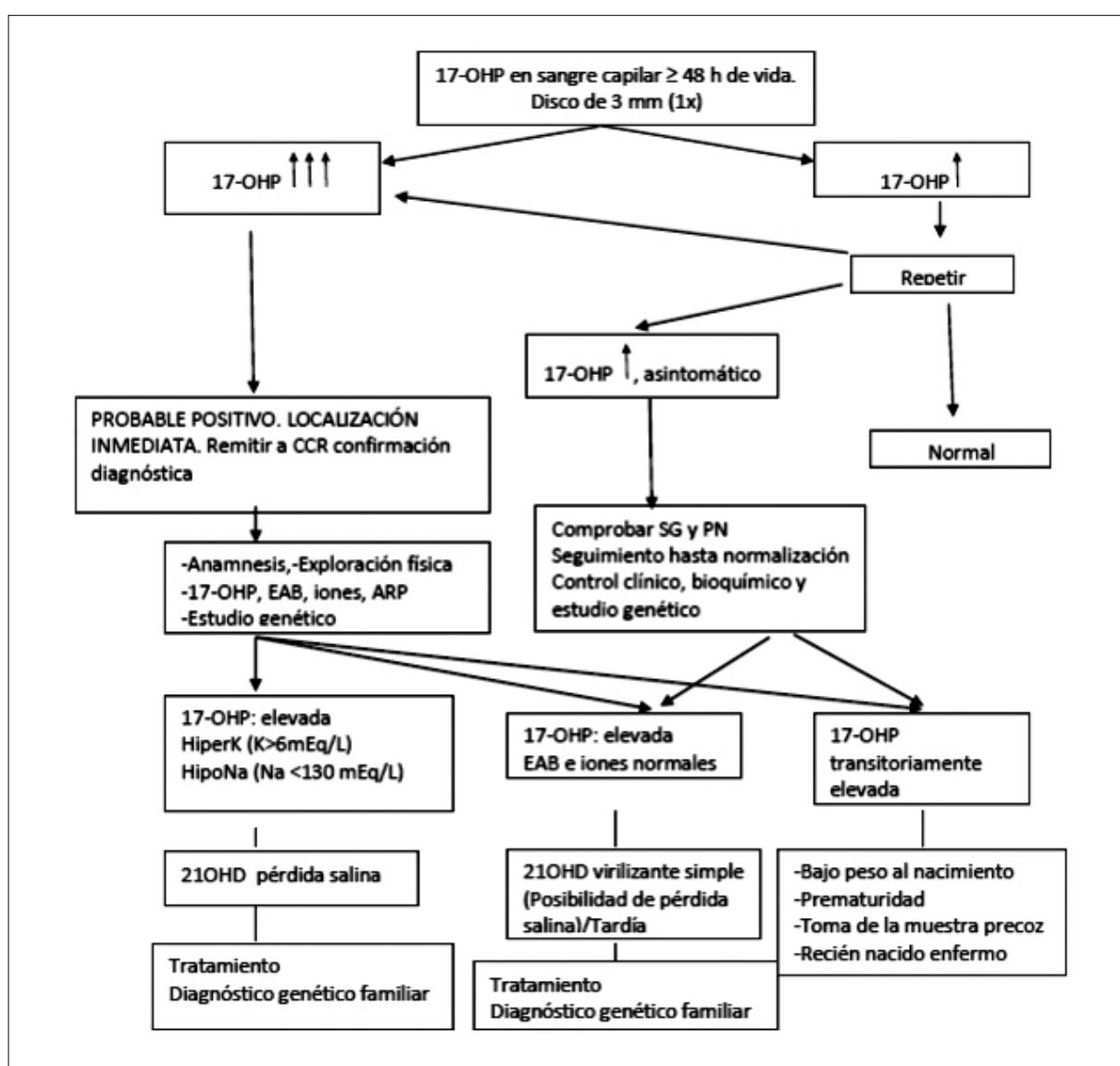


Figura 4. Algoritmo diagnóstico 21OHD: recién nacido detectado por cribado neonatal (nacido a término y con peso adecuado para su edad gestacional)

Abreviaturas: 17OHP: 17-hidroxiprogesterona, 21OHD: deficiencia de 21hidroxilasa; CCR: CentroClínico de Referencia; SG: semanas de gestación, PN: peso al nacimiento, EAB: equilibrio acidobase,ARP: actividad de renina plasmática, HiperK: Hipertotasemia, HipoN: Hiponatremia.

Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JL et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. <http://dx.doi.org/10.1016/anpedi2016.12.002>.

elevarse sin padecer 21OHD. Se debe a una disminución de la actividad de 3-β-hidroxiesteroido-deshidrogenasa y de 11-β-deshidrogenasa, así como a la situación de estrés en la que muchos se encuentran.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

La Figura 5 recoge la actuación ante un recién nacido con sospecha de 21OHD, basado en la elevación de 17OHP⁽³⁶⁾.

La “pérdida salina” (pérdida de peso, anorexia/avidez por el agua, vómitos, decaimiento, deshidratación, coma) origina hiponatremia, hiperpotasemia y tendencia a la hipoglucemias. Se deben excluir aquellos recién nacidos con valores transitoriamente elevados

Se debe realizar cariotipo para determinar sexo. El cariotipo de una paciente 21OHD con genitales ambiguos es 46XX. La ecografía abdominal, genitografía y otras técnicas de imagen permiten visualizar ovarios, trompas y útero.

El genotipado CYP21A2 es de gran utilidad para confirmar la enfermedad⁽³⁹⁾.

DIAGNOSTICO GENETICO MOLECULAR

El estudio molecular confirma la sospecha clínica y bioquímica. Este estudio se debe extender a los padres y hermanos ya que pueden beneficiarse de consejo genético.

