

Hiperplasia suprarrenal congénita: transición desde endocrinología pediátrica a adultos

Rafael Espino Aguilar

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

Frente al antiguo concepto de “transferencia” puramente administrativa, las Sociedades Científicas Internacionales propugnan que la “transición” debe ser un proceso planificado y negociado entre el paciente, la familia y los equipos asistenciales pediátricos y de adultos que permita minimizar su impacto negativo. Es un proceso educativo y terapéutico, no exclusivamente administrativo.

“El objetivo de la transición es asegurar un cuidado médico de alta calidad sin interrupción, mientras el individuo pasa de la adolescencia a la edad adulta. La transición es un proceso dinámico, no un evento, debe ser gradual y multidisciplinar”.

Un número importante de pacientes pediátricos necesitará seguimiento durante la vida adulta. Actualmente, la edad no es el criterio principal de derivación a endocrinología de adultos sino la patología del paciente. La transición es específica para cada persona y aunque idealmente debería ocurrir entre los 18 y 21 años de edad, la mayoría de casos se transfieren antes, dependiendo de cada Comunidad Autónoma y los protocolos establecidos, en su caso. Cualquier proceso de transición a adultos debe estar basado en una adecuada relación con la unidad de adultos siendo la confianza y el trabajo en equipo claves en el momento del tránsito asistencial.

La HSC (201910) corresponde a un grupo de trastornos autosómicos recesivos hereditarios que se originan por una esteroidogénesis defectuosa debida a la deficiencia en uno o varios enzimas de la biosíntesis del cortisol. La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21-OHD) representa más del 95% de los casos. La HSC clásica tiene una prevalencia estimada de 1 en 15.000 nacimientos, siendo un 75% la forma de pérdida de sal (PS) y un 25% la forma virilizante simple (VS), según el grado de deficiencia de aldosterona. Se estima que 1 de cada 1.000 nacimientos pueden presentar la forma no clásica.

Los problemas de manejo dependen de la edad y el sexo. En la infancia, los objetivos principales del tratamiento médico son prevenir la pérdida salina, lograr una estatura normal y lograr una pubertad normal.

Completado el crecimiento, los objetivos cambian, por lo tanto, el régimen de glucocorticoides (GC) debe reevaluarse. En la edad adulta, los objetivos del tratamiento médico son sustituir el cortisol y, cuando sea necesario, la deficiencia de aldosterona, garantizar la fertilidad y evitar las consecuencias a largo plazo del uso de GC en el hueso, el metabolismo y en riesgo cardiovascular (CV).

De hecho, se ha demostrado que el tratamiento excesivo produce supresión del crecimiento, obesidad y disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Por otro lado, la ausencia de una adecuada supresión androgénica expone al paciente al riesgo de crisis suprarrenal, pubertad precoz, avance de la edad ósea y pérdida de potencial de crecimiento en la infancia, y a crisis suprarrenal e infertilidad en la edad adulta. En esta intervención, hay una ventana terapéutica estrecha a través de la cual se pue-

Correspondencia:

Rafael Espino Aguilar
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Valme
Sevilla

den lograr los resultados deseados. Un estudio reciente ha demostrado que en el momento de la transición el estado de salud de los jóvenes con HSC era inferior al ideal, mostrando control bioquímico deficiente, talla final reducida y mayor riesgo CV con un índice de masa corporal elevado y la presión arterial (PA) y la salud reproductiva reducida.

El manejo de la HSC clásica en adolescentes y adultos es especialmente complejo. Problemas específicos de la mujer incluyen alteraciones de la fertilidad y sexualidad; las consecuencias de la cirugía de feminización también son una preocupación importante durante la transición. La cirugía puede incluir clitoroplastia, vaginoplastia y labioplastia. Se han notificado casos de incontinencia urinaria, estenosis vaginal e introito inadecuado, resultado estético deficiente, anorgasmia y relaciones sexuales dolorosas; actualmente siguen siendo temas relevantes. Hasta la fecha, la elección del momento de la cirugía (cirugía temprana o tardía) sigue siendo cuestión de debate.

El período de transición de la atención de salud pediátrica a la de adultos coincide con el momento de la maduración sexual que ocurre durante la adolescencia. Es importante la provisión de educación detallada relacionada con la HSC por parte del endocrino pediátrico al paciente antes de la transferencia a un profesional de adultos. En particular, para las mujeres con HSC, la comprensión de su anatomía genital y la historia quirúrgica es esencial. Una mejor sexualidad, fertilidad y fecundidad dependerá en gran medida de los avances quirúrgicos en la reconstrucción genital, el tratamiento precoz, el cumplimiento optimizado de la terapia, la disponibilidad de apoyo psicológico, la organización de la transición de la atención pediátrica a la atención especializada de adultos, la procuración del control del ciclo menstrual y el bienestar sexual.

Los pacientes masculinos con HSC pueden presentar una función gonadal anómala, problemas de fertilidad y desarrollar tumores testiculares por restos ectópicos de células adrenales (TARTs, por sus siglas en inglés) por lo que se recomienda una evaluación ecográfica sistemática desde la etapa inicial de la pubertad. También se han comunicado problemas de adaptación psicosocial y de bienestar sexual.

De especial interés es la vigilancia de las posibles consecuencias del tratamiento prolongado con GC en cuanto a la repercusión sobre los factores de riesgo CV, DMO y calidad de vida.

