

Estudio colaborativo de crecimiento desde nacimiento a talla adulta en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa

Maria Clemente

Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall de Hebron. Barcelona

Introducción

El abordaje terapéutico en pacientes afectados de formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) requiere un ajuste preciso de la dosis de hidrocortisona que evite la hiperproducción androgénica sin provocar los efectos deletéreos de las dosis excesivas de glucocorticoides.

Objetivo

Evaluar el crecimiento desde el nacimiento a la talla adulta en pacientes afectados de HSC forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa y estudiar su relación con la dosis de glucocorticoides recibida.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico longitudinal y retrospectivo de pacientes afectados de HSC forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa con fecha de nacimiento posterior al 31-12-1980. Centros hospitalarios: Hospital Universitario Vall de Hebron, Hospital de Murcia y Hospital de Pamplona.

Correspondencia:
Maria Clemente
Endocrinología Pediátrica
Hospital Vall de Hebron
Barcelona

Evaluación de parámetros auxológicos, clínicos y analíticos cada seis (± 2) meses de vida desde nacimiento a talla adulta. Programa Auxolog (<http://www.estudiosdecrecimiento.es/software.html>). Estudio de patrones de crecimiento en diferentes períodos: 0-3 años; 3 años-Inicio del brote puberal y brote de crecimiento puberal. En cada grupo de edad se clasificó a los pacientes en función de la dosis de hidrocortisona recibida 10-12; 12-15; 15-18; ≥ 18 mg/m²/día. Programa estadístico SPSS 20.0.

Resultados

Estudio de 45 pacientes a talla final (34 sexo femenino). Treinta y cinco con pérdida salina y 10 forma virilizante simple (todas de sexo femenino).

Estadios madurativos: muy temprano 11 (6 niñas y 5 niños), temprano 9 (7 niñas y 2 niños), intermedio 10 (9 niñas y 1 niño), tardío 10 (9 niñas y 1 niño) y muy tardío 5 (3 niñas y 2 niños).

El promedio de la talla final en las pacientes de sexo femenino fue de $156,5 \pm 5,5$ cm (168,5-139,1) y en el sexo masculino de $167,3 \pm 7,9$ cm (185,1-157,8).

El Z-score de talla final fue de $-1,56 \pm 1,03$ en pacientes con pérdida salina y de $-1,19 \pm 0,86$ en pacientes con forma virilizante simple. Sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

El Z-score de talla final de acuerdo al **grupo madurador** fue de $-1,96 \pm 0,67$ en los muy tempranos,

Tabla 1. Z-score de la talla y dosis de hidrocortisona en diferentes momentos del crecimiento.

Edad	1 año	3 años	7 años	Prepuberal	2 años de brote puberal	T. Final	Talla final - T parental
SDS Talla	-1,98 ± 1,4 (0,57; -6)	-1,35 ± 1,08 (2,22; -3,45)	-0,67 ± 1,20 (1,92; -3,19)	-0,61 ± 1,22 (1,87; -2,9)	-0,73 ± 1,15 (1,69; -3,89)	-1,48 ± 1,00 (1,11; -4,14)	-0,82 ± 1,19 (2,32; -3,37)
Mujeres	-1,76 ± 1,34 (0,57; -4,5)	-1,29 ± 1,18 (2,22; -3,45)	-0,70 ± 1,17 (1,92; -3,19)	-0,69 ± 1,17 (1,87; -2,9)	-0,82 ± 1,15 (1,16; -3,89)	-1,39 ± 0,86 (0,35; -4,1)	-0,86 ± 0,96 (1,03; -2,42)
Hombres	-2,52 ± 1,48 (-0,59; -6,04)	-1,52 ± 0,77 (-0,13; -2,66)	-0,56 ± 1,34 (1,38; -2,57)	-0,35 ± 1,42 (1,80; -2,6)	-0,46 ± 1,17 (1,69; -2,49)	-1,74 ± 1,37 (1,1; -3,5)	-0,62 ± 2,00 (2,3; -3,4)
Dosis hidrocortisona (mg/m ² /día)	21,5 ± 4,8 (37,7; 13,7)	19,4 ± 4,1 (30,8; 10)	19,6 ± 3,6 (26,3; 10,6)	16,9 ± 4,6 (33; 7,6)	16,1 ± 4,7 (25; 6,6)		

SDS: *standard deviation score* (Z score). Valores: media ± DE (máx; mín).

