

Propuesta de recogida de datos en hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica

Arancha Escribano

Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

Los estudios publicados sobre la evolución y tratamiento de pacientes afectados de forma no clásica de déficit de 21-hidroxilasa (HSC-NC) muestran resultados variables.

En el estudio de Eyal O. (2013), en 122 pacientes con talla final (TF) alcanzada, encontraron que el SDS de TF y el SDS de la talla final corregida ($SDS\ TFC = SDS\ TF - SDS\ talla\ media\ parental$) eran significativamente menores en aquellos que presentaban edad ósea adelantada al diagnóstico frente a los que no, y en los portadores de genotipo leve + grave (L/G) frente a los que combinaban mutaciones leves (L/L).

Trapp C. (2012) publicaba que la mayoría de los pacientes alcanzan su TFC, siendo los que no lo logran aquellos con pubarquias muy precoces o edad ósea adelantada. En esta línea se ha reportado que tanto el momento de inicio de la pubertad como el pico de crecimiento puberal se adelantaría en los pacientes no tratados, afectando a su TFC.

En general podemos decir que, aunque el tratamiento es controvertido, un diagnóstico y comienzo precoces pueden tener implicaciones positivas en el crecimiento y ser relevantes para prevenir y reducir los síntomas que provoca el exceso de andrógenos mantenido a lo largo del tiempo (hirsutismo, acné, problemas de fertilidad, etc.).

Correspondencia:
Arancha Escribano
Endocrinología Pediátrica
Hospital Virgen de la Arrixaca
Murcia

Las últimas guías recomiendan tratar sólo a los niños con signos evidentes de hiperandrogenismo con edad ósea adelantada que afecte al pronóstico de talla final, utilizando dosis de estrés si su respuesta al test de ACTH es escasa ($<14-18\ mcg/dL$) y suspender el tratamiento cuando alcanzan la talla final.

En España disponemos de 3 estudios (aunque sólo uno de ellos publicado) que suman un número de pacientes con Talla Final alcanzada relevante ($n=209$), en los que no se han encontrado diferencias significativas en la TFC, independientemente del tratamiento con corticoides y cuál sea el genotipo de los pacientes.

Ante estos resultados y teniendo en cuenta que la frecuencia estimada de la HSC-NC en nuestro país es del 0,3%, parece conveniente disponer de un registro nacional que nos proporcione una visión más amplia de la evolución de los pacientes atendidos en nuestros hospitales. Se trataría de una base de datos estática en la que se incluirían pacientes con talla final alcanzada (velocidad de crecimiento $<1\ cm/año$) y genética confirmada de HSC-Forma No Clásica. Recogeríamos los siguientes datos:

- Al nacimiento:
 - Fecha de nacimiento, sexo, etnia, edad gestacional, somatometría neonatal (peso y longitud al nacimiento – PN y LRN), cribado neonatal si está disponible.

- Al Diagnóstico:
 - Fecha, edad cronológica, variables somatométricas (peso, talla, IMC), estadio de

- Tanner, velocidad de crecimiento (VC).
 - Antecedentes familiares de HSC, talla de los progenitores, talla media parental.
 - Clínica: motivo de consulta.
 - Genotipo.
 - Edad ósea.
 - Analítica: 17OHP y cortisol basales y tras estímulo, DHEAS, $\Delta 4$ androstenediona, testosterona, DHT.
- Pubertad: edad cronológica y ósea al inicio, edad de la menarquia, patrón de ciclos, signos clínicos de hiperandrogenismo en niñas post-menarquia (escala Ferriman-Gallwey).
 - Tratamiento (sí/no):
 - Fecha de inicio: edad cronológica (EC), edad ósea (EO), estadio de Tanner, somatometría (peso, talla, IMC, VC), dosis y frecuencia.
 - Fecha de fin: EC, EO, estadio de Tanner, somatometría (peso, talla, IMC, VC).
 - Dosis máxima: EC y EO en ese momento, así como somatometría y estadio de Tanner.
 - Efectos secundarios.
 - Hospitalizaciones por descompensación en tratados.
 - Otros tratamientos: Hormona de crecimiento (GH), análogos de GnRH, inhibidores de la aromataasa, antiandrógenos (flutamida, ciproterona), metformina, anticonceptivos orales....
 - Al alcanzar talla final: EC, EO, peso, talla, VC (<1 cm/año), talla final corregida (TFC).

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Nordenström A., Falhammar H. Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur Journal Endocrinol.* 2019;180:127-45.
2. Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S., Israel S, Weintrob N. Adult height of subjects with non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 2013; 102: 419-23.
3. Trapp C, Oberfield S. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. *Steroid.* 2012; 77(4): 342-6.
4. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Pertzalan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency and childhood: the effect of time initiation of therapy on puberty and final height. *Eur Journal Endocrinol.* 1997;136:188-95.
5. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5680-8.
6. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulsma T, Wit JM. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002; 87:139-44.
7. Bretones P, Riche B, Pichot E, David M, Roy P, Tardy V, Kassai B, Gaillard S, Bernoux D, Morel Y et al. Growth curves for congenital adrenal hyperplasia from a national retrospective cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 1379-88.
8. Bonfig W, Bechtold Dalla Pozza S, 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(10):3882-8.
9. Maria I. New. Extensive clinical experience. Non-classical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11): 4205-14.
10. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale H, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel S, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Human Reproduction Update.* 2017. p.1-20. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx014>.
11. Speiser P, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer Bahlburg HF, Miller WL, Murad M., Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia due to steroid 21-Hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11): 4043-88.
12. Sánchez V, García B, González A, Bezanilla C, Sentchordi L, Ceñal M, Rivas CM, Alcázar MJ, Ezquieta B. Talla final en población Pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*

2017; 8(3):20-8. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Nov.427>.

13. Berrade S, Grau G, De Arriba A, Berthol ML, Díez I, Lizarralde E, Pérez C, Núñez FJ, Cancela V, Mayoral B, Fernández C, Chueca M. Características Genéticas y Fenotípicas de HSC Forma No Clásica. Estudio multicéntrico. Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2018; 9 (Suppl 1):82. doi: <http://www.endocrinologia-pediatria.org/revistas/P1-E25/P1-E25-S1469-A471.pdf>.
14. Alonso M., Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012;3 Suppl(1):61-73. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.98>.