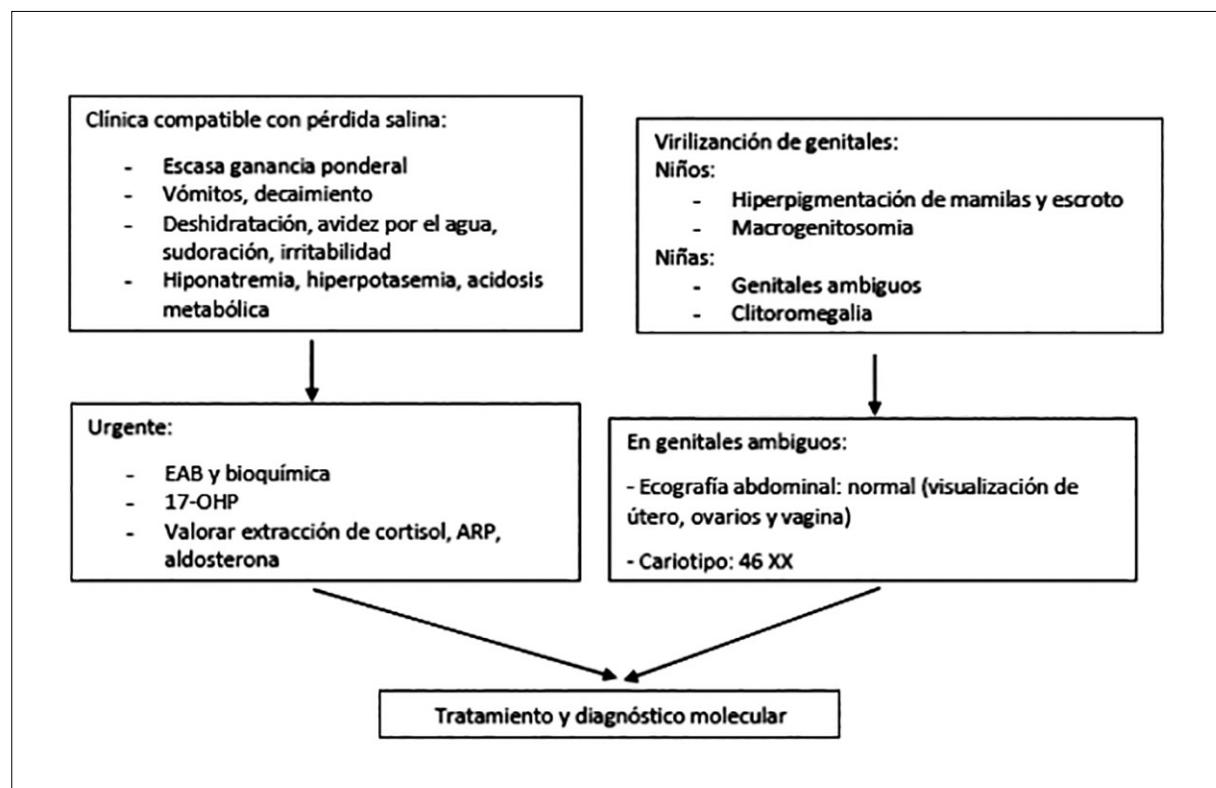


Figura 5. Algoritmo diagnóstico ante un recién nacido con sospecha 21OHD.

Rodriguez A, Ezquieta B, Labarta JI et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. <http://dx.doi.org/10.1016/anpedi2016.12.002>.

de 17OHP (bajo peso al nacimiento, prematuridad, enfermedad grave en el periodo neonatal), que suelen normalizarse antes del año de edad⁽³⁷⁾. El test de estimulación con ACTH no es necesario, el nivel de 17OHP ya es muy alto. Aumentan androstendiona, testosterona, DHEA y ACTH, hay disminución de cortisol y aldosterona y elevación de la actividad de renina plasmática (ARP).

En el periodo neonatal los inmunoanálisis directos (habitualmente utilizados en nuestro medio) muestran interferencias analíticas y pueden ocasionar elevaciones falsas de 17OHP en niños sanos o valores “normales” de aldosterona en recién nacidos con pérdida salina⁽³⁸⁾.

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, debida a un déficit en la actividad de la enzima esteroide 21-hidroxilasa que es causado por mutaciones presentes

en el gen que la codifica: CYP21A2. El gen CYP21A2 se localiza en el complejo mayor de histocompatibilidad HLA en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3).

La base molecular de la 21OHD reside fundamentalmente en un grupo de mutaciones recurrentes de las que se conoce el efecto funcional y repercusión clínica. Su caracterización puede apoyarse en un cribado

básico de un grupo de mutaciones puntuales frecuentes que ha de ser completado por la secuenciación completa de los alelos no caracterizados y también por el análisis de delecciones, conversiones y duplicaciones del gen para una caracterización adecuada de los alelos deficientes.

Las gravedad de la presentación clínica se correlaciona directamente con la severidad de las mutaciones y es muy fuerte, aunque no total, la correlación genotipo/fenotipo, tanto a nivel clínico como bioquímico (Tabla 7) (9, 40, 41).

Forma clínica	Actividad enzimática	Mutaciones CYP21A2	Localización
Pérdida salina	0%	Deleción de 8pb Ile>Val-Met/Asn-Glu-Lys Phe306insT Gln318Stop Arg356Trp Deleción Conversión	Exón 3 Exón 6 Exón 7 Exón 8 Exón 8
		< 1% 655A o C>G	Intrón 2
Virilizante simple	< 10%	Ile172Asn	Exón 4
No clásica	20-60%	Pro30Leu Val281Leu Pro453Ser	Exón 1 Exón 7 Exón 10

Tabla 7. Mutaciones más frecuentes de CYP21A2 en hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa, en función de la actividad enzimática.

Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulín Iñiguez E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4 (Suppl): 59-71.

