

Actualización en el tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

J.I. Labarta Aizpún¹, B. Puga González², M. Ferrer Lozano¹, A. De Arriba Muñoz¹, M. Vara Callau¹

¹Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

²Centro "Andrea Prader". Gobierno de Aragón. Zaragoza

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol y todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo. El déficit de 21 hidroxilasa es la forma más frecuente de HSC ya que supone el 95% de los casos. Presenta dos características fundamentales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17-OH progesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en 11-desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona) y del acúmulo de 17OHP, androstendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos. Se habla de un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en dos formas: a) clásicas (pérdida salina y virilizante simple) y, b) no clásicas (sintomática y oligosintomática). La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1/15.000 y de las formas no clásicas de 1/1.000, si bien existen variaciones geográficas importantes^(1,2).

La forma clásica implica la existencia de un hiperandrogenismo ya intraútero que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer (estadios de Prader) que puede oscilar

entre una hipertrofia de clítoris hasta un grado máximo que puede determinar la asignación de sexo incorrecta como varón. En la forma pérdida salina (PS), que es la expresión más severa de la enfermedad, existe un déficit de importante de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal. En la forma clásica virilizante simple la afectación enzimática no es tan severa como en la forma PS y hay un mínimo de actividad enzimática residual que determina que la síntesis de aldosterona y de cortisol no estén tan severamente alterados, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio y no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los niveles de renina están elevados, pero sí una virilización prenatal. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños, y aquellas niñas con una virilización leve, suelen diagnosticarse tarde en la infancia cuando se hacen manifestos los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz.

Objetivos y protocolo de actuación

El tratamiento prenatal tiene como objetivo reducir la virilización del feto 46,XX afecto de HSC forma severa y la estigmatización que ello supone y evitar la necesidad de una cirugía correctora de los genitales^(1,3). El protocolo de diagnóstico y tratamiento prenatal se plantea en el feto que presenta riesgo documentado de padecer una forma clásica (grave) de enfermedad; es decir cuando ambos progenitores son portadores de mutaciones severas y/o

Correspondencia:

J.I. Labarta Aizpún
Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet
Zaragoza

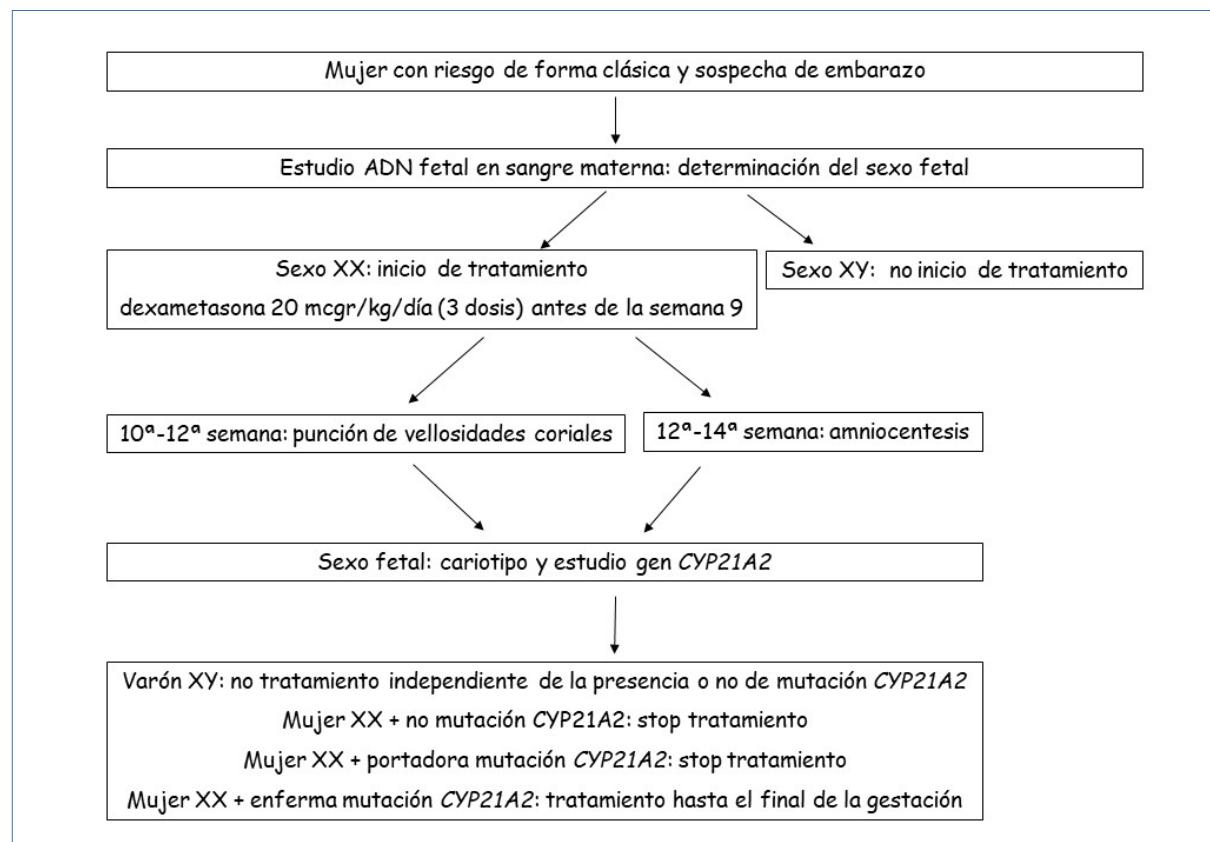
existe un antecedente de un miembro diagnosticado de forma clásica en la familia^(2,4). Es necesario realizar un estudio completo familiar antes de programar un embarazo y tener el caso índice caracterizado genéticamente. En la figura 1 se presenta el algoritmo del diagnóstico y tratamiento prenatal del déficit clásico de 21 hidroxilasa. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en las familias con riesgo de déficit de 11β-hidroxilasa ya que un feto hembra puede presentar una severa virilización.

