REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

www.endocrinologiapediatrica.org

IV Curso de Avances en Patología Suprarrenal de la SEEP/FSEEP

Madrid

Hotel Crowne Plaza
Madrid Centre Retiro

15 Marzo 2024

Organiza: **Grupo de Trabajo de Suprarrenal de la SEEP**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

FUNDACIÓN SEEP

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es

REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Miembro de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia
Itxaso Rica Echevarría

Secretaría general
María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería
Enrique Palomo Atance

Vocales
Paloma Cabanas Rodríguez
Jacobo Pérez Sánchez
José Mª Gómez Vida

SECRETARÍA TÉCNICA
C/ Castelló, 128 7ª Planta. 28006 Madrid
Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

Para más información y actualizaciones, ver https://www.seep.es.

COMITÉ EDITORIAL

Directora
Lidia Castro-Feijóo

Directores asociados
Laura Audí Parera
Diego De Sotto Esteban
Concepción Fernández-Ramos
José Mª Gómez Vida
Alfonso Lechuga Sancho
Leandro Soriano Guillén

COMITÉ CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR - GRUPO DE SUPRARRENAL DE LA SEEP

José Ignacio Labarta Aizpún. **Coordinador**

Sara Berrade Zubiri
Laura Bertholt Zuber
María Clemente León
Rafael Espino Aguilar
Begoña Ezquieta Zubicaray
Sofía Quinteiro González
Amparo Rodríguez Sánchez
Belén Roldán Martín
José Ignacio Labarta Aizpún

Revista Española Endocrinología Pediátrica.

Evidenze
Knowledge in Health

Passatge Ferrer i Vidal, 5
08008 Barcelona
C/ Caléndula 93.
Complejo Miniparc III,
Edificio K
28109 Alcobendas · Madrid
Edificio Premium Espaço
Al. Ferñao Lopes 16A
7º Andar, Escritorio 1
1495-190 Miraflores · Lisboa
Viale Abruzzi 13/A
20131 Milano

Paseo de la Reforma 383.
Int. 704 Col. Cuauhtémoc.
06500 Ciudad de México
Calle 90, nº 18-16, 5ª planta
Bogotá D.C.

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Publicación en línea [Internet]
https://www.endocrinologiapediatrica.org

Normas de publicación
https://www.endocrinologiapediatrica.org

Contacto
soporte.revista@seep.es

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (https://www.seep.es). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (https://www.evidenze.com). Todos los derechos reservados.
Articulos en Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

sumario

Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 15
Suplemento 1

Editorial 1
José Ignacio Labarta Aizpún

Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Situación actual en nuestro país 2
The current situation in Spain
Sofía Quinteiro González

Optimización de un programa de cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita: factores perinatales influyentes 10
Optimisation of a neonatal screening programme for congenital adrenal hyperplasia: influencing perinatal factors
Yolanda González Irazabal

Experiencia de un centro de referencia: protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento 15
Experience of a referral centre: diagnosis, treatment and follow-up protocol
María Sanz Fernández

Aportaciones del genotipado de *CYP21A2* al cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita 22
Contributions of CYP21A2 genotyping to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia
Begoña Ezquieta Zubicaray

Desafíos en la práctica clínica de la hiperplasia suprarrenal congénita

Actualización del abordaje quirúrgico de la paciente con virilización 32
Update on the surgical approach to patients with virilisation
Gloria Fatou Royo Gomes

Déficit de 21-hidroxilasa: seguimiento y transición 38
21-hydroxylase deficiency: follow-up and transition
José Ignacio Labarta Aizpún, Patricia Morte Coscolín, Antonio De Arriba Muñoz, Marta Vara Callau, Marta Ferrer Lozano

Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa en personas adultas 54
Treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults
Cristina Lamas Oliveira

Conferencia

Management and treatment options for patients with poorly controlled congenital adrenal hyperplasia 63
Opciones de manejo y tratamiento para pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita mal controlada
Richard J. Ross

Adrenal hyperfunction in childhood 69
Hiperfunción suprarrenal durante la infancia
Constantine A. Stratakis

Patología suprarrenal en la infancia

Diagnóstico de enfermedad de Addison tras hipoglucemia grave en un paciente con diabetes tipo 1: síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 73
Diagnosis of Addison's disease after severe hypoglycaemia in a patient with type 1 diabetes: autoimmune polyendocrine syndrome type 2
Leire Elcano Sarasibar, Sara Berrade Zubiri, María J. Chueca Guindulain, Carlos Andrés Sesma

Feocromocitoma familiar secundario a mutación en *VHL* 77
Familial pheochromocytoma associated with mutations in VHL
Marina Portal Buenaga, Laura Bertholt Zuber, Pablo Alonso Rubio, M.ª Inmaculada Fernández Jiménez, Fernando Pazos Toral, M.ª Concepción Freijo Martín

Hipercortisolismo endógeno: diferentes formas de presentación 83
Endogenous hypercortisolism: different forms of presentation
Laura García Fernández, Marina Mora Sitja, Lucía Carrascón González-Pinto, María Sanz Fernández, Amparo Rodríguez Sánchez

Insuficiencia suprarrenal primaria de causa genética 88
Primary adrenal insufficiency with genetic causes
Júlia Cumeras Osuna, María Clemente León, Ariadna Campos Martorell

Programa

IV Curso de Avances en Patología Suprarrenal de la SEEP/FSEEP 91

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.873

Se celebra este año el IV Curso de Actualización en Patología Suprarrenal con el objetivo de cubrir los avances más importantes en las enfermedades de la glándula suprarrenal en la infancia y la adolescencia, con especial dedicación a la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). La HSC es una enfermedad con muchos y diversos retos. A pesar del amplio conocimiento que se tiene de ella, todavía quedan espacios a los que el tratamiento no puede llegar. La implantación del cribado neonatal, la importancia del diagnóstico precoz, el cuándo, cómo y dónde hacer la cirugía genital, las limitaciones del tratamiento sustitutivo con hidrocortisona con períodos inevitables de hipercortisolemia e hipocortisolemia, la afectación del crecimiento, las complicaciones a largo plazo a nivel gonadal y metabólico, el bienestar psicosexual y la optimización de la calidad de vida, y, en general, una mayor morbimortalidad son desafíos a los que nos tenemos que enfrentar como pediatras endocrinos responsables de estos pacientes. Por ello, en este curso, la HSC tiene principal protagonismo, con dos mesas redondas, una de ellas dedicada al cribado neonatal, para conocer la situación actual en nuestro país, la experiencia de los centros de referencia y la aportación del genotipado, y otra dedicada a la práctica clínica, con especial atención al abordaje quirúrgico, el seguimiento de los pacientes y el estado en la edad adulta. Una tercera mesa está orientada a la presentación de casos clínicos y protocolos de actuación sobre patología suprarrenal de la infancia. Finalmente, quiero destacar la realización de dos conferencias extraordinarias, a cargo de los profesores Richard J. Ross y Constantine Stratakis, que realizarán una actualización de los nuevos tratamientos existentes en la HSC y de los aspectos genéticos de la hiperfunción suprarrenal, respectivamente.

Nuestra práctica clínica está llena de retos y para ello es necesario una constante actualización de nuestros conocimientos. Hacer bien nuestra labor diaria requiere, además de tener unos conocimientos amplios, saber integrarlos, y sumar actitudes y comportamientos que permitan ejercer adecuadamente nuestro compromiso profesional. Ser un buen médico, y en nuestro caso un buen pediatra endocrino, exige una actualización y renovación continua de conocimientos y habilidades; es decir, requiere una formación continuada. Esta formación nos debe llevar a ejercer una asistencia de calidad centrada en el niño y su entorno. Un curso de actualización es algo más que escuchar a unos ponentes y acumular una información. La interacción entre alumnos y ponentes es fundamental para que los médicos más jóvenes puedan establecer contactos y fomentar así la colaboración científica entre grupos.

Me gustaría destacar el trabajo de todos los miembros del grupo de suprarrenal de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), que a lo largo de estos últimos años han dedicado esfuerzo, tiempo y energías para mejorar la calidad asistencial y contribuir a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. En los últimos cuatro años, desde la celebración de la III Jornada de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el año 2019, han pertenecido al grupo Arancha Escribano Muñoz, Rafael Espino Aguilar, Sofía Quinteiro González, Sara Berrade Zubiri, Laura Bertholt Zuber, Amparo Rodríguez Sánchez, Belén Roldán Martín, María Clemente León, Amaia Rodríguez Estévez, José Ignacio Labarta Aizpún y Begoña Ezquieta Zubicaray. Me gustaría igualmente subrayar la labor realizada por la Dra. Begoña Ezquieta Zubicaray, *alma mater* del grupo desde sus inicios, por su contribución al desarrollo del conocimiento de la HSC y por ser referente nacional en el estudio de esta patología.

Quiero, finalmente, en nombre de todo el grupo, mostrar nuestro más sincero agradecimiento a todos los ponentes por su trabajo y esfuerzo en la elaboración y redacción de las ponencias, así como a la junta directiva de la SEEP por su apoyo en la realización de este curso de avances en patología suprarrenal en la infancia; y también a la agencia Pacífico por su ayuda en la organización del curso.

Generalizar y transmitir el conocimiento a las futuras generaciones debe formar parte de nuestras obligaciones como sociedad científica, y para ese objetivo se desarrolla este IV Curso de Avances en Patología Suprarrenal.

José Ignacio Labarta Aizpún
Coordinador del Grupo Suprarrenal
de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.874

Situación actual en nuestro país

The current situation in Spain

Sofía Quinteiro González

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

La inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe realizarse de manera racional y eficiente para los cribados de los que se disponga de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y los estudios de coste-efectividad.

En España existe una desigualdad importante en los programas de cribados neonatales de las diferentes comunidades autónomas, y concretamente el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se lleva a cabo tan sólo en nueve comunidades autónomas: Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura, Comunidad de Madrid, La Rioja, Canarias (2021), Asturias (2022) y País Vasco (2023).

Entre otros criterios, la justificación del cribado de la HSC se basa en que la detección precoz de la forma clásica con pérdida salina (antes de la sintomatología clínica), seguida de un tratamiento inmediato, puede prevenir la crisis suprarrenal y, por tanto, la mortalidad y la morbilidad asociadas a esta patología.

Los falsos positivos que reducen el rendimiento de la prueba se aminoran de manera importante al aplicar protocolos específicos y utilizar la espectrometría de tándem en masas como prueba de segundo nivel, y umbrales de corte ajustados por edad gestacional y peso al nacer.

Abstract

The inclusion of a disease in a neonatal screening programme must be carried out in a rational and efficient way for screenings for which there is sufficient scientific evidence on health and cost-effectiveness studies.

There are significant levels of inequality in neonatal screening programmes between Spain's different autonomous communities, and neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) is carried out in only nine: Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla and León, Extremadura, Madrid, La Rioja, Canarias (2021), Asturias (2022) and País Vasco (2023).

Among other criteria, the justification for CAH screening is based on the fact that early detection of the classic form with saline loss (before clinical symptoms) followed by immediate treatment may prevent adrenal crisis, and therefore the mortality and morbidity associated with this pathology.

False positives that limit the effectiveness of the test are significantly reduced by applying specific protocols and using the tandem mass spectrometry as a second level test, and cut-off thresholds adjusted for gestational age and birth weight.

Correspondencia:
Sofía Quinteiro González
Hospital Materno-Infantil Las Palmas de Gran Canaria
Avenida marítima sur s/n. 35016
sofiaquinteirogonzalez@gmail.com

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se considera un importante problema de salud. A nivel mundial, los programas de cribado estiman una incidencia de un caso por cada 15.459 nacimientos (6,46/100.000 recién nacidos), aunque con variaciones étnicas y geográficas importantes. En Europa, la tasa de detección fue similar a la mundial, con 6,37 casos por cada 100.000 recién nacidos, y en España se estimó en 5,48 por cada 100.000 recién nacidos.

La HSC clásica con pérdida salina representa el 75% de los casos y es la forma más grave que se manifiesta con crisis de pérdida salina en el período neonatal. Si no se detecta y trata a tiempo, puede producir la muerte en las primeras semanas de

vida. En ausencia de cribado, la bibliografía informa de tasas de mortalidad neonatal que oscilan entre el 0 y el 4%. La HSC virilizante simple representa el 25% de los casos de HSC clásica, pero no suele presentar crisis de pérdida salina. La HSC produce alteraciones físicas y del desarrollo que limitan las actividades de la vida diaria (especialmente en la infancia). Con frecuencia produce algún tipo de enfermedad psiquiátrica o secuelas cognitivas irreversibles, como discapacidad intelectual. También se asocia con problemas del desarrollo de la identidad de género, debido a los errores en la asignación del sexo al nacer. Puede producir pubertad precoz, talla baja, mayor riesgo vascular, obesidad, y alteraciones de la salud sexual y la función reproductiva.

Características generales del cribado neonatal

En España existe una desigualdad importante en los programas de cribados neonatales de las diferentes comunidades autónomas, que oscilan desde las ocho enfermedades estudiadas en Asturias, Baleares, Canarias y la Comunidad Valenciana, a las 35 de Andalucía o a las 40 de Murcia y Melilla.

La HSC es una de las enfermedades candidatas que se deben incorporar[1] en los programas de cribado neonatal. Las transferencias de las competencias en materia de salud pública a las comunidades autónomas permitieron a lo largo de los años la incorporación de nuevos programas de detección precoz, que difieren en la oferta de las enfermedades que se criban.

A nivel internacional, la HSC es una enfermedad que se considera principal o *core condition,* lo que significa que se recomienda su inclusión en un programa de detección precoz. Diversas sociedades científicas de endocrinología pediátrica como la europea (European Society for Paediatric Endocrinology), la americana y la japonesa, han actualizado sus guías de práctica clínica y recomiendan actualmente su inclusión. Los criterios y el proceso de toma de decisiones utilizados en algunos países para valorar la ampliación de un programa de cribado neonatal son similares a los de España y se basan en la evaluación de la evidencia científica o en modelos de gradación de la evidencia. Sin embargo, y a pesar de todo ello, existe una gran variabilidad: el cribado de la HSC se realiza de forma universal en todo el territorio de Estados Unidos y de Nueva Zelanda, y en Canadá se ofrece en seis de sus 15 provincias. A nivel europeo, está incluido en 19 países.

A nivel nacional también se observa esta heterogeneidad. Las primeras comunidades autónomas que incluyeron el cribado de la HSC en sus respectivos programas de cribado neonatal fueron la Región de Murcia en 1988, Extremadura en 1988 y la Comunidad de Madrid en 1990. En la actualidad son nueve las comunidades autónomas que realizan su cribado: Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura, Comunidad de Madrid, La Rioja, Canarias (2021), Asturias (2022) y País Vasco (2023).

La detección precoz de las formas clásicas de la HSC cumple los criterios clásicos de inclusión en los programas de cribado neonatal. Estos criterios, redactados por Wilson y Junger[2], siguen vigentes y pueden resumirse en cuatro puntos fundamentales:

- La enfermedad produce una grave morbilidad (posible mortalidad) y no es fácilmente reconocible clínicamente en el período neonatal.
- Existe un tratamiento eficaz, inmediato y de fácil realización. La intervención médica adecuada reduce la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas.
- Tiene una relativa alta frecuencia (>1/10.000-15.000).
- Existe un parámetro de cribado y un procedimiento analítico sensible y específico, simple, fiable, rápido y económico.

Situación actual del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita por comunidades

Actualmente, la HSC se criba en nueve comunidades autónomas. Desde el inicio hasta diciembre de 2016 se analizaron 1.661.554 recién nacidos, y se han detectado 79 casos con HSC clásica (pérdida salina + virilizante simple), con una incidencia de la enfermedad de 1/21.032.

En la Tabla 1 se resumen los datos de población cribada en el período 2014-2018 de cuatro comunidades autónomas.

Según el método de detección, y sobre la base de los datos disponibles, los estudios indicaron que se detectan más casos a través del cribado que por sospecha clínica antes de la obtención de los resultados de la prueba (el 58% por cribado frente al 42% por sospecha clínica). Por otro lado, y en función del sexo, la HSC presenta un patrón hereditario autosómico recesivo, por lo que se espera que afecte por igual a ambos sexos. Sin embargo, al analizar los resultados en función del sexo y método de detección se observaron grandes diferencias. Todos los estudios indicaron que a través del

Tabla 1. HSC clásica: número de casos, población cribada e incidencia en el nacimiento.

Estudio	Período	Población cribada	Número de casos PS VS	Tasa de detección	Tasa por 100.000 recién nacidos
Aragón	2024-2018	54.029	4	1:13.507	7,4
Castilla-La Mancha	2016	15.335	4	1:3.833	26
Comunidad de Madrid	2016-2018	191.038	7	1:27.291	3,66
La Rioja	2014-2018	13.239	0	–	–
Total de HSC en las CC. AA.		**273.641**	**15**	**1:18.242**	**5,48**

CC. AA.: comunidades autónomas; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; PS: pérdida salina; VS: virilizante simple.

cribado se detecta mayor proporción de niños (el 85% de niños frente al 28% de niñas), mientras que por sospecha clínica la proporción de niñas es mayor (72% de niñas frente al 15% de niños). Es decir, en ausencia de cribado se perderían el 85% de los niños y el 28% de las niñas afectadas. En los niños, la presencia de signos clínicos de sospecha es muy poco frecuente, por lo que el diagnóstico clínico se realiza basándose en la presencia de una crisis salina, pigmentación del escroto, diagnóstico prenatal o historia familiar[3,4]. Por el contrario, entre las niñas es frecuente la presencia de ambigüedad genital (Prader III-IV) o historia familiar que permiten el diagnóstico clínico, y sólo las que presenten grados leves (Prader I-II) o ausentes y pasen desapercibidas en el examen clínico se detectarían por cribado[5].

Cribado neonatal de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita

El cribado de la enfermedad se realiza mediante la cuantificación del nivel de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) en muestra de sangre (biomarcador principal) con técnicas de fluoroinmunoensayo a tiempo retardado, y el método DELFIA® es el más empleado. Sin embargo, tanto la 17OHP como el resto de los biomarcadores utilizados también son indicativos de las formas no clásicas de HSC, de la deficiencia de 11β-hidroxilasa (11β-OHD) o de otras deficiencias de la esteroidogenia, por lo que es importante realizar un diagnóstico diferencial mediante la determinación del perfil de hormonas esteroideas.

El rendimiento de la prueba es limitado y tiene poca especificidad para algunos anticuerpos de 17OHP, lo que genera reacciones cruzadas con otros esteroides suprarrenales, especialmente en prematuros. Entre las causas de falsos positivos destacan la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como la presencia de enfermedades concurrentes, el estrés, la administración de esteroides o la recogida de la muestra de sangre muy temprana, que originan elevaciones inespecíficas y transitorias del nivel de 17OHP.

Para mejorar el rendimiento de la prueba se desarrolló un anticuerpo más específico para 17OHP y se recomienda realizar un protocolo de cribado en dos niveles: como primer nivel, realizar un fluoroinmunoensayo estratificando los umbrales de corte en función de la edad gestacional y/o el peso al nacer, y como segundo nivel utilizar la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de tándem en masas para determinar el perfil de hormonas esteroideas[6-9].

Un aspecto de especial importancia es el momento de la toma de muestra. El nivel de 17OHP normalmente está elevado al nacer y disminuye rápidamente en los primeros días de vida. Por lo general, se recomienda que la muestra se extraiga al tercer día de vida y que no supere el séptimo.

En una revisión sistemática de la bibliografía científica se utilizó como punto de partida un informe previo de evaluación realizado en 2013 por Avalia-t y se procedió a la actualización de las diferentes estrategias de búsqueda, teniendo en cuenta el límite temporal utilizado (2014-2019). Las búsquedas se realizaron en las principales bases de datos biomédicas: Medline, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, INAHTA, CADTH, GIN y Tripdatabse, entre otras, y se actualizaron periódicamente las búsquedas[10].

De forma concordante, los estudios mostraron peores resultados entre los recién nacidos prematuros y/o de bajo peso al nacer comparados con los recién nacidos a término, y se estimó una diferencia entre dos y 10 veces superior. A nivel nacional, el porcentaje de falsos positivos detectado fue más de cuatro veces superior al de los estudios internacionales. El valor predictivo positivo de la prueba fue bajo y próximo al 3% en el cribado en una etapa, y aumentó al 5% en el cribado en dos etapas. Entre las causas de falsos negativos se incluyen el tratamiento de la madre con glucocorticoides durante el embarazo, la administración de esteroides debido a la prematuridad o la presencia de mutaciones leves-moderadas.

En la Tabla 2 se recogen, a modo de resumen, las principales características de los protocolos de cri-

Tabla 2. Protocolos de cribado en una etapa: edad de la toma de la muestra y método de detección.

Estudio	País	Período	Edad del cribado	Primera prueba	
				Método (*kit*)	Marcador ponderado (17OHP)
Aragón	España	2014-2018	48-72 horas	FIA (DELFIA®)	EG
Castilla-La Mancha		2016	48-72 horas	FIA (DELFIA®)	EG y PN
Comunidad de Madrid		2016-2018	48 horas	(DELFIA®)	EG, PN y sexo
La Rioja		2014-2018	48-72 horas	FIA (DELFIA®)	EG
Gong, 2019	China	2014-2018	72 horas-7 días	FIA (AutoDELFIA®)	>30 nmol/L[a] (rellamada)
Kopacek, 2019	Brasil	2014-2016	3-5 días	FIA (GSP®)	PN
Pode-Shakkedd, 2019	Israel	2008-2017	36-72 horas	FIA (AutoDELFIA®)	PN y EG (rellamada o derivación inmediata)
Van der Linde, 2019	Países Bajos	2002-2013	3-7 días	FIA (Auto-DELFIA® o GSP®)	EG (o PN) (derivación o rellamada dudosos)
DGNS, 2019	Alemania (seis laboratorios)	2014-2018	36-72 horas	FIA (DELFIA®) AutoDELFIA® o GSP®)	PN y/o EG
NBS, 2019	Italia (tres laboratorios)	2016-2018	48-72 horas	FIA (GSP®)	EG
Hinojosa, 2018	México	2017-2018	3-5 días	FIA (GSP®)	>20 nmol/L (duplicado) >100 nmol/L (derivación)
Pearce, 2016	Estados Unidos	2007-2014	24-48 horas	FIA (GSP®)	EG y PN (duplicado o derivación inmediata)
HAS, 2015	Francia	2015	72-96 horas	FIA (Auto-DELFIA®, GSP®) RIA (Iba-CisBi)	EG (duplicado o derivación inmediata)
Odenwald, 2015	Alemania	1999-2011	36-72 horas	FIA (AutoDELFIA®)	EG y PN Edad de la toma de la muestra
Tsuji, 2015	Japón	1989-2013	4-7 días	ELISA	EG Edad y peso en el test (duplicado y rellamada)
Al Hosani, 2014	Emiratos Árabes Unidos	2007-2011	≥48 horas	FIA (DELFIA®)	30-90 nmol/L (rellamada) >90 nmol/L (derivación)
Nascimento, 2014	Brasil	2001-2010	3-5 días	(AutoDELFIA® y GSP®)	PN (duplicado)
Pezzuti, 2014	Brasil	2007-2008	3-7 días	Umelisa	80-160 nmol/L (rellamada) >160 nmol/L (derivación)

Fuente: Efectividad clínica del cribado neonatal de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica por déficit de 21- OH. Actualización y análisis de los programas autonómicos / Paula Cantero Muñoz, Lucinda Paz Valiñas. — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2021; 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; EG: edad gestacional; FIA: fluoroinmunoensayo; PN: peso al nacer; RIA: radioinmunoensayo.

bado utilizados por los programas de cribado neonatal incluidos en esa revisión.

Esta situación refleja la falta de estandarización y consenso que existe en los algoritmos de cribado y umbrales de corte, tanto a nivel nacional como internacional, que impacta de manera importante en los resultados del programa y dificulta su comparación.

Argumentos a favor y en contra del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Los argumentos a favor del cribado se sustentan principalmente en:

- Prevenir la crisis suprarrenal con pérdida salina potencialmente letal y con secuelas importan-

tes irreversibles. La mayoría de los casos detectados por cribado se encuentra ya en su domicilio en el momento del diagnóstico, y los varones afectos son los de mayor riesgo. En ausencia de cribado, la bibliografía informa de tasas de mortalidad asociadas a la pérdida salina que oscilan entre el 0 y el 4%[11,12]; sin embargo, un estudio *post mortem* realizado en el Reino Unido no encontró evidencia de que en población no cribada los niños con pérdida salina falleciesen antes del diagnóstico[13].

En la Comunidad de Madrid no se registró ningún fallecimiento en más de 30 años de cribado de HSC. Finalmente, en el caso concreto de los recién nacidos prematuros (<32 semanas de gestación), Francia considera que el beneficio del cribado en la mortalidad sería mínimo, porque estos pacientes ya se encuentran hospitalizados y vigilados cuando aparecen los primeros síntomas asociados a las formas más graves (segunda semana de vida).

- Conseguir una menor hiponatremia en los recién nacidos detectados por el cribado en comparación con los detectados por la clínica.
- Prevenir la asignación incorrecta del sexo en niñas con la forma virilizante simple.
- Evitar la hiperandrogenización mediante el diagnóstico precoz de las formas virilizantes simples.
- Disminuir el estrés en las familias en los niños detectados y el tiempo de hospitalización al diagnosticarse precozmente.

En contra del cribado se enuncian una serie de cuestiones:

- Los datos que señalan una reducción de la morbimortalidad son escasos y de una calidad media-baja.
- El período de latencia de las formas con pérdida salina es reducido y puede comenzar antes con la clínica si se retrasan los resultados del cribado.
- En el caso de la HSC clásica con pérdida salina es imprescindible que no se produzca un retraso en el diagnóstico precoz, antes de que el recién nacido debute con la clínica, para que se obtenga el beneficio del cribado en cuanto a la reducción de la mortalidad y de las secuelas irreversibles de la crisis suprarrenales. La detección del caso debe producirse a la semana de vida (7-8 días) para que el programa sea efectivo.
- Respecto a los puntos de corte y el porcentaje de falsos positivos, no existe un protocolo estándar ni un consenso sobre los puntos de corte para la interpretación de la prueba analítica. El cumplimiento de los criterios de calidad incluye disponer de puntos de corte propios, establecidos por semanas de gestación y sexo, lo que permite disminuir el número de casos falsos positivos y aumentar el valor predictivo positivo de la prueba.
- Difícil interpretación de los resultados por reacciones cruzadas y, sobre todo, en los recién nacidos pretérmino.
- Bajo valor predictivo positivo del método analítico (DELFIA®), que conlleva el seguimiento innecesario de un elevado número de falsos positivos.
- Identificación de pacientes asintomáticos en los que se desconocen los posibles efectos adversos del tratamiento.
- No identifica a todos los pacientes con formas moderadas de la HSC clásica.

Estudios genéticos en el cribado neonatal

La implementación de la espectrometría de tándem en masas representa uno de los avances más destacados de los últimos años, ya que su introducción posibilitó la detección simultánea de más de 40 trastornos metabólicos diferentes. A pesar de su importancia, el cribado neonatal actual se enfrenta a varios problemas, entre los cuales se incluyen la necesidad de reducir los resultados falsos positivos y falsos negativos, mejorar la tasa de detección positiva y ampliar el espectro de trastornos evaluados.

En este contexto, las pruebas genéticas, y en particular la secuenciación de nueva generación, emergen como posibles técnicas complementarias sumamente valiosas para el cribado neonatal convencional, especialmente en casos de trastornos que no cuentan con metabolitos o biomarcadores específicos detectables mediante espectrometría de tándem en masas u otras técnicas bioquímicas.

Frente a la determinación de la 17OHP, que en el período perinatal se ve interferida por la inmadurez suprarrenal, situaciones de estrés, etc., el genotipo se reconoce como dato de ayuda para el tratamiento de pacientes con HSC, también en el contexto del cribado neonatal[14,15].

En comparación con el genotipado de *CFTR* incluido en el propio cribado de la fibrosis quística,

CYP21A2 tiene la ventaja de que una batería limitada de alteraciones frecuentes (puntuales y deleciones) garantiza una cobertura superior (>90%) y es menor la frecuencia de portadores. *CYP21A2* tiene en contra la complejidad del *locus* que se debe analizar, una mala adaptabilidad a las técnicas de alto rendimiento y la necesidad de contar con una experiencia en este *locus* concreto[16]. El *locus CYP21A2* incluye un pseudogén en el que preexisten la mayoría de las mutaciones causales y hay reordenamientos complejos en los alelos normales y mutados.