El manejo de los adolescentes con HSC presenta desafíos únicos. Los principales objetivos del tratamiento durante el tránsito de la atención pediátrica a la de adultos son permitir un seguimiento a largo

plazo de este proceso crónico para garantizar que el paciente comprenda los problemas del seguimiento en la edad adulta y minimizar las complicaciones a largo plazo de la terapia con GC, mantener la fertilidad y optimizar la calidad de vida además de no perder el seguimiento (Tabla 1). Un estudio reciente en el Reino Unido estimó que el número de pacientes con HSC que asistían a servicios especializados para adultos se encontraba entre el 2 y el 5%. La transición inadecuada a los servicios para adultos se destacó como una posible explicación.

Algunos pacientes con HSC no clásica son diagnosticados durante la infancia con aparición rápida y progresiva de pubarquia / aceleración de la edad ósea o en mujeres adolescentes con hirsutismo. La *Endocrine Society* aconseja interrumpir la terapia, cuando ha sido necesaria, cuando los síntomas se resuelven, y que los hombres adultos no requieren atención endocrina. En cambio, las mujeres adultas pueden presentar hirsutismo, acné y problemas de fertilidad; con frecuencia pueden ser tratadas con éxito con anticonceptivos orales combinados o con un tratamiento antiandrogénico (acetato de ciproterona o espironolactona). La terapia con GC puede estar indicada en mujeres que desean quedar embarazadas; se ha demostrado que previene la infertilidad y los abortos espontáneos recurrentes.

Por último, es esencial genotipar a la pareja de pacientes con HSC no clásica que tienen una mutación grave, para predecir el riesgo de HSC clásica en la descendencia y ofrecer asesoramiento genético. Por lo tanto, la transición de la atención pediátrica a la de adultos también es importante y está justificada en mujeres con HSC no clásica diagnosticada durante la infancia.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A; en representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. En representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. 2017 Feb 1. pii: S1695-4033(16)30339-3. An Pediatr (Barc) 2017; 87:116.e1-116.e10.

Tabla 1. Manejo de pacientes con HSC clásica durante la transición y edad adulta.

Objetivos que deben conocer los pacientes con HSC en transición:
<ul style="list-style-type: none"> • Comprender que padecen una enfermedad que se hereda genéticamente. • Comprender para que toman los medicamentos y autogestionar las dosis en situaciones de estrés. • Conocer su historia quirúrgica y lo que implica en el sexo femenino. • Conocer la problemática relacionada con la fertilidad y las experiencias sexuales.
Monitorizar la eficacia de la terapia de reemplazo con GC:
<ul style="list-style-type: none"> • Determinar (8-9 am) 17-OHP, delta 4-androstenediona, testosterona total y SHBG, cada 6-12 m.
Monitorizar la eficacia de la terapia de reemplazo con mineralocorticoide:
<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial. • Electrolitos plasmáticos. • Concentración de actividad de renina plasmática (8-9 horas).
Medir periódicamente o monitorizar en el seguimiento:
<ul style="list-style-type: none"> • Peso. • Perfil lipídico. • Presión arterial. • Glucemia. • Densidad mineral ósea.
Evaluación de la función gonadal y fertilidad en el hombre:
<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía para detectar restos adrenales en el testículo. • Análisis espermático. • Preservación de la fertilidad. • Determinaciones hormonales: LH, FSH, testosterona total.
Evaluación de la función gonadal y fertilidad en la mujer:
<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados ginecológicos. • Hiperandrogenismo clínico y biológico, ciclo menstrual. • Sexualidad. • Determinaciones hormonales: progesterona, estradiol, FSH.
Asesoramiento genético
Apoyo psicológico

- Auchus RJ: The classic and nonclassic congenital adrenal renal hyperplasias. *Endocr Pract* 2015; 21: 383-9.
- Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P: Management of endocrine disease: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017 Apr;176(4):R167-R181. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0888>. Epub 2017 Jan 23.
- Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP: Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4429-38.
- Auchus RJ: Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 408: 190-7.
- Bachelot A, Golmard JL, Dulon J, Dahmoune N, Leban M, Bouvattier C, Cabrol S, Leger J, Polak M, Touraine P: Determining clinical and biological indicators for health outcomes in adult patients with childhood onset of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 175-84.
- Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao LM, Conway GS: Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 2-11.
- Reisch N: Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 33-45.

9. Falhammar H, Friesen L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A: Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3520-8.
10. Gleeson H, Davis J, Jones J, O'Shea E, Clayton PE: The challenge of delivering endocrine care and succesful transition to adult services in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: experience in a single center over 18 years. *Clin Endocrinol* 2013; 78: 23-8.
11. Merke D, Poppas DP: Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 341-52.
12. 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* 2017; 165: 137-44.
13. Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, Nordenskjöld A, Frisén L, Nordenström A: Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1425-32.
14. Chihaoui M, Kanoun F, Chaker F, Yazidi M, Bouchrit K, Mizouni H, Feki M, Kharrat M, Slimane H: Testicular adrenal rest tumors in young adult males with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and impact on testicular function. *Andrologia* 2016; 48:45-50.
15. Ceccato F, Barbot M, Albiger N, Zilio M, De Toni P, Luisetto G, Zaninotto M, Greggio NA, Boscaro M, Scaroni C, Camozzi V: Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 101-6.
16. Bachelot A, Vialon M, Baptiste A, Weaver I, Elie C, Polak M, Touraine P: Impact of transition of life in patients with congenital adrenal hyperplasia diagnosed during childhood. *Endocr Connect* 2017; 6: 422-9.
17. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133-60.
18. Godbout A, Weaver I, Malivoir S, Polak M, Touraine P: Transition from pediatric to adult health-care: counseling of specific needs of patients with chronic endocrine conditions. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 247-55.
19. Choi JH, Yoo HW: Management issues of congenital adrenal hyperplasia during the transition from pediatric to adult care. *Korean Journal of Pediatrics* 2017; 60: 31-37.
20. Bachelot A: Transition of Care from Childhood to Adulthood: Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrine Development* 2018; 33: 17-33.