En las gestaciones con riesgo de tener un feto afecto de HSC virilizante se ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante, previniendo la virilización genital del feto mujer afecta (riesgo de 1/8 en cada embarazo) y evitando la cirugía correctora⁽⁵⁻⁷⁾. El tratamiento se basa en la administración de dexametasona antes de la semana 7^a de gestación (< semana 9^a de amenorrea), a una dosis de 20 µg/kg/día, dividido preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 mg/día. Para garantizar la eficacia del tratamiento se debe administrar antes de que se inicie la diferenciación de los genitales externos. A diferencia de la hidrocortisona la dexametasona cruza la placenta ya que no es metabolizada de manera significativa por la 11β-hidro-

xiesteroides deshidrogenasa placentaria. El tratamiento debe ir acompañado siempre de un diagnóstico prenatal (sexo y genética molecular CYP21A2) que se realiza habitualmente a partir de ADN extraído de las vellosidades coriales (10-12 semana) o de amniocitos (12-15 semana). Si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto mujer no es afecta (es sana o portadora), se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad; únicamente se continúa el tratamiento hasta el final de la gestación cuando es una mujer y afecta (XX y genotipo confirmativo). El inconveniente de la punción de vellosidades coriales frente a la amniocentesis es un mayor riesgo de muerte fetal.

Debido a que la probabilidad de ser un feto femenino afecto es de 1 entre 8, siete de cada ocho gestaciones serán innecesariamente tratadas durante al menos varias semanas con dexametasona antes de que el sexo y el diagnóstico genético se conozcan. Esta aproximación probabilística del tratamiento hace que algunos autores planteen dudas de la relación riesgo/beneficio ya que no todos los fetos expuestos se benefician del tratamiento^(8,9). En actualidad se están haciendo avances en el diagnóstico prenatal no invasivo de manera que el diagnóstico prenatal no dependa de una amniocentesis o punción de las vellosidades coriales y se pueda realizar

Figura 1. Algoritmo del diagnóstico y tratamiento prenatal en el déficit de 21-OH forma clásica.