El genotipo de *CYP21A2* es notablemente informativo para la HSC y puede utilizarse en los casos positivos del cribado neonatal (con o sin clínica) para descartar, confirmar y clasificar la enfermedad; sin embargo, es imprescindible disponer de un análisis e interpretación de expertos, dadas las especiales características del *locus*.

Coste-efectividad del cribado neonatal de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita

Para que la intervención sea coste-efectiva, el programa de cribado debe producir un beneficio en salud, generalmente medido en años de vida ajustados por calidad, con un coste razonable para el sistema. En España, la cantidad máxima que se considera adecuada invertir por unidad de efectividad en salud en el sistema sanitario, es decir, el umbral de coste-efectividad por años de vida ajustados por calidad, se sitúa en torno a los 20.000-25.000 euros[17].

La efectividad, la seguridad y la eficiencia clínica del cribado neonatal de la forma clásica de HSC se evaluaron en 2013 y los resultados indicaron cierto grado de incertidumbre en el cumplimiento de nueve de los 18 requisitos esenciales para su implantación recogidos en el *Documento marco sobre cribado poblacional* del Ministerio de Sanidad[18].

Según los resultados de esta evaluación, el programa de cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita es más costoso y más efectivo que la detección clínica. El incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado es de 1,71 euros y el incremento en la esperanza de vida media de la población es de 0,00022 años, lo que conllevaría un coste incremental por año de vida ganado de 7.899 euros, inferior al umbral de 30.000 euros por año de vida ganado usado habitualmente como referencia en España.

Conclusiones

- La HSC clásica es un problema importante de salud cuya incidencia en Europa varía entre 1:975-1:16.964 recién nacidos, y en nuestro país se estima en 1:16.441.
- Las formas con pérdida salina presentan una elevada morbimortalidad si no se tratan a tiempo; por tanto, la prioridad del cribado es detectar estos casos antes de la aparición de los síntomas clínicos.
- Aunque el análisis de la 17OHP puede ser una herramienta efectiva para la detección precoz de la HSC, es una prueba con una elevada tasa de falsos positivos y con valores difíciles de interpretar.
- La evidencia indica que, para los programas de cribado en una etapa, el rendimiento de la prueba es limitado, pero éste mejora al ajustar los umbrales de positividad en función de la edad gestacional y el peso al nacer, y utilizar la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de tándem en masas como prueba de segundo nivel parece mostrar mejor capacidad para detectar las formas de HSC con pérdida salina.
- Entre otros criterios, la justificación del cribado de la HSC se basa en que la detección precoz de la forma clásica con pérdida salina (antes de la sintomatología clínica), seguida de un tratamiento inmediato, puede prevenir la crisis suprarrenal y, por tanto, la mortalidad y la morbilidad asociadas a esta patología.
- Los daños o riesgos derivados de un programa de cribado se concentran en los falsos positivos, que reducen el rendimiento de la prueba, y generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos; y en el sobrediagnóstico y el sobretratamiento debidos a la identificación de genotipos leves asintomáticos o de elevaciones transitorias del nivel de 17OHP. Sin embargo, aquellos se reducen de manera importante al aplicar protocolos específicos y utilizar la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de tándem en masas como prueba de segundo nivel, y umbrales de corte ajustados por edad gestacional y peso al nacer.
- La implantación del cribado de la HSC sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar 30.000 euros por año de vida ganado, asumiendo una sensibilidad de las formas con pérdida salina en ausencia de cribado del 85%.
- Debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en el que se va a integrar. Precisará una evaluación de la infraestructura y los recursos, humanos y materiales.

Bibliografía

1. Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21:1-6.

2. Wilson JM, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers. Núm. 34. World Health Organization. Geneva; 1968.

3. Van der Linde AAA, Schonbeck Y, van der Kamp HJ, van den Akker ELT, van Albada ME, Boelen A, et al. Evaluation of the Dutch neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child. 2019;104(7):653-7.

4. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, da Silva CM, Beltrao LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. BMC Pediatr. 2017;17(1):22. PubMed PMID: 28095810.

5. Pode-Shakked N, Blau A, Pode-Shakked B, Tiosano D, Weintrob N, Eyal O, et al. Combined Gestational Age- and Birth Weight-Adjusted Cutoffs for Newborn Screening of Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(8):3172-80. PubMed PMID: 30865229.

6. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society* clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043-88.

7. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New M. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. 2016. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. (eds). GeneReviews® [Monografía en internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2016. Disponible en: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/.

8. White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25(3):178–84.

9. Dorr HG, Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U. Early diagnosis for children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hidroxylase deficiency by newborn screening. Int J, Neonatal Screen. 2015;1:36-44.

10. Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L. Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita clásica por déficit de 21-OH. Actualización y análisis del estudio piloto. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico; Avalia-t; 2021.

11. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. 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. Sanz Fernández M. Aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa detectados mediante programa de cribado neonatal de la Comunidad Autónoma de Madrid [Tésis]. Madrid: Universidad Complutense; 2019.

13. Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. Arch Dis Child. 2014;99(2):158-64. PubMed PMID: 24225272.

14. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: Implications for neonatal screening. Horm Res. 2005;63:22-8.

15. Grosse SD, van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? Horm Res. 2007;67:284-9.

16. Kolahdouz M, Mohammadi Z, Kolahdouz P, Tajamolian M, Khanahmad H. Pitfalls in molecular diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. Adv Biomed Res. 2015;4:189-98.

17. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Rivero-Arias O, Pinto-Prades JL, Serrano- Aguilar P. Disposición a pagar de la sociedad española por un Año de Vida Ajustado por Calidad. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Tenerife: Servicio Canario de la Salud; 2016.

18. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar- Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del

cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.875

Optimización de un programa de cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita: factores perinatales influyentes

Optimisation of a neonatal screening programme for congenital adrenal hyperplasia: influencing perinatal factors

Yolanda González Irazabal

Área de Metabolopatías y Cribados Poblacionales. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Central de Asturias

Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) representa una condición de elevada prevalencia y riesgo potencialmente fatal. La implementación del cribado neonatal se revela como una medida crucial para prevenir complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los afectados por esta patología. Entre los objetivos fundamentales del cribado se encuentran la prevención de crisis de pérdida salina, evitar la incorrecta asignación de sexo y contrarrestar los efectos perjudiciales de los andrógenos suprarrenales. Además, se anticipan beneficios adicionales para los pacientes. A pesar de los beneficios evidentes que aporta el cribado neonatal, existen desafíos inherentes al proceso. Por lo tanto, resulta crucial establecer estrategias específicas de cribado neonatal para la HSC, buscando la optimización de los programas de cribado. Es imprescindible la mejora constante de la especificidad y la sensibilidad del programa, explorando distintos enfoques metodológicos y tecnologías con el fin de lograr una detección temprana más precisa y una gestión clínica eficiente de la HSC.

Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a potentially fatal condition with high prevalence. The implementation of neonatal screening is a crucial measure in preventing severe complications and improving the quality of life of those affected by this pathology. The fundamental objectives of screening include the prevention of salt-wasting crises, to avoid incorrect gender assignment, and counteracting the harmful effects of adrenal androgens, as well as other benefits for patients. Despite the evident benefits of neonatal screening, there are inherent challenges in the process. It is therefore crucial to establish specific neonatal screening strategies for CAH aimed at optimizing screening programmes. Constant improvement of programme specificity and sensitivity is essential, and various methodological approaches and technologies must be explored for more accurate early detection and the efficient clinical management of CAH.

Correspondencia:
Yolanda González Irazabal
Área de Cribados Poblacionales. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Central de Asturias
yolanda.gonzalezi@sespa.es
yolgonira@gmail.com

Introducción

Con el fin de evitar las muertes por colapso y deshidratación, así como para prevenir la asignación equivocada de sexo a los fetos mujeres virilizados y abordar los efectos progresivos de hiperandrogenización, como pubertad precoz, maduración ósea precoz, etc., se inició el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en recién nacidos con la determinación de la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) a partir de una gota de sangre obtenida del talón del recién nacido y recogida en un papel de filtro. Los resultados de primer programa de cribado neonatal para la HSC, llevado a cabo en Alaska, se publicaron en 1977.

La HSC, una enfermedad con prevalencia significativa y potencialmente fatal, se presenta como un candidato ideal para el cribado neonatal. La rápida identificación de la HSC posibilita la instauración

temprana de una terapia hormonal de sustitución, lo que reduce de manera sustancial la mortalidad y la morbilidad asociadas.

Beneficios del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Los objetivos fundamentales del cribado neonatal para la HSC se definen como sigue:

- *Prevenir crisis de pérdida salina:* evitar así episodios de *shock,* daño cerebral e incluso la muerte.
- *Evitar la asignación errónea de sexo:* prevenir la asignación de sexo masculino a mujeres nacidas con virilización de genitales.
- *Contrarrestar los efectos de los andrógenos:* prevenir los efectos progresivos del exceso de andrógenos suprarrenales, que causan baja estatura y alteraciones psicosexuales, tanto en niños como en niñas.

Además de estos objetivos, el cribado neonatal para la HSC presenta beneficios adicionales:

- *Mejora en la detección de casos:* evidenciada por una mayor incidencia de la enfermedad en las poblaciones sometidas a este programa de cribado. Antes de su implementación, casos de HSC pasaban desapercibidos, lo que provocaba la muerte de niños sin conocer la causa.
- *Mayor detección en la forma de pérdida salina:* el cribado neonatal detecta el 70% de los casos de HSC en su forma de pérdida salina, en comparación con el 43-60% en pacientes diagnosticados sólo a través de síntomas clínicos.
- *Equilibrio de género en la detección:* la relación 1:1 en cuanto a sexo de los enfermos de HSC detectados mediante cribado contrasta con la relación varones:mujeres de 0,6:1 basada en síntomas clínicos. Esto se debe a que las mujeres suelen presentar virilización de los genitales, lo que facilita el diagnóstico clínico.
- *Detección de formas graves y medias:* aunque el cribado neonatal se orienta hacia las formas graves de HSC, su capacidad para identificar algunas formas intermedias proporciona una cobertura más amplia.

En conclusión, el cribado neonatal para HSC no sólo previene complicaciones graves, sino que también potencia la detección temprana, posibilita un tratamiento efectivo y, en última instancia, mejora la calidad de vida de los afectados por esta enfermedad. Este avance es esencial para el progreso en la atención médica neonatal y la salud a largo plazo de los pacientes con HSC.

Desafíos en el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

A pesar de los beneficios evidentes, el programa de cribado neonatal para la HSC se enfrenta a desafíos significativos:

- *Manifestación clínica anterior al resultado del cribado neonatal:* en algunos casos, la manifestación clínica de la HSC puede preceder a los resultados del cribado neonatal.
- *Especificidad del biomarcador 17OHP:* el ensayo utilizado para cuantificar el biomarcador 17OHP presenta baja especificidad del anticuerpo y una elevada reactividad cruzada con otros esteroides presentes en la sangre del neonato.
- *Variabilidad y falsos positivos:* la variabilidad y la alta tasa de falsos positivos del biomarcador 17OHP, especialmente en recién nacidos pretérmino, neonatos de bajo peso y recién nacidos enfermos, plantean desafíos que deben abordarse para optimizar la exactitud del cribado.

El conocimiento limitado sobre el impacto de los factores perinatales en los niveles de 17OHP subraya la importancia de investigar diversos elementos relacionados con la maternidad, el parto, y otros aspectos neonatales y perinatales. No sólo es esencial para comprender la esteroidogenia fetal y neonatal, sino también para identificar factores que influyen en los niveles de 17OHP, con el objetivo de mejorar la especificidad del cribado de la HSC.

La consideración y la evaluación de estos factores pueden ofrecer una oportunidad valiosa para optimizar los programas de cribado neonatal. Al explorar y comprender mejor los diversos elementos perinatales, existe el potencial de reducir significativamente el porcentaje de resultados falsos positivos. Este enfoque busca abordar los desafíos asociados con los diagnósticos erróneos, asegurando así una mayor precisión en la identificación de casos de HSC y evitando las complicaciones que surgen de los falsos positivos.

Sin embargo, es fundamental equilibrar la búsqueda de mayor especificidad con la preservación de la sensibilidad del programa de cribado. Un aumento en la especificidad no debe comprometer la capacidad del programa para detectar a los recién nacidos verdaderamente afectados por la HSC. Garantizar esta dualidad es crucial para prevenir

que casos reales de la enfermedad pasen desapercibidos durante el cribado neonatal.

Optimización de los programas de cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Existen, y se sigue trabajando en diversas estrategias con el objetivo de optimizar el cribado neonatal de la HSC. Estas estrategias se han focalizado, principalmente, en abordar las problemáticas asociadas a la disminución de la especificidad del programa de cribado neonatal en recién nacidos pretérmino, así como en contrarrestar los efectos de la reactividad cruzada. Ambas circunstancias se identifican como factores responsables de una elevada tasa de falsos positivos, lo que constituye un desafío significativo para la eficacia del programa de cribado neonatal de la HSC.

Esta alta tasa de falsos positivos conlleva un incremento sustancial en los costes asociados al programa de cribado neonatal. Este aumento se manifiesta tanto en términos económicos, derivados de la repetición de pruebas y la realización de una exhaustiva batería de análisis para la confirmación de la enfermedad, como en aspectos emocionales, generando una carga de estrés para la familia del recién nacido. La incertidumbre sobre la condición de salud de su hijo, junto con la complejidad de la odisea diagnóstica a la que se ven sometidos, constituye un factor determinante en esta situación.

Se estima que el coste para el laboratorio de cada falso positivo en un programa de cribado neonatal, considerando muestras duplicadas y repeticiones internas, entre otros aspectos, es aproximadamente 10 veces superior al coste de una muestra normal. Además, al sumar el gasto asociado al seguimiento clínico de estos niños, el desembolso económico aumenta drásticamente.

Recién nacidos prematuros

La justificación de los niveles más elevados de 17OHP en neonatos prematuros aún no se ha esclarecido completamente. Se han propuesto diversas hipótesis en la bibliografía que sugieren que esta situación podría atribuirse a la inmadurez de la función suprarrenal, a una función renal menos eficiente debido a la inmadurez fetal o a los niveles aumentados de hormona adrenocorticotropa presentes en este grupo neonatal como consecuencia del estrés que experimentan. Entre las posibles causas, sin estar asociadas a déficit enzimático, destaca el hecho de que exista reactividad cruzada con otras especies, como el ácido glucurónico y conjugados sulfatados, los cuales se sintetizan en la glándula suprarrenal fetal y se mantienen en los primeros días de vida.

Los niveles de 17OHP son notablemente más elevados en los recién nacidos prematuros en comparación con los nacidos a término. Esta observación ha llevado a la mayoría de los programas de cribado neonatal a segmentar los puntos de corte de la 17OHP según el peso o la edad gestacional del neonato, con el fin de lograr la mejor relación entre sensibilidad y especificidad, y reducir la tasa de falsos positivos en el cribado neonatal.

Una estrategia adicional para mejorar la especificidad sin sacrificar la sensibilidad consiste en repetir la prueba en los casos que muestran concentraciones de 17OHP cercanas al punto de corte. Esto se debe a que, con el paso del tiempo, los niveles de 17OHP disminuyen en los recién nacidos sanos, mientras que en los afectados por la HSC, dichos niveles tienden a aumentar.

Reactividad cruzada

El ajuste del punto de corte de la 17OHP, considerando la edad gestacional y el peso al nacer, ha demostrado mejorar la especificidad de la prueba. A pesar de esta optimización que reduce los falsos positivos, especialmente en recién nacidos de bajo peso, el cribado neonatal de la HSC sigue presentando el valor predictivo más bajo entre las pruebas neonatales cuando se basa únicamente en la medición de la concentración de 17OHP.

En la actualidad, la mayoría de los laboratorios de cribado neonatal utilizan *kits* comerciales de enzimoinmunoanálisis para medir la 17OHP. No obstante, esta metodología conduce a un elevado número de resultados falsos positivos, debido a la falta de especificidad de los anticuerpos y a la alta reactividad cruzada con otros compuestos endógenos.

Dentro de las opciones de pruebas de segundo nivel, se ha explorado la extracción con disolventes orgánicos, lo que permite reducir la reactividad cruzada al eliminar los esteroides conjugados polares. A pesar de esta mejora, persisten especies que reaccionan con los anticuerpos del ensayo, como la pregnenolona o la 17-hidroxipregnenolona.

Otra alternativa, aunque poco implementada, es el análisis genético del gen *CYP21A2* en la misma muestra de sangre seca. Sin embargo, la HSC presenta una alta heterogeneidad genética, con más de 50 mutaciones conocidas. Cribar al menos las 10 mutaciones más comunes identificaría sólo al 90% de los pacientes. Aunque los estudios moleculares aumentarían la especificidad, no mejorarían la sensibilidad del cribado de la HSC.

Finalmente, una opción más extendida entre los programas que emplean pruebas de segundo nivel es la cuantificación de distintos esteroides a través de la espectrometría de masas. Estas pruebas de segundo nivel ofrecen beneficios significativos al aumentar la eficacia del programa de cribado, mejorando la especificidad y el valor predictivo positivo sin afectar a la sensibilidad. Además, evitan imponer un estrés adicional a las familias de los recién nacidos al reducir la necesidad de realizar múltiples pruebas para confirmar el diagnóstico, ya que esta batería adicional de pruebas de segundo nivel se realizarán sobre la muestra inicial de cribado neonatal y no es necesario solicitar una nueva muestra para su cuantificación.

Para aumentar aún más la especificidad de este método, se debe tener en cuenta que los pacientes con HSC presentan niveles elevados de 17OHP y androstenediona, con cortisol relativamente bajo, lo que da lugar a una relación marcadamente aumentada de (17OHP + androstenediona)/cortisol. El uso de este cociente o de cocientes similares en los que se van a enfrentar especies que se acumulan a las que no se sintetizan va a ayudar a descartar a la mayoría de los lactantes con 17OHP elevada debido a estrés, enfermedad o prematuridad.

Otros esteroides, como el 11-desoxicortisol y el 21-desoxicortisol, pueden cuantificarse también mediante cromatografía líquida-espectrometría de tándem en masas para la detección del 5% adicional de pacientes con HSC causada por la deficiencia de 11-hidroxilasa. Esta enzima desencadena la conversión del 11-desoxicortisol en cortisol y de la desoxicorticosterona en corticosterona. La evaluación de estos esteroides adicionales contribuye a una identificación más precisa y extensa de los casos de HSC, y permite así un enfoque más completo en la detección de esta condición.

La elección de los niveles de 17OHP como marcador de la enfermedad para la HSC debida al déficit de 21-hidroxilasa se fundamentó en el conocimiento y la familiaridad de los endocrinólogos con la 17OHP, así como en la ausencia de antisueros comerciales y ensayos disponibles para otros analitos. Sin embargo, diferentes investigaciones han planteado la posibilidad de que el 21-desoxicortisol sea un marcador de la enfermedad potencialmente superior para la 21-hidroxilasa. El 21-desoxicortisol se forma mediante la acción de la 11B-hidroxilasa sobre el exceso de 17OHP, lo que sugiere que podría proporcionar una perspectiva más precisa de la disfunción enzimática subyacente en esta condición.

A pesar de los desafíos actuales, el cribado neonatal de la HSC continúa siendo una práctica esencial para la identificación temprana de esta condición genética. Mejorar la especificidad de los biomarcadores y abordar las particularidades en grupos de riesgo puede fortalecer la eficacia del programa. Estos esfuerzos son cruciales para optimizar el cuidado neonatal y mejorar a largo plazo la salud de los pacientes con HSC. El progreso continuo en la investigación y la implementación de tecnologías más avanzadas son esenciales para superar los desafíos y llevar a cabo intervenciones tempranas que mejoren significativamente la calidad de vida de los afectados por esta enfermedad.

En este programa se observa una intersección fascinante entre avances y desafíos. La optimización constante resulta fundamental para maximizar la eficacia clínica, reducir costes y aliviar la carga para las familias. A medida que avanzamos en investigación y tecnología, se abre el camino hacia una detección temprana más precisa y una gestión clínica más efectiva de la HSC, con el consiguiente impacto positivo en la atención neonatal y la calidad de vida a largo plazo de los pacientes afectados.

Aunque el cribado neonatal de la HSC ha demostrado ser esencial, la discusión actual resalta la necesidad de mejorar continuamente la especificidad y la sensibilidad del programa. El progreso en investigación, la implementación de tecnologías avanzadas y la consideración de factores perinatales desempeñan un papel crucial en la optimización de la eficacia del cribado neonatal de HSC, asegurando así un cuidado neonatal más preciso y centrado en el paciente. Este enfoque integral es esencial para abordar los desafíos presentes y futuros relacionados con la detección y gestión de la HSC en recién nacidos.

Bibliografía

1. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI. Microfilter paper method for 17α-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45: 1003-8.

2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, 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.

3. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2023; 401: 227-44.

4. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off

values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5790-4.

5. Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. Pediatrics 2001; 108: E68.

6. Conlon TA, Hawkes CP, Brady J, Loeber JG, Murphy N. International newborn screening practices for the early detection of congenital adrenal hyperplasia. Horm Res Paediatr 2023; [Online ahead of print].

7. Schwarz E, Liu A, Randall H, Haslip C, Keune F, Murray M, et al. Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience. Pediatr Res 2009; 66: 230-5.

8. Lee HH. CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. Clin Genet 2001; 59: 293-301.

9. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. Endocr Rev 2022; 43: 91-159.

10. Vats P, Dabas A, Jain V, Seth A, Yadav S, Kabra M, et al. Newborn screening and diagnosis of infants with congenital adrenal hyperplasia. Indian Pediatr 2020; 57: 49-55.

11. Watanabe K, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto A, Konishi K, Ishige N, Yajima H, et al. The high relevance of 21-deoxycortisol (androstenedione + 17α-hydroxyprogesterone)/cortisol, and 11-deoxycortisol/17α-hydroxyprogesterone for newborn screening of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: 3341-52.

12. Munar A, Clinton Frazee C 3rd, Garg U. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the quantification of steroids androstenedione, dehydroepiandrosterone, 11-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone, and testosterone. Methods Mol Biol 2022; 2546: 451-7.

13. Held PK, Bialk ER, Lasarev MR, Allen DB. 21-deoxycortisol is a key screening marker for 21-hydroxylase deficiency. J Pediatr 2022; 242: 213-9.

14. Miller WL. Congenital adrenal hyperplasia: time to replace 17OHP with 21-deoxycortisol. Horm Res Paediatr 2019; 91: 416-20.

15. de Hora M, Heather N, Webster D, Albert B, Hofman P. The use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: improvements and future perspectives. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1226284.

16. Heather NL, Nordenstrom A. Newborn screening for cah-challenges and opportunities. Int J Neonatal Screen 2021; 7: 11.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.876

Experiencia de un centro de referencia: protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento

Experience of a referral centre: diagnosis, treatment and follow-up protocol

María Sanz Fernández

Médica adjunta. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

La detección precoz de las formas clásicas por déficit de 21-hidroxilasa (21OHD) está incorporada en los programas de cribado neonatal. La detección precoz, la intervención médica adecuada y el tratamiento inmediato de estos pacientes evitan el daño neurológico, y reducen la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta enfermedad. El tratamiento en las formas clásicas es complejo, individualizado y multidisciplinar, y requiere la implantación de un programa estructurado de intervención y seguimiento, por lo que estos casos deberían atenderse en centros clínicos de referencia. En este artículo se presenta el protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con formas clásicas por 21OHD utilizado en un centro de referencia.

Abstract

Early detection of the classic forms of 21-hydroxylase deficiency is included in Neonatal Screening Programmes. Early detection, appropriate medical intervention and immediate treatment of these patients prevents neurological damage, and reduces the morbidity and mortality associated with this disease. Treatment in the classic forms is complex, individualized and multidisciplinary, and requires the implementation of a structured programme of intervention and follow-up, meaning patients should be treated in clinical reference centres. This article presents the protocol for diagnosis, treatment and follow-up of patients with classic forms of 21OHD used in a reference centre.

Correspondencia:
María Sanz Fernández
C/ Jacinto Benavente, 12. 28660 Boadilla del Monte
msanzfernandez@gmail.com

Programa de detección precoz de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa de la Comunidad de Madrid

La detección precoz del déficit de 21-hidroxilasa (21OHD) está recomendada internacionalmente con un nivel de evidencia 1/+++[1]. En la Comunidad de Madrid, el programa de detección precoz de 21OHD se inició en 1990. La incidencia global es de 1:19.317 recién nacidos[2].

El número de muertes potencialmente evitables con el programa de cribado neonatal de 21OHD resulta difícil de estimar, hasta un 10% según las series[3,4]. Los niños varones con el fenotipo pierde sal tienen más probabilidades de sufrir un retraso en el diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidos.

Los objetivos del programa de cribado neonatal de 21OHD son:

- Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal.
- Evitar la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados.
- Diagnosticar precozmente la forma virilizante simple para evitar la hiperandrogenización durante la infancia.
- La detección precoz de las formas no clásicas no es un objetivo del programa, pero en ocasiones pueden beneficiarse de un tratamiento precoz.

La detección precoz de 21OHD se basa en la medición de la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) sobre la muestra de sangre seca extraída a las 48 horas de vida del recién nacido[5]. La extracción de las mues-

tras de sangre se realiza sobre papel absorbente (PerkinElmer 226, según las normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards), de forma estandarizada[6].

Los valores de normalidad de la 17OHP varían para cada laboratorio en función de la técnica utilizada para su determinación. Para las determinaciones analíticas del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita se puede utilizar radioinmunoanálisis, enzimoinmunoanálisis o fluoroinmunoanálisis. En nuestro centro se usan técnicas de fluoroinmunoanálisis, en concreto la inmunofluorescencia de tiempo retardado en un proceso automatizado (DELFIA®). Se trata de una técnica sencilla y de bajo coste. En los últimos años se están desarrollando nuevas técnicas de análisis de la muestra, entre las que destaca la espectrometría de masas en tándem, que permiten la detección de numerosos metabolitos en una única muestra de sangre, incrementando las posibilidades diagnósticas de algunas enfermedades, como las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas y los defectos de la betaoxidación[7-10].

Los valores de 17OHP obtenidos se estratifican según sexo, edad gestacional y peso al nacer. Se consideran patológicos valores superiores al percentil 98. En la Comunidad de Madrid, el punto de corte para un recién nacido a término de peso adecuado para la edad gestacional se estima en torno a 15 nmol/L (13 nmol/L en varones y 12,1 nmol/L en mujeres de 40 semanas de edad gestacional) y en recién nacidos pretérmino en torno a 30 nmol/L (29,6 nmol/L en varones y 30,6 nmol/L en mujeres de 36 semanas de edad gestacional).

Se ha observado una alta tasa de falsos positivos, especialmente entre los niños prematuros[11,12], por lo que es imprescindible ajustar los puntos de corte de los niveles de 17OHP de acuerdo con las semanas de gestación, el peso y el sexo del recién nacido[13]. En el prematuro, sobre todo si es menor de 30 semanas de edad gestacional, los valores de 17OHP pueden elevarse sin padecer 21OHD. Se debe a una disminución de la actividad de la 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y de la 11-β-deshidrogenasa, así como a la situación de estrés en la que muchos se encuentran. Los resultados se valoran según la edad gestacional más que por el peso al nacer. Cada laboratorio debe establecer cuáles son sus valores de normalidad y percentiles.

A los neonatos que presentan un resultado considerado positivo se les contacta telefónicamente desde el laboratorio de detección para que acudan a la unidad clínica de diagnóstico y seguimiento para valorarlos ese mismo día.

Algoritmo de actuación inicial en la unidad clínica de diagnóstico y seguimiento

En la unidad se realiza una exploración física exhaustiva y se completa el diagnóstico mediante determinaciones analíticas (ionograma y hormonas suprarrenales). La Figura 1 recoge la actuación ante un recién nacido con sospecha de 21OHD, basado en la elevación de la 17OHP.

