

Talla final en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita

Final height in pediatric population with nonclassic congenital hyperplasia

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 General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

Introducción: El compromiso de la talla adulta en la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSCNC) no está bien definido. Objetivo: determinar la talla final corregida de estos pacientes y analizar la posible influencia del tratamiento corticoideo así como parámetros clínicos, hormonales y moleculares. **Materiales y métodos:** Se analizan 38 pacientes diagnosticados en 5 hospitales entre 1994-2016, sus niveles de 17 hidroxiprogesterona basales y tras ACTH (250 mcg) determinados por ELISA y el estudio molecular del gen CYP21A2 mediante PCR-ASO y MLPA. **Resultados:** 38 pacientes (76,3 % mujeres), 19 llegaron a talla adulta. La edad media al diagnóstico fue 8,5 años. El síntoma más frecuente fue la pubarquia precoz. El 17,5% desarrollaron pubertad precoz de origen central. El genotipo más prevalente fue la homocigosis p.Val282Leu. El 23,5% presentaban una heterocigosis compuesta con un alelo severo, estando esto aso-

ciado a mayor aceleración de edad ósea (+1,79 años leve/leve vs +3,35 años leve/grave; $p=0,01$). El 71% de los pacientes recibió tratamiento corticoideo. La talla final corregida (DE talla final – DE talla media parental) fue $-0,19 \text{ DE} \pm 0,47$ con peor pronóstico de forma significativa en varones y pacientes ya puberales al diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas según el genotipo ni según la administración o no de tratamiento corticoideo, objetivándose una correlación positiva entre la talla y la dosis. **Conclusiones:** la talla final corregida en pacientes con HSCNC es similar al genético con un probable factor beneficioso de los corticoides. La aceleración de la edad ósea y/o la heterocigosis compuesta que incluya un alelo severo deberían ser factores a tener en cuenta para iniciar dicho tratamiento.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, forma no clásica, talla adulta, talla final corregida, genotipo
Key Words: Adrenal congenital hyperplasia, non-classic form, adult height, corrected final height, genotype

Correspondencia:

Verónica Sánchez Escudero,
Endocrinología Pediátrica,
Hospital Universitario Severo Ochoa,
Avda. Orellana, 28911, Leganés, Madrid, Tel: 914818460
E-mail: vero_sescudero@hotmail.com
E-mail: vsescudero@salud.madrid.org

Abstract

Introduction: The adult height outcome in non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH) is not

clearly defined. **Objective:** to determinate the corrected final height in these patients and to analyse the possible influence of glucocorticoid treatment as well as clinical, hormonal and molecular factors. **Materials and methods:** 38 patients diagnosed in 5 hospitals between 1994-2016 were analysed. Basal and ACTH-stimulated (250 mcg) 17 hydroxyprogesterone levels were measured by ELISA and the molecular analysis of CYP21A2 gene was performed by PCR-ASO and MLPA. **Results:** Of 38 patients (76.3% female), 19 reached adult height. The mean age at diagnosis was 8.5 years. The most commonly symptom was premature pubarche. 17.5% developed central precocious puberty. The most prevalent genotype was homozygous p.Val282Leu. 23.5% carried a compound heterozygosis with a severe allele, which is related to a more advanced bone age (+1.79 years mild/mild vs +3.35 years mild/severe; $p=0.01$). Glucocorticoid treatment was initiated in 71% of patients. Corrected final height (SDS final height - SDS midparental height) was $-0.19 \text{ DS} \pm 0.47$ with a worse significant prognosis for males and puberal patients at diagnosis. There was no significant difference regarding the genotype and administration of glucocorticoid treatment. A positive correlation between height and doses was shown. **Conclusions:** corrected final height in NCAH patients is similar to their genetic potential with a probable beneficial effect of glucocorticoid therapy. The bone age advancement and/or the compound heterozygosis with a severe allele included should be taken into account in order to initiate such treatment.

Key Words: *Adrenal congenital hyperplasia, non-classic form, adult height, corrected final height, genotype*

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una entidad autosómica recesiva causada por un defecto en alguno de los pasos enzimáticos de la síntesis de cortisol a nivel de las glándulas suprarrenales, debiéndose en un 90-95% de los casos al déficit de 21 hidroxilasa (CYP21A2) ⁽¹⁾. Éste provoca un aumento de las concentraciones de andrógenos, causante de la sintomatología, así como una disminución de cortisol en las formas más severas. Los distintos grados de actividad enzimática permiten que exista un espectro clínico variado dentro de la enfermedad, con formas clásicas (pierde sal y virilizante simple), de mayor gravedad, y formas no clásicas o tardías ⁽²⁾. El desarrollo de los estudios genéticos ha permitido caracterizar mejor las alteraciones y avanzar en el diagnóstico y en el conocimiento de las asociaciones genotipo-fenotipo.