Debido a la prevalencia de alelos 21OHD en población general, los efectos de la deficiencia son con frecuencia heterozigotos compuestos (mutaciones distintas en los dos alelos) y la homozigosis para las mutaciones más frecuentes puede presentarse en ausencia de consanguinidad. Sin embargo, la homozigosis para las mutaciones raras es generalmente debida a consanguinidad, a veces ancestral y no conocida. (42)

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá del grado de afectación enzimática y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El objetivo terapéutico es reemplazar la secreción fisiológica de los glucocorticoides y mineralcorticoides para evitar la pérdida salina, controlar los signos de hiperandrogenismo y mejorar las consecuencias que esta enfermedad puede originar en la vida adulta. En las niñas afectas se debe realizar corrección quirúrgica de los genitales externos (43).

Tratamiento con glucocorticoides: La hidrocortisona es el fármaco de elección en los niños, debido a que su potencia biológica es superponible a la del cortisol endógeno y a que su vida media es corta. Otros glucocorticoides como prednisolona y dexametasona tienen mayor repercusión sobre el crecimiento y otros sistemas y no se deben usar en la infancia. Es preferible la utilización de hidrocortisona en comprimidos triturados y no en suspensión, ya que la distribución del fármaco en el líquido es más irregular e inestable

que en comprimidos (20). Se debe dividir en, al menos, 3 dosis diarias.

Las dosis diarias de hidrocortisona es difícil establecer. En el primer año de edad la dosis no debería ser superior a 20 mg/m²/día. En el diagnóstico inicial (recién nacido) las dosis necesarias son superiores, pero se deben disminuir los más rápidamente posible. La utilización de dosis bajas de hidrocortisona en el periodo neonatal suele requerir aumentar la dosis de mineralcorticoides para evitar la pérdida salina, con los potenciales efectos secundarios que conlleva (hipertension arterial, retención hídrica) En la adolescencia no deberían superar los 15-17 mg/m²/día (Tabla 8) (3,19).

TRATAMIENTO	DOSIS TOTAL	DISTRIBUCIÓN
GLUCOCORTICOIDES (hidrocortisona comprimidos)	10- 20 mg/m ² /día	3 veces al día
MINERALCORTICOIDES (fludrocortisona comprimidos)	0,05-0,2 mg/día	1-2 veces al día
Suplementos de cloruro sódico (primeros meses de edad)	2-4 mEq/kg/día	En varias tomas al día

Tabla 8. Tratamiento de 21OHD.

Es preciso individualizar la dosis necesaria para cada paciente, ya que está influenciada por múltiples factores. El objetivo es tratar con la mínima dosis eficaz que permita un paciente asintomático y un equilibrio entre el crecimiento y desarrollo puberal normal, con una supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales. La infradosificación da lugar a crisis de pérdida salina, y aumento de la síntesis de hormonas sexuales de origen adrenal, virilización con cierre prematuro de epífisis y talla baja en el adulto, además puede asociarse una pubertad precoz dependiente de gonadotropinas. El tratamiento excesivo con glucocorticoides da lugar a un síndrome de Cushing, con enlentecimiento del crecimiento, adiposidad central y supresión de la síntesis de hormonas sexuales de origen central.

El tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizado. La variable clínica más importante es mantener una adecuada velocidad de crecimiento con una normalidad en el peso. Aceleraciones o deceleraciones en el crecimiento, el retraso o adelanto en la edad ósea, la aparición de signos de virilización, obesidad o hipertensión arterial son indicativos de infra o sobretratamiento. Entre los parámetros bioquímicos, androstenediona y testosterona son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoideo en pacientes pre-

puberales. Los cambios de tratamiento deberán realizarse en el contexto clínico de cada paciente y no sólo basándose en los parámetros analíticos.

Tratamiento con mineralocorticoides: El mineralcorticoide a emplear es 9α-fluorhidrocortisona oral. Los lactantes necesitan dosis mayores en los primeros meses de vida, generalmente 0,1-0,2 mg/día, mientras que los lactantes mayores y los niños se mantienen habitualmente con 0,05-0,1 mg/día. En los primeros meses de vida se administran suplementos de cloruro sódico oral (2-4 mEq/kg/día) hasta que inicien la alimentación complementaria.