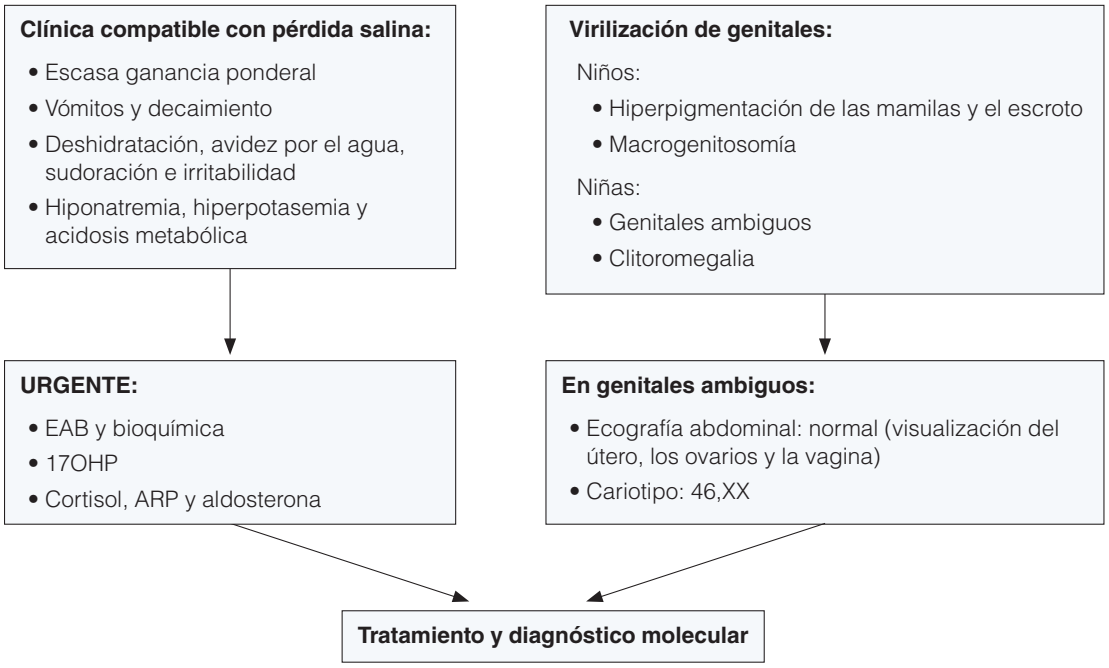
En la unidad clínica de seguimiento se realiza una valoración del paciente y analítica urgente. En esta primera visita se recoge la historia clínica completa, personal y familiar. Se comprueba si el recién nacido presenta clínica compatible con pérdida salina: escasa ganancia ponderal, vómitos, decaimiento, deshidratación, avidez por las tomas, sudoración e irritabilidad. Se valorará, además, el grado de virilización de los genitales. En los niños se observa si presentan macrogenitosomía, se palpan los testes en las bolsas y se comprueba si existe hiperpigmentación de las mamilas y el escroto. En las niñas se valora si presentan genitales ambiguos y, en caso afirmativo, se clasifican de acuerdo con la escala de Prader.

Se realiza la extracción de muestras de sangre periférica, en la que se incluyen equilibrio ácido-base, iones (sodio, potasio), glucosa y función renal (urea y creatinina), que se tramitan de forma urgente para valorar la necesidad de ingreso en la unidad neonatal. También se extrae una muestra para la determinación hormonal: 17OHP (en sangre venosa y en tarjeta de papel absorbente que se envía al laboratorio de cribado neonatal), sulfato de deshidroepiandrosterona, testosterona, aldosterona y actividad de la renina plasmática (ARP). En caso de ambigüedad genital se extrae una muestra para hibridación fluorescente *in situ* (resultados en días) y cariotipo (resultados en semanas). Se extrae una muestra para un estudio genético molecular del gen *CYP21A2*, que detecta el defecto genético, contribuye a establecer el diagnóstico en casos dudosos y permite asesoramiento genético.

En función de la exploración clínica y analítica, así como los antecedentes y condiciones sociales, se establece la necesidad de ingreso y de iniciar tratamiento o se establece un estrecho seguimiento clínico ambulatorio.

a) Recién nacido con sospecha de pérdida salina: ingresa en la unidad neonatal con determinaciones cada ocho horas de iones, tensión arterial y diuresis, y control de la alimentación y del peso.

En varones y en mujeres se inicia tratamiento médico con dosis altas de hidrocortisona (25 mg/6-8 horas). Estas dosis suprafisiológicas administradas en el neonato son necesarias para minimizar la posibi-



17OHP: 17-hidroxiprogesterona; ARP: actividad de la renina plasmática; EAB: equilibrio ácido-base.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante un recién nacido con sospecha 21OHD.

lidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal y suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales. Estas dosis elevadas de hidrocortisona tienen actividad glucocorticoide y mineralocorticoide, por lo que el tratamiento con mineralocorticoides orales se iniciará cuando la situación clínica del paciente permita el descenso de la dosis de hidrocortisona y exista adecuada tolerancia oral. El mineralocorticoide utilizado es la 9-α-fluorhidrocortisona, habitualmente en una dosis de 0,05-0,15 mg/día, dividido en dos o tres dosis. La sustitución de mineralocorticoides se basa en la tensión arterial, y en los niveles de sodio y potasio, renina y ARP. El paciente también recibe cloruro sódico (4-5 mEq/kg/día) y sueroterapia según el grado de deshidratación (al menos, las necesidades basales).

El tratamiento de mantenimiento se inicia cuando el paciente presenta normalidad hidroelectrolítica y de tensión arterial, e inicia ganancia ponderal y buena tolerancia oral. La hidrocortisona se administra siempre en comprimidos (enteros o triturados), dado que la suspensión oral es inestable.

En las mujeres, además, el servicio de cirugía pediátrica realiza una valoración inicial de los genitales. A lo largo del seguimiento se llevarán a cabo pruebas de imagen (ecografía y genitografía) para establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico. En algunos casos es preciso llevar a cabo la reasignación legal del sexo.

b) Recién nacido sin sospecha de pérdida salina: seguimiento ambulatorio en consultas externas de la unidad de metabolismo infantil. Se informa a la familia sobre las posibilidades diagnósticas: forma virilizante simple o elevación transitoria de la 17OHP. La siguiente revisión se realiza en 2-3 días, con extracción de 17OHP. Se establece una frecuencia de consultas a los 15 días, al mes y mensualmente hasta la normalización de los valores de 17OHP. En caso de no normalizarse las cifras de 17OHP y confirmación genética de forma virilizante simple, se inicia tratamiento con hidrocortisona (20 mg/m^2/día en tres dosis). Si la ARP está elevada, al inicio o durante el seguimiento, se asocia 9-α-fluorhidrocortisona. El seguimiento posterior de los pacientes con formas virilizantes simples es similar al de la forma pierde sal.

Plan de seguimiento de pacientes con formas clásicas de 21-hidroxilasa

El plan de seguimiento para todas las formas clásicas de 21OHD (pierde sal y virilizante simple) es la revisión mensual hasta los 6 meses de edad, bimensual hasta los 18 meses, trimestral hasta la adolescencia y semestral después. En cada revi-

sión se lleva a cabo la exploración física con medición del peso, la talla, la velocidad de crecimiento, toma de tensión arterial y analítica si se precisa (iones y hormonas). Las determinaciones hormonales se realizan cada 6-12 meses.

Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos, como edad ósea, peso, talla y velocidad de crecimiento y hormonales, determinación de 17OHP, testosterona, hormona corticotropa (ACTH), iones y ARP. Los datos clínicos son los mejores indicadores para la monitorización del tratamiento, pero, cuando se deterioran, ya es tarde para tomar medidas.

La extracción de sangre venosa para la determinación de las hormonas se realiza en las siguientes condiciones: paciente colocado en decúbito supino, en reposo desde una hora antes de la realización de la analítica. La extracción siempre se realiza antes de las 09:30 horas, sin haber tomado previamente la dosis de medicación esa mañana y tras un período de ayuno nocturno de al menos ocho horas. En las mujeres, la determinación se realiza en la fase folicular del ciclo menstrual.

A partir de los 24 meses se solicita edad ósea anual. A partir de los 12 años, ecografía abdominal cada cinco años, y en varones, a partir de los 10 años, ecografía testicular cada 3-5 años.

En cada consulta se ajusta el tratamiento según las necesidades y se facilita información continua a las familias.

Ajuste del tratamiento médico

Las dosis diarias de hidrocortisona son difíciles de establecer. En el primer año de edad, la dosis no debería ser superior a 20 mg/m^2/día. En el diagnóstico inicial (recién nacido), las dosis necesarias son superiores, pero se deben disminuir lo más rápidamente posible. La utilización de dosis bajas de hidrocortisona en el período neonatal suele requerir aumentar la dosis de mineralocorticoide para evitar la pérdida salina, con los potenciales efectos secundarios que conlleva (hipertensión arterial y retención hídrica).

Todas las guías coinciden en que las dosis de hidrocortisona que se deben usar durante la terapia de mantenimiento en niños están entre 10 y 15 mg/m^2/día, repartidos 2-3 veces al día[14-18]. Sin embargo, esta dosis debe individualizarse, ya que difiere en cada niño por causas que aún se desconocen[19]. Ninguna pauta consigue un tratamiento sustitutivo ideal, ya que no se consigue reproducir la relación entre los pulsos de cortisol y ACTH, que en condiciones normales inhibirían la secreción de ACTH[20]. Actualmente se está trabajando para desarrollar una presentación de hidrocortisona de liberación modificada (MR-HC-Chronocort)[21,22].

El objetivo es tratar con la mínima dosis eficaz que permita un paciente asintomático, y un equilibrio entre el crecimiento y el desarrollo puberal normal, con una supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales. La infradosificación da lugar a crisis de pérdida salina, fallo de medro y aumento de la síntesis de hormonas sexuales de origen suprarrenal, virilización con cierre prematuro de la epífisis y talla baja en el adulto; además, puede asociarse una pubertad precoz dependiente de gonadotropinas[23]. El tratamiento excesivo con glucocorticoides da lugar a un síndrome de Cushing, con enlentecimiento del crecimiento, adiposidad central y supresión de la síntesis de hormonas sexuales de origen central[24].

El tratamiento debe monitorizarse cuidadosamente. La variable clínica más importante es mantener una adecuada velocidad de crecimiento con una normalidad en el peso. Aceleraciones o deceleraciones en el crecimiento, el retraso o el adelanto en la edad ósea, y la aparición de signos de virilización, obesidad o hipertensión arterial son indicativos de infra- o sobretratamiento. Las dosis de glucocorticoides se adaptan en cada consulta dependiendo de la superficie corporal, los niveles de andrógenos en el suero, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea.

La 17OHP, por sus variaciones circadianas importantes, no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico, y pretender conseguir unos niveles de 17OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación.

Entre los parámetros bioquímicos, la androstenedione y la testosterona son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoide en pacientes prepuberales. Los cambios de tratamiento deberán realizarse en el contexto clínico de cada paciente y no sólo basándose en los parámetros analíticos.

El control de la idoneidad del tratamiento mineralocorticoide lo da la ausencia de síntomas, tensión arterial y frecuencia cardíaca normales, y normalidad electrolítica y de la ARP o la renina. Los lactantes necesitan dosis mayores de 9-α-fluorhidrocortisona en los primeros meses de vida, generalmente 0,1-0,15 mg/día, mientras que los lactantes mayores y los niños se mantienen habitualmente con 0,05-0,1 mg/día. En los primeros meses de vida se administran suplementos de cloruro sódico oral (2-4 mEq/kg/día) hasta que inicien la alimentación complementaria.

Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad suficiente de aldosterona que consigue evitar la crisis de pérdida salina, algunos presentan niveles elevados de renina (ARP mayor de 4 ng/mL/hora), lo que indica un déficit relativo de mineralocorticoide. La utilización de fludrocortisona se puede añadir al tratamiento de pacientes con forma de virilización simple, sobre todo en los que no tienen control hormonal, aunque tengan dosis de glucocorticoides adecuadas.

El mantenimiento del equilibrio de sodio reduce la vasopresina y la ACTH, y contribuye a disminuir la dosis de glucocorticoides[15]. Un exceso de mineralocorticoide se relacionará con hipertensión arterial y elevación de la frecuencia cardiaca.

En la infancia, los controles de pacientes con 21OHD deben realizarse cada tres meses. Cuando reciben un tratamiento adecuado, el desarrollo de la pubertad tiene lugar a la misma edad que en la población normal.

En varones, la evaluación ecográfica de los testículos también es necesaria, sobre todo en los que abandonaron la terapia o no la siguieron correctamente. Los tumores testiculares suprarrenales, uni- o bilaterales, son frecuentes en situaciones de niveles elevados de ACTH. Con un tratamiento de glucocorticoides adecuado suelen mejorar[25].

El número de exploraciones genitales en las mujeres debe ser el menor posible, realizadas por el cirujano y dirigidas a mejorar el plan de tratamiento. Es recomendable que se realicen con la niña sedada para evitar la estigmatización que le pueden suponer.

Cohorte de pacientes atendidos en la unidad clínica de diagnóstico y seguimiento del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Entre 1990 y 2015, se han diagnosticado formas clásicas por 21OHD a 49 niños (39 formas de pérdida salina y 10 virilizantes simples). A todos los pacientes se les trató con dosis iniciales relativamente altas de hidrocortisona. A 46 pacientes se les trató, además, con fludrocortisona.

La edad media en el momento del diagnóstico para los pacientes con forma pierde sal y forma virilizante simple fue de 8 (6-9) y 18 (14,5-37,5) días, respectivamente (p = 0,001).

En 35 (76,1%) pacientes, la 21OHD no se había sospechado antes del resultado del cribado neonatal. De estos 35 pacientes, 28 estaban afectos de forma pierde sal con potencial riesgo de muerte por crisis adrenal y siete de forma virilizante simple. Además, entre los 35 pacientes sin sospecha clínica, seis eran mujeres con forma pierde sal a las que se les realizó asignación incorrecta de sexo al nacer. Todos estos pacientes (76,1%) han obtenido un beneficio absoluto del cribado neonatal.

Sólo se sospechó la enfermedad en algunas mujeres con ambigüedad genital al nacer y en pacientes con antecedentes familiares de 21OHD.

Dos tercios de los pacientes (n = 30) con formas clásicas identificados mediante cribado neonatal estaban en sus domicilios sin sospecha de ninguna enfermedad ni pendientes de ningún estudio complementario. El cribado neonatal de 21OHD establece el diagnóstico precoz en pacientes sin sospecha clínica de la enfermedad, lo que permite el inicio y la adecuación precoces de su tratamiento.

En nuestra cohorte, las dosis elevadas de hidrocortisona empleadas en el primer año de vida repercuten negativamente en la talla en los primeros años de vida, pero no se relacionan de forma directa con la talla adulta. Las mujeres alcanzan una talla adulta de 0,27 ± 1,13, próxima a su talla genética, mientras que los varones se quedan en –1,04 ± 1,28 y por debajo de su talla genética. La reducción del crecimiento es mayor en pacientes con la forma virilizante simple (–1,39 ± 1,53) que con la de pérdida salina (–0,07 ± 0,97) al llegar a la edad adulta.

Los factores que más influyen en la talla adulta son la maduración ósea presentada en la pubertad y la utilización de mineralocorticoides en la pubertad. A mayor maduración ósea en la pubertad, peor talla adulta, y a mayor dosis de mineralocorticoides en la pubertad, mejor talla adulta.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la sospecha clínica de 21OHD puede no ser suficiente para el diagnóstico y es fundamental el cribado neonatal. Las dosis iniciales altas de hidrocortisona no parecen afectar significativamente a la talla adulta. El crecimiento lineal es el mejor parámetro para monitorizar el control metabólico en las formas clásicas de 21OHD. El efecto que el hiperandrogenismo ejerce sobre la maduración ósea parece ser el factor que más influye en la talla adulta.

Bibliografía

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, 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. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab 2019;104:39-40.

2. Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, Calaciura F, Caruso U, Cesaretti G, et al. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: Actions to improve screening, diagnosis, follow up, and surveillance. J Endocrinol Invest 2013; 36: 195-203.

3. Honour JW TT. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 2001; 55: 206-11.

4. Brosnan CA, Brosnan PG, Swint JM. Analyzing the cost of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 2001; 107: 1238.

5. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 15-30.

6. Dulin- Iniguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai. Programas de cribado neonatal. An Pediatr Contin 2006; 4: 61-5.

7. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A, et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3687-93.

8. Lacey JM MC, Magera MJ, Tauscher AL, Casetta B, McCann M. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. Clin Chem 2004; 50: 621-5.

9. Janzen N PM, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2581-9.

10. Ishii T, Kashimada K, Amano N, Takasawa K, Nakamura-Utsunomiya A, Yatsuga S, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). Clin Pediatr Endocrinol 2022; 31: 116-43.

11. Cavarzere P CM, Teofoli F, Tato L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: a report three years into the program. Horm Res 2005; 63: 180-6.

12. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, et al; DHCSF Study Group. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. Arch Pediatr Adolesc Med 2012; 166: 113-20.

13. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Arq Bras Endocrinol Metabol 2011; 55: 632-7.

14. Speiser PW. Medical treatment of classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Adv Exp Med Biol 2011; 707: 41-5.

15. Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol 2010; 56: 656-9.

16. 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: 4133-60.

17. Speiser PW. Medical treatment of classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Adv Exp Med Biol 2011; 707: 41-5.

18. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2020; 19; 3: CD012517.

19. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE: Congenital adrenal hyperplasi: an update in children. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18: 166-70.

20. Debono M, Mallappa A, Gounden V, Nella AA, Harrison RF, Crutchfield CA, et al. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. Eur J Endocrinol 2015; 173: 727-37.

21. Whitaker MJ, Debono M, Ross RJ. Developing oral chronotherapy for cortisol replacement in congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 2023 Sep 28; [Epub ahead of print].

22. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2021; 30; 186: R1-14.

23. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congeni-

tal adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Rev Endocr Metabol Disord 2007; 8: 349-63.

24. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ, Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol 2014; 80: 471-7.

25. Bercovici JP, Fiet J, Gibault L, Volant A, Abalain JH, Floch HH, et al. Testicular adrenal rest tumours in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (in vivo and in vitro studies). J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 93: 67-72.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.877

Aportaciones del genotipado de *CYP21A2* al cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Contributions of *CYP21A2* genotyping to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia

Begoña Ezquieta Zubicaray

Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

El análisis genético es una herramienta de confirmación diagnóstica para las enfermedades monogénicas en las que existe una fuerte correlación genotipo/fenotipo. Esta técnica podrá, además, descartar la enfermedad siempre que garantice un alto rendimiento diagnóstico y esté libre de datos de interpretación incierta. Aunque las enfermedades detectadas en el cribado neonatal son primordialmente de base genética, el cribado no incluyó inicialmente metodología de base molecular. Fue la inclusión de la fibrosis quística la que llevó a introducirla, ya que resultaba imprescindible reducir falsos positivos. En la actualidad, el cribado neonatal incluye enfermedades cuyo primer nivel se apoya en el abordaje molecular (inmunodeficiencia congénita grave y atrofia muscular espinal). La hiperplasia suprarrenal congénita, causada en el 95% de los casos por las alteraciones del gen *CYP21A2,* fue incluida en el cribado neonatal antes de que se conociera su base molecular. Sin embargo, la contribución del genotipado de *CYP21A2* experto ha sido clave no sólo en la confirmación, sino también en la clasificación de formas clínicas, imprescindible en esta etapa en la que son crípticas las formas virilizantes simples (VS) de los varones y pueden detectarse formas leves no clásicas (NC) que no requieren entonces intervención clínica. La aportación del genotipado ha sido clave para descartar los falsos positivos de los inmunoanálisis directos de esteroides que son consecuencia de las interferencias analíticas, ahora bien conocidas y evitables empleando separación cromatográfica/masas. El genotipado de *CYP21A2* seguirá siendo una herramienta diagnóstica valiosa poscribado, dada su independencia de la fisiología suprarrenal (estrés o prematuridad), esencial para detectar las formas VS de varones y aportar el asesoramiento familiar oportuno en cada caso.

Correspondencia:
Begoña Ezquieta Zubicaray
Hospital G.U. Gregorio Marañón. Hospital Infantil. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. C/ Maiquez 9, planta 1. 28009 Madrid
begona.ezquieta@salud.madrid.org
bezqzubi@gmail.com

Abstract

Genetic analysis may be a useful tool for confirming a monogenic disease with a strong genotype/phenotype relationship. Molecular analysis can also rule out the disease if the interpretation of results is free of variants of uncertain significance, and provided a high diagnostic yield is guaranteed. Neonatal screening did not initially include molecular-based methodology, despite genetic diseases being involved. The inclusion of cystic fibrosis led to its introduction, since it was essential to reduce false positives. Neonatal screening currently includes diseases with a first level supported by molecular approaches (severe congenital immunodeficiency, spinal muscular atrophy). Congenital adrenal hyperplasia, caused by alterations in the *CYP21A2* gene in 95% of cases, was included in neonatal screening before its molecular basis was known. However, the contribution of expert *CYP21A2* genotyping has been crucial for both the confirmation

and classification of clinical forms, which is needed at this stage, in which simply virilizing forms in boys are cryptic and mild non-classical forms may be detected but do not require clinical intervention. Genotyping has made a valuable contribution to ruling out false positives derived from analytical interferences of direct immunoassays, which are avoidable today using chromatography/mass spectrometry. Nevertheless, *CYP21A2* genotyping will continue to be useful as a post-screening diagnostic tool, given its independence from adrenal physiology (stress, prematurity), and essential in detecting SV forms in males and providing appropriate family counselling in each case.

Introducción

Cuando se incorporó la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) al cribado neonatal, no se conocía bien su base molecular. Las alteraciones del gen *CYP21A2* –causantes de la deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa (HSC-21OHD), causa mayoritaria de la HSC, 95%– se describieron a partir de 1990[1], y se puso de manifiesto que un conjunto de alteraciones permitía caracterizar los alelos deficientes con buena relación genotipo/clínica, lo que pudimos verificar también en nuestra población[2].

Frente a la determinación de 17-OH-progesterona (17-OH-P), marcador metabólico de la HSC-21OHD, que en el período neonatal se ve afectada por inmadurez suprarrenal, situaciones de estrés, etc., el genotipo se reconoce como dato analítico que resulta de ayuda en el manejo de los pacientes con HSC[3], también en el contexto de la sospecha originada por positivos del cribado neonatal[4-11]. Aunque el marcador determinado en el cribado es la 17-OH-P, se han detectado de forma aislada también otros déficits, que afectan a enzimas situadas en la vía metabólica por encima de este metabolito (al menos ocho casos descritos, el más reciente en 2016)[12]. Esta capacidad es ventajosa, porque facilita la detección de otras formas mucho más infrecuentes de HSC, pero no podemos perder de vista que ello está poniendo de manifiesto la existencia de interferencias analíticas, ya que la 17-OH-P no es el esteroide intermediario que se acumula en estos casos. Los falsos positivos en los inmunoanálisis directos son un hecho reconocido en las muestras neonatales[12-15].

En la Comunidad de Madrid, en la que este cribado se viene realizando de forma continuada desde 1991, se ha llevado a cabo un genotipado de *CYP21A2* sistemático a partir de 2000 en todas las muestras de pacientes positivos y *border-line* que pasaban a la unidad de seguimiento[16,17].

El *locus CYP21A2* incluye un pseudogén en el que preexisten la mayoría de las mutaciones causales, y hay reordenamientos complejos en los alelos normales y mutados. Un análisis dirigido a las alteraciones frecuentes de *CYP21A2* validadas clínicamente aporta la ventaja de evitar la incertidumbre (polimorfismos y variantes raras de interpretación incierta) y facilita descartar la enfermedad. Debe garantizarse la cobertura requerida, especialmente para mutaciones graves y una correcta caracterización de los alelos[18-24].

El genotipado como herramienta para descartar/confirmar la enfermedad detectada en el cribado neonatal ha sido reconocido por diversos autores y así fue recogido en la guía de 2010[23]. Posteriormente, en la guía de 2018[15] se llamó la atención sobre la inespecificidad de los inmunoanálisis directos de esteroides, acentuando la necesidad de utilizar cromatografía (gases o líquida) acoplada a tándem-masas en su determinación, y se rebajó el interés de los estudios genotípicos, llamando la atención sobre la posibilidad de errores debido a la complejidad del *locus* y la existencia del pseudogén. Probablemente, la rápida incorporación de los estudios masivos al contexto asistencial pudo afectar al diagnóstico molecular de genes que no se prestan a este tipo de abordajes, porque requieren una amplificación gen-específica y estudio de dosis génica, como es el caso de *CYP21A2.* Posteriormente, en la guía de 2021[24] se vuelve a recoger el hecho de que el genotipado puede ser útil como herramienta de confirmación, siempre manejado desde la experiencia[4-11].

Se presenta a continuación un resumen de los resultados obtenidos en los estudios moleculares de confirmación poscribado para documentar o, en su caso, descartar los casos detectados en el cribado neonatal de HSC, y detallamos el abordaje molecular que lo ha permitido. La complejidad del *locus* y de algunas de sus alteraciones, también variantes normales, hace imprescindible un abordaje molecular en que la especificidad y la eficiencia de la amplificación del gen *CYP21A2* estén bien controladas, se aborde el estudio de los distintos tipos de alteraciones frecuentes, puntuales y deleciones, y se complete el estudio con la oportuna caracterización complementaria garantizando una interpretación experta de los resultados obtenidos[22].

Materiales y métodos

Se han analizado molecularmente 298 muestras de pacientes que habían sido positivos confirmados del cribado neonatal de HSC procedentes de distintas comunidades autónomas del ámbito nacional, aunque primordialmente provinieron de la Comunidad de Madrid (n = 252). Se trata de casos que habían pasado a la unidad de seguimiento clí-

nico, desde la que se nos solicitó el estudio de *CYP21A2.* Eran casos no relacionados, con excepción de 11 parejas de hermanos y una familia con tres casos. El análisis molecular realizado se describe en Ezquieta et al[19,22]. Se extrajo el ADN de las muestras de sangre periférica anticoagulada con ácido etilenodiaminotetracético. El gen *CYP21A2* se amplifica en tres fragmentos solapantes específicos del gen, y las alteraciones recurrentes se detectan mediante hibridación específica de alelo y Southern (hasta 2008) o amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples para la detección de deleciones, grandes conversiones y duplicaciones génicas. El análisis se complementa con el análisis de los microsatélites D6S273 y D6S439 para detectar posibles homocigotos para alteraciones raras[22,26], en los que se procedía a la secuenciación complementaria, al igual que en los casos en los que el cribado básico había detectado un único alelo alterado. En los casos en que se detectaron alteraciones de ambos alelos se realizó la segregación en los progenitores, y sólo en 10 casos no se dispuso de muestras para este estudio.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos, positivo y negativo, fueron establecidos a partir de los resultados obtenidos en 620 muestras neonatales, de las cuales 255 fueron negativas en el análisis de *CYP21A2:* en 136 sólo la elevación de 17-OH-P había motivado la sospecha (*n* = 110, provenientes del cribado neonatal), y en 119 la clínica de clitoromegalia o hiperpigmentación e hipoglucemia, junto con la elevación de 17-OH-P, habían sido la causa de la solicitud del estudio molecular. Estos resultados se presentaron en comunicación oral en el Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición de 2015[25] y se recogen en la Tabla 1 (véase 'Resultados'). Recogemos brevemente en este resumen los resultados en 78 de estos casos (57 varones y 21 niñas) del cribado neonatal de la Comunidad de Madrid[17] genotipados en nuestro laboratorio que fueron seguidos en la sección de endocrinología pediátrica del Hospital Gregorio Marañón, cuyos resultados se recogieron en la publicación mencionada (Figura 1).

Resultados

En la Tabla 1 se aportan los datos de especificidad, sensibilidad y valores predictivos positivo y negativo obtenidos en la aplicación del estudio molecular realizado en 620 muestras (incluyendo sospechas neonatales clínicas y poscribado neonatal). La Tabla 2 y la Figura 2 forman parte del material suplementario recogido en el editorial dedicado al cribado neonatal de HSC[16]. La Tabla 2 recoge los puntos claves del genotipado de *CYP21A2* que nos ha permitido detectar/descartar/clasificar correctamente los pacientes cuyo dato del cribado neonatal

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del genotipado de *CYP21A2* en sospechas neonatales. En este contexto neonatal, el genotipado de *CYP21A2* se considera 'positivo' si detecta al menos una alteración grave. Se consideran 'negativos' los estudios que no detectan alteraciones o detectan variantes leves o variantes no asociadas con deficiencia, una vez realizados los estudios complementarios requeridos (véanse Tabla 2 y Figura 2). Casos analizados: 620 sospechas neonatales de hiperplasia suprarrenal congénita, incluyendo sospechas clínicas y positivos del cribado neonatal que habían pasado a la correspondiente unidad clínica de seguimiento (Comunicación oral del Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Madrid, 2015)[25].