un tratamiento únicamente dirigido a las fetos-mujer afectas⁽¹⁰⁻¹²⁾. En la actualidad y con objeto de reducir la exposición innecesaria a fetos no afectos se realiza la detección del sexo en ADN fetal de sangre materna a partir de la semana 6^a; si el gen SRY es positivo indica sexo fetal masculino (no se inicia tratamiento) y si es negativo el feto es femenino (se inicia tratamiento y se debe repetirse la prueba en la semana 10^a momento en que la prueba alcanza una sensibilidad del 100%). El diagnóstico genético molecular (*CYP21A2*) en ADN fetal de sangre materna antes de la semana 9^a es posible por técnicas de secuenciación masiva de los haplotipos del probando, padres y feto, pero no está disponible en nuestro medio a nivel asistencial. El tratamiento está considerado como experimental y se aconseja un seguimiento estrecho por un equipo especializado, explicando los riesgos y beneficios y con el consentimiento informado de la madre. El diagnóstico genético preimplantacional puede ser una opción, pero no está disponible en todos los centros.

Resultados y seguridad

El estudio de la literatura demuestra la eficacia del tratamiento al reducir significativamente la virilización^(3,13,14). El primer caso tratado fue realizado en 1978 por Forest *et al.*⁽¹⁵⁾. Las series más amplias provienen del grupo de New *et al.* y muestran que el grado de virilización de Prader en las mujeres tratadas prenatalmente fue significativamente inferior a las no tratadas (0,96 vs 3,7, respectivamente). Un meta análisis reciente reporta una reducción significativa de la virilización prenatal⁽¹⁶⁾. Aproximadamente, el 80-85% de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o mínimamente virilizados. Sin embargo, se han descrito fallos en los resultados del tratamiento en pacientes afectas que han precisado reconstrucción quirúrgica y que han sido atribuidos a un inicio tardío, a interrupción del tratamiento en mitad de la gestación, a incumplimiento terapéutico o a dosis subóptimas, pero en algunos casos no se ha encontrado una explicación al fallo terapéutico. La probabilidad de presentar una ambigüedad genital severa está claramente reducida en las que han recibido tratamiento prenatal respecto a sus hermanas no tratadas y a las niñas afectas con el mismo genotipo. En algunos casos, se ha observado que es más fácil conseguir una frenación postnatal adecuada de los andrógenos suprarrenales si las pacientes han recibido tratamiento prenatal.

La secreción endógena de cortisol fetal en el primer trimestre de la gestación es mucho más baja que la del niño y adulto y se plantean dudas sobre la acción fisiopatológica del tratamiento con dexametasona a una dosis farmacológica de adulto que supone casi 60 veces las necesidades del feto^(1,9). La

producción fetal normal de cortisol es muy inferior a la de niños y adultos; en muestras obtenidas durante fetoscopia, se obtienen niveles de cortisol en la vena umbilical de 20 nmol/L (0,72 mg/dL) a las 16-20 semanas de gestación. El tratamiento con dosis farmacológicas de un corticoide potente y de larga acción como la dexametasona podría alterar la fisiología fetal. Los riesgos potenciales que han sido descritos son hipertrofia cardíaca septal, anomalías de cierre del paladar, hidrometrocolpos e hidrocefalia^(9,17,18). Además, se desconocen los efectos en el desarrollo fetal de la retirada brusca de la dexametasona. En un 2% o menos de las gestaciones tratadas se ha observado retraso de crecimiento intrauterino y muerte fetal inexplicada, pero esta frecuencia es similar a la que ocurre en la población general. Estudios de seguimiento postnatal indican un crecimiento normal, pre y postnatal, y no se han observado mayor prevalencia de malformaciones y/o de muertes fetales y/o abortos. Se discute si la dosis podría ser reducida y modificar los protocolos de manera que se limitara la exposición de la dexametasona al periodo de diferenciación genital y/o disminuir la dosis en la segunda mitad de la gestación. Existe grupos que proponen una modificación del protocolo para limitar el tiempo de exposición^(19,20).