El control de la idoneidad del tratamiento mineralcorticoide lo da la ausencia de síntomas, tensión arterial y frecuencia cardiaca normal, normalidad electrolítica y de nivel de actividad de renina plasmática. El mantenimiento del balance de sodio reduce la vasopresina y ACTH, contribuyendo a disminuir la dosis de glucocorticoides⁽⁴⁴⁾.

Tratamiento en las situaciones de estrés: los pacientes con las formas graves de 21-OHD no pueden producir suficiente cortisol en respuesta a una situación de estrés físico, por lo que deberemos aumentar la dosis de glucocorticoides entre 2 y 10 veces la dosis de mantenimiento en función del grado de estrés. De no hacerlo se puede desencadenar una crisis de insu-

ficiencia suprarrenal (Tabla 9).

Tratamiento quirúrgico: A diferencia de otras enfermedades que causan alteraciones en la diferenciación sexual, existe un amplio consenso en realizar tratamiento quirúrgico de reconstrucción hacia el sexo femenino en niñas virilizadas con 21OHD. Estas niñas tienen cariotipo femenino 46 XX, ovarios, trompas y útero normales. Con el adecuado tratamiento pueden tener un desarrollo puberal normal y ser fértiles

La niña afecta siempre deberá ser valorada por un cirujano pediátrico especialista en el periodo neonatal y diseñar la secuencia de intervenciones. La cirugía se debe realizar en centros con acreditada experiencia donde se realicen este tipo de cirugías con asiduidad. Recomendamos que se realice precozmente, entre los 8 y los 12 meses de edad. Los resultados de la cirugía deberán ser reevaluados en la adolescencia y edad adulta para poder tratar las posibles complicaciones postoperatorias, como fistulas uretro-vaginales y estenosis vaginales, y asegurar que la morfología genital es normal^(45, 46).

El número de exploraciones genitales debe ser el menor posible, realizadas por el cirujano y dirigidas a mejorar el plan de tratamiento. Es recomendable que se realicen con la niña sedada para evitar la estigmatización que le pueden suponer.

TRATAMIENTO DE SOSTÉN	Suero salino fisiológico 10-20 cc/kg si hipovolemia o shock Reponer el grado de deshidratación Corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipoglucemias)
TRATAMIENTO ETIOLÓGICO	ESTRÉS LEVE: duplicar la dosis de hidrocortisona oral 3-4 días
ESTRÉS INTENSO: hidrocortisona vía parenteral	
<ul style="list-style-type: none"> Dosis inicial según edad cronológica: <ul style="list-style-type: none"> - hasta 6 meses: 10-20 mg - < 2 años: 25 mg - 2-12 años: 50 mg - >12 años: 100 mg Dosis sucesivas: 100 mg/m²/día (o 3 - 4 veces la dosis de mantenimiento) cada 6 horas Descenso a dosis habituales en cuanto la situación clínica lo permita 	

Tabla 9. Tratamiento ante situaciones de estrés.

PROBLEMAS NO RESUELTOS

En la actualidad el cribado de 21OHD se realiza mediante la determinación de un único metabolito (17OHP) por DELFIA®. Este análisis está sometido a interreferencias con otros esteroides suprarrenales elevados en el periodo neonatal y más aún en el prematuro. El cribado de 21OHD se cuestiona en prematuros, donde el número de falsos positivos puede ser muy elevado. Es fundamental que cada laboratorio de detección precoz cuente con sus propios valores de

normalidad de 17OHP ajustados a edad gestacional, peso y sexo⁽⁴⁷⁾. Para aumentar la efectividad del cribado se ha propuesto el estudio genético molecular en la primera muestra de sangre impregnada en papel⁽⁴⁸⁾ y determinación de 17OHP mediante espectofotometría de masas (Tandem masa)⁽⁴⁹⁾.