Estudio[a]	Afectos	No afectos	
Positivos[b]	366	**15[c]**	381
Negativos	**1[d]**	238	239
	367	253	620
Sensibilidad	0,997	**Especificidad**	0,941
VPP	0,961	**VPN**	0,996

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. [a] Cribado básico: alteraciones puntuales (incluyendo c.332_339del, p.Arg426His, c.292+5G>A) + MLPA + DupGln319X + microsatélites; [b] Uno o dos alelos graves de *CYP21A2* caracterizados; [c] Una alteración grave detectada. La secuencia de *CYP21A2* descarta otras alteraciones patógenas; [d] Paciente heterocigoto compuesto para alteraciones raras.

había desencadenado la sospecha de HSC. En la Figura 2 se muestra el esquema del estudio mediante el que se descartan o, en su caso, detectan las alteraciones, y se documentan y clasifican los genotipos de *CYP21A2.*

El cribado básico tiene un alto valor predictivo negativo (99,6%), ya que sólo pacientes heterocigotos compuestos en que ambos alelos fueran raros no se detectarían. La frecuencia de este evento en la serie conjunta de pacientes con formas graves caracterizados molecularmente en nuestro laboratorio desde 1995 ha sido de 1/468. Es algo menos infrecuente (5/468) el caso de pacientes homocigotos, generalmente por consanguinidad no conocida para alteración rara (no incluida en el cribado básico), y el estudio de microsatélites[22,26] permite evitar estos potenciales falsos negativos. El valor predictivo positivo es algo menor (96,1%), dado que los portadores de alteración grave (un alelo mutado) serán inicialmente positivos y en ellos hay que plantear de forma inmediata la secuenciación complementaria de *CYP21A2.* Queremos señalar que, de detectarse alguna alteración, ésta debe interpretar-

Tabla 2. Características que debe cumplir una enfermedad para que el análisis molecular de un solo gen pueda ser utilizado no sólo para la confirmación diagnóstica, sino también como herramienta para descartar la enfermedad. (Tabla adaptada de Dulin y Ezquieta 2018[16], material suplementario).

Características		**Observaciones**
1	Enfermedad monogénica con alta correlación genotipo/fenotipo probada en series amplias de pacientes	Sólo en este caso el análisis de un solo gen puede ser informativo. Podrían analizarse varios genes si la enfermedad puede estar causada por uno u otro gen (base molecular heterogénea), aunque siempre predefinidos y causantes cada uno de ellos de forma aislada. Sólo si el número de variantes inciertas es ínfimo, este análisis podría descartar la enfermedad
2	Base molecular bien conocida: alteraciones validadas clínicamente con amplio poder de caracterización	En el caso de entidades recesivas, una cobertura del 80% garantizaría la caracterización de, al menos, un alelo en el 96% (sólo en el 4% de los casos afectos no se caracterizaría ningún alelo). Siempre que no existiera consanguinidad. Debe incluirse una técnica que detecte los homocigotos para variantes raras (véase 11)
3	Disponibilidad de un abordaje molecular rápido y coste-efectivo que detecte estas alteraciones sin introducir incertidumbre	Análisis dirigido a las alteraciones validadas clínicamente en series de pacientes de distintas poblaciones ('mutaciones frecuentes') con cobertura >80%
De forma específica para *CYP21A2* debe garantizarse		**Observaciones (véase Fig. 2)**
4	Experiencia en el análisis e interpretación de los resultados del análisis de *CYP21A2*, ya que se trata de un *locus* complejo (pseudogén duplicado en tándem)	Los alelos mutados e incluso los normales pueden ser complejos. Un análisis incompleto o inexperto puede dar lugar a falsos positivos y negativos[19-22] (véanse 6 a 9)
5	Discriminar alteraciones graves y leves, estas últimas muy frecuentes	Sólo las alteraciones graves (en ambos alelos) dan lugar a la forma clásica de HSC
6	Detectar no sólo las alteraciones puntuales, sino también las deleciones, conversiones y duplicaciones génicas (funcional)	La detección de deleciones requiere el análisis de dosis génica (importante controlar la calidad y la cantidad de ADN para la técnica de MLPA)
7	Detectar >80% de los alelos causantes de todas formas clásicas o neonatales, no sólo pierde sal, sino también virilizantes simples (véase Fig. 2)	En nuestra población, incluir la alteración c.1280G>A (p.Arg427His) en el estudio básico[19]. Véanse también los estudios complementarios en 9.
8	Detectar también alteraciones intrónicas	La mutación puntual más frecuente es intrónica, c.293-13C>G[1]. Una variante intrónica modifica la gravedad de los frecuentes alelos leves p.Val282Leu[20]
9	Estudio complementario de las alteraciones puntuales cuyas variantes pueden dar lugar a alelos de mayor o menor gravedad (véase Fig. 2)	p.Pro31Leu o p.Val282Leu pueden ser alelos graves si incluyen alteración adicional[20]; p.Gln319X en alelos con duplicación génica no es un alelo deficiente[21]
10	En caso de aplicar la secuenciación del gen como técnica de análisis primario, garantizar una correcta discriminación de polimorfismos, no sólo los frecuentes, sino también variantes polimórficas raras	Gen muy polimórfico, no está todavía disponible la interpretación/validación clínica de todas ellas. Algunas variantes publicadas como causales se han considerado polimorfismos *a posteriori*
11	Detectar si podría existir homocigosis por consanguinidad; en ese caso no sólo analizar alteraciones frecuentes, sino secuenciar	Necesario para cualquier entidad recesiva en que se utiliza genotipado como segundo nivel. Los polimorfismos de tipo microsatélite de la región HLA son muy informativos[26]
12	Si se han detectado dos mutaciones, segregar en progenitores	Si las alteraciones detectadas segregan en el mismo alelo, pero se mantiene la sospecha clínica de forma clásica de HSC, pasar a secuenciar el gen
13	Si sólo se ha detectado un alelo, pero es de tipo grave, hacer secuenciación de *CYP21A2* en caso de que se mantenga la 17-OH-P elevada y/o haya clínica de HSC	La positividad para un solo alelo puede corresponder con una situación de portador[27]
14	Si el estudio de *CYP21A2* ha resultado negativo, pero hay clínica grave de HSC, analizar otros genes: *CYP11B1*, *3βHSDH* y *POR*	Útil disponer de las determinaciones de los metabolitos marcadores de otros déficits

17-OH-P: 17-OH-progesterona; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; MPLA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples.

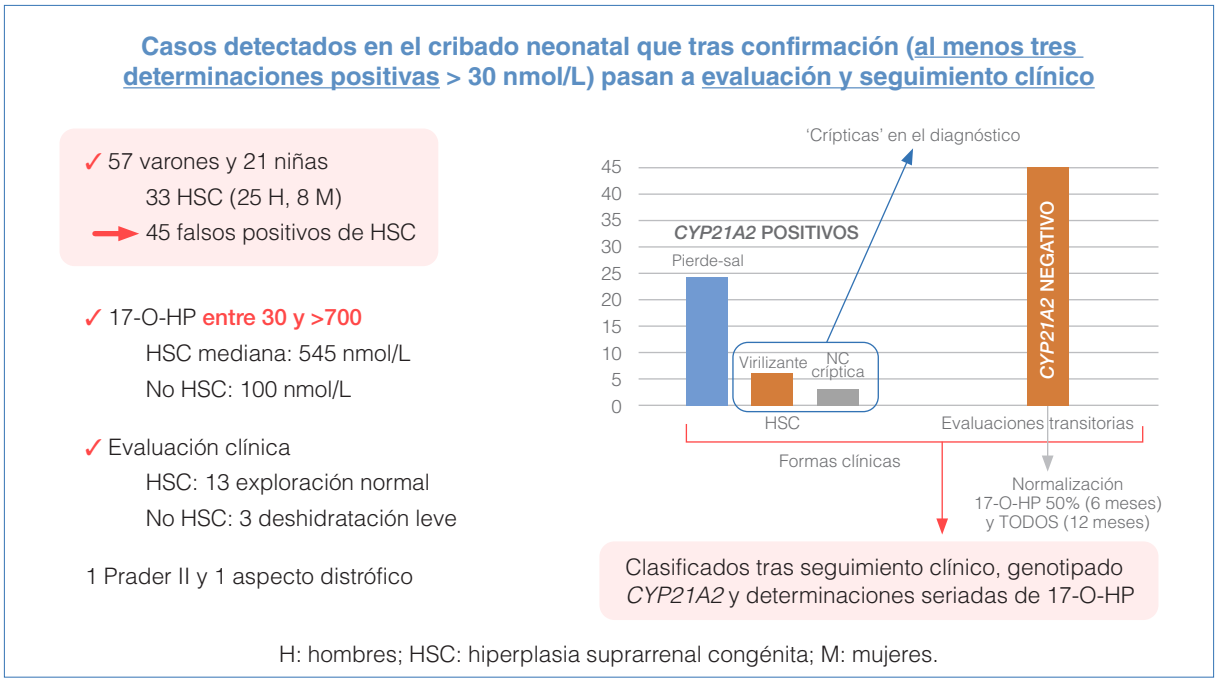


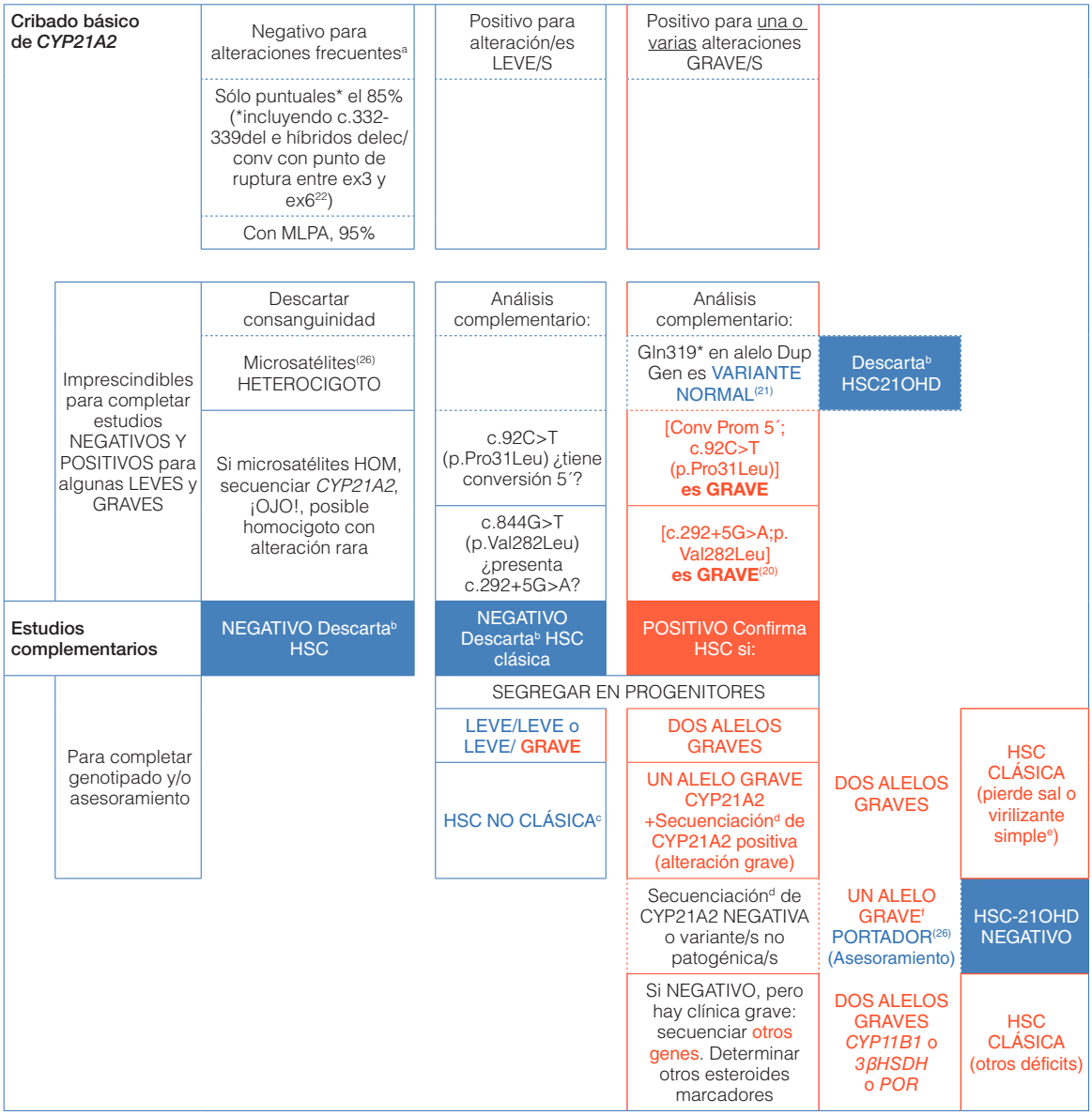
Figura 1. Distribución de 78 casos seguidos durante 12 meses detectados en el cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita de la Comunidad de Madrid en los que se realizó el análisis de *CYP21A2* solicitado desde la unidad de seguimiento clínico (Figura adaptada de Huidobro *et al*, 2011)[17].

se cuidadosamente, ya que no es infrecuente que puedan detectarse variantes raras que tan sólo son polimorfismos[27].

Los resultados obtenidos en los 298 estudios poscribado neonatal fueron los siguientes: 196 muestras fueron negativas para el cribado molecular de *CYP21A2* básico (alteraciones puntuales recurrentes e híbridos de deleción con punto de ruptura intragénico seguido de dosis génica para deleciones y grandes conversiones no amplificables, y detección de duplicaciones del gen como estudio complementario), que fue negativo o sólo documentó una alteración leve (n = 8) o un alelo con duplicación génica que incluía p.Gln319* (n = 9). El estudio complementario de microsatélites no detectó homocigosis en ninguna de las muestras que eran negativas, y se descartó que pudiera existir una variante grave rara en homocigosis por consanguinidad[22,26]. Se detectaron cinco portadores de alteración grave y en cuatro de ellos el estudio complementario de secuenciación no detectó una segunda alteración, por lo que se descartó también la enfermedad. En uno de los casos se detectó una variante incierta cuya segregación familiar sugería que no tenía impacto fenotípico[27], y el seguimiento clínico posterior demostró que esta interpretación era correcta.

El cribado básico de *CYP21A2* fue positivo en 96 de los casos (dos alteraciones segregadas), 70 formas clásicas (18 de ellas formas VS) y 26 formas no clásicas. Aunque estas últimas no son objeto del cribado neonatal, ya que no implican la necesidad de atención clínica en ese momento, es importante discriminarlas correctamente. A diferencia de las formas NC, que no requerirán ningún tipo de atención clínica neonatal y en las que no es de esperar una evolución clínica rápida, las VS, aunque no presentarán clínica neonatal en los varones, sí requerirán seguimiento inmediato y, en caso de que se plantee un nuevo embarazo, asesoramiento familiar. De cualquier manera, en las formas no clásicas detectadas que sean heterocigotas compuestas con un alelo grave, deberá aportarse el asesoramiento familiar.

La evolución clínica de 78 de estos pacientes durante 12 meses por la unidad de seguimiento del cribado neonatal de HSC de la Comunidad de Madrid del Hospital Gregorio Marañón se recogió en la publicación de 2011 de Huidobro et al[17]. Cuarenta y tres casos en los que finalmente se descartó la enfermedad, se etiquetaron como 'elevaciones transitorias de 17-OH-P' en esta publicación y habían resultado negativos en el genotipado de *CYP21A2*. La normalización de las determinaciones de 17-OH-P no se alcanzó hasta los seis meses en un 50%, y en el resto, al año. De los 33 casos en que *CYP21A2* había sido positivo, 24 fueron pacientes con forma clásica, mientras que nueve eran también casos con HSC, aunque 'crípticos' en la etapa neonatal (casos virilizantes en varones y formas no clásicas en ambos sexos); los genotipos habían clasificado correctamente a estos pacientes (Figura 1).



[a] Alteraciones puntuales frecuentes de *CYP21A2* que se deben descartar en nuestra población: c.92C>T (p.Pro31Leu), **c.293-13C>G, c.332-339del, c.518T>A (p.Ile173Asn), c.[710T>A;713T>A;719T>A] (p.[Ile237Asn; Val238Glu; Met240Lys])**, c.844G>T (p.Val282Leu), **c.923dupT (p.Leu308PhefsX6), c.955C>T (p.Gln319*), c.1069C>T (p.Arg357Trp), c.1280G>A (p.Arg427His)** y c.1360C>T (p.Pro454Ser)[22] (en negrita, alteraciones graves). La nomenclatura empleada se refiere a la RefSeq NM_000500.9; [b] El término 'descarta' se refiere a que reduce probabilidad por debajo del 5% (véase texto); [c] La forma no clásica es leve y no es objeto del cribado su detección neonatal, aunque en ocasiones puede detectarse en el cribado. No requiere intervención clínica y sólo se plantearía un seguimiento y, en caso de alteración grave en un alelo, el asesoramiento genético familiar; [d] Imprescindible discriminar polimorfismos y variantes raras sin evidencia clínica de implicación patológica; [e] En varones si uno de los alelo es p.Ile173Asn o p. Arg427His[19] y en algunos homocigotos para la mutación puntual más frecuente c.293-13C>G[2] puede tratarse de una HSC virilizante clásica (que, en varones, será 'críptica' en el período neonatal); [f] Si sólo se detecta un alelo grave, se tratará de un portador no afecto de la forma clásica de la deficiencia[22,26].

Figura 2. Protocolo de genotipado de *CYP21A2*. Se especifica el cribado básico de las alteraciones frecuentes que ayuda a descartar la HSC-21OHD en estudios solicitados desde la unidad clínica de seguimiento poscribado neonatal a la que son remitidos los pacientes con resultado positivo o *border-line* confirmado. Encuadrados en fondo azul están los que quedan descartados y, en rojo, los positivos, incluyendo los análisis complementarios requeridos para la correcta discriminación de alelos graves y leves, que permite la clasificación de las formas clínica clásica (texto rojo) y no clásica (texto azul) (Figura adaptada de Dulin y Ezquieta 2018[16], material suplementario).

Hemos tenido ocasión de poner de manifiesto otros casos positivos del cribado de varones sin clínica neonatal con formas clásicas VS y también formas no clásicas heterocigotas compuestas con alteración grave. En la Figura 3 se recoge el pedigrí familiar de uno de estos casos (del cribado de Castilla y León, presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio de 2022)[28]. El caso índice es un neonato de 19 días con cribado positivo para HSC –17OHP de 13,5 nmol/L a las 48 horas y 140,6 nmol/L a los 12 días (valor de referencia: <11,7 nmol/L) en la prueba del talón–. En el control analítico destacaba una 17-OH-P sérica de 65,25ng/mL (valor de referencia: 0,42-2,91 ng/mL), clínicamente asintomático. En el genotipado de *CYP21A2* detectamos las variantes c.955C>T (p.Gln19*) y c.92C>T (p.Pro31Leu) en heterocigosis compuesta. Ambas variantes requieren estudios complementarios para clasificarlas correctamente.

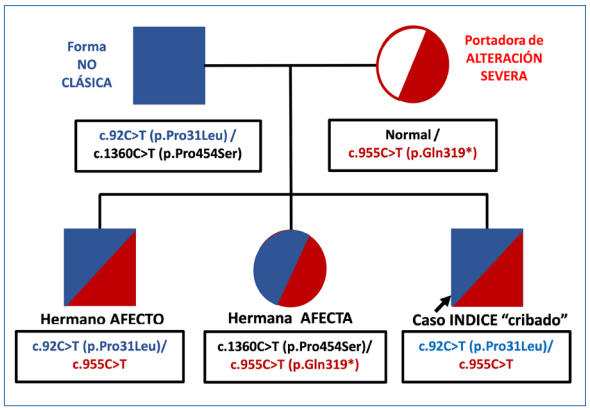


Figura 3. Pedigrí obtenido tras estudio urgente de *CYP21A2* en el caso índice (secuenciación completa) y segregación familiar de las alteraciones detectadas, completado con el cribado básico de alteraciones recurrentes en toda la familia. Caso índice: neonato de 19 días con cribado positivo para hiperplasia suprarrenal congénita –17-OH-progesterona de 13,5 nmol/L a las 48 horas y 140,6 nmol/L a los 12 días (valor de referencia: <11,7 nmol/L) en la prueba del talón–. En el control analítico destacó una 17-OH-progesterona sérica de 65,25 ng/mL (valor de referencia: 0,42-2,91 ng/mL), clínicamente asintomático. El genotipado de *CYP21A2* mediante secuenciación directa detectó las variantes c.955C>T (p.Gln19*) y c.92C>T (p.Pro31Leu) en heterocigosis compuesta. El estudio complementario para detectar/descartar el resto de las alteraciones frecuentes en los alelos no heredados por el caso índice detectó en el padre una segunda alteración puntual de comportamiento leve c.1360C>T (p.Pro454Ser) que había sido heredada por su hija pequeña, y, por lo tanto, ambos presentaban genotipo de forma no clásica, heterocigotos compuestos, el padre con ambos alelos leves y la hija con alelo leve y grave.

Para la variante c.955C>T (p.Gln19*), alteración puntual grave, se descartó el patrón molecular p.Gln19* con duplicación génica[21,22] que se encuentra en población general y no asocia la deficiencia, y se trata, por tanto, del alelo grave (relacionado con un 0% de actividad enzimática *in vitro*). Para la variante c.92C>T (p.Pro31Leu), variante puntual leve, se descartó la conversión en 5' que incrementaría la gravedad de este alelo[22], y se consideró el alelo leve (un 20-50% de actividad enzimática). La segregación de las alteraciones se estableció en el estudio de progenitores (Figura 3). La heterocigosis compuesta de alteraciones leve y grave se asocia con la forma no clásica de HSC. Concomitantemente a la detección del caso índice en el cribado, el hermano de 4 años había presentado pubarquia precoz y aceleración de la edad ósea, con 17-OH-P sérica de 59 ng/mL (valor de referencia: 0,14-1,41 ng/mL). El genotipado de *CYP21A2* reveló que presentaba las alteraciones detectadas en el caso índice y era, por tanto, también una forma no clásica de HSC, heterocigota compuesta con alteración grave. Revisando su cribado neonatal (17-OH-P de 15 nmol/mL), se repitió en tres ocasiones, sin ascenso en sucesivos controles, por lo que se consideró normal.

El padre presentó en el cribado básico complementario de las alteraciones recurrentes una segunda alteración puntual leve, c.1360C>T (p.Pro454Ser) en su segundo alelo (no heredado por el caso índice), por lo que sería una forma no clásica; en este caso, ambas alteraciones eran leves. La hermana más pequeña, una niña sana cuyo cribado neonatal fue normal, presentaba a los dos años una 17-OH-P sérica ligeramente elevada de 3,2 ng/mL (valor de referencia: 0,14-1,41 ng/mL). El análisis molecular reveló que presentaba la alteración grave de la madre c.955C>T (p.Gln19*) y la alteración leve del segundo alelo paterno c.1360C>T (p.Pro454Ser); era, por tanto, también heterocigota compuesta. En la actualidad, aunque ninguno de ellos presenta insuficiencia suprarrenal y se trata de formas no clásicas, su expresividad ha sido más manifiesta con la edad y los tres hermanos se encuentran en seguimiento con el endocrinopediatra.

Discusión

Se considera que, en una enfermedad recesiva, el genotipo permitirá descartar la enfermedad en >95% de los casos siempre que el estudio molecular aplicado detecte no menos del 80% de las alteraciones causales en esa población. Ello se debe a que, de no detectarse la alteración, al ser dos los alelos que hay que caracterizar, se multiplican las probabilidades de no detectarlo (20% × 20%), y la probabilidad conjunta de no detectarlo es del 4% y, por tanto, menores del 5% los falsos negativos del

genotipado. No debe olvidarse que se detectarán portadores que, no siendo afectos, serán positivos para este planteamiento, y se requerirá un análisis secundario del gen completo. Éste fue el planteamiento seguido en la implementación del cribado de la fibrosis quística. En comparación con el genotipado CFTR incluido en el propio cribado neonatal de la fibrosis quística, *CYP21A2* tiene la ventaja de que la batería limitada de alteraciones frecuentes (puntuales y deleciones) que se aplica garantiza una cobertura superior (>90%), por lo que la probabilidad de falso negativo genotípico es todavía menor (<1%) y, además, es algo menor la frecuencia de portadores en la población general. *CYP21A2* tiene en contra la complejidad del *locus* que se debe analizar, una mala adaptabilidad a las técnicas de alto rendimiento y la necesidad de contar con experiencia en este *locus* concreto[4-11,15,16,19-22]. Existe un segundo factor, que no siempre se contempla, que también tiene importancia como falso negativo genotípico, que es el caso de los individuos homocigotos para una alteración rara, que escapan a este cálculo y que pueden ser detectados si se aplica un análisis de polimorfismos informativos de tipo microsatélite[22,26], que reduce todavía más la probabilidad de que el cribado básico de *CYP21A2* no detecte a los pacientes afectos. Al detectar individuos homocigotos que podrían presentar una misma alteración rara en ambos alelos, se procede a su secuenciación complementaria.

Dirigir el estudio exclusivamente a las alteraciones recurrentes no sólo facilita el abordaje que se debe aplicar en estudios por series cuyo coste puede ajustarse al máximo, sino que también permite evitar la detección de variantes inciertas, que en su gran mayoría corresponden a polimorfismos inocuos o variantes funcionales muy leves sin trascendencia clínica y que no requieren ningún tipo de intervención clínica. En contextos asistenciales en que no se ha desarrollado la enfermedad (como es el cribado neonatal), estas variantes resultan especialmente 'engorrosas', porque generan una incertidumbre adicional.

En el conjunto de estudios de *CYP21A2* poscribado neonatal realizados desde 2000, hemos podido descartar la enfermedad en el 68% de los casos que habían sido positivos confirmados del cribado y en cuyo seguimiento por parte de las unidades clínicas se mantenían valores elevados de 17-OH-P y se solicitó su análisis molecular. Por otro lado, hemos podido confirmar y clasificar la HSC en el resto de los casos cuyo estudio se nos solicitó. La utilidad del análisis de *CYP21A2* en nuestra población se documentó[17] en el seguimiento de 78 casos positivos del cribado neonatal de HSC de la Comunidad de Madrid.

El genotipo de *CYP21A2* es notablemente informativo para la HSC y puede utilizarse en los casos positivos del cribado neonatal (con o sin clínica) para descartar, confirmar y clasificar la enfermedad; sin embargo, es imprescindible disponer de un análisis y una interpretación expertos, dadas las especiales características del *locus.* El genotipado de *CYP21A2* ha permitido, aun en ausencia de un segundo nivel bioquímico adecuado (cromatografía-masas), unos resultados informativos que han permitido evitar la ansiedad de las familias y clasificar clínicamente a los pacientes garantizando una atención inmediata o un seguimiento acorde (formas graves frente a formas leves). Se han podido descartar tempranamente los casos no afectos (en que todavía se mantenía la elevación de la 17-OH-P) y discriminar las formas que no son objeto del cribado, pero que en ocasiones se detectan y que no requieren atención neonatal, como las no clásicas. Por otro lado, en los casos con formas graves, aunque estuvieran ya perfectamente definidos, el dato genotípico de *CYP21A2* abre la posibilidad del asesoramiento familiar si existen alteraciones graves; y, lo que es más importante todavía, en las formas VS de los varones (crípticas todavía en esta etapa neonatal) permite su diagnóstico y así garantiza un seguimiento adecuado, ya que una rápida evolución clínica puede dificultar una intervención adecuada[11].

Considerando que en la actualidad la HSC se encuentra ya en la cartera básica del Sistema Nacional de Salud, debería ofrecerse el genotipado experto de *CYP21A2* a todas las unidades de cribado que puedan requerirlo (para clasificar la forma clínica y en positivos sin clínica neonatal las formas VS en varones y NC en ambos sexos). *CYP21A2* es un *locus* complejo que requiere experiencia (no se dispone de equipamiento/*kit* comercial específicos, a diferencia de otras enfermedades detectadas en el cribado). El genotipo de *CYP21A2* seguirá requiriéndose para confirmar/descartar la enfermedad cuando la elevación de la 17-OH-P sea real, pero derivada de una situación de estrés o inmadurez suprarrenal por prematuridad.

Bibliografía

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000;21:245-91.

2. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. Hum Genet. 1995;96:198-204.

3. Forest M. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum

Reprod Update . 2004 Nov-Dec; 10(6):469-85. doi: 10.1093/humupd/dmh047. Review

4. Nordenström A, Thilén A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:1505-9.

5. Fitness J, Dixit N, Webster D, et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(3):960-966.

6. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North. 2001;30:15-30.

7. Kösel S, Burggraf S, Fingerhut R, Dörr HG, Roscher AA, Olgemöller B. Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency. Clin Chem. 2005;51(2):298-304.

8. Németh S, Riedl S, Kriegshäuser G, et al. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone. Clin Chim Acta. 2012;414:211-214.

9. Silveira EL, Elnecave RH, dos Santos EP, et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Clin Genet. 2009;76(6):503-510.