La frecuencia de las formas clásicas de la enfermedad se estima en 1/10000-20000 recién nacidos vi-

vos mientras que la forma no clásica es mucho más frecuente con una prevalencia de 1/1000 ⁽³⁾, aunque un trabajo reciente que incluye población caucásica lo estima en 1/200 ⁽⁴⁾.

Entre las características clínicas que presentan estos pacientes está bien establecida la afectación de la talla en las formas clásicas de la enfermedad, con tallas adultas por debajo de la población general y de la talla genética, quedando clara la necesidad de terapia con corticoides en dichos casos ⁽⁵⁾. Sin embargo, en las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSCNC) los estudios son más limitados y no está tan bien establecida dicha relación por lo que el tratamiento queda reservado sólo para casos determinados.

El objetivo principal de nuestro estudio consiste en determinar la talla final de pacientes con HSCNC valorados en las consultas de endocrinología pediátrica de 5 hospitales de la Comunidad de Madrid y compararla con la población general y con su talla genética. También se analizan los posibles factores clínicos y/o analíticos implicados en ésta recogiendo la caracterización clínica, bioquímica y molecular de dichos pacientes.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal retrospectivo con 38 pacientes en seguimiento en la consulta de Endocrinología pediátrica diagnosticados de HSCNC entre 1994 y 2016. Se incluyeron 38 niños: 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 hidroxiprogesterona (17 OH progesterona) por encima de 15 ng/ml, sin diagnóstico molecular confirmado por ser previos a la generalización de dicho estudio. Fueron excluidos los pacientes portadores sintomáticos en los cuales, a pesar de hallazgos clínicos, sólo se encontró mutación en uno de los alelos en el estudio molecular.

Se recogieron datos antropométricos, todos 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: $\text{DE talla final} - \text{DE talla media parental}$. 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 en el laboratorio correspondiente de

Tabla 1. Características antropométricas al diagnóstico.

	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Edad (años)	8,5	3,0	1,7	16,5
TMP^a (cm)	164,3	6,9	147,0	181,0
TMP (DE)	-0,43	0,89	-2,86	+1,1
Talla (DE)	+0,80	1,35	-1,58	+4,08
IMC^b (DE)	+1,03	1,58	-2,05	+5,05
VC^c (DE)	+0,71	1,38	-3,00	+2,36

a: talla media parental; b: índice de masa corporal; c: velocidad de crecimiento.

cada centro. 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 (en los 10 restantes se solicitó directamente el estudio genético). En la mayoría de los pacientes se analizaron los valores de cortisol tras dicho estímulo.

El estudio molecular del gen CYP21A2 (NM_00500.5) fue realizado en todos los casos en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular del Hospital Universitario Gregorio Marañón ⁽⁶⁻⁹⁾ previa extracción de una muestra sanguínea en el hospital de origen. La segregación de alelos se estableció mediante análisis de los DNAs parentales. Se llevó a cabo mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa e hibridación específica de alelo (PCR-ASO) y, en aquellos casos en los que se precisó, estudio complementario de dosis génica (duplicaciones, deleciones y conversiones) mediante técnica de Southern (pC21/3c, BglII y Taq I) o análisis MLPA (amplificación mediante múltiples sondas dependiente de ligasa) en la actualidad. El estudio de las mutaciones puntuales incluyó el análisis de c.92C>T (p.Pro31Leu), c.293-13A>G, c.292+5G>A, c.332-339del, c.518T>A (p.Ile173Asn), c.[701T>A;713T>A;719T>A] (p.Ile237Asn;p.Val238Glu;p.Met240Lys), c.844G>T (p.Val282Leu), c.923dupT, c.955C>T (p.Gln319X), c.1069C>T (p.Arg357Trp), c.1280G>A (p.Arg427His) y c.1360C>T (p.Pro454Ser).