-1,51 ± 1,33 en los tempranos, -1,22 ± 0,66 en los intermedios, -1,33 ± 1,36 en los tardíos y de -1,17 ± 0,40 en los muy tardíos. Observándose valores significativamente inferiores en los maduradores muy tempranos comparado con los intermedios y los muy tardíos.

Al analizar por separado cada una de las gráficas de crecimiento se identificaron cinco **patrones diferentes de crecimiento**:

1. Crecimiento distorsionado en pubertad: cinco niñas y un niño (n=6).
2. Aceleración de velocidad de crecimiento (brote adrenal) entre los 6 y los 8 años de vida con pubertad normal: en un niño y una niña (n= 2).
3. Aceleración de velocidad de crecimiento (brote adrenal) entre los 6 y los 8 años de vida con pubertad distorsionada: en 10 niñas y 5 niños (n=15; 33,3 %).
4. Crecimiento normal: en 12 niñas y 2 niños (n=14).
5. Pérdida durante los 3 primeros años de vida con pubertad normal: en 5 niñas y 2 niños (n=7, todos ellos con pérdida salina)

El Z-score de talla final en cada uno de los distintos patrones de crecimiento fue de: -1,57 ± 1,28 en el patrón 1; -1,43 ± 0,37 en el patrón 2; -2 ± 1,01 en el patrón 3; -0,75 ± 1,07 en el patrón 4 y -1,84 ± 0,59 en el patrón 5.

Patrones según sexo: El 45% (n=5) de los niños presentaron un patrón 3 de crecimiento frente al 29,4% de las niñas. Presentaron crecimiento normal (patrón 4) 2/11 niños frente a 12/34 de las niñas.

En relación a la **dosis de corticoides** recibida, de 32 pacientes se dispone de datos en cada visita de seguimiento.

No se observó correlación significativa entre la dosis de corticoide y Z-score de talla en ninguno de los temporales puntos analizados. Cinco pacientes recibieron dosis de corticoides elevadas durante todo su seguimiento y presentaron crecimiento normal (≥15 mg/m²/día). Sin embargo, aquellos pacientes que recibieron dosis ≥18 mg/m²/día presentaron velocidad de crecimiento significativamente inferior en los primeros 3 años de vida y a los 2 años de inicio de pubertad.

Conclusiones

- Los pacientes de nuestro estudio presentan globalmente una pérdida de talla en el primer año de vida con recuperación parcial hasta el inicio de la pubertad pese a las dosis elevadas de hidrocortisona.
- En pubertad la disminución de la dosis de hidrocortisona no consigue evitar la pérdida de z-score de talla con respecto al inicio de la pubertad. Aunque dosis superiores a 18 mg/m²/día se correlacionan con peor talla final.
- En pubertad la pérdida de talla se produce fundamentalmente en 2ª fase de brote de crecimiento puberal.
- No se observaron diferencias en la talla final en función de la presencia o no de pérdida salina.
- Es fundamental la observación de los patrones de crecimiento durante el seguimiento de los pacientes con HSC. Una aceleración de la ve-

locidad de crecimiento prepuberal puede condicionar una pérdida de talla final.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Bizzarri C IN, Maggioli C, Capalbo D, Roma S, Porzio O, Salerno M et al. Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Pract.* 2017;23:546-56.
2. Carrascosa A, Yeste D, Gussinyé M, Clemente M, Fernández M. Pubertal growth of 1,453 healthy children according to age at pubertal growth spurt onset. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr (Barc)* 2018;89:144-52.
3. Vignoli G, Novato I, Andrade EM, Das Chagas AJ. Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:2.
4. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001;55:161-71.
5. Labarta JL, Bello E, Ruiz-Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, Ferrández-Longás A. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An Pediatr* 2003;58(Suppl 2):12-34.
6. Kawano A KH, Miyako K. A Retrospective Analysis of the Growth Pattern in Patients with Salt-wasting 21-Hydroxylase Deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014;23(2):27-34.