10. Marino S, Perez Garrido N, Ramírez P, et al. Molecular analysis of the CYP21A2 gene in dried blood spot samples. Medicina (B Aires). 2020;80(3):197-202.

11. Nordenstrom A and Falhammar H Congenital adrenal hyperplasia in the Nordic countries-aa potential base for long-term outcome studies. Lacet Reg Health 2023; 28: 100616.

12. Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O. High 17-hydroxyprogesterone level in newborn screening test for congenital adrenal hyperplasia. BMJ Case Rep. 2016, published online Feb 24 2016.

13. Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21:1-6.

14. Honour JW. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults. Ann Clin Biochem. 2014;51:424-40.

15. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088.

16. Dulín E and Ezquieta B. Cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(1):1-4. Editorial

17. Huidobro Fernández B, Echeverria Fernández M, Dulin Iniguez ˜ E, Ezquieta Zubicaray B, Roldán Martín MB, Rodríguez Arnao MD, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: Transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24:155-62.

18. Kolahdouz M, Mohammadi Z, Kolahdouz P, Tajamolian M, Khanahmad H. Pitfalls in molecular diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. Adv Biomed Res. 2015;4:189-98.

19. Santomé Collazo JL, Cirujano Segura A, Ferreiro Fernández B, Casado Fúnez C, Munoz-Pacheco ˜ R, Ezquieta Zubicaray B. [Simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia: adaptation and prospective validation of the molecular screening]. Med Clin (Barc). 2010;135:195-201.

20. 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 neonatal salt-wasting disease. Prenat Diagn. 2010;30:758-63.

21. Ezquieta B, Beneyto M, Munoz-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;26:1172-8.

22. Arriba M and Ezquieta B. Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase deficiency: A Practical Approach. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 29;13:834549. Review.

23. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal

hyperplasia due to steroid 21- hidroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4133-60.

24. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, Flück CE, Guasti L, Huebner A, Kortmann BBM, Krone N, Merke DP, Miller WL, Nordenström A, Reisch N, Sandberg DE, Stikkelbroeck NMML, Touraine P, Utari A, Wudy SA, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocr Rev.2022 Feb; 43(1): 91-159.

25. Ezquieta B, Suárez J, Casado C, García D. Aportaciones del genotipado CYP21A2 al diagnóstico de la HSC-21OH deficiencia: sospechas neonatales forma clásica y definición del dintel diagnóstico de 17OHprogesterona en la forma no clásica. 57 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2015. Madrid. Comunicación Oral. Libro de Abstract.

26. Ezquieta B, Oyarzábal M, Jariego CM, Varela JM, Chueca M. A novel frameshift mutation in the first exon of the 21-OH gene found in homozygosity in an apparently nonconsanguineous family. Horm Res. 1999;51:135-41.

27. Soriano Guillén L, Velázquez de Cuellar Paracchi M, Ezquieta B. [Usefulness of molecular analysis in the differential diagnosis of congenital 21-hidroxylase deficiency detected in neonatal screening]. Med Clin (Barc). 2011;136: 313-4.

28. Guillén J, Bravo A, Martínez-Figueras L, Arriba M, Quiroga R, Ezquieta B. Genotipado CYP21A2 como herramienta de confirmación y clasificación. Distintas presentaciones clínicas en una familia con sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita. XVI Congreso del Laboratorio Clínico 2022. Libro de comunicaciones 88-89. https://www.labclin2022.es/images/site/Lab_Clin2022.pdf (acceso 12 enero 2024)

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.878

Actualización del abordaje quirúrgico de la paciente con virilización

Update on the surgical approach to patients with virilisation

Gloria Fatou Royo Gomes

Unidad de Urología Pediátrica y Trasplante Renal. Servicio de Cirugía Pediatrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La cirugía en la hiperplasia suprarrenal congénita ha ido evolucionando en los últimos 30 años. Ha pasado de ser un tratamiento estandarizado a todas las pacientes en edades precoces a uno individualizado tanto en el tipo de técnica quirúrgica como en la edad de realización. Este hecho hace imprescindibles centros hospitalarios con un equipo multidisciplinar experto que evalúe cada caso y tome la actitud medicoquirúrgica correspondiente, según las necesidades médicas y psicológicas de la paciente. Históricamente, los objetivos quirúrgicos han sido la preservación de la fertilidad, la conservación de la continencia y evitar la obstrucción del tracto genital, así como tener una apariencia externa femenina. El 'gold standard' quirúrgico actual es la realización de un descenso del sinus urogenital o conducto común asociado a una clitoridectomía parcial con preservación del pedículo vasculonervioso y labioplastia antes de los 2 años. Existe controversia sobre cuándo deben realizarse tanto la vaginoplastia como la feminización de los genitales externos, puesto que, en la actualidad, la paciente tiene el derecho a decidir su asignación de género. Desconocemos tanto los resultados funcionales a largo plazo al realizar las cirugías en la adolescencia como el impacto psicológico de desarrollarse con unos genitales ambiguos. Nuevas técnicas mínimamente invasivas, como la laparoscopia o la robótica, ayudan a poder realizar cirugías feminizantes independientemente de la edad y del grado de virilización, sin necesidad de hacer cirugías irreversibles del área genital, y, por lo tanto, dejándolo a la elección de la paciente.

Correspondencia:
Gloria Fatou Royo Gomes
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129.
8035 Barcelona
gloria.royo@vallhebron.cat

Abstract

Surgery in congenital adrenal hyperplasia (CAH) has evolved over the last 30 years. It has transitioned from being a standardized treatment for all patients at early ages to an individualized approach, considering both the type of surgical technique and the age of intervention. This underscores the need for hospitals with an expert multidisciplinary team to evaluate each case and determine the appropriate medical and surgical approach according to the patient's medical and psychological needs. Historically, surgical goals focused on preserving fertility, maintaining continence, preventing genital tract obstruction, and achieving a feminine external appearance. The current gold standard is to perform a urogenital sinus mobilization with the preservation of the neurovascular bundle and labiaplasty before the age of two. There is some controversy about when vaginoplasty and feminization of the external genitalia should be performed, due to the right of the patients to decide their gender assignment. Long-term functional outcomes of surgeries performed during adolescence and the psychological impact of growing up with ambiguous genitalia remain unknown. New minimally invasive techniques such as laparoscopy and robotics facilitate feminizing surgeries regardless of age and degree of virilization, without the concomitant need for irreversible genital surgery.

Introducción

La cirugía feminizante en la hiperplasia suprarrenal congénita es la más frecuentemente realizada, puesto que es el desarrollo sexual diferente con mayor presencia de genitales ambiguos (un 50%, aproximadamente)[1].

La evolución y el perfeccionamiento de la cirugía feminizante en la hiperplasia suprarrenal congénita han sido grandes, pasando de una cirugía mutilante y con el único objetivo de preservar la fertilidad a una cirugía que respeta la sensibilidad y la funcionalidad de igual manera.

El papel del cirujano ha cambiado de manera muy importante en los últimos 30 años. En el siglo XX, la decisión de cuándo y qué cirugía debería realizarse la tomaba el cirujano con el endocrinólogo, basándose en conceptos de fertilidad futura y de facilidad en la ejecución de la cirugía. Posteriormente, se asumió la necesidad de preservar la sensibilidad y aparecieron cirugías menos mutilantes, pero, aun así, irreversibles[5]. En los últimos años, con la aparición de asociaciones de pacientes adultas y psicólogos clínicos, y la llegada del derecho del paciente a decidir, se cambian los roles, y son el paciente y el entorno los que tienen la palabra de cuándo y cómo realizar la cirugía, relegando al cirujano a un papel secundario, que sólo realizará la cirugía que precise el paciente en cualquier momento de la vida.

Así, nos vemos en un marco muy cambiante y que fuerza al cirujano a buscar nuevas alternativas quirúrgicas individualizadas a cada paciente, y no a seguir protocolos estrictos.

Marco legal

Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, al ser las que con más frecuencia se presentan con genitales ambiguos, son las más perjudicadas con las nuevas leyes y recomendaciones sobre las cirugías reconstructivas.

A raíz de la nueva ley para la igualdad real y efectiva de las personas trans y para la garantía de los derechos de las personas LGTBI, legalmente a estas pacientes no se les debería realizar la cirugía feminizante hasta que ellas mismas lo decidieran, a no ser que existiera una indicación médica estricta; en nuestro caso, complicaciones relativas al conducto común (hidrocolpos, hematocolpos o infecciones de orina de repetición)[2].

El artículo 19.2 de la Ley 4/2023 establece: 'Se prohíben todas aquellas prácticas de modificación genital en personas menores de doce años, salvo en los casos en que las indicaciones médicas exijan lo contrario en aras de proteger la salud de la persona. En el caso de personas menores entre doce y dieciséis años, solo se permitirán dichas prácticas a solicitud de la persona menor siempre que, por su edad y madurez, pueda consentir de manera informada a la realización de dichas prácticas'.

Si es cierto que en numerosos países está absolutamente prohibido, incluso penado para el cirujano, no existe una ley internacional. Por tanto, han ido surgiendo declaraciones en las diferentes sociedades internacionales de urología pediátrica que abogan por un manejo lo más conservador e individualizado posible:

'Nowhere in healthcare is a «one size fits all» approach reasonable or beneficial. This is particularly worrisome when multiple vastly different diagnoses are considered for a uniform treatment. A «one size fits all» treatment does not exist for patients with DSD conditions.

Rather, every child deserves unique attention and alternatives, and ultimately, we affirm the rights of parents to make medical decisions for their children based on their review of all available management options, including observation, pharmacotherapy or surgery, with full disclosure of the potential risks and benefits of these options. Patients and families benefit from a holistic approach that presents the pros and cons of various options, including surgery, and empowers families to make decisions in their child's best interest. We are not for or against surgery, rather support individualized attention and alternatives. Management should be comprehensive and well-balanced to a particular patient's needs. It needs to take into account all medical, psychological, social and cultural considerations of the patient and their parents and care givers. Complex medical problems should remain in the purview of the family and the expert medical team and thus should not be legislated. Banning surgery for all patients with DSD conditions is equally as harmful to individualized care as demanding surgery for all patients with DSD conditions. Clearly, neither approach is correct' (European Society of Pediatric Urology, 2020).

Por tanto, para una buena decisión quirúrgica hay que contar con un equipo multidisciplinar experto en estas pacientes, que cuente con endocrinólogos, psicólogos, genetistas, ginecólogos, cirujanos plásticos y urólogos pediátricos. Toda decisión quirúrgica debe tomarse de manera consensuada con el comité multidisciplinar, los padres y la paciente, individualizando en cada caso el tratamiento quirúrgico que beneficie más, y el momento de efectuarse[1].

Evolución de la cirugía en la hiperplasia suprarrenal congénita

Históricamente, la cirugía de la hiperplasia suprarrenal congénita era prioritariamente estética y relegaba la funcionalidad a un segundo plano. Es decir, en el siglo XX primaba su facilidad de ejecución frente a lo que realmente podía favorecer a la pa-

ciente, de ahí que en los inicios de la cirugía feminizante no se realizara en pacientes con virilizaciones graves asignando género masculino, o, por ejemplo, se realizaran clitoridectomías totales sin preservar la sensibilidad ni la funcionalidad del clítoris.

Posteriormente, se añadió la importancia de la capacidad reproductiva de la paciente; así, a todas las pacientes se les asignaba género femenino al nacer y se indicaba una cirugía feminizante lo antes posible[3,4]. Esto, sumado a que los tejidos genitales con impregnación estrogénica en los primeros meses facilitan la cirugía por su elasticidad y teóricamente mejor cicatrización, hacía que se indicara la división del conducto común en edades precoces a todas las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita y se diera una apariencia de los genitales externos lo más femenina posible, incluyendo la sección o enterramiento del clítoris, para tener una percepción física femenina en la mayor brevedad de tiempo posible.

A finales del siglo XX, se priorizaba no sólo la reproducción, sino también la funcionalidad del clítoris. Se consensuó la preservación de su sensibilidad y se abandonaron técnicas como el enterramiento del clítoris, que provocaba erecciones dolorosas a las pacientes[5,6]. Por tanto, hasta la actualidad, la técnica de elección en estas pacientes es la separación del tracto urinario y genital, sumado a una plastia de los genitales externos con una reducción parcial del clítoris, preservando el pedículo vasculonervioso del clítoris para asegurar una satisfacción sexual futura de las pacientes[4,6].

Existen unos objetivos quirúrgicos claros:

- Separar el tracto genitourinario.
- Evitar la obstrucción del tracto genital (hidrocolpos, hematocolpos...).
- Evitar las complicaciones urológicas: infecciones de orina de repetición e incontinencia urinaria.
- Asegurar la capacidad reproductiva futura.
- Conseguir una apariencia femenina si la asignación es femenina.
- Asegurar la sensibilidad y la funcionalidad del clítoris y la vagina.

Con las técnicas actuales se consiguen todos los objetivos, eso sí, asumiendo que la paciente quiera tener una apariencia femenina.

A raíz de las nuevas corrientes de pacientes que defienden poder elegir su asignación y las nuevas leyes que las apoyan, quirúrgicamente sólo se podría realizar estrictamente lo médicamente necesario: la separación del tracto genitourinario en caso de presentar clínica sin realizar la vulvoplastia ni la clitoridectomía si la paciente no lo ha podido decidir o no tiene repercusión psicológica.

El problema surge en las virilizaciones graves y, por tanto, con apariencia muy masculina, en las que es necesario el tejido sobrante de la cubierta del clítoris para llevar la vagina a periné. Por tanto, no efectuar la técnica completa impide un descenso de la vagina tal y como está estandarizada hasta hoy en día, ya que no se permite realizar la clitoridectomía por ser irreversible, aun preservando su sensibilidad.

En resumen, de un tratamiento estandarizado a todas ellas en edades entre los 6 y los 9 meses, se ha pasado a un tratamiento quirúrgico individualizado tanto a nivel de técnica quirúrgica como a la edad de efectuarlo.

Afortunadamente, gracias a la aparición de técnicas mínimamente invasivas, sean laparoscópicas o robóticas, realizar únicamente cirugías feminizantes parciales, sin modificar la apariencia externa, es cada vez más factible con resultados muy prometedores[7].

Técnicas quirúrgicas en la hiperplasia suprarrenal congénita

Para poder planificar la técnica quirúrgica adecuada deben realizarse pruebas complementarias dirigidas para evaluar la distancia de la unión del tracto genitourinario al periné y al complejo esfinteriano vesical. Fundamentalmente existen dos; la ecografía perineal y la resonancia magnética, dejando los estudios como la genitografía a casos muy seleccionados por su exposición a la irradiación. La ecografía perineal tiene su mayor rendimiento en los primeros meses de vida. Da una información de las distancias anteriormente descritas, que nos determina la congruencia de la virilización de Prader externa con la malformación de los genitales internos, que no siempre tienen correspondencia. La toma de las distancias ayudará a la planificación del abordaje quirúrgico. En pacientes más mayores, la resonancia magnética nos dará los detalles anatómicos más específicos no sólo de la malformación genital, sino de los tejidos blandos y musculares circundantes.

Descenso del *sinus* urogenital o conducto común

El objetivo del descenso del conducto común es separar la uretra de la vagina. Debe conseguirse, por un lado, una uretra normoposicionada dentro

del esfínter urinario y, por otro, una vagina en periné amplia, que permita menstruar y mantener relaciones sexuales no dolorosas en la edad adulta.

El tipo de vaginoplastia que se realiza depende de la longitud del conducto común. En las pacientes con virilizaciones leves, la técnica de *cut-back* será suficiente para separar la uretra de la vagina. Para la mayoría de las pacientes, con virilizaciones Prader 3 o 4, con conductos comunes medios o altos, que están más cerca del periné que del complejo esfinteriano de la vejiga, la técnica de elección es el descenso parcial o total del conducto común por vía perineal con ampliación del introito con un colgajo de Fortunoff[4,7]. Así, en pacientes con conductos comunes largos, con una unión próxima al esfínter urinario, se realiza un abordaje combinado perineal y abdominal, con el objetivo de no descender la uretra del complejo esfinteriano y preservar la continencia[8].

A raíz de la implementación de la cirugía mínimamente invasiva, especialmente asistida por robot, hay nuevas perspectivas de poder realizar descensos vaginales sin necesidad de clitoridectomía y preservando al máximo el complejo muscular urinario, y, por tanto, la continencia. Se han realizado dichas técnicas con similar abordaje para las malformaciones anorrectales en pacientes lactantes, así como fístulas vesicovaginales en pacientes adultas, con muy buenos resultados. Tienen como objetivo dejar el conducto común como sistema urinario y realizar un descenso de la vagina al periné con la ayuda de colgajos cutáneos o mucosos si fuera preciso. A corto plazo tienen mejores resultados relativos a la continencia, pero todavía no hay resultados a largo plazo de la funcionalidad de los descensos vaginales[9-12].

Vulvoplastia

La vulvoplastia o labioplastia es la cirugía que tiene como objetivo dar la apariencia femenina de los labios mayores y menores. A pesar de considerarse una cirugía meramente estética, sí es cierto que una virilización con una escrotalización importante de los labios mayores puede estigmatizar y afectar psicológicamente a estas pacientes, al igual que la hiperplasia del clítoris. Es la parte que más se modifica durante el crecimiento de la paciente, secundariamente a desajustes en los niveles de testosterona y, por tanto, a pesar de realizarse conjuntamente con la clitoridectomía, muchas veces hay que retocarlos en la adolescencia o joven adulta para un resultado estético más definitivo. En cuanto a los labios menores compuestos de mucosa, son de difícil creación si no se realizan junto con la clitoridectomía, ya que se configuran con la mucosa sobrante del capuchón del clítoris una vez se ha reducido parcialmente.

Clitoridectomía parcial con preservación del pedículo vasculonervioso

La clitoridectomía parcial consiste en la reducción parcial de los cuerpos cavernosos hiperplásicos por el influjo de testosterona prenatal. Se debe poner especial cuidado en la separación de la bandeleta dorsal por donde pasa la mayor parte de la vascularización e inervación del glande[5,6], puesto que es lo que dejaremos como clítoris y, por tanto, debe mantener su total sensibilidad. Al realizar una sección completa de los cuerpos cavernosos, es una acción irreversible y, por tanto, mutilante. Se han descrito algunas técnicas quirúrgicas de preservación de los cuerpos cavernosos, enterrándolos dentro de los labios menores o en el pubis, para que puedan ser reversibles en un futuro[13-15], pero no se ha publicado ningún caso de éxito en cuanto a reversibilidad ni de ausencia de erecciones dolorosas.

Complicaciones quirúrgicas

Se trata de cirugías complejas, que, a pesar de tener muy buenos resultados a corto plazo, no están exentas de un porcentaje de complicaciones y morbilidad a largo plazo[1].

Inmediatas

Hay pocas publicaciones sobre el porcentaje exacto de complicaciones inmediatas de las cirugías. La mayoría son comunes a cirugías genitales, como las infecciones del área quirúrgica, hematoma o sangrado de éste. Cabe resaltar que estas pacientes, al llevar tratamiento corticoide, tienen mayor índice de dehiscencia de sutura por cicatrización deficiente.

Medio y largo plazo

La complicación más frecuente es la estenosis del introito vaginal[16-18]. En edad infantil se desaconsejan las dilataciones vaginales por ser innecesarias, dolorosas y traumáticas; por tanto, debe resolverse en la pubertad con el objetivo al menos de menstruar correctamente y evitar hematocolpos. Posteriormente, si desea tener relaciones sexuales, debe completar un programa de dilataciones vaginales y, si éste fracasa, seria tributaria de introitoplastias o plastias vaginales cutáneas o mucosas[16].

La ausencia de una separación mínima entre la uretra y la vagina predispone a infecciones de orina de repetición. Si en el descenso del conducto común se ha movilizado la uretra de su complejo esfinteriano y se han seccionado los ligamentos vesicopu-

bianos, presentan una incontinencia mayoritariamente de esfuerzo[19].

En relación a los resultados de la clitoridectomía, existe un porcentaje no despreciable de reducción del clítoris y, en menor medida, de su desaparición. Paralelamente, pueden presentar alteraciones de la sensibilidad a pesar de preservar el pedículo vasculonervioso[1,20].

Los resultados estéticos son buenos, a pesar de que algunas de ellas precisan retoques en la pubertad, sobre todo de los labios mayores.

Es muy importante hacer una valoración objetiva de los resultados obtenidos a largo plazo[16]. Existen estudios multicéntricos con unos resultados interesantes, y que nos permiten autoanalizarnos y mejorar las técnicas quirúrgicas[20-22]. El trabajo de Krege et al[21] expone un estudio retrospectivo de centros europeos expertos que analiza no solo las complicaciones y resultados quirúrgicos estéticos y funcionales, sino también la valoración y autopercepción de pacientes adultas. Estos autores analizan los resultados a largo plazo de la técnica de referencia que se realiza en la actualidad, y obtienen unos resultados buenos en la vaginoplastia, pero peores en la clitoridectomía, con ausencia o disminución del clítoris hasta en un 37% de los casos. A pesar de que las pacientes consideran que tienen buenos resultados quirúrgicos, la satisfacción sexual es menor y tienen un índice de complicaciones no despreciable, entre un 37 y un 62% (estenosis vaginal, cicatrices, infecciones urogenitales y pérdidas urinarias). No obstante, siguen recomendando la cirugía precoz, especialmente la clitoridectomía (69%).

Conclusiones

La decisión de no realizar una cirugía feminizante completa dejando la clitoridectomía y la vulvoplastia a elección de la paciente, es decir, preservando los genitales ambiguos hasta la adolescencia, es difícil, puesto que se desconocen tanto los resultados de las cirugías tardías como las implicaciones psicológicas de las pacientes. Sí es cierto que las cirugías evolucionan rápidamente y deben estar al servicio de lo que la paciente vaya necesitando a lo largo de su desarrollo, tanto psicológico como funcional. Actualmente emergen técnicas para poder preservar el derecho a elegir su asignación con resultados muy prometedores. En el marco actual, el abordaje multidisciplinar se ve sumamente necesario, puesto que para realizar estas cirugías se va a precisar una valoración endocrinológica y psicológica que nos indicara cuándo la paciente puede decidir o presenta repercusión por su ambigüedad sexual. A la vez, se precisará un abordaje quirúrgico no solo urológico, sino también de cirujanos plásticos y ginecólogos expertos en cirugías transgénero del adulto.

Bibliografía

1. Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. Steroid Biochem Mol Biol 2017; 165: 137-44.

2. Jefatura del Estado. Ley 4/2023, de 28 de febrero, para la igualdad real y efectiva de las personas trans y para la garantía de los derechos de las personas LGTBI. BOE núm. 51, de 1 de marzo de 2023.

3. Hardy Hendren W, Crawford JD. Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. J Pediatr Surg 1969; 4: 49-58.

4. Rink RC, Metcalfe PD, Cain MP, Meldrum KK, Kaefer MA, Casale AJ. Use of the mobilized sinus with total urogenital mobilization. J Urol 2006; 176: 2205-11.

5. Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu WH, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the human clitoris. J Urol 1999; 162: 1015-20.

6. Poppas DP, Hochsztein AA, Baergen RN, Loyd E, Chen J, Felsen D. Nerve sparing ventral clitoroplasty preserves dorsal nerves in congenital adrenal hyperplasia. J Urol 2007; 178: 1802-6.

7. Ludwikowski BM, González R. The surgical correction of urogenital sinus in patients with DSD: 15 years after description of total urogenital mobilization in children. Front Pediatr 2013; 1: 41.

8. Piro C, Asensio M, Garat JM, Caffarati J, Peiró JL, Martín JA, et al. Passerini-Glazel technique of vulvovaginoplasty: a solution for upper outlet of the vagina. Cir Pediatr 1994; 7: 171-3.

9. Fares AE, Marei MM, Abdullateef KS, Kaddah S, el-Tagy G. Laparoscopically assisted vaginal pull-through in 7 cases of congenital adrenal hyperplasia with high urogenital sinus confluence: early results. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2019; 29: 256-60.

10. Fuchs J, Warmann SW, Seitz G, Schäfer J, Schröder M, Obermayr F. Laparoscopically assisted vaginal pull-through for high urogenital sinus: A new surgical technique. Urology 2012; 79: 1180-3.

11. Birraux J, Mouafo FT, Dahoun S, Tardy V, Morel Y, Mouriquand P, et al. Laparoscopic-assisted vaginal pull-through: A new approach for congenital adrenal hyperplasia patients with high urogenital sinus. Afr J Paediatr Surg 2015; 12: 177-80.

12. Darga SL, Chiruvella M, Bedigeri TM, Mohammed GS, Pandya S, Enganti B. Robotic management of congenital urethra-vaginal fistula with transverse vaginal septum. Int Braz J Urol 2022; 48: 198-9.

13. Torino G, Adorisio O, Cobellis G, Mariscoli F, Zaccara A. Robotic excision of the vagina in a 46 XX DSD male patient. First pediatric report. Urol J 2021; 18: 466-8.

14. Pippi Salle JL, Braga LP, Macedo N, Rosito N, Bagli D. (). Corporeal sparing dismembered clitoroplasty: an alternative technique for feminizing genitoplasty. J Urol 2007; 178: 1796-800.

15. Fernandez N, Chavarriaga J, Pérez J. Complete corporeal preservation clitoroplasty: new insights into feminizing genitoplasty. Int Braz J Urol 2021; 47: 861-7.

16. Barroso U, Massuqueto E, Venturini BA, Rosito TE, Villalta M, Grajales LPC. Corporoplasty: a simplified technique for clitoroplasty. Int Braz J Urol 2022; 48: 726-7.

17. Stikkelbroeck NMML, Beerendonk CCM, Willemsen WNP, Schreuders-Bais CA, Feitz WFJ, Rieu PNMA, et al. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003; 16: 289-96.

18. Burgu B, Duffy PG, Cuckow P, Ransley P, Wilcox DT. Long-term outcome of vaginal reconstruction: Comparing techniques and timing. J Pediatr Urol 2007; 3: 316-20.

19. Park S, Ha SH, Kim KS. Long-term follow-up after feminizing genital reconstruction in patients with ambiguous genitalia and high vaginal confluence. J Korean Med Sci 2011; 26: 399-403.

20. Palmer BW, Trojan B, Griffin K, Reiner W, Wisniewski A, Frimberger D, et al. Total and partial urogenital mobilization: focus on urinary continence. J Urol 2012; 187: 1422-6.

21. Krege S, Falhammar H, Lax H, Roehle R, Claahsen-van der Grinten H, Kortmann B, et al. Long-term results of surgical treatment and patient-reported outcomes in congenital adrenal hyperplasia—a multicenter European registry study. J Clin Med 2022; 11: 4629.

22. Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: Current surgical management at academic medical centers in the United States. J Urol 2015; 193: 1796-801.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.879

Déficit de 21-hidroxilasa: seguimiento y transición

21-hydroxylase deficiency: follow-up and transition

José Ignacio Labarta Aizpún, Patricia Morte Coscolín, Antonio De Arriba Muñoz, Marta Vara Callau, Marta Ferrer Lozano

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

Resumen

El déficit de 21-hidroxilasa es la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita. El objetivo del tratamiento es garantizar un adecuado crecimiento y evitar las complicaciones a corto y largo plazo. El tratamiento con hidrocortisona debe ser individualizado y está influenciado por muchos factores en relación con la gravedad de la enfermedad, el genotipo y el metabolismo del cortisol. A pesar de un tratamiento sustitutivo adecuado, el control de esta enfermedad es difícil y el seguimiento debe ser individualizado y monitorizado tanto a nivel clínico como analítico. La pubertad se asocia con un período de difícil control. La adolescencia y la transición son períodos de riesgo, ya que pueden aparecer factores de riesgo cardiovascular y presentan mayor riesgo de disfunción gonadal. La transición debe ser planificada y consensuada entre el paciente, el pediatra endocrino y los endocrinos de adultos, y debe abordar de manera holística las necesidades del paciente.

Palabras clave: Adolescencia. Déficit de 21-hidroxilasa. Hidrocortisona. Transición.

Abstract

21-hydroxylase deficiency is the most common form of congenital adrenal hyperplasia. The objective of medical treatment is to guarantee normal growth and development, and to avoid long-term complications in adulthood. Hydrocortisone treatment must be individualized, and is influenced by various factors including the severity of the disease, genotype and cortisol metabolism. Substitutive medical treatment is difficult, and follow-up of these patients must involve careful monitoring of clinical evaluation and determination of adrenal biomarkers. Puberty is associated with a period of difficult control. Adolescence and transition is a difficult challenge due to the risk of appearance of cardiovascular risk factors and complications such as gonadal dysfunction. Transition processes should be planned and consensuated among the patient, their family and both pediatric endocrine and general endocrinologist teams. Transition should address the complex needs of patients with congenital adrenal hyperplasia from a holistic perspective.