El cribado neonatal de la HSC se realizó a todos los recién nacidos en el Hospital Universitario Gregorio Marañón mediante obtención de muestra de sangre en papel de filtro a las 48 horas de vida recogida en el hospital de nacimiento, siendo éste el procedimiento habitual para toda la Comunidad de Madrid.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el sistema SPSS21.0. Los parámetros estudiados se describen como media y desviación estándar. En el análisis comparativo se realizaron test no paramétricos

para variables ordinales y para aquellas que no cumplían una distribución normal. Se consideró significativo valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

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

El 76,3% fueron mujeres. En cuanto a la etnia 36 eran de etnia caucásica, 1 etíope y uno marroquí. La antropometría al nacimiento fue normal en todos ellos (excepto un caso de pequeño para la edad gestacional) con una media de peso al nacimiento de 3210 gr (\pm 560) y una longitud de 50 cm (\pm 3). El cribado neonatal resultó normal en todos ellos. Destacan 5 parejas de hermanos.

La edad media al diagnóstico fue de 8,5 años (rango 1,7-16,5), con un 61,5% de pacientes con estadio puberal Tanner I. Un 25,6% presentaba obesidad. Los datos antropométricos quedan reflejados en la tabla 1.

El motivo de consulta más frecuente fue la pubarquia precoz (50%), seguido de telarquia/pubertad precoz (5 pacientes) y antecedente de hermano con HSCNC (4 pacientes), otros motivos fueron la obesidad ⁽²⁾, clitoromegalia ⁽²⁾, axilarquia precoz ⁽¹⁾, acné ⁽¹⁾, hirsutismo ⁽¹⁾ e hipertrichosis ⁽¹⁾.

Entre los síntomas presentados al diagnóstico o en la evolución de la enfermedad están la pubarquia precoz (85,7%), la axilarquia precoz (28,5%), la clitoromegalia (13,7%), el acné (33,3%), el hirsutismo (28,5%) o la 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 de 14,58 ng/ml (\pm 8,53; rango 2,4-38,7) y tras estimulación con 250 mcg de ACTH fue de 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. La respuesta del cortisol tras ACTH fue insuficiente en uno de los niños.

El estudio molecular se llevó a cabo en 34 pacientes. El análisis de los genotipos detectados queda

Tabla 2. Estudio molecular del gen CYP21A2. Alteraciones detectadas en los alelos paterno y materno.

Genotipo	Frecuencia
p.Val282Leu + p.Val282Leu	19 (54,2%)
p.Val282Leu + p.Pro454Ser	5 (14,7%)
p.Val282Leu + p.Pro31Leu	2 (5,8%)
p.Val282Leu + p.Val282Leu; c.293-13A>C>G (655G)	5 (14,7%)
p.Val282Leu + p.Val282Leu; c.292+5G>A	2 (5,8%)
p.Val282Leu + p.Val282Leu (alelo con duplicación génica que incluye conversión de exones 4 a7 p.[Ile173Asn; Ile173Asn; Val238Glu; Met240Lys; Val282Leu; Leu308PhefsX6])	1 (2,9%)

Tabla 3. Comparación de la talla final corregida (DE) en relación a distintas variables.

		Nº pacientes	TFC ^a (DE)	Desv. típica	significación
Sexo	Varón	2	-1,00	0,35	P=0,007
	Mujer	17	-0,09	0,3	
IMC al diagnóstico	No obesidad	15	-0,50	0,38	P= 0,186
	Obesidad	4	-0,11	0,49	
Pubertad al inicio de tratamiento	Prepuberal	8	-0,12	0,29	P=0,006
	Puberal	11	-0,27	0,60	
Pubertad precoz	Sí	6	-0,33	0,58	P=0,178
	No	13	0,00	0,35	
Tratamiento corticoideo	Sí	16	-0,24	0,44	P= 0,356
	No	3	-0,00	0,59	
Genotipo	Leve/leve	10	-0,11	0,46	P= 0,215
	Leve/severo	7	-0,42	0,50	

a: talla final corregida.

reflejado en la tabla 2, donde p.Val282Leu (c.844G>T) en homocigosis resultó ser el más frecuente. Un 23,5% presentó en uno de los alelos una alteración de las consideradas como severas (c.293-13A>C>G (655G); c.292+5G>A; alelo con duplicación génica que incluye conversión de exones 4 a7 p.[Ile173Asn; Ile173Asn; Val238Glu; Met240Lys; Val282Leu; Leu308PhefsX6]).

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. Si tenemos en cuenta el genotipo, la indicación de dicha terapia fue inferior para el grupo de alelos leve/leve versus el grupo leve/severa (64 y 75% respectivamente), sin significación estadística.

La media de talla final de los 19 pacientes con HSC-NC 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 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 expresado en desviaciones estándar fue de 0,77 DE \pm 1,1, con un único caso de obesidad (5,2%).