El riesgo de trastornos importantes en el feto humano parece ser bajo, comparado con las complicaciones observadas en un modelo animal de exposición intraútero a dosis altas de glucocorticoides (paladar hendido, retraso de crecimiento intrauterino y/o muerte). Estudios en animales de experimentación expuestos a dosis altas de dexametasona intraútero han descrito un efecto teratogénico⁽⁹⁾. En crías de ratas gestantes tratadas con dexametasona, se observó un peso al nacer 14% inferior al de los controles y aparición de hipertensión a los 6 meses de vida, que es la edad que se corresponde con la etapa adulta del ser humano. Se ha descrito que la administración de dexametasona a ratas gestantes hacia la mitad-final de la gestación altera los niveles de los factores de transcripción necesarios para el desarrollo del cerebro fetal. Igualmente se han descrito efectos adversos a nivel cerebral en relación con la memoria, modificaciones del eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal, paladar hendido, degeneración placentaria y retraso de crecimiento intrauterino. Los estudios en animales no son extrapolables al ser humano por motivos de farmacodinamia y de diferente sensibilidad de los receptores periféricos.

En los últimos años mucho se ha escrito sobre el posible efecto de la dexametasona administrada prenatalmente y el desarrollo neurocognitivo y de la personalidad⁽²¹⁾. En general no se han encontrado diferencias en el desarrollo intelectual entre la población tratada y no tratada. Trautman *et al.*⁽²²⁾ encuentran que la población tratada presenta una mayor timidez y mayor grado de dificultades sociales

que la población control; un estudio posterior por el mismo grupo no encuentra diferencias en el área cognitiva, desarrollo psicomotor y relaciones sociales^(23,24). El estudio sueco de Hirvikoski *et al.*⁽²⁵⁾ no encuentra diferencias en la inteligencia ni en la memoria a corto y largo plazo, pero es el primero en indicar que los niños no afectos expuestos presentan resultados inferiores a los controles en los test de memoria de trabajo verbal, más ansiedad y peor autoevaluación en el rendimiento escolar. Es importante destacar las limitaciones y las dificultades que presentan este tipo de pruebas y la dificultad de su valoración. Este mismo grupo, mediante entrevistas a los padres, encuentra que los casos tratados son más sociables que los controles sin diferencias significativas en los índices de psicopatología, rendimiento escolar o de trastornos adaptativos y de conducta⁽²⁶⁾. Wallensteen *et al.*⁽²⁷⁾ indica que los sujetos no afectos expuestos no presentan diferencias en relación a problemas comportamiento, psicopatología, ansiedad social, adaptación social o de rendimiento escolar y que las niñas no afectas expuestas a dexametasona puntúan inferior en medidas inteligencia verbal y no verbal y en tareas de memoria verbal⁽²⁸⁾. Más recientemente Karlsson *et al.* al analizar en la edad adulta a estas niñas expuestas y no afectas no encuentran diferencias significativas en el área cognitiva y de la psicopatología y reportan una mejora en la puntuación de la memoria verbal cuando estos casos son seguidos longitudinalmente y concluyen que el tratamiento no se acompaña en un déficit neuropsicológico ni de mayor índices de ansiedad, depresión o de rasgos de autismo y finalmente sugieren que los déficits encontrados en las funciones de ejecución durante la infancia tienden a mejorar con el tiempo⁽²¹⁾. Un meta análisis no ha encontrado diferencias significativas en los resultados neuropsicológicos al comparar la población expuesta y no expuesta a dexametasona⁽¹⁶⁾.

La incidencia de complicaciones maternas ocurre en alrededor del 10% de los casos^(4,9,13). Al evaluar los datos es importante ver la correlación entre los efectos adversos y la duración del tratamiento; todos los grupos encuentran mayor incidencia de efectos adversos en las gestantes tratadas durante toda la gestación, como signos cushingoides, ganancia excesiva de peso, estrías, hipertensión o hiperglucemia, en relación a las tratadas menos tiempo, si bien los síntomas suelen desaparecer al retirar el tratamiento. Con la disminución gradual de la dosis de dexametasona al final de la gestación se puede disminuir la incidencia de efectos secundarios maternos, aunque todavía no se dispone de datos que avalen la eficacia de esta pauta. Aquellas gestantes que reciben tratamiento durante un período corto presentan en un 10-20% alguno de los siguientes síntomas: edema, alteraciones gastrointestinales, cambios de humor, acné e hirsutismo. En

general se puede decir que el tratamiento es bien tolerado y no se evidencian mayor incidencia de complicaciones mayores tipo diabetes gestacional y/o hipertensión asociadas al uso de la dexametasona y los efectos son transitorios. Recientemente se ha demostrado que la nanoencapsulación de la dexametasona permite aumentar la biodisponibilidad al feto disminuyendo así los efectos adversos maternos.