Key words: 21-hydroxylase deficiency. Adolescence. Hydrocortisone. Transition.

Correspondencia:
José Ignacio Labarta Aizpún. Jefe de Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Avenida Isabel La Católica 1-3. Zaragoza 50009
jilabarta@salud.aragon.es

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogenia suprarrenal del cortisol. El déficit de cortisol es un hecho común a todas ellas y produce, por un mecanismo de retroalimentación negativa, un aumento de la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y, secundariamente, una hiperestimulación de la corteza suprarrenal, lo que motiva una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas graves y moderadas en función del grado de afectación enzimática. En las formas graves o clásicas, el déficit es completo y sus manifestaciones se inician en la época fetal; en las formas moderadas o no clásicas, el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y adolescencia, e incluso pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta. El déficit de 21-hidroxilasa (21OH) es la forma más frecuente de HSC (el 95% de los casos) y está causado por mutaciones en el gen *CYP21A2* (OMIM

201910). Presenta dos características fundamentales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17-hidroxiprogesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en 11-desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona), y del acúmulo de 17OHP, androstenediona, testosterona y 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 críptica). La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1/15.000, y la de las formas no clásicas, de 1/1.000, si bien existen variaciones geográficas importantes[1-6].

Tratamiento

Formas clásicas

El objetivo del tratamiento es reemplazar la secreción fisiológica de glucocorticoides (GC) y mineralocorticoides para evitar la aparición de signos de insuficiencia suprarrenal (crisis de pérdida salina), controlar los signos del hiperandrogenismo y evitar las complicaciones asociadas en la edad adulta.

Todos los pacientes con déficit clásico de 21OH deben ser tratados con GC para suprimir el exceso de secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y ACTH, y reducir el exceso de esteroides sexuales de origen suprarrenal; este tratamiento se debe mantener de por vida. El tratamiento de las formas clásicas es complejo y debe ser individualizado, y requiere la implantación de un programa estructurado de intervención y seguimiento que debe realizarse en centros con experiencia[7]. La hidrocortisona (HC) es el GC indicado durante la infancia y la adolescencia, ya que es el corticoide más fisiológico, al tener una potencia superponible a la del cortisol endógeno; además, por su corta vida biológica minimiza la afectación sobre el crecimiento y sobre otros efectos adversos. Los GC sintéticos de larga acción (prednisona, prednisolona y dexametasona) solamente estarán indicados ante la ausencia de disponibilidad de HC o si es necesario un rápido control hormonal, pero siempre el menor tiempo posible para volver rápidamente a la HC.

En el neonato con clínica de pérdida salina, las dosis son por vía endovenosa (50-75 mg/m^2/día); cuando está estabilizado, se pasa a la vía oral con una dosis de 25 mg/m^2/día y se va disminuyendo progresivamente, y al año es entre 15 y 20 mg/m^2/día. Las dosis suprafisiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos suprarrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. La dosis diaria total ha ido variando y actualmente se proponen unas dosis de HC de 8-10-15 mg/m^2/día en la infancia, variable en función de la edad. En la infancia (hasta los 2 años) hay datos que indican una cierta insensibilidad periférica a la acción de los andrógenos, ya que el exceso de andrógenos no se acompaña de una aceleración de la velocidad de crecimiento y, por ello, se pueden usar dosis menores (8-10 mg/m^2/día). La infancia es el período de mayor ganancia de talla y una pérdida de talla en este período de la vida por una sobredosificación no se puede recuperar posteriormente, y por ello se deberá usar la menor dosis eficaz posible[8]. En la adolescencia y durante la pubertad puede ser necesario incrementar la dosis, pero no superar los 17 mg/m^2/día; la dosis total de HC rara vez debe superar los 15-18 mg/m^2/día[9], ya que esas dosis se asocian con peor talla adulta. Las pautas recomendadas varían, pero la más habitual es fraccionar la dosis en tres tomas, con dosis superiores por la mañana. Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona (5-7,5 mg/día o 6 mg/m^2/día) o dexametasona (0,25-0,5 mg/día o 0,3 mg/m^2/día) que no excedan el equivalente de 20 mg/m^2/día de hidrocortisona[1-3].

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9-α-fluorhidrocortisona, habitualmente con 0,05-0,2 mg/día, dividida en una o dos dosis. La vida media de la 9-α-fluorhidrocortisona es de 18-36 horas y, por ello, dosis bajas pueden administrarse una vez al día, si bien dosis superiores a 0,1 mg se administran en dos tomas iguales. En la infancia hay una relativa resistencia a la acción de la aldosterona y una inmadurez tubular renal, y durante el período neonatal y en la primera infancia se requieren dosis más altas de mineralocorticoides (en torno a 150 µg/m^2/día); durante los primeros meses de vida, la dosis suele ser de 0,1-0,2 mg/día (~200 µg/día), mientras que lactantes mayores y niños necesitan menos dosis, entre 0,05 y 0,1 mg/día (~125 µg/día entre 19 y 24 meses). Se requieren suplementos de cloruro de sodio (1-2 g/día o 4-8 mEq/kg/día) durante el primer año de vida (ClNa al 20%; 1 cm^3 = 3,4 mEq de Na). En pacientes que llevan dosis altas puede no ser necesario dar suplementos de ClNa. La dosis de mantenimiento de la 9-α-fluorhidrocortisona es de 70-100 µg/m^2/día[9,10]. Estudios recientes indican una alta prevalencia en niños de 12-18 meses de edad de hipertensión arterial transitoria inducida por el tratamiento con 9-α-fluorhidrocortisona a pesar de seguir las dosis establecidas en las guías, por lo que se indica una monitorización estrecha de la tensión arterial en esas edades para evitar lesionar el sistema renal y cardiovascular. Algunos autores recomiendan incrementar la dosis de 9-α-fluorhidrocortisona en períodos de humedad y calor, mientras que otros proponen aumentar la ingesta de sal. En si-

tuaciones de especial riesgo de pérdida de líquidos y de iones, como ocurre en situaciones de calor importante, puede ser útil fragmentar más la dosis de 9-α-fluorhidrocortisona. En contraste con la HC, durante los períodos de estrés y/o enfermedad no es necesario aumentar la dosis de 9-α-fluorhidrocortisona.

Todas las formas clásicas presentan una deficiencia de aldosterona. Debido a que la secreción de aldosterona es muy baja en condiciones normales (0,1 nmol/L) y muy inferior a la secreción fisiológica de cortisol (10 nmol/L), solamente se producen síntomas de déficit de aldosterona cuando la abolición de la actividad enzimática es completa. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad adecuada de aldosterona y no tienen crisis de pérdida salina, presentan cifras elevadas de renina, lo que evidencia una deficiencia subclínica, por lo que también requieren la administración de 9-α-fluorhidrocortisona[11]. En ocasiones, y cuando el diagnóstico es por cribado neonatal, es difícil diferenciar una forma clásica con pérdida salina de una forma virilizante simple, y ambas formas se entienden como parte de un *continuum*.

Formas no clásicas

En relación con el tratamiento de la HSC no clásica, no hay un consenso de cuándo instaurar su indicación, si bien el tratamiento no debe ser indicado de manera generalizada. La gran mayoría de los pacientes con HSC no clásica tiene niveles basales de cortisol y de ACTH dentro de la normalidad. Por ello, el principal problema de estos pacientes no es la deficiencia de cortisol, sino la elevada producción de andrógenos suprarrenales. Por eso, en muchos pacientes el tratamiento no está indicado y con su indicación existe el riesgo de producir una insuficiencia suprarrenal yatrógena[1-3,12-14].

El tratamiento se indica para los pacientes que presentan formas sintomáticas, que habitualmente son los casos que motivan una consulta médica, en dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis que en las formas clásicas. La sintomatología depende del grado de hiperandrogenismo, que puede producir clínica, como aceleración del crecimiento, y de la edad ósea y la pubarquia prematura, así como acné, hirsutismo, irregularidades menstruales y oligoanovulación en las mujeres. Se debe valorar la edad, la clínica, la gravedad, la forma de presentación y las expectativas del tratamiento, considerando los efectos adversos que puede acarrear una dosis suprafisiológica de GC. En la infancia se debe valorar individualmente cada caso y considerarlo si existen signos clínicos de hiperandrogenismo y afectación del crecimiento con aceleración progresiva de la edad ósea, y se suspenderá el tratamiento una vez alcanzada la talla adulta. La pubarquia precoz es un síntoma frecuente de la HSC no clásica y el inicio de la pubertad ocurre con adelanto, pero en el rango de la normalidad. La pubertad precoz central es una situación no frecuente que aparece únicamente en un 4-5% de las formas no tratadas. El tratamiento con HC no está indicado para prevenir la aparición de una pubertad precoz, si bien se puede indicar si aparece. En el varón con forma no clásica que está ya en pubertad en estadio III, la supresión de los andrógenos suprarrenales con los GC es muy cuestionable, y se aconseja suspender el tratamiento con GC antes de que tenga lugar el brote puberal (testes de 10 mL)[12-14].

Una vez que se ha completado el crecimiento, los objetivos del tratamiento cambian y se debe reconsiderar su indicación. El tratamiento debe ser disminuido y retirado con cautela, y el paciente aleccionado sobre los síntomas de insuficiencia suprarrenal y ser revalorado para ver si requiere dosis de estrés. En mujeres asintomáticas con talla adulta alcanzada se debe ofrecer la posibilidad de suspender el tratamiento con GC. Si la mujer tiene reglas regulares, se debe ofrecer un seguimiento individualizado y valorar si los efectos clínicos del hiperandrogenismo requieren un tratamiento. Las mujeres con hiperandrogenismo y reglas irregulares pueden ser tratadas con anticonceptivos orales combinados y/o con fármacos antiandrogénicos, evitando los GC. Sin embargo, si la mujer adulta presenta subfertilidad o abortos recurrentes, se aconseja la reintroducción de los GC o si los tratamientos antiandrogénicos son mal tolerados. Durante la adolescencia y la edad adulta, el GC preferido es la prednisolona frente a la dexametasona. En conclusión, en los pacientes con formas no clásicas, el tratamiento de mantenimiento no está indicado de manera generalizada y la adolescente debe ser valorada para conocer los síntomas asociados a su hiperandrogenismo y ofrecer un tratamiento individualizado[15].

Seguimiento

El objetivo del tratamiento es conseguir la dosis mínima eficaz que permita al paciente estar asintomático, hacer un crecimiento (talla y peso) y desarrollo puberal normales, mantener una supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales y evitar las complicaciones a largo plazo.

A pesar de un tratamiento sustitutivo adecuado, se sabe que el control de los pacientes con formas clásicas de HSC es con frecuencia difícil. Las limitaciones del tratamiento actual son la incapacidad para controlar el hiperandrogenismo suprarrenal sin inducir un hipercortisolismo; la hipersensibilidad de la glándula suprarrenal a los niveles de ACTH, de

manera que existe un grado de hiperrespuesta no dependiente de unos niveles elevados de ACTH; y la dificultad de frenar el eje CRH-ACTH con la administración de HC, dado que dicho eje depende también de otros factores[16-18].

La tasa de producción endógena de cortisol varía entre 5-11 mg/m^2/día, con una media de 7 mg/m^2/día, y tiene una alta variabilidad, tanto intra- como interindividual[11]. Debido a la circulación enterohepática, la dosis sustitutiva fisiológica teórica se sitúa en 8-10-12 mg/m^2/día[8]. Para conseguir suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal en pacientes con HSC se requieren unas dosis mayores y suprafisiológicas, de 10 a 15 mg/m^2/día, y poder alcanzar una normalización de los andrógenos suprarrenales.

Ninguna pauta consigue un tratamiento sustitutivo ideal, ya que no se consigue reproducir la relación fisiológica entre los pulsos de cortisol y ACTH. El tratamiento con HC no es capaz de remedar completamente la fisiología y el ritmo circadiano del cortisol con el característico pico de máxima concentración que tiene lugar a las 6:00 - 8.00 horas y el nadir que ocurre a medianoche. La supresión y la normalización del *feedback* negativo de la ACTH exigen dosis suprafisiológicas, comparado con otras formas de insuficiencia suprarrenal. Por ello, el tratamiento de la HSC está en constante lucha para evitar una sobredosificación, con los efectos indeseables que ello conlleva a nivel de crecimiento metabólico, cardiovascular y óseo, y una infradosificación, que conlleva el riesgo de presentar una crisis suprarrenal e hiperandrogenismo, con el peligro de afectación de la talla adulta. Tanto la infradosificación como la sobredosificación pueden afectar a la función gonadal en ambos sexos[10].

La dosis debe ser individualizada y está influenciada por diferentes factores, como la variabilidad clínica, el genotipo y el diferente grado de gravedad, y otros factores relacionados con el metabolismo y la farmacocinética del cortisol. Debido a que la cortisona debe convertirse a cortisol para que sea bioactiva por la acción de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, las diferencias en la tasa de conversión pueden afectar a la efectividad del tratamiento. La dosis necesaria se ve influida por la absorción intestinal; la acidez gástrica destruye parcialmente el cortisol y, por ello, la dosis administrada debe superar la producción endógena de cortisol. Se recomienda su administración antes de la ingesta de alimentos, ya que los alimentos retrasan la absorción de la HC. Las preparaciones liquidas de HC no se recomiendan, debido a la desigual distribución de la HC en la suspensión.

Tras la administración de HC, aproximadamente el 95% se absorbe y pasa a la circulación; los niveles pico se alcanzan a las dos horas y su acción dura entre cuatro y seis horas (vida media de 60-120 minutos). La HC tiene una biodisponibilidad cuando se administra por vía oral alta de casi el 95%. Se administra cada 6-8 horas y el perfil de cortisol sérico que se obtiene tras su administración combina niveles pico y niveles valle, de manera que su patrón no remeda el ritmo circadiano fisiológico. Se debe considerar si los pacientes toman medicación concomitante que acelere el metabolismo del cortisol a través de la inducción enzimática de la vía citocromo P450 3A4 (anticonvulsivantes y antirretrovirales), y en esos casos la dosis de HC debe ser aumentada para asegurar un adecuado tratamiento[8].

El metabolismo del cortisol varía con la edad, también difiere entre individuos y, por ello, algunos autores han sugerido la medición de sus niveles a lo largo de las 24 horas[19]. La determinación horaria de cortisol permitiría conocer los períodos del día en los que el paciente está sobre- o infraexpuesto a la HC y conocer si la fragmentación de la dosis es la adecuada; de esta manera se podría teóricamente individualizar la dosis y la posología en cada paciente, si bien ello no se ha trasladado a la práctica clínica. Se ha propuesto la determinación de cortisol en la saliva o en la sangre seca capilar, pero no se ha establecido correlación clínica y no existe evidencia en cuanto a resultados clínicos[8,20,21].

La dosis diaria de HC debe ser administrada en 3-4 dosis, con la mayor dosis por la mañana. Cuando se fracciona la dosis de HC en tres tomas y se da la mayor dosis por la noche, se observa que, cuando la HC ha perdido sus niveles farmacocinéticos, se inicia el pico de secreción de ACTH y ello supone una dificultad para abolir la hipersecreción suprarrenal que ocurre en estos pacientes por la noche. Por ello se ha propuesto dar la dosis nocturna lo más tarde posible, preferiblemente hacia media noche o la 1:00 horas[9]. No existen datos definitivos y concluyentes en cuanto a si la dosis mayor debe ser administrada por la mañana o por la noche. Debido a que la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es mayor en las primeras horas de la madrugada, se ha pensado que la administración de HC en una manera inversa al ritmo circadiano con mayores dosis por la noche ayudaría a un mejor control de los niveles de andrógenos. Sin embargo, este régimen se ha asociado con mayor riesgo de efectos adversos metabólicos, insulinorresistencia, trastornos del sueño y modificación de la secreción de hormona de crecimiento (GH) nocturna[22,23]. La tendencia es a dar una mayor dosis por la mañana. Aunque existen datos que sugieren que fraccionar la dosis en cuatro tomas es preferible y confiere un mejor control hormonal[11,24], este régimen sigue planteando limitaciones, ya que la mayoría de la dosis de HC desaparece a las 4-5 horas y existen fases de hipocortisolemia, lo que determina

elevaciones de los andrógenos suprarrenales. Igualmente, esta pauta plantea dificultades de adherencia y de manejo para las familias[25-27].

Pubertad

La pubertad se asocia frecuentemente con un período de difícil control hormonal, incluso si el paciente está tomando la dosis adecuada con buen cumplimiento y adherencia. Durante la pubertad existen diversos factores que explican la dificultad del control de esta enfermedad que justifican una mayor necesidad de HC.

La farmacocinética de la HC se modifica durante la pubertad debido a un incremento del aclaramiento del cortisol[28]. Ello resulta de una serie de cambios hormonales que ocurren durante la pubertad, como el aumento de la secreción de GH y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), que produce una menor actividad de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, enzima que se encarga de convertir la cortisona en cortisol, y ello determina una menor cantidad de cortisol activo a nivel tisular. El aumento de GH e IGF-I produce, además, cambios en el filtrado glomerular y un mayor aclaramiento metabólico y renal del cortisol, sin existir un cambio significativo de la vida media. Todo ello determina una tendencia a la hipocortisolemia debido a una menor eficiencia biológica del tratamiento con GC, lo que, a su vez, va a producir un incremento secundario de los niveles de ACTH.

El exceso de andrógenos se exacerba también por el incremento de los niveles de GH, IGF-I e insulina, que estimulan la actividad de las enzimas 17-α-hidroxilasa y 3-β-deshidrogenasa a nivel suprarrenal y gonadal. El hiperinsulinismo está, a su vez, exacerbado por la hipofunción crónica adrenomedular y el aumento de la sensibilidad a la leptina que produce un efecto directo a nivel suprarrenal y en la teca ovárica, incrementando la secreción de andrógenos. Igualmente, la insulina ejerce un efecto inhibitorio a nivel hepático sobre los niveles de la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG) y de la IGFBP-1, lo que contribuye a una mayor acción tisular de la testosterona libre y del IGF-I libre[9]. Y, de manera simultánea, el hipocortisolismo y el hiperandrogenismo conllevan un aumento de la ACTH, por lo que se establece un círculo vicioso[15,29].

Esta situación es más intensa en las mujeres que en los varones y, a su vez, puede estar confundida por la presencia de ovarios poliquísticos, especialmente si asocian obesidad e hiperandrogenismo de larga evolución, que, a su vez, pueden conducir a hiperinsulinismo e insulinorresistencia. A su vez, el incremento de la concentración de esteroides sexuales, especialmente de estradiol, aumenta la concentración de la proteína transportadora de cortisol (CBG), lo que determina menor cortisol biodisponible. Las mujeres adolescentes presentan una mayor eliminación de metabolitos derivados del cortisol, lo que evidencia un aclaramiento diferente del cortisol dependiente del sexo, y ello explicaría por qué el control en esta fase de la enfermedad es más complicado en la mujer que en el varón[15].

En esta fase de la enfermedad se debe combatir esta situación de hipocortisolemia, y secundariamente de hiperandrogenismo, que somete al paciente a un riesgo aumentado de complicaciones metabólicas y gonadales. Por ello se requiere aumentar la dosis de GC durante la pubertad y/o una fragmentación de la dosis diaria en cuatro tomas. Sin embargo, y como se ha observado una correlación negativa entre la talla adulta y la dosis de GC administrada en las fases iniciales de la pubertad, dosis de HC superiores a 17 mg/m^2/día deben administrarse con mucho cuidado. Una dosis suprafisiológica de HC al inicio de la pubertad se asocia con un mayor tono somatostatinérgico, lo que determina una menor amplitud de los pulsos de GH y contribuye así a un menor efecto en el cartílago de crecimiento. Se debe utilizar la dosis mínima posible, priorizando la ganancia de talla adecuada (control clínico) a la medición de los esteroides suprarrenales (control hormonal). Una vez alcanzada la talla adulta, se puede valorar usar GC de larga acción. Existe una falta de consenso de la dosis óptima durante la pubertad, pero se busca la menor dosis eficaz posible. En general, se piensa que los varones requieren menores dosis que las mujeres, por la mayor producción de testosterona testicular que suprarrenal. En esta fase de la enfermedad son prioritarios el control clínico y el ajuste individual del tratamiento[30].

Protocolo de actuación

El tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizado, tanto a nivel clínico como analítico. La variable clínica más importante es mantener una adecuada velocidad de crecimiento con normalidad de peso. Se busca mantener una velocidad de crecimiento en torno al percentil 50 (±1 desviación estándar) con una edad ósea normal para la edad cronológica o discretamente retrasada. Los datos clínicos que indican una infradosificación son signos y/o síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda (crisis de pérdida salina), aceleración de la velocidad de crecimiento, edad ósea adelantada o progresión rápida de la misma, aparición de signos de virilización (acné, clitoromegalia, hirsutismo), hiperpigmentación de zonas no expuestas y elevación de los andrógenos suprarrenales. A su vez, los datos clínicos indicativos de sobredosificación

son deceleración de la velocidad de crecimiento, ganancia de peso excesiva, adiposidad central, signos cushingoides, edad ósea retrasada, hipertensión arterial[1-4,7].

Los marcadores hormonales más frecuentemente utilizados en el control de la HSC son la 17OHP y la androstenediona, y, en menor medida, la testosterona. La determinación mediante el método de cromatografía líquida con espectrometría de masas es más específica y superior que el radioinmunoensayo, que tiende a sobreestimar las hormonas suprarrenales en un 30% debido a la reactividad cruzada. La 17OHP tiene una mayor variabilidad que la androstenediona, por lo que es más útil a nivel diagnóstico que a nivel de seguimiento, mientras que la androstenediona es el marcador más útil a nivel de seguimiento[31].

La 17OHP es el marcador clásico del déficit de 21OH; sin embargo, debido a sus variaciones circadianas, no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico, y pretender conseguir unos niveles de 17OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación. La androstenediona es el precursor de los dos andrógenos principales, testosterona y dihidrotestosterona. Presenta una variación circadiana menos importante y parece ser el esteroide sérico que presenta la mejor correlación con los criterios de control clínico. La testosterona es uno de los esteroides finales y efectores de la acción androgénica suprarrenal. Se ha mostrado su fiabilidad en el período prepuberal en ambos sexos y durante la pubertad en el sexo femenino, ya que en el sexo masculino hay una secreción testicular muy importante durante este período[11,31].

El objetivo analítico es mantener unos niveles normales de androstenediona y de testosterona en mujeres y varones prepuberales, y no buscar una normalización de la 17OHP, que puede estar ligeramente elevada. El objetivo es mantener los niveles de 17OHP lo más cerca posible de dos veces el límite alto de la normalidad, con una casi normalización de la androstenediona. Otros autores señalan como objetivo conseguir unos niveles de 17OHP no superiores a 36 nmol/L (1.200 ng/dL) y normales, o en el límite alto de la normalidad, de androstenediona para la edad y el sexo cuando la extracción se realiza a primera hora de la mañana antes de tomar la medicación (8:00-9:00 horas)[10]. Debido a que durante la edad prepuberal los niveles de esteroides sexuales son habitualmente bajos, es importante conseguir una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales para conseguir un crecimiento y un desarrollo puberal normales. La medición de los niveles de cortisol no es útil para evaluar la dosis sustitutiva y el tratamiento pretende normalizar los niveles de los andrógenos para la edad y el sexo[9]. La determinación de los niveles de ACTH no es muy informativa en relación con el control de estos pacientes y sería útil para evaluar una excesiva o deficiente supresión del eje CRH-ACTH-suprarrenal[11,31].

De manera similar a los niveles de cortisol, la 17OHP y la androstenediona tienen una variación circadiana con niveles pico a las 7:00 horas y alcanzan niveles nadir entre las 1:00 y las 3:00 horas. En el control de los marcadores hormonales debe considerarse la hora de extracción analítica y el régimen horario de la toma de la medicación. Se ha observado cómo una dosis matutina de HC tiene un efecto directo sobre los niveles de 17OHP, ya que se produce una caída del 90% a las tres horas de su administración y de un 70% en los niveles de androstenediona a las cuatro horas. Todo ello resalta la importancia de conocer la hora y el tipo de GC administrado. Con objeto de conocer la respuesta farmacodinámica a la HC de cada paciente, se ha propuesto realizar la determinación de 17OHP y androstenediona 3-4 horas tras la administración de la dosis de HC, ya que se corresponde con la máxima supresión. Igualmente, y para conocer el tiempo de duración de la acción de la HC, se aconseja la determinación de los marcadores hormonales a las seis horas tras la dosis de HC, que es cuando desparece el efecto y se produce el rebote de los andrógenos suprarrenales[11]. Debido a la gran variabilidad que se observa en los niveles de cortisol, 17OHP y androstenediona, incluso en un período tan limitado como de dos horas, una determinación puntual aislada sin conocer el régimen y horario del tratamiento no ofrece información fiable en relación con el control de la enfermedad. En ocasiones se puede observar una discordancia entre niveles elevados de 17OHP y normales de androstenediona. Si bien se ha descrito que hasta un 65% de estos pacientes se encuentra en un buen control clínico, otros estudios indicarían que hasta un 28% de estos pacientes presentaría elevación de la 11-cetotestosterona, lo que indica un mal control hormonal, por lo que la presencia de dicha discordancia no siempre se asocia a buen control y no debe ser desconsiderada.

Se ha demostrado en estudios de grandes cohortes de pacientes una relación entre una elevación de los marcadores hormonales y una peor talla, irregularidades menstruales, densidad mineral ósea y nódulos testiculares[15]. Estudios de seguimiento durante la infancia en relación con el crecimiento indican que los niveles de androstenediona son más predictivos de pérdida de talla que los niveles de 17OHP, pero ejercerían una función complementaria, ya que unos niveles altos de androstenediona serían un marcador de infradosificación y unos niveles disminuidos de 17OHP indicarían sobredosificación. La determinación de los niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona han mostrado poca utilidad en la monitoriza-

ción de pacientes con HSC. La determinación secuencial de los andrógenos suprarrenales a lo largo del día, ya sea en suero, sangre capilar, orina o saliva, es laboriosa, requiere una infraestructura especializada, conocimiento profundo sobre la interpretación de los resultados y la aprobación de los pacientes y las familias. Los andrógenos suprarrenales 11-oxigenados (esteroides C-19, como 11-cetotestosterona, 11-hidroxitestosterona, 11-hidroxiandrostenediona, 11-cetoandrostenediona) han mostrado tener una variabilidad circadiana similar, pero más moderada, que la 17OHP y la androstenediona, y prometen ser buenos biomarcadores de la enfermedad, pero todavía falta experiencia clínica y validación de los resultados. La administración de dosis altas de HC se asocia con niveles mayores de cortisol en el suero, pero se conoce una variabilidad entre los pacientes. Se observa un efecto dependiente de la dosis en los niveles de 17OHP, androstenediona y testosterona al comparar 15 mg/m^2/día con 25 mg/m^2/día; sin embargo, la dosis alta se asocia con una supresión del crecimiento, lo que indica que la normalización de los niveles de 17OHP no es apropiada e indica un sobretratamiento. Un estudio italiano que compara el efecto de monitorizar los marcadores suprarrenales antes o tras la administración de HC de la mañana encuentra que usar la monitorización pretratamiento se asocia con mejor talla adulta[32]. En general, se recomienda realizar la monitorización hormonal en un momento constante en relación con el régimen terapéutico y momento del día[2,3,15]. Se ha demostrado una relación entre una menor función de la médula suprarrenal y la aparición de crisis de insuficiencia suprarrenal, lo que sugiere que las concentraciones de epinefrina suponen un marcador predictivo independiente[33].

El ajuste de la dosis de 9-α-fluorhidrocortisona se realiza en base a los controles de tensión arterial, frecuencia cardiaca, renina, sodio y potasio. El control adecuado de los niveles de renina ayuda a la supresión adrenocortical y a reducir la dosis necesaria de GC. La determinación de la renina (expresada como actividad de renina o concentración de renina) es dificultosa, dada la variabilidad entre ensayos y el procesamiento de la muestra, así como a la ingesta previa de sal, posición corporal y actividad física realizada previamente. Se ha demostrado una relación inversa entre la dosis de 9-α-fluorhidrocortisona y los niveles de renina, así como entre la tensión arterial y la renina, si bien existe una heterogeneidad de resultados entre diferentes estudios, ya que no todos encuentran dicha asociación. Los niveles de sodio y potasio han mostrado una correlación negativa y positiva, respectivamente, con la dosis recibida de 9-α-fluorhidrocortisona[15].