Se analizó la posible influencia de distintas variables en la talla final corregida 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. Los resultados quedan reflejados en la tabla 3. 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 (p=0,007); según el momento de inicio del tratamiento: prepuberales -0,12 DE \pm 0,29 versus puberales/postpuberales -0,27 DE \pm 0,27 (p=0,006). 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 aquellos con genotipo leve/severo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,21).

Se analizaron así mismo posibles diferencias entre los pacientes portadores de mutación con ambos alelos leves frente al genotipo de mutación leve y

Tabla 4. 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
Adelanto 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
17OHP 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 desviaciones estándar); b: talla final corregida (en desviaciones estándar); c: valores de 17 hidroxiprogesterona basal; d: valores de 17 hidroxiprogesterona tras ACTH.

severa (Tabla 4), destacando el adelanto de edad ósea del segundo grupo respecto al primero de forma significativa. Por otro lado, en 6 de los 7 casos de pubertad precoz el genotipo fue leve/leve y el restante no poseía estudio genético.

La indicación de tratamiento corticoideo fue fundamentalmente el adelanto de edad ósea, observando una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$) 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 talla final corregida y la dosis de corticoide recibida al inicio del tratamiento ($r=0,72$; $p=0,002$), siendo el rango desde 6 mg/m²/día a 15 mg/m²/día. (Figura 1)

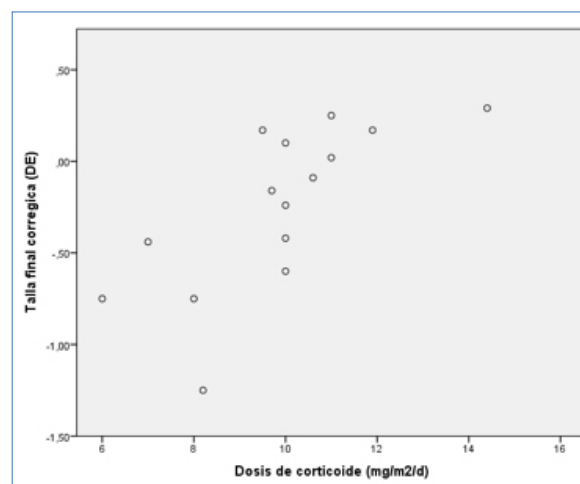
Discusión

Los pacientes con la forma no clásica de HSC evaluados en nuestro estudio mostraron una talla final de -0,87 DE, inferior a la población general. Sin embargo, la talla final corregida por su talla genética fue de -0,19 DE, lo que supondría que estos pacientes alcanzaron su potencial genético.

Hasta ahora, la afectación de la talla final está clara y bien definida para las formas clásicas de la enfermedad, en las que de media pierden unos 7,5 cm. Un metanálisis de 35 estudios de pacientes con dicha forma muestra una talla final de -1,38 DE y de -1,03 al corregirla por su talla genética ⁽¹⁰⁾.

No ocurre lo mismo en las formas tardías. Los estudios a talla final son limitados y la gran variabilidad clínica de estos pacientes así como la indicación o no de tratamiento hacen difícil su agrupación. Algunos, como New et al., refieren una talla final inferior a

Figura 1. Correlación entre talla final corregida y dosis de corticoide.



$r=0,72$; $p=0,002$.

la de la población, aunque no al compararlo con su talla genética (-0,99 DE y -0,43 DE respectivamente) ⁽¹¹⁾. Otros no encuentran diferencias entre la talla de pacientes afectados y sus hermanos no afectados ⁽¹²⁾. Éstos son estudios ya antiguos basados en hallazgos clínicos y analíticos y que no incluyen confirmación genotípica. Existen otros más recientes como el de Eyal et al. ⁽¹³⁾, que encuentran diferencias estadísticamente significativas en la talla corregida respecto a la de la población general en pacientes con HSC-NC diagnosticados y tratados en edad pediátrica, siendo ésta de -0,4 DS \pm -0,7, pero no en aquellos con diagnóstico en edad adulta, que presentaban una talla final de -0,05 DS \pm -0,8. Este hallazgo podría estar en relación con una mayor gravedad cuanto más precoz es el diagnóstico (presumiblemente por una menor actividad enzimática). Resultados similares se muestran en un estudio de 61 pacientes de EEUU, Canadá y países latinoamericanos

en el que el 7% de éstos presenta una talla final inferior a -2 DE, siendo la media de talla corregida de -0,3 DE ⁽¹⁴⁾. Por tanto, nuestros resultados están en concordancia con los estudios previos.