A pesar de que la relación riesgo / beneficio es ampliamente positiva al prevenir la virilización de la niña afecta, el tratamiento supone exponer innecesariamente a 7 de cada 8 fetos en riesgo (todos los varones y 3 fetos femeninos no afectos)⁽²⁹⁾. Existe un riesgo potencial de afectación a nivel del SNC, si bien los resultados no son consistentes ni uniformes y ello ha motivado que determinadas sociedades científicas hayan discontinuado el uso de este tratamiento⁽²⁹⁾. Las guías de consenso internacionales recomiendan que el tratamiento prenatal con dexametasona sea considerado como un tratamiento experimental y se realice únicamente tras consentimiento informado, en centros de referencia con experiencia en el seguimiento multidisciplinar a largo plazo de este tipo de pacientes^(1,2,4).

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, 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.
2. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. An Pediatr (Barc) 2017; 87:116.e1-116.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.12.002>.
3. New M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: the United States Experience. Endocr Metab Clin North Am 2001; 30: 1-14.
4. Clemente León MC, Puga González B, Campos Martorell A, Yeste Fernández D. Tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2018; 9 (suppl 1): 26-9. doi:<https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.456>.

5. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-7.
6. Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, Walker SP. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: the controversial role of antenatal dexamethasone. *Austr N Zeal J Obstet Gynecol* 2016; 56: 225-32.
7. McCann-Crosby B, Placencia FX, Adeyemi-Fowode O, et al. Challenges in prenatal treatment with dexamethasone. *Pediatr Endocrinol Rev* 2018; 16: 186-93.
8. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl 3:U63-9. doi:<https://doi.org/10.1530/eje.0.151u063>.
9. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Pract Clin Res Endocrinol Metab* 2015; 29: 469-83.
10. Yau M, Khattab N, New MI. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2016; 45: 267-81.
11. Khattab A, Yuen T, Sun L, Yau M, Barhan A, Zaidi M, Lo YMD, New M. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2016; 30: 37-41.
12. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6): E1022-30. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1118>. Epub 2014 Feb 28.
13. Lajic S, Nordenstrom A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Dev* 2011; 20: 96-105.
14. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev.* 2008;13: 82-98.
15. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984; 105: 799-803.
16. Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G. Prenatal treatment use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(4): 436-44.
17. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: e1-7.
18. Rijk Y, Van Alfen-Van der Velden J, Claahsen-Van der Grinten HL. Prenatal treatment with dexamethasone in suspected congenital adrenal hyperplasia and orofacial cleft: a case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017; 15: 21-5.
19. Tardy-Guidollet V, Mensassa R, Costa JM. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1180-8.
20. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R167-R181.
21. Karlsson L, Nordenstrom A, Hirvikoski T, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment in the context of at risk CAH pregnancies: long-term behavioral and cognitive outcome. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 91: 68-74.
22. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J, New MI. Effects of prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioural development of young children: results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 439-49.
23. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 610-4.
24. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 103-10.
25. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *Endocrinol Dev* 2011; 20: 96-105.

- methasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 542-8.
26. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Lajic S. Long-term follow up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 309-16.
27. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenstrom A, Hirvikoski T, Lajic S. Evaluation of behavioural problems after prenatal dexamethasone treatment in swedish adolescents at risk of CAH. *Horm Behav* 2016; 85: 5-11.
28. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenstrom A, Hirvikoski T, Lajic S. Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3838-46.
29. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, Ritzen EM, Lajic S. Prenatal treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1881-3.