Los signos que indican sobredosificación son hipertensión, taquicardia, sodio elevado (>145 mEq/L) y renina suprimida. Los ajustes del tratamiento deben realizarse en el contexto clínico del paciente y no basarse únicamente en los parámetros analíticos, y el objetivo es mantener los niveles de renina en el rango medio de la normalidad. Una dosificación excesiva de 9-α-fluorhidrocortisona también puede retrasar el crecimiento. La renina está elevada en los niños que presentan un déficit clásico de la 21OH, tanto en las formas con pérdida salina como en las virilizantes simples, y su determinación es fundamental para un equilibrio correcto del tratamiento mineralocorticoideo y glucocorticoideo.

En los primeros seis meses de vida, la monitorización debe ser muy cuidadosa y se aconsejan controles cada 4-6 semanas. Posteriormente se debe hacer un control cada tres meses hasta los 18-24 meses; ello se debe al rápido crecimiento que ocurre en los primeros dos años de la vida y a que en esa época son frecuentes las infecciones intercurrentes. Pasada la primera infancia, los controles se pueden espaciar cada 4-6 meses en función de la evolución, y es necesario un control más frecuente cuando se modifica la dosis y durante el período puberal (cada cuatro meses)[9,10].

En relación con el control hormonal y la monitorización de los pacientes, se puede concluir que: a) no existe evidencia para recomendar una estrategia específica de monitorización en relación con resultados clínicos; b) el tratamiento debe ser individualizado; c) la evaluación de los marcadores bioquímicos en un momento determinado tiene poca fiabilidad, especialmente si no se realiza por la mañana antes de haber tomado el tratamiento; d) los marcadores 17OHP, androstenediona y testosterona tienen limitaciones, y respecto a la utilidad de los andrógenos suprarrenales 11-oxigenados, si bien son más específicos de la enfermedad, falta conocer su validación en la práctica clínica; y e) la utilidad de la determinación de la renina tiene limitaciones y debe interpretarse valorando la tensión arterial y el contexto clínico del paciente[11]. En las Tablas 1 y 2 se presenta un esquema del seguimiento de las formas clásicas y no clásicas del déficit de 21OH[1,2,10,15].

Situaciones de estrés

Los pacientes con HSC clásica no pueden afrontar una respuesta suficiente de cortisol al estrés y requieren dosis superiores en situaciones de enfermedades febriles y de cirugía mayor. Las directrices de dosificación consisten en duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona en función del grado de estrés. Ante un estrés leve (infecciones intercurrentes) se deberá duplicar la dosis de HC durante el proceso y, si presentan vómitos o intolerancia oral, administrar HC vía intramuscular o acudir a un centro hospitalario. Ante

Tabla 1. Déficit de 21-hidroxilasa: seguimiento en las formas clásicas.

	Infancia y prepubertad	Pubertad y adolescencia
Objetivos	Crecimiento, desarrollo y peso dentro de la normalidad	Bienestar metabólico, gonadal (fertilidad) y psicológico
Tratamiento	HC: 8-10-12-15 mg/m²/día 3-4 dosis 9αFHC: 50-200 µg/día 1-2 dosis Suplemento de ClNa el primer año: 17-34 mEq/día	HC: 10-15-18 mg/m²/día 3-4 dosis 9αFHC: 50-200 µg/día 1-2 dosis
Seguimiento clínico	Cada 3-4 meses En la primera infancia más frecuente (sobre todo el primer año) T, P, IMC, VdC y TA EO anual a partir de los 2 años Control de inicio de la pubertad Buscar signos de exceso de HC (Cushing)	Cada 3-4 meses Si el crecimiento ha terminado, cada seis meses T, P, IMC, VdC y TA EO anual o cada seis meses (pubertad) Control de la progresión puberal Varones: palpación testicular (volumen y NT) y ecografía anual (NT) Mujeres: aparición y periodicidad menstrual, hirsutismo y acné Buscar signos exceso de HC (Cushing)
Seguimiento analítico	17OHP, A y TT Na, K y renina	17OHP, A y TT Na, K y renina LH, FSH, E, SHBG y *ratio* A/TT Varones: inhibina B Mujeres: progesterona (fase folicular) Perfil glucémico y lipídico
Comentarios	Infancia: 8-12 mg/m²/día Aumentar la dosis a 15 mg/m²/día si la VdC es elevada/EO acelerada/elevación de andrógenos Si hay buen control, buscar la dosis míni-ma eficaz Si el IMC es elevado, ajustar la dosis para un peso normal para evitar la sobredosifi-cación Educación al paciente y la familia sobre la actuación ante una situación de estrés	En la pubertad, fraccionar/aumentar la dosis según el criterio clínico Educación al paciente y la familia sobre la actuación ante una situación de estrés Programación de la transición: DEXA (DMO), evaluación ginecológica, historia quirúrgica, psicosexualidad, función gonadal, fertilidad, asesoramiento genético, adherencia al tratamiento e información sobre la enfermedad

9αFHC: 9-α-fluorhidrocortisona; 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; A: androstenediona; DEXA: absorciometría con rayos X de doble energía; DMO: densidad mineral ósea; E: estradiol; EO: edad ósea; FSH: hormona estimulante del folículo; HC: hidrocortisona; IMC: índice de masa corporal; LH: hormona luteinizante; NT: nódulos tiroideos; P: peso; SHBG: globulina transportadora de las hormonas sexuales; T: talla; TA: tensión arterial; TT: testosterona; VdC: velocidad de crecimiento.

Tabla 2. Déficit de 21-hidroxilasa: seguimiento en las formas no clásicas.

	Infancia y prepubertad	Pubertad y adolescencia
Objetivos	Crecimiento y desarrollo dentro de la normalidad	Bienestar metabólico, gonadal (fertilidad) y psicológico
Tratamiento	HC: individualizado	HC: individualizada
Seguimiento clínico	Cada 6-12 meses Crecimiento, IMC y pubertad Buscar signos de exceso de andrógenos (T, P, IMC, VdC y EO) Valorar la reserva de cortisol (test de ACTH)	Cada 6-12 meses Pubertad e IMC Buscar signos de exceso de andrógenos en mujeres: aparición y periodicidad menstrual, hirsutismo, acné y valorar la reserva de cortisol (test de ACTH)
Seguimiento analítico	17OHP, A y TT	17OHP, A y TT Mujeres: LH, FSH, E y progesterona (fase folicular)
Comentarios	Considerar dosis bajas de HC si la VdC es elevada/EO acelerada/ exceso de andrógenos con repercusión clínica Suspender la HC y reevaluar la necesidad de tratamiento tras completar la pubertad	Mujeres: dosis bajas de HC si hay exceso de andrógenos con repercusión clínica Suspender la HC y reevaluar la necesidad de tratamiento tras completar la pubertad Varones: disminuir la dosis y suspender en Tanner III y testes de 10 mL Asesoramiento genético antes de la transición

17OHP: 17-hidroxiprogesterona; A: androstenediona; ACTH: hormona adrenocorticotropa; E: estradiol; EO: edad ósea; HC: hidrocortisona; FSH: hormona estimulante del folículo; IMC: índice de masa corporal; LH: hormona luteinizante; P: peso; T: talla; VdC: velocidad de crecimiento; TT: testosterona.

un estrés más intenso (cirugía mayor o infecciones graves) se requiere la administración de HC vía intravenosa en dosis mayores. No es necesario aumentar la dosis de HC ante un estrés emocional ni antes de la realización de un ejercicio físico[4,7]. Es preferible la hidrocortisona intravenosa sobre la metilprednisolona o la dexametasona, porque, cuando se administra en dosis altas, la actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona es capaz de sustituir a la 9-α-fluorhidrocortisona (40 mg de hidrocortisona equivalen a una potencia de mineralocorticoide de 0,1 mg de 9-α-fluorhidrocortisona). Los pacientes y los padres deben recibir instrucciones sobre este tipo de situaciones de emergencia y todos los pacientes deberían llevar identificación con información sobre su enfermedad.

En la HSC no clásica no se han documentado crisis de insuficiencia suprarrenal, salvo si el paciente tiene una supresión del eje CRH-ACTH por dosis suprafisiológicas de GC. Una producción subóptima de cortisol se ha documentado hasta en un 30-50% de los pacientes con formas no clásicas, y en estos pacientes los síntomas de insuficiencia suprarrenal addisoniana son muy poco frecuentes. La determinación de la reserva de cortisol en los pacientes con formas no clásicas es necesaria y se recomienda la administración de dosis suplementarias ante un estrés grave si el paciente tiene una respuesta en el test de ACTH inferior a 14-18 mg/dL[12-14]. Los pacientes con HSC no clásica no precisan dosis de estrés, a no ser que presenten una situación de hipoadrenalismo yatrógeno debido a la administración crónica de GC. La deficiencia de mineralocorticoides es muy excepcional en las formas no clásicas, si bien un estudio demuestra que estos pacientes responden con una mayor elevación de la renina que la población normal ante un test de restricción de sodio, pero manteniendo la tensión arterial, los niveles de sodio y la aldosterona normales[15].

Transición

A pesar de la reducción de la dosis sustitutiva en las últimas décadas, el paciente sigue expuesto a una mayor morbimortalidad. Los pacientes con HSC tienen una menor talla adulta y mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, y presentan mayor riesgo de osteoporosis, disfunción gonadal e infertilidad en la edad adulta. Sin embargo, una mayor reducción de la dosis posiblemente sometería al paciente a un riesgo más elevado de crisis suprarrenal y de hiperandrogenismo; por todo ello, se están buscando terapias alternativas que permitan reducir estas complicaciones[8,34].

A pesar del cuidadoso control médico y del buen cumplimiento terapéutico, la talla adulta media notificada en diferentes trabajos se sitúa entre –1 y –2 desviaciones estándar en relación con la media poblacional e inferior a la talla genética. Los pacientes con HSC alcanzan una talla adulta en torno a –1,38 desviaciones estándar respecto a la población general y también por debajo de su talla genética, que se sitúa a –1,03 desviaciones estándar (~7 cm)[35]. La pubertad es una etapa de máximo crecimiento y diferentes estudios demuestran una ganancia puberal disminuida en estos pacientes. Además del potencial genético de cada paciente, dos son los factores que van a condicionar el crecimiento: a) el hiperandrogenismo previo al inicio del tratamiento o en su curso, por no estar suficientemente frenada la función suprarrenal; y b) el posible hipercortisolismo secundario al tratamiento. Se encuentra una relación inversa entre la dosis media recibida durante los primeros dos años y la talla final, y se hipotetiza que un índice de masa corporal elevado durante la primera infancia se correlaciona con una menor talla final y podría ser un buen marcador de hiperdosificación. Estos pacientes pueden presentar en su evolución una pubertad precoz central secundaria a un hiperandrogenismo mantenido, que debe ser tratada con análogos de la hormona liberadora de folitropina y lutropina.

El tratamiento crónico con GC, el hipogonadismo por frenación del eje hipotalámico, los trastornos menstruales y los ciclos anovulatorios con déficit relativo de estrógenos son factores que pueden actuar negativamente sobre la ganancia de masa ósea. A pesar de que el crecimiento lineal está aproximadamente 1 desviación estándar por debajo de la media, la masa ósea no parece estar afectada en los pacientes que reciben las dosis recomendadas de GC. Incluso algunos autores encuentran un aumento de la densidad mineral ósea en la infancia, que se interpreta como un mecanismo de protección frente a la osteoporosis que pueden desarrollar en la edad adulta. Es importante considerar en el tratamiento a largo plazo la posibilidad de aparición de osteoporosis y de presentar una disminución de la densidad mineral ósea en relación con la dosis de GC acumulada.

La HSC también se asocia con una mayor tendencia a desarrollar hipertensión, disfunción endotelial, mayor espesor de la carótida, enfermedad cardiovascular, menor tolerancia al ejercicio, resistencia a la insulina con intolerancia a los hidratos de carbono, rebote adiposo precoz, sobrepeso y obesidad de aparición precoz, adiposidad central y síndrome del ovario poliquístico. Se ha relacionado la obesidad con la dosis de hidrocortisona recibida durante los primeros dos años. El hiperandrogenismo aisladamente contribuye a incrementar el riesgo cardiovascular, con menor sensibilidad insulínica, tanto a nivel hepático como periférico, y estado de inflamación crónica, con mayor estrés oxidativo. Los adultos con HSC no clásica no tratados pueden presen-

tar obesidad, intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia a la insulina. Los cambios que acontecen a nivel endocrino durante la pubertad y la adolescencia contribuyen a aumentar el riesgo metabólico en la edad adulta[36,37].

Disfunción gonadal

La disfunción gonadal es una de las complicaciones más importantes a largo plazo, tanto en varones como en mujeres, y es causa frecuente de infertilidad[38].

Varones

La disfunción gonadal es una complicación frecuente en varones con formas clásicas. Esta disfunción se presenta en la adolescencia y puede ser motivo de infertilidad. El aumento de los niveles de andrógenos suprarrenales en los pacientes no tratados o mal controlados puede alterar el inicio y/o la progresión de la pubertad, y, en la edad adulta, determinar una disminución de la fertilidad. La hiperproducción androgénica ejerce un *feedback* negativo sobre la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica, ya que la aromatización de andrógenos (androstenediona) en estrona determina una supresión del gonadostato, y ello conlleva la aparición de un *hipogonadismo hipogonadótropo* o secundario.

En contraposición con otras formas de hipogonadismo secundario, los pacientes con HSC no refieren síntomas de deficiencia de testosterona, ya que los varones con HSC clásica mal controlados tienen testosterona de origen suprarrenal por la conversión periférica de androstenediona en testosterona. Esta paradoja se explica porque estos pacientes con mal control tienen elevación de los andrógenos suprarrenales 11-oxigenados, derivados de la elevación de la androstenediona, especialmente de la 11-cetotestosterona, con acción periférica. Por ello, muchos varones presentan niveles de gonadotropinas y de testosterona en el rango de la normalidad a pesar de tener un daño gonadal. En este sentido, la determinación de la inhibina B como marcador de la célula de Sertoli puede ser un buen marcador de afectación gonadal y se debe determinar periódicamente. A su vez, hay que tener presente que la testosterona total puede estar disminuida en pacientes con obesidad debido a la disminución de la SHBG[11].

Entre un 20 y un 52% de los adultos jóvenes muestran niveles suprimidos o disminuidos de gonadotropinas, con niveles bajos de testosterona y elevados de androstenediona. En la actualidad no hay un método que permita diferenciar si la testosterona es de origen suprarrenal o testicular. Debido a que muy poca androstenediona proviene del testículo, y dado que es mayoritariamente suprarrenal, la determinación de la *ratio* androstenediona/testosterona, en consonancia con la medición de las gonadotropinas, es útil para poder estimar el origen de la testosterona y el grado de control de la HSC, ya que la androstenediona se eleva en varones con hiperandrogenismo suprarrenal. En un varón sano, la *ratio* normal es < 0,2. Una *ratio* < 0,5 es indicativa de buen control; una *ratio* ≥ 0,5 es indicativa de exceso de andrógenos suprarrenales y testosterona, principalmente de origen suprarrenal; y si la *ratio* es ≥ 1 sugiere mal control, sobre todo si va unido a unas gonadotropinas suprimidas, lo que sugiere que existe una elevada procedencia suprarrenal de testosterona. Por ello, se aconseja la determinación anual en la adolescencia de la *ratio* androstenediona/testosterona y de las gonadotropinas, y la valoración del tamaño testicular como indicadores del estado del eje de GnRH. El tratamiento consiste en optimizar la dosis de GC y el hipogonadismo revierte[15].

Los varones con formas clásicas, y mucho menos frecuente con formas no clásicas, pueden presentar *nódulos testiculares* correspondientes a tejido ectópico suprarrenal que pueden afectar a su fertilidad, ya que por efecto masa comprimen los túbulos seminíferos vecinos e impiden la espermatogenia, y también pueden producir un fallo primario gonadal. La prevalencia de nódulos testiculares es variable en función de las series y los criterios de inclusión, pero en la adolescencia se estima entre un 10 y un 40%. Se estima una prevalencia general de un 40%, con un rango entre el 14 y el 89% en función de los criterios de inclusión. Es poco habitual encontrar nódulos testiculares antes de la pubertad. Los nódulos testiculares aparecen con más frecuencia en pacientes con mal control y aumento mantenido de la ACTH, pero también pueden aparecer en varones con aparente buen control, sobre todo en las formas con pérdida salina y genotipo grave. Los nódulos testiculares se pueden detectar por palpación, pero, debido a su posición central, deben tener un tamaño superior a 2 cm para ser identificados clínicamente. El diagnóstico se hace por ecografía, y se aconseja ecografía testicular durante la adolescencia y posteriormente anual a lo largo de la evolución. Son frecuentemente bilaterales y se desarrollan en la *rete testis.* Se prefiere el control ecográfico, que puede estimar la presencia de nódulos testiculares de escaso tamaño, y habitualmente se presentan como imágenes multinodulares hipoecoicas. Se debe realizar un cribado anualmente a partir del inicio de la pubertad, desde la adolescencia, en las formas clásicas, si bien otros autores indican realizarlo a partir de los 8 años en función de la gravedad y del tipo de paciente. Es difícil establecer un diagnóstico diferencial con los tumores de las

células de Leydig, que tienen una apariencia ecográfica similar. Es importante su diferenciación, ya que los tumores de células de Leydig con frecuencia pueden malignizar y en ellos la cirugía es el tratamiento de elección, no así en los nódulos testiculares de origen suprarrenal. A diferencia de los nódulos testiculares, que son frecuentemente bilaterales, los tumores de células de Leydig ocurren en el 90% de las veces de manera unilateral y frecuentemente asocian ginecomastia.

La intensificación del tratamiento con GC ha permitido una reducción del tamaño y una mejora de la función testicular, y se puede valorar el uso de GC más potentes para frenar la ACTH, como la dexametasona, pero en períodos cortos de tiempo por sus efectos adversos. En los casos que no responden, se pueden hacer autónomos por la hiperestimulación crónica de ACTH y requerir una tumorectomía selectiva que permita conservar la función testicular. Sin embargo, la cirugía no ha mostrado una mejoría de la función testicular, y se recomienda únicamente cuando existe disconfort y molestias por el efecto masa. En determinados casos puede ser necesaria la criopreservación de semen del paciente afecto de nódulos testiculares. Debido a que la infertilidad es una complicación asociada, es importante el buen control y la adherencia al tratamiento, especialmente en la adolescencia[38].

En el varón adolescente se recomienda realizar una valoración anual de la función gonadal mediante ecografía testicular, determinación de hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, androstenediona, testosterona, SHBG, inhibina B, tamaño y palpación del volumen testicular. Unos niveles normales de gonadotropinas y testosterona no descartan un hipogonadismo en un paciente con testículos de pequeño volumen (10 mL), ya que en estos pacientes con mal control, un exceso de androstenediona determina unos niveles dentro de la normalidad de testosterona[39]. Los varones con HSC clásica tienen menos afectación del eje gonadal que las mujeres. La mayor parte son capaces de tener descendencia, o por lo menos de tener un número normal de espermatozoides, y la oligospermia no siempre va seguida de infertilidad.

Mujeres

La edad media a la cual las mujeres inadecuadamente controladas o no tratadas tienen la menarquia está retrasada en comparación con los controles. Las mujeres con HSC presentan una incidencia elevada de hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico en el espectro del síndrome del ovario poliquístico, irregularidades menstruales, anovulación crónica e infertilidad. Un mal control de la HSC con un exceso de andrógenos suprarrenales es un factor determinante de la disfunción gonadal al interferir en el eje de GnRH y producir ciclos anovulatorios, irregularidades menstruales y desarrollo de ovarios poliquísticos. Además de ello, el exceso de 17OHP y de progesterona ejerce un efecto directo en el endometrio, impidiendo su estimulación y favoreciendo la aparición de amenorrea por interferencia con el eje de GnRH. En las mujeres que buscan fertilidad es importante mantener los niveles de progesterona por debajo de 2 nmol/L (0,6 ng/mL). La evaluación de la regularidad menstrual es un dato clínico muy importante y se debe valorar en cada visita, y es un indicador de buen control. La determinación de la 17OHP, la androstenediona, la testosterona, la progesterona, las gonadotropinas y el estradiol es necesaria para establecer el origen de las irregularidades menstruales e identificar un mal control de la enfermedad. La *ratio* androstenediona/testosterona en una mujer sana es < 2; en mujeres con HSC, una *ratio* > 4 indica testosterona, principalmente de origen suprarrenal[10]. La aparición de nódulos de origen suprarrenal a nivel ovárico es mucho menos frecuente que en el varón, pero se han comunicado casos en mujeres con diagnóstico tardío o muy mal control. La identificación mediante ecografía puede ser dificultosa técnicamente y por ello se prefiere la resonancia magnética. En mujeres no se recomienda el cribado de estos nódulos y solamente estaría indicado en pacientes que presenten elevaciones importantes de los andrógenos suprarrenales a pesar de llevar dosis adecuadas o tras haber realizado una suprarrenalectomía[40,41].

La cirugía genital es un factor muy importante y prioritario en la evolución de las mujeres afectas[15]. En las mujeres intervenidas pueden aparecer complicaciones en la adolescencia y la edad adulta joven, tanto anatómicas como psicológicas. La mujer adolescente y adulta joven puede presentar problemas secundarios a la cirugía, como incontinencia urinaria, infecciones de orina de repetición, estenosis del introito vaginal, disconfort del clítoris, dispareunia y errores cosméticos. Para valorar todos estos temas se debe referir a las pacientes a ginecología, preferiblemente a la persona que realizó la cirugía. También la valoración por piscología clínica es aconsejable para asegurar un seguimiento holístico de la paciente. Los índices de infertilidad se correlacionan con la gravedad de las formas clínicas (las formas con pérdida salina son las que presentan menor fertilidad) y han mejorado con la optimización terapéutica y la mejor cirugía reconstructora. Es necesario hacer un consejo genético previo a la gestación[42-45].

Formas no clásicas

El tratamiento con GC durante la infancia puede afectar negativamente a la densidad mineral ósea a

largo plazo y los pacientes deben ser informados en este sentido. Los pacientes deben ser informados sobre este potencial efecto negativo de los corticoides y evitar posibles factores de riesgo asociados a la osteoporosis, como hábito tabáquico, baja ingesta de calcio y vitamina D, y sedentarismo y poca actividad física.

La HSC no clásica se asocia con un mayor riesgo cardiovascular y metabólico en la edad adulta[12-14]. Tanto el tratamiento con GC como el hiperandrogenismo son factores importantes al respecto. Las dosis suprafisiológicas de GC se asocian con mayor prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, y ejercen un efecto dependiente de la dosis; por ello se debe buscar la dosis mínima eficaz. A su vez, el hiperandrogenismo puede agravar todos estos factores. En las mujeres adolescentes con formas no clásicas que presentan clínica de hiperandrogenismo, como hirsutismo, acné o alopecia androgénica, el tratamiento con GC no está indicado por sus efectos adversos a largo plazo a nivel metabólico, cardiovascular y óseo, y se debe considerar un tratamiento tópico, consultar a un dermatólogo y/o un tratamiento hormonal con anticonceptivos orales con efecto antiandrogénico. Otra opción es el uso de antagonistas del receptor de andrógenos, como la espironolactona. Otros antagonistas del receptor de andrógenos, como la flutamida, o inhibidores de la 5-α-reductasa, como la finasterida y la dutasterida, no deben usarse en la infancia ni en adolescentes o mujeres embarazadas o con riesgo de embarazo. Las tasas de embarazo en las mujeres con formas no clásicas son similares a las de la población normal, variables en función de los estudios. Si no se consigue embarazo, se puede administrar temporalmente GC para normalizar los niveles de progesterona. Si éste es el caso, se debe usar HC, prednisolona o prednisona, ya que no cruzan la placenta, debido a que la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 las inactiva; ello no ocurre con la dexametasona, que sí que cruza la placenta y por ello no se aconseja. También se ha comunicado que la tasa de abortos espontáneos es mayor en las mujeres con formas no clásicas, debido a la disfunción del cuerpo lúteo, y se ha observado que la tasa de pérdidas fetales es menor en las mujeres en tratamiento con GC. Los varones con formas no clásicas tienen una fertilidad normal y es muy rara la presencia de nódulos testiculares, por lo que no está indicado un seguimiento ecográfico rutinario[12].

Protocolo de actuación

El adolescente experimenta los cambios biológicos propios de la pubertad, incluyendo el brote de crecimiento puberal y la maduración sexual. A nivel psicológico inicia el proceso de desarrollo de su propia identidad, moralidad y pensamiento abstracto, y a nivel social experimenta relaciones sociales con su familia y entorno en un deseo de alcanzar su autonomía personal. El concepto de transferencia se refiere a un hecho puramente administrativo, por lo que las sociedades científicas prefieren usar el término transición para referirse a un proceso planificado y consensuado entre el paciente, la familia y los facultativos, pediatra endocrino y endocrinólogo, que permita garantizar una atención de calidad y minimizar su impacto negativo. El objetivo de la transición es asegurar un cuidado médico de alta calidad sin interrupción, mientras el paciente pasa de la adolescencia a la edad adulta, se trata de un proceso dinámico, no de un evento puntual, y debe ser gradual y multidisciplinar[34,46-48].

La fase de la adolescencia supone cambios y retos para el paciente, también para el entorno. Entre los cambios que el paciente presenta se pueden incluir cambios en la esfera metabólica, por el aumento de los esteroides sexuales; necesidad de una reorientación terapéutica hacia nuevos objetivos, más allá de alcanzar una buena talla adulta, para evitar las complicaciones metabólicas a largo plazo; abordar temas de índole psicológica y de adherencia a un tratamiento crónico; e informar sobre la función gonadal, sexual y reproductiva. El adolescente necesita desarrollar su autonomía e independencia y ser conocedor del manejo de su propia enfermedad. Todo ello hace necesario que el proceso de transición a adultos deba ser planificado y consensuado entre paciente, pediatra endocrino y endocrinólogo general, y supone una oportunidad para abordar de manera holística el cuidado del paciente con HSC y así reducir la morbimortalidad[34].

El manejo de la HSC durante la adolescencia y la transición de la consulta pediátrica a las consultas de adultos supone un desafío importante. La HSC se asocia con peores resultados de salud, que se inician en la adolescencia y persisten en la edad adulta[44,45,49,50]. Todo ello resalta la importancia de esta fase de la enfermedad. El manejo del adolescente con HSC durante la transición debe incluir un equipo multidisciplinar y requiere la participación del pediatra endocrino, el endocrino general, el ginecólogo, el urólogo y el psicólogo que promueve la adherencia al tratamiento. Para evitar la mayor morbimortalidad de estos pacientes se requiere el mantenimiento del tratamiento y los regímenes terapéuticos se deben adaptar a sus necesidades[10]. La adolescencia y la infancia son dos períodos de la vida de estos pacientes en los que son más frecuentes la presencia de episodios de enfermedad, sobre todo en pacientes con dosis más altas, y ello obliga a reforzar la adherencia al tratamiento, y la educación de la enfermedad y el autocontrol por parte de la familia y el paciente.

La función gonadal depende de un buen cumplimiento terapéutico, y en esa edad es importante hablar sobre temas relacionados con su anatomía genital, historial quirúrgico, sexualidad, fertilidad y asesoramiento genético. Es muy importante una información clara, sencilla y comprensible a las familias para el mejor seguimiento de sus hijos. Se debe ofrecer una evaluación ginecológica, especialmente si hay planificación de relaciones sexuales o de embarazo. Todos los pacientes deben ser informados de que una mala adherencia al tratamiento conlleva una menor fertilidad, tanto en varones como en mujeres, y en la adolescencia es necesario informar sobre aspectos relacionados con la esfera psicosexual y el asesoramiento genético[10].

La transición se entiende como un proceso activo que pretende atender las necesidades médicas, psicosociales y educacionales del adolescente, que cambia de una atención centrada en el niño y la familia a una atención centrada en el paciente adulto. Es un proceso gradual que se inicia en la consulta pediátrica y continúa una vez que el paciente es transferido a la consulta de los servicios de adultos. Diferentes estudios indican cómo solamente una minoría de los pacientes con HSC sigue el control de un especialista endocrino y la transición supone un reto para todos los centros, incluidos los hospitales terciarios, donde hay una buena colaboración entre las unidades de pediatría y los servicios de adultos.