Como se ha comentado anteriormente existe una gran variabilidad fenotípica en la HSCNC, por lo que resulta difícil determinar los factores que influyen en mayor o menor medida la talla adulta. En nuestro estudio, uno de ellos es el estadio puberal en el momento de iniciar el tratamiento. Al igual que en nuestro caso, Weintrob et al. objetivaron peor pronóstico en aquellos niños en los que se iniciaba el tratamiento una vez iniciada o finalizada la pubertad: la talla final corregida en prepuberales fue de -0,63 DE frente a -0,89 DE en los puberales, siendo esta diferencia significativa ⁽¹⁵⁾. Se ha correlacionado también negativamente con la edad por lo que resulta fundamental la vigilancia de síntomas o signos de hiperandrogenismo en edades prepuberales con el objetivo de un diagnóstico y tratamiento temprano. Otro posible factor influyente es el sexo, mostrando en nuestros resultados un peor pronóstico para los varones, también observado previamente para el resto de formas de hiperplasia suprarrenal congénita ⁽¹⁴⁾. Las formas tardías de la HSC pasan más desapercibidas en varones por lo que la aparición de síntomas en la infancia podría suponer mayor gravedad de esta enfermedad y por tanto, mayor afectación de talla adulta.

En cuanto al genotipo en la HSCNC, no está bien estudiada la repercusión clínica que supone presentar mutaciones leves en ambos alelos (homo u heterocigosis) frente a una heterocigosis compuesta que incluya una alteración leve y otra severa, en especial en la infancia. Estudios previos en mujeres adultas muestran diferencias de talla final no significativas entre ambos grupos con medias en torno a 160-162 cm, pero en todos los casos el diagnóstico fue realizado en edad ya adulta y por tanto, no puede ser extrapolable, en principio, a población pediátrica ^(16,17). Nuestros resultados muestran una mejor talla final corregida para el primer grupo frente al segundo (-0,11 DE versus -0,42 DE respectivamente), aunque esta diferencia no resulta significativa. El único estudio previo con dicho análisis en niños muestra resultados muy similares, con diferencias en cuanto a talla final pero sin ser significativas al corregirlo por su talla genética, con -0,2 DE para el grupo de leve/leve y -0,5 DE para leve/severa ⁽¹³⁾. Sería preciso más trabajos con mayor tamaño muestral que analicen además la posible influencia de la terapia corticoidea en este aspecto.

Tanto en nuestro estudio como en otros similares se objetiva una aceleración de la edad ósea en más de 3 años respecto a la cronológica en el grupo con mutación leve/severa, y que resulta significativamente mayor respecto al grupo de leve/leve ^(18,19).

Este hecho apoyaría la afectación más importante de la talla adulta en pacientes con alteración severa en uno de los alelos. El por qué las diferencias de talla final no alcanzan la significación puede depender de varios factores, aunque no puede olvidarse que el tratamiento con corticoides puede jugar un papel importante mejorando el pronóstico de talla. De hecho, el porcentaje de pacientes que reciben terapia es mayor en los que portan una mutación severa. Esto explicaría también que en nuestro estudio la edad media de inicio del tratamiento sea inferior a la del diagnóstico, siendo los casos más severos diagnosticados más precozmente. Por otro lado, se encuentra una buena correlación positiva entre la dosis de corticoides y la talla final corregida, siendo la dosis máxima en este caso de 15 mg/m²/día ya que es conocido que dosis excesivas pueden limitar el crecimiento ^(20,21). Por todo ello, la presencia en el genotipo de una heterocigosis compuesta con mutación severa en un paciente sintomático quizás debería de ser factor a tener en cuenta a la hora de indicar o no el tratamiento con corticoides.

Con excepción de la aceleración de la edad ósea no hemos encontrado diferencias significativas al analizar otras variables según el genotipo. Destaca que en los casos de pubertad precoz todos fueran leve/leve. Por otro lado, el inicio de la pubertad y la aparición de la menarquia son similares en ambos grupos, con resultados controvertidos en la literatura, con algunos trabajos similares a los nuestros y otros, en cambio, que muestran una edad de lamenarquia más precoz para el genotipo leve-severo ^(17,18,22).