El tratamiento con hidrocortisona que actualmente realizamos es impreciso no existen preparados farmacéuticos con dosis adecuadas para niños, por lo que recurrimos a fórmulas magistrales con bioequivalencias

discutibles. Así mismo este tratamiento no reproduce la secreción circadiana de cortisol, por lo que es fácil que se estén produciendo episodios continuos de infarto y sobredosisificación. Otras formas de administración de hidrocortisona, como preparados depot o bombas de infusión quizás puedan facilitar en un futuro la sustitución más fisiológica de cortisol⁽⁵⁰⁾.

Referencias Bibliográficas

1. Marin Soria. JL, Aldamiz. Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro: documento de consenso. Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, riberdis.ceddd.net/handle/11181/2991.
2. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulín Iñiguez E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4 (Suppl): 59-71.
3. Morreale de Escobar GM, Ares Segura S, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno fetal. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica (4^a ed.). Eds.: M. Pombo y cols. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, 2009. Cap.7:97-113.
- 4-Van Vliet G, Deladöey J. Diagnosis, treatment and outcome of Congenital Hypothyroidism. Endocr Dev Basel (Karger) 2014; 26: 50-59.
5. American Academy of Pediatrics, Rose SR and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Thyroid Association, Brown RS and the Public Health Committee. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006;117: 2290-2303.
6. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol 2015; 24 (3): 107-133.
7. Leger J, Olivieri A, Donaldson M. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines of screening, diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism. Horm Res Pediatr 2014; 81: 80-103.
8. Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I et al. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: Actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. J Endocrinol Invest 2013; 36: 195-203.
9. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: Endocrinología (2^a Ed.). Páginas 185-199. Jara Albarrán. Panamericana, Madrid, 2010.
10. Mayayo E (coordinador) y Grupo de Trabajo del Tiroides.SEEP. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. An Esp Pediatr 1995; 43: 53-58.
11. Mayayo Dehesa E, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún JI, Ferrández Longás A. Hipotiroidismo Congénito. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica (4^a ed.). Eds.: M. Pombo y cols. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, 2009. Capítulo 31. Págs. 367-385.
12. Sanz Fernández M, Rodríguez Sánchez A, González Ruiz de León E. Patología tiroidea en el niño y el adolescente. Pediatr Integral 2015; XIX (7): 467-476.
- 13 Rahmanik K, Yarahmadi S, Etemad K et al. Congenital Hypothyroidism: Optimal initial dosage and time of initiation of treatment: a systematic review. Int J Endocrinol Metab 2016; 14 (3): e36080.
14. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 21:CD006972.
15. Cassio A, Monti S, Rizzello A et al. Comparison between liquid and tablet formulation of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. J Pediatr 2013; 162: 1264-9.
16. Carswell JM1, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(2):610-7. doi: 10.1210/jc.2012-3125. Epub 2012 Dec 21.
17. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:2959-2967.
18. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F et al. Congenital hypothyroidism with ectopic gland: Analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after reevaluation. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3174-9.
19. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to yodotyrosine diiodinase (DEHAL1) gene mutation. Mol Cell Endocrinol 2010; 322:91-98.
20. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 421-428.
21. Grüters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programs. Best Practice & Research Clin Endocrinol Metab. 2002; 16:369-382.