En cuanto a los niveles de 17 OH progesterona, tanto basales como tras estímulo, no hemos encontrado relación con el genotipo de forma significativa, en contraposición a lo publicado previamente ^(23,24) aunque hay que tener en cuenta que en algunos casos con clínica más sugestiva o con diagnóstico familiar no se realizó test de estimulación. El valor mínimo de 17 OH progesterona basal registrado fue de 2,4 ng/ml; en pacientes con valores inferiores a 2 ng/ml es poco probable encontrar la afectación de ambos alelos por lo que en estos casos se debería considerar repetir dichos niveles antes de realizar el test de estimulación.

En población española, Ezquieta et al. determinan una frecuencia de 45,9% para la mutación p.Val282Leu en homocigosis, siendo la mutación más prevalente en la HSCNC ⁽²⁴⁾, al igual que en nuestro grupo de pacientes. Esto se refleja también en otros estudios con pacientes caucásicos e hispanos ^(18,25,26,27). Sin embargo, en la raza asiática la mutación más frecuente encontrada para la forma tardía es p.Pro31Leu ^(28,29). El porcentaje de heterocigosis leve/severa en nuestra serie representa el 23,5%, variando en la literatura del 21,1% al 39% ^(13,18,26,30,31).

Aunque en los últimos años el diagnóstico genético ha experimentado un gran avance, no se dispone aún de suficientes estudios para establecer una posible correlación genotipo-fenotipo en las formas no clásicas de la enfermedad y optimizar así el tratamiento, que queda reservado en la infancia para los casos de pacientes sintomáticos con probable afectación de la talla. Si la terapia corticoidea en edad pediátrica influye o no en otras complicaciones a largo plazo, como por ejemplo la infertilidad o la obesidad, es una cuestión que debería ser analizada en trabajos futuros. En nuestro caso, con las dosis comentadas anteriormente, la prevalencia de obesidad al llegar a talla adulta es inferior a lo reportado para niños y adolescentes en población española ^(32,33).

Como limitaciones de este estudio cabe mencionar el moderado tamaño muestral así como una posible variabilidad en el manejo de la enfermedad entre las diferentes unidades endocrinológicas de los hospitales, aunque en todos los casos se realizó el manejo y seguimiento según las guías clínicas correspondientes en cada momento.

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 sintomáticos y con aceleración de la maduración ósea. Dicha aceleración de la edad ósea así como la detección en el genotipo de heterocigosis compuesta que incluya una alteración leve y otra severa deberían ser factores a tener en cuenta a la hora de iniciar dicho tratamiento en estas formas de la enfermedad.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Referencias Bibliográficas

- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365:2125-2136.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-291.
- Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of non classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650-667.
- 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. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.46>. [Epub ahead of print].
- 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: 4133-4160.
- Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barrionuevo JL, López-Siguero JP, Oliver A et al. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify apparently mild CYP21A2 alleles which associate salt-wasting disease. *Prenat Diagn* 2010;30 (8): 758-763.
- 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.
- Santomé JL, Cirujano A, Ferreira 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.
- Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, et al. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2006; 26 (12): 1172-1178.
- Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad Mh, Lampropoulos 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: 4161-4172.
- 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.
- 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; 74:406-411.
- 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: 419-423.
14. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii 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):4429-4438.
 15. 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; 136:188-195.
 16. Bidet M, Bellané-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1570-1578.
 17. Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):207-2013.
 18. 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: 660-666.
 19. 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: 164-169.
 20. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3882-3888.
 21. 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.
 22. 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 Endocrinol Metab* 2013; 98 (2):346-354.
 23. 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; 91:892-898.
 24. Alonso M, Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Suppl 1): 61-63.
 25. 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): 2611-2616.
 26. 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: 959-963.
 27. Borches Coeli-Lachini F, Turatti W, Conde Lamparell P, Leico Kahohara L, Martinelli CE, Moreira AC, et al. A rational, non radioactive strategy for the molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Gene* 2013; 526:239-245.
 28. 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):481-492.
 29. Tajima T, Fujieda K, Nakae J, Mikami A, Cutler JB. Mutations of the CYP21A2 gene in non classical steroid 21-hydroxylase deficiency in Japan. *Endocr J*. 1998; 45:493-497.
 30. Alcántara-Aragón V, Martínez-Consuelo S, Tundidor-Rengel D, Webb SM, Carreras G, Espinos JJ, et al. Genetic analysis does not confirm non-classical congenital adrenal hyperplasia in more than a third of the women followed with this diagnosis. *Horm* 2014; 13 (4): 585-587.
 31. 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).
32. Sánchez-Cruz JJ, Jiménez-Moleo JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(5): 371-76.
33. Serra Majem L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J (eds.). *Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid 2001.* p. 81-108.