22. Kempers MJE. Van der Sluijs-Veer L, Nijhui-Van der Sandon RWG. Neonatal screening of congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrine Metab* 2007; 92(3): 919-24.
23. Leger J, Ecosse E, Roussey M et als- Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patient with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1771-1782.
24. Pardo Campos M, Musso M, Keselman A. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism *Argent Pediatr* 2017; 115 (1): 12- 17.
25. Alvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Iñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of over treatment during the first six months in children with Congenital Hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr* 2010; 74:114-120.
26. Kemper A, Ouyang L, Grosse SD. Discontinuation of thyroid hormone treatment among children in the United States with congenital hypothyroidism: findings from health insurance claims data. *BMC Pediatrics* 2010; 10: 9.
27. Adachi M, Soneda A, Asakura Y et als. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 829-838.
28. Jacob H, Peters C. Screening diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus Guidelines. *Arc Dis Child Educ Prct*. Ed 2015: 100:260-63.
29. 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.
30. Kim MS R-LA, Bali B, Lane CJ, Park AH, Hall S. Decreased adrenomedullary function in infants with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1597-601.
31. Flück C E, Meyer-Böni, M, Pandey AV, Kempná P, Miller WL, Schoenle EJ, et al. Why boy will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 201-18.
32. Rodriguez A, Ezquieta B, Labarta JI et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. <http://dx.doi.org/10.1016/anpedi2016.12.002>.
33. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bacheg T, Baker LA et als: Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: Evidence from CARES foundation initiative. *International Journal of Pediatrics Endocrinology* 2010; Article ID 275213: 1-17; doi: 10.1155/2010/275213.
34. Ishii T, Anzo M, Adachi M et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24 (3): 77-105.
35. Gidlöf S, Wedell A, Guthenber M et al. National neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: A 26 years longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr* 2014; 168 (6): 568-574.
36. Rodríguez A, Sanz Fernández M, Echeverría M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integral* 2015; XIX (7): 488-497.
37. Huidobro Fernández B, Echeverría Fernandez B, Dulín Iñiguez E, Roldán Martín B, Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: Transitory elevation of 17-hydroxyprogesterona. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2011; 24 (3-4): 155-162.
- 38- Tuhan HU, Catli G, Anik A, Onay H, Dundar B, Bober E, Abaci A. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Cross-reactivity of adrenal steroids with aldosterone may prevent the accurate diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28(5-6):701-4.
39. New MI, Abrahan M, González B, Dumanic M, Razzaghy M, Chitayat D, Sun L, Zidi M, Wilson RC, Yuen T. Genotype-phenotype correlation in 1.507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *PNAD* 2013; 110(7): 2611-2616.
40. Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, Luzuriaga C, Hermoso F, Quinteiro S, Martinez S. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2006; 26 (12): 1172-8.
41. Ezquieta B, Oyarzabal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL, Quinteiro S, Rodríguez A, Labarta JI, Gutiérrez Macías A, Gallego M, Bellón JM. Monogenic and polygenic models detected in steroid 21-hydroxylase deficiency-related paediatric hyperandrogenism. *Horm Res*. 2009; 71 (1):28-37. doi: 10.1159/000173739. Epub 2008 Nov 27.

42. Ezquieta B, Santomé L, Barrio R; Barrionuevo JL, López Siguero JP, Oliver A, Ramírez J, Rodríguez I, Muñoz Pacheco R. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify "apparently mild" CYP21A2 alleles which associate neonatal salt-wasting disease. *Prenat Diagn* 2010; 30 (8): 758-62, doi: 10.1002/pd.2537.
43. Speiser PW. Medical treatment of classic and non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 707:41-5).
44. Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 56: 656-659.
45. 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* 2016. 16, pii: S0960-0760 (16) 30068-1, doi: 10-1016/j.ssbmb.2016.03.021.
46. Rodríguez Sánchez A, Moreno M, Rodríguez Arnao MD, Ezquieta B, Molina E, Vázquez J: Resultados de la reconstrucción genital de la niña afecta de hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de la 21-hidroxilasa. *An Pediatr* 2003; 58 Suppl 2: 156-158.
47. Coulm B, Tardy V, Ecosse E et al. Efficiency of neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996-2003. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166 (2): 113-20.
48. Tanni BA. The value of time in assessing the effectiveness of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *JAMA Pediatrics* 2014; 168 (6): 515-516.
49. Seo JA, Park HD, Kim JW et al. Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burdens in a tertiary care hospital: A retrospective and prospective evaluation. *J Perinat Med*. 2014; 42 (1): 121-127.
50. Porter J, Blair J, Ross RC. Is physiological glucocorticoid replacement important in children? *Arch Dis Child* 2017;102:199-205.