El proceso gradual de la transición se debería iniciar hacia los 12-13 años y se debería extender idealmente hasta los 20-23 años, dando la opción de que el paciente marque su propio ritmo. Es crucial el concepto de que la transición no acaba con la transferencia del paciente a la consulta de adultos, sino que va más allá y dura hasta que el paciente alcance su autonomía y confianza en el conocimiento de su enfermedad. Los objetivos deben incluir los siguientes: a) conocer su condición, su naturaleza genética y la necesidad de un asesoramiento genético y planificación de un embarazo; b) conocer la necesidad de un tratamiento y las consecuencias de un tratamiento inadecuado, tanto por sobredosificación como por infradosificación; c) saber la importancia de mantener su propia seguridad clínica y saber ejercer el autocontrol de su enfermedad ante eventos o situaciones sobrevenidas, y saber actuar con reglas básicas de automedicación; y d) la mujer afecta debe conocer su historia quirúrgica y su implicación en la vida sexual y reproductiva. Una transición exitosa debe educar al adolescente para que tome responsabilidad de su condición, lo que incluye el conocimiento de su propia enfermedad, minimizar los potenciales efectos adversos sobre la salud y asegurar un seguimiento adecuado en los servicios de adultos que incluya todos los aspectos de la enfermedad. Para ello se requieren tres elementos clave, como la estimulación del autocontrol, el conocimiento del equipo de adultos antes de realizar la transferencia y la implicación de la familia o cuidador. En la transición, el paciente está en el centro del proceso. El adolescente debe conocer su enfermedad y sentirse libre para formular todo tipo de preguntas, y es importante definir y consensuar los objetivos. El paciente adolescente debe marcar su propio tempo a la hora de alcanzar estos objetivos. Se debe ofrecer ayuda y soporte a las familias y cuidadores a lo largo de este proceso. Las mujeres adolescentes y adultas con HSC presentan con frecuencia trastornos de ansiedad y disconfort con su imagen corporal, por lo que es muy aconsejable la participación de un psicólogo clínico con experiencia. El proceso debe ser gradual y por etapas, de manera que el paciente se sienta libre de transitar gradualmente cuando necesite una mayor independencia y autonomía. Se debe identificar si el paciente está o no preparado para acometer este proceso y, en este sentido, es clave una buena adherencia y el conocimiento de su enfermedad y cómo actuar ante eventos diarios de estrés. Enfermedades crónicas, como la diabetes de tipo 1, tienen programas estructurados de transición, lo que mejora los resultados en salud y calidad de vida, pero ello no ocurre en la HSC. La consulta conjunta de transición entre el pediatra endocrino y el endocrinólogo de adultos se ha mostrado como una herramienta muy útil. Sin embargo, diferentes estudios indican que ello solo no es suficiente, y es necesario ofrecer a la familia y al paciente la posibilidad de conocer previamente al equipo de adultos para poder familiarizarse con sus recursos. Hay que reconocer la importancia de la transición como parte fundamental de la atención médica y abordar de manera holística las necesidades del adolescente[34,36,37].

Bibliografía

1. Auer MK, Nordenstrom A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2023; 401: 227-44.

2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin L, Conway G, Merke DP, 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.

3. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. Nat Rev Endocrinol 2022; 18: 337-52.

4. Labarta Aizpún JI, De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hiperplasia suprarrenal congénita. Protoc Diagn Ter Pediatr 2019; 1: 141-56.

5. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hiperplasia. Lancet 2017; 390: 2194-210.

6. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 181-92.

7. 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 2017; 87: 116.e1-10.

8. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29: 449-68.

9. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 193-208.

10. Claahsen-van-der Grinten H, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia. Current insights in pathophysiology, diagnostics and management. Endocr Rev 2022; 43: 91-159.

11. Sarafoglou K, Merke DP, Reisch N, Claahsen-van-der Grinten H, Falhammar H, Auchus RJ. Interpretation of steroid biomarkers in 21-hydroxylase deficiency and their use in disease management. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108: 2154-75.

12. Adriaansen BPH, Schroder MAM, Span PN, Sweep FCGJ, Van Herwaarden AE, Claahsen-van der Grinten HL. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. Front Endocrinol 2022; 13: 1064024.

13. Nordenstrom A, Falhammar H. Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2019; 180: R127-45.

14. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. Hum Reprod Update 2017; 23: 580-99.

15. Balagamage C, Arshad A, Elhassan YS, Ben Said W, Krone RE, Gleeson H, et al. Management aspects of congenital adrenal hyperplasia during adolescence and transition to adult care. Clin Endocrinol 2023; [Online ahead of print].

16. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4679-85.

17. Porter J, Blair J, Ross RJ. Is physiological glucocorticoid replacement important in children? Arch Dis Child 2017; 102: 199-205.

18. Charmandari E. Optimizing treatment in patients with congenital adrenal hyperplasia. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019; 10: 7-8.

19. Peters CJ, Hill N, Dattani MT. Deconvolution analysis of 24-h serum cortisol profiles informs the amount and distribution of hydrocortisone replacement therapy. Clin Endocrinol 2013; 78: 347-51.

20. Hindmarsh PC, Charmandari E. Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations. Clin Endocrinol 2015; 82: 557-61.

21. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. Cochrane Databe of Sytematic Reviews 2020; 3: CD012517.

22. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. Clin Chem 2010; 56: 1245-51.

23. Plat L, Leproutl R, L'Hermitte-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are pronounced in the evening than in the morning. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3082-92.

24. Melin J, Parra-Guillén ZP, Micheler R. Pharmockinetic/pharmacodynamics evaluation of hydrocortisone therapy in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: e1729-40.

25. Schröeder MA, Van Herwaarden AE, Span PN, Van der Akker ELT, Bocca G, Hannema SE, et al. Optimizing the timing of the highest hydrocortisone dose in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: e1661-72.

26. Debono M, Mallappa A, Gounden V, Nella AA, Harrison RF, Crutchfield CA, et al. Hormonal cir-

cadian rythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. Eur J Endocrinol 2015; 173: 727-37.

27. Michelet R, Melin J, Parra-Guillén AP, Neumann U. Pediatric population pharmacokinetic modelling to assess hydrocortisone replacement dosing in young children. Eur J Endocrinol 2020; 183: 357-68.

28. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. Eur J Endocrinol 2004; 151: U77-82.

29. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? Arch Dis Child 2002; 86: 266-9.

30. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CGD. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2701-8.

31. Bacila IA, Lawrence NR, Badrinath SG, Balagamage C, Krone NP. Biomarkers in congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol 2023; [Online ahead of print].

32. Bizarri C, Improda N, Maggioli C. Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia. Endocr Pract 2017; 23: 546-56.

33. Weber J, Tanawattanacharoen VK, Seagroves A. Low adrenomedullary function predicts acute illness in infants with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: e264-71.

34. Espino Aguilar R. Hiperplasia suprarrenal congénita: transición desde endocrinología pediátrica a adultos. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019; 10: 49-52.

35. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4161-72.

36. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 341-52.

37. Mooij C, Webb EA, Claahsen van der Grinten HL, Krone N. Cardiovascular health, growth and gonadal function in children with congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 2017; 102: 578-84.

38. Engels M, Span PN, Van Herwaarden AE, Sweep FC, Stikkelbroeck NM, Claahsen-van der Grinten HL. Testicular adrenal rest tumors: current insights on prevalence, charactersitics, origin and treatment. Endocr Rev 2019; 40: 973-87.

39. Claahsen-van der Grinten HL. How to manage puberty and prevent fertility disorders in men with CAH? Ann Endocrinol 2022; 83: 186-7.

40. Conway G. Congenital adrenal hiperplasia: adolescence and transition. Horm Res 2007; 68 (Suppl 5): S155-7.

41. Claahsen-van der Grinten HL. Gonadal dysfunction in congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2021; 184: R85-97.

42. Speiser PW. Management adrenal hyperplasia: transition from childhood to adulthood. J Endocrinol Invest 2001; 24: 681-91.

43. Choi JH, Yoo HW. Management issues of congenital adrenal hyperplasia during the transition from pediatric to adult care. Korean J Pediatr 2017; 60: 31-7.

44. Bacila I, Lawrence NR, Mahdi S, Alvi S, Cheetham T, Crowne E, et al. Health status of children and young persons with congenital adrenal hyperplasia in the UK (CAH-UK): a cross-sectional multicentre study. Eur J Endocrinol 2022; 187: 543-53.

45. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Treatment of health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 115-24.

46. Shafaay EA, Aldriweesh MA, Aljahdali GL, Babiker A. The clinical characteristics and quality of life of 248 pediatric patients nad adulta patiens with congenital adrenal hyperplasia. Front Endocrinol 2023; 14: 1122435.

47. Ekbom L. Lajic S, Falhammar H, Nordenström A. Transition readiness in adolescents and young adults living with congenital adrenal hyperplasia. Endocr Pract 2023; 29: 266-71.

48. Nagra A, McGinnity PM, Davis N, Salmon AP. Implementation transition: ready steady go. Arch Dis Child Educ Pract 2015; 100: 313-320.

49. Arlt W, Willis D, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with con-

genital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 5110-21.

50. Falhammar H, Frisen L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E2715-21.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.880

Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa en personas adultas

Treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults

Cristina Lamas Oliveira

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita es un conjunto de enfermedades autosómicas recesivas producidas por un defecto enzimático en la vía metabólica de síntesis de esteroides suprarrenales (glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos). Más del 95% de los casos se deben a mutaciones en el gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa *(CYP21A2)*. Su deficiencia condiciona acumulación de los metabolitos anteriores al defecto enzimático –progesterona y 17-hidroxiprogesterona (17OHP)– y su desvío hacia la hiperproducción de andrógenos. Habitualmente, las formas clásicas de la enfermedad se diagnostican en la infancia. Las manifestaciones clínicas en adultos dependen tanto de la insuficiencia suprarrenal como del exceso de andrógenos, que puede producir hirsutismo y virilización en las mujeres, e hipogonadismo y menor fertilidad en ambos sexos. La atención médica a las personas adultas con esta enfermedad incluye el tratamiento farmacológico con glucocorticoides y mineralocorticoides, pero también la atención a otras comorbilidades, relacionadas con los efectos adversos del tratamiento corticoide crónico (obesidad, talla baja, hipertensión, insulinorresistencia y diabetes, riesgo cardiovascular y pérdida de masa ósea), a la salud mental y a los aspectos reproductivos.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia is a set of autosomal recessive diseases caused by an enzymatic defect in the metabolic pathway of adrenal steroid synthesis (glucocorticoids, mineralocorticoids, and androgens). More than 95% of cases are due to mutations in the gene that encodes the 21-hydroxylase enzyme (*CYP21A2*). Its deficiency leads to the accumulation of metabolites upstream of the enzymatic defect (progesterone and 17OH-progesterone) and their diversion towards the overproduction of androgens. The classic forms of the disease are usually diagnosed in childhood. Clinical manifestations in adults depend both on adrenal insufficiency and on the excess of androgens, which can produce hirsutism and virilization in women, and hypogonadism and lower fertility in both sexes. Medical care for adults with this disease includes pharmacological treatment with glucocorticoids and mineralocorticoids, as well as attention to other comorbidities related to the adverse effects of chronic corticosteroid treatment (obesity, short stature, hypertension, insulin resistance and diabetes, cardiovascular risk, bone mass loss), mental health, and reproductive aspects.

Correspondencia:
Cristina Lamas Oliveira
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. C/ Hermanos Falcó, 37. 02006 Albacete
clamaso@sescam.jccm.es

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un conjunto de enfermedades autosómicas recesivas producidas por un defecto enzimático en la vía metabólica de síntesis de esteroides suprarrenales (glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos). Más del 95% de los casos se deben a mutaciones en el gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa (21OH) *(CYP21A2)*. No abordaré en esta presentación la presentación clínica ni el tratamiento de otras formas de HSC menos comunes (mutaciones en los genes *CYP11B1, HSD3B2, CYP17A1, StAR, CYP11A1* y *POR*), mucho más raras y, por lo tanto, menos conocidas.

Al resultar insuficiente la producción de cortisol, se produce una gran estimulación de la secreción de corticoliberina por parte del hipotálamo y de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por parte de la hipófisis anterior. La acción de esta ACTH sobre la corteza suprarrenal condiciona su proliferación e hiperplasia, y la hiperactividad de las vías de síntesis de esteroides, lo que conlleva acumulación de los metabolitos anteriores al defecto enzimático (progesterona y 17OHP en el caso de la deficiencia de 21OH) y su desvío hacia la producción de andrógenos. El tratamiento con glucocorticoides, asociados habitualmente a mineralocorticoides, permite tratar la insuficiencia suprarrenal, prevenir las crisis suprarrenales y disminuir las concentraciones circulantes de ACTH y de andrógenos, minimizando las consecuencias de la enfermedad.

La gravedad de la enfermedad viene condicionada por la actividad enzimática residual del paciente individual, que, a su vez, depende, fundamentalmente, del alelo con la mutación menos grave. Cuando el paciente carece de actividad enzimática, presentará una deficiencia grave de glucocorticoides y mineralocorticoides, y crisis de insuficiencia suprarrenal aguda (forma clásica pierde-sal), mientras que una mínima actividad enzimática (el 1-5% de actividad), junto con el hiperestímulo de la corteza suprarrenal por parte de la ACTH, permite evitar esa insuficiencia suprarrenal y da lugar a hiperandrogenismo y sus consecuencias clínicas (forma clásica virilizante simple). Las formas más leves, o no clásicas, se caracterizan por una actividad enzimática residual mayor (20-50%) y un hiperandrogenismo más leve, que no suele manifestarse en la infancia, sino en la adolescencia o la edad adulta. Las formas clásicas tienen una incidencia aproximada de un caso por cada 14.000-18.000 recién nacidos vivos. La incidencia de las formas no clásicas no se conoce con exactitud, ya que algunas quedan sin diagnosticar, pero se estima en una de cada 200-500 personas[1].

El objetivo de este trabajo es revisar la presentación clínica y el tratamiento de las formas clásicas de la enfermedad (pierde-sal y virilizante simple) en las personas adultas. Otros capítulos de esta monografía abordan otros aspectos relacionados con esta enfermedad, relativos al cribado neonatal, el estudio genético, el consejo genético, o el tratamiento y seguimiento de niños y adolescentes.

Presentación clínica

Las personas adultas con formas clásicas de HSC suelen conocer su diagnóstico desde la infancia, aunque algunos casos de formas virilizantes simples, que no hayan presentado crisis suprarrenales, pueden diagnosticarse en la edad adulta en población que no haya tenido acceso a las pruebas de cribado neonatal. Se trata, en general, de hombres o de mujeres parcialmente virilizadas, que en algunos casos han sido criadas como hombres (tendrán sexo genético y gonadal femenino, genitales internos femeninos, pero genitales externos indeterminados o masculinos y fenotipo masculino).

La manifestación clínica predominante en las formas pierde-sal es la insuficiencia suprarrenal primaria. Esta puede aparecer también en las formas virilizantes simples que han llevado tratamiento crónico con glucocorticoides con la intención de reducir las concentraciones de andrógenos, ya que dicho tratamiento crónico inhibe de la producción y liberación de ACTH en la hipófisis de forma prolongada. En caso de omisión del tratamiento con glucocorticoides, los pacientes presentarán malestar general, debilidad, mialgias, náuseas y vómitos, pérdida de peso, hiperpigmentación cutaneomucosa, mareos e hipotensión. La forma más grave de insuficiencia suprarrenal es la crisis suprarrenal, que puede aparecer tanto por omisión del tratamiento como ante cualquier enfermedad intercurrente si no se incrementa adecuadamente la dosis de glucocorticoides para cubrir el aumento de requerimientos que condiciona cualquier situación de estrés. Se caracteriza por deterioro grave del estado general, náuseas y vómitos, hipotensión y *shock* circulatorio, y tiene una alta mortalidad si no se instaura un tratamiento precoz. Varios estudios han encontrado una menor prevalencia de crisis suprarrenales en adultos respecto a niños y adolescentes, pasando de unos cinco episodios por cada 100 pacientes/año en niños a una incidencia 10 veces menor en adultos[2]. Esta incidencia empeora en estratos socioeconómicos más desfavorecidos. Los desencadenantes más comunes en adultos son las infecciones respiratorias y gastrointestinales.

El exceso de andrógenos circulantes puede dar lugar en las mujeres adultas a la aparición de acné, hirsutismo, oligomenorrea y baja fertilidad. Algunas mujeres, probablemente en relación con un peor control durante la infancia o la edad adulta, presentan también desarrollo mamario incompleto (estadio B4 de Tanner), alopecia andrógena o clitoromegalia[1].

Respecto a la población general, las personas con HSC tienen mayor prevalencia de ansiedad, depresión, consumo excesivo de alcohol, trastornos adaptativos y mayores tasas de suicidio[3-5]. También presentan una afectación de la memoria de trabajo similar a la que se observa en el síndrome de Cushing[6].

La mortalidad está aumentada respecto a la población general. Un 42% de las muertes registradas en un estudio sueco de base poblacional se debió a crisis suprarrenales, y las enfermedades cardiovas-

culares fueron la segunda causa de muerte más probable[7].

Aspectos reproductivos y fertilidad

La tasa de fertilidad en mujeres con HSC es menor que la de la población general: en un estudio finés se observó una tasa de 0,34 hijos por mujer, frente a 0,91 en mujeres sanas[8], con las tasas más bajas en las mujeres con fenotipos más graves. Otro estudio reciente realizado en Suecia mostró que sólo un 25,4% de las mujeres con HSC clásica tenía uno o más hijos, mientras que este porcentaje era del 45,8% en la población general[9]. Además, las mujeres con HSC tenían un menor número de hijos y eran ligeramente más mayores al nacimiento de su primer hijo. Esta diferencia se debe fundamentalmente a un menor deseo de maternidad en las mujeres que sufren HSC, que se ha atribuido a distintos factores, relacionados entre sí, como pueden ser la falta de pareja, la insatisfacción con el aspecto genital y la disfunción sexual o urogenital, y una menor satisfacción con las relaciones sexuales, debido a la virilización o a las cirugías correctoras. Las mujeres sometidas a cirugías de reconstrucción genital en la infancia pueden referir menor sensibilidad del clítoris, molestias con las relaciones sexuales con penetración y menor frecuencia de relaciones sexuales, aunque la mayor parte están satisfechas con el resultado de la intervención. Como complicaciones a largo plazo puede haber estenosis vaginal, que puede requerir una nueva intervención, y, con menos frecuencia, incontinencia urinaria, fístulas o infecciones urinarias. Hay menos datos acerca de la evolución de mujeres no sometidas a cirugía reconstructiva, pero, como es lógico, suele tratarse de mujeres con virilización más leve.

También contribuyen a una menor fertilidad la anovulación y la oligomenorrea. En los últimos años, sin embargo, el porcentaje de embarazos conseguidos con o sin técnicas de reproducción asistida en mujeres con deseos reproductivos no difiere del de la población general. Ello se consigue mediante la optimización del tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides, con el objetivo de normalizar en la medida de lo posible los niveles de andrógenos y de progesterona en fase folicular, que idealmente debe ser menor de 0,6 ng/mL[1,10].

Una vez conseguido el embarazo, éste suele desarrollarse sin complicaciones, excepto por un mayor riesgo de diabetes gestacional. No es frecuente la virilización de los fetos femeninos, gracias a la acción de la aromatasa placentaria, que convierte los andrógenos maternos en estrógenos. En algunos estudios, pero no en todos, también se ha observado una mayor frecuencia de cesáreas y mayor riesgo de infecciones maternas, corioamnionitis, malformaciones congénitas y más recién nacidos pequeños para la edad gestacional. Con frecuencia es necesario aumentar las dosis de glucocorticoides y mineralocorticoides en el último trimestre de la gestación[1,11-13].

Existen menos datos acerca de las tasas de fertilidad en hombres. En los pocos estudios publicados, realizados en distintos países, ésta era menor que la de la población general, pero sólo en pacientes que nacieron antes de que establecieran programas de diagnóstico prenatal, por lo que la fertilidad podría igualarse a la de la población general a partir de ahora[1].

La función sexual y reproductiva puede verse afectada en los hombres con HSC por hipogonadismo primario debido a la aparición de tumores testiculares de restos suprarrenales (TART) y por la supresión del eje hipotalámico-hipofisarioo-gonadal debido al exceso de andrógenos suprarrenales circulantes y de los estrógenos que de ellos se derivan mediante aromatización[12,14]. La sobredosificación de glucocorticoides también puede contribuir a esta supresión de hormona liberadora de gonadotropina y gonadotropinas.

Los TART son tumores testiculares con un aspecto histológico similar al de la corteza suprarrenal. Se desconoce su origen, aunque se presupone que derivan de células aberrantes similares a las corticosuprarrenales presentes en los testículos[1]. Se supone que la ACTH desempeña un papel relevante en su patogenia, ya que su supresión mediante dosis suprafisiológicas de glucocorticoides consigue, en ocasiones, reducir el tamaño de los TART y mejorar el seminograma. La prevalencia de TART notificada en hombres con HSC clásica varía entre el 14 y el 86%, con una media del 25% en la adolescencia y del 46% en la edad adulta. Suelen ser bilaterales y generalmente no dolorosos, pero pueden comprimir los túbulos seminíferos, condicionando azoospermia y fibrosis peritubular irreversible. Se diagnostican mediante ecografía o resonancia magnética. Deben distinguirse de los tumores de células de Leydig, de aspecto indiferenciable, mucho menos frecuentes en paciente con HSC, pero que pueden metastatizar: estos tumores suelen ser unilaterales, pueden producir estrógenos y no responden al aumento de dosis de glucocorticoides[1,12,14].

Una vez diagnosticados, los TART deben monitorizarse mediante ecografía (cada 2-5 años en el caso de tumores de pequeño tamaño). Si progresan, se aconseja incrementar transitoriamente la dosis de glucocorticoides (la dexametasona ha sido el fármaco más utilizado en este contexto) y ofrecer criopreservación de esperma. También puede hacerse este incremento en la dosis de corticoides en el mo-

mento en el que se desee tener hijos. El tratamiento quirúrgico de los TART se desaconseja, puesto que no ha demostrado mejorar la función gonadal[15].

Otras comorbilidades en la edad adulta

Riesgo cardiovascular

Es sabido que la exposición crónica a dosis supra-fisiológicas de glucocorticoides (síndrome de Cushing, tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal o tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes) conlleva un riesgo de obesidad de predominio abdominal, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, eventos trombóticos y enfermedades cardiovasculares. Algunos estudios observacionales de base poblacional, pero no todos, también han encontrado mayores tasas de obesidad, hipertensión, dislipidemia, fibrilación auricular, trombosis venosas, diabetes y diabetes gestacional en personas adultas con formas clásicas de HSC respecto a la población general[16-19]. Una revisión sistemática sobre el riesgo metabólico y cardiovascular, basada en los estudios observacionales disponibles y publicada en 2018[20], mostró incrementos pequeños, pero significativos, en la tensión arterial sistólica y diastólica, la insulinorresistencia y el grosor de la íntima-media carotídea, pero no en la glucemia basal, los niveles de insulina, la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa o los niveles de lípidos. Apenas se encontró información sobre la prevalencia de eventos cardiovasculares[20]. Esto probablemente se debe a que el tratamiento de la HSC con glucocorticoides se generalizó después de 1950, por lo que los pacientes tratados desde la infancia están llegando ahora a la tercera edad y sufriendo dichos eventos cardiovasculares, que son poco comunes en edades más jóvenes. Aun así, los eventos cardiovasculares fueron la segunda causa más frecuente de muerte, después de las crisis suprarrenales, en el análisis previamente mencionado del registro sueco[7].

Pérdida de masa ósea y fracturas

La pérdida de masa ósea y la osteoporosis son otras posibles consecuencias del tratamiento prolongado con glucocorticoides. Sin embargo, es posible que el exceso de andrógenos, con su efecto anabólico sobre el hueso, pueda contrarrestar lo anterior, al menos en las mujeres. Los hombres podrían estar en mayor riesgo, ya que, además de los efectos de los corticoides sobre el hueso, en ocasiones padecen hipogonadismo hipogonadótropo secundario bien a dosis supra-fisiológicas de glucocorticoides, bien a un exceso de andrógenos suprarrenales y de estrógenos derivados de ellos[21]. Apenas hay datos publicados sobre la incidencia de fracturas, ya que las series publicadas incluyen pocos pacientes mayores, que son los que habitualmente sufren fracturas debidas a osteoporosis. Una revisión sistemática sobre el tema encontró una menor masa ósea en todas las localizaciones estudiadas en adultos con HSC al compararlos con controles sanos; la mayoría de los individuos reclutados para los estudios revisados eran adultos jóvenes (edad mediana: 31 años)[22]. Se ha descrito una mayor pérdida de masa ósea con mayores dosis de glucocorticoides y más marcada con prednisolona que con hidrocortisona[23]. En los pacientes del registro nacional sueco de personas con 21OH se comprobó que éstos tenían más fracturas totales y más fracturas osteoporóticas que los controles. Esta diferencia afectaba a ambos sexos y era más acusada en personas nacidas antes de los programas de cribado neonatal. De nuevo, la mayor parte de los individuos del registro eran adultos jóvenes (edad media: 29,8 años)[24].

Nódulos suprarrenales

El 15-30% de las personas que padecen HSC tienen masas suprarrenales, que son sobre todo adenomas y mielolipomas[1,25]. Es muy probable que su fisiopatología esté relacionada con los altos niveles de ACTH. No se considera necesario hacer cribado de estas lesiones en los pacientes asintomáticos.

Por el contrario, la prevalencia de HSC en pacientes con incidentalomas suprarrenales es muy baja, incluso en el caso de nódulos bilaterales, por lo que tampoco se recomienda un cribado activo de la enfermedad en ese supuesto[26,27].

Diagnóstico

A la mayoría de las personas con formas pierde-sal de 21OH se les diagnostica antes o después a lo largo de la infancia por síntomas de insuficiencia suprarrenal o crisis suprarrenales. También las formas virilizantes simples suelen diagnosticarse en la infancia, debido a virilización en las niñas o a aceleración del crecimiento o cambios puberales precoces en ambos sexos, aunque algún caso puede pasar desapercibido durante la infancia, ya que tienen suficiente producción de cortisol y aldosterona como para evitar las crisis suprarrenales: suelen ser hombres o casos de fetos femeninos fuertemente virilizados que con frecuencia han sido criados como hombres. Otros motivos de consulta que pueden hacernos sospechar este diagnóstico en adultos son amenorrea u oligomenorrea, infertilidad, hirsutismo o virilización en mujeres, hiperpigmentación, talla baja o masas suprarrenales encontradas de forma incidental.

A cualquier edad, el diagnóstico puede realizarse mediante la determinación de 17OHP, que prácticamente en la totalidad de los casos está muchas veces por encima del límite superior de la normalidad, a menudo >1.000 ng/mL, haciendo innecesaria la prueba de estímulo con ACTH. El estudio genético resulta de utilidad fundamentalmente para realizar consejo genético al paciente y sus familiares. La correlación entre el genotipo y el fenotipo es moderada: en general, las mutaciones más graves (deleciones, grandes conversiones, mutaciones sin sentido o de cambio del marco de lectura), que conllevan ausencia de actividad enzimática, suelen asociarse a mayores niveles de 17OHP, mayor virilización, tanto en la infancia como en la edad adulta, menor talla adulta, menor reserva de glucocorticoides y mineralocorticoides, más riesgo de crisis suprarrenales, etc.[1].

Tratamiento y seguimiento

La base del tratamiento de las formas clásicas de 21OH es la administración de glucocorticoides, generalmente asociados a mineralocorticoides, con la intención de tratar los síntomas de insuficiencia suprarrenal, prevenir las crisis suprarrenales y disminuir la producción suprarrenal de andrógenos mediante la inhibición de la secreción de ACTH en la hipófisis.

El glucocorticoide más utilizado es la hidrocortisona, repartida en dos o tres dosis diarias, con la dosis mayor administrada a primera hora del día, intentando reproducir el patrón circadiano de secreción de cortisol. Sin embargo, en muchos centros se prefiere el uso de glucocorticoides de mayor potencia y mayor vida media, como la prednisona, la metilprednisolona o la dexametasona, que pueden conseguir un mejor cumplimiento terapéutico al poder ser administrados en dosis única diaria en la mayoría de los pacientes[28]. No existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado los resultados obtenidos con uno u otro fármaco[29,30], pero, en estudios observacionales, los pacientes tratados con hidrocortisona presentaban menos efectos adversos óseos y metabólicos que los tratados con otros corticoides[23]. Igualmente, no hay evidencias sólidas que orienten en cuál es la dosis ideal[29,30], pero es importante tener siempre presente que la infradosificación conlleva un mayor riesgo de crisis suprarrenales, de virilización en las mujeres y de formación de TART en los hombres, mientras que la exposición crónica a dosis suprafisiológicas de glucocorticoides conlleva un mayor riesgo de obesidad, osteoporosis, hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, aumentando el riesgo cardiovascular, y promueve un estado catabólico, con aparición de estrías, hematomas y atrofia muscular. Los expertos recomiendan utilizar dosis fisiológicas, alrededor de 15-25 mg/día de hidrocortisona, 5-7,5 mg/día de prednisona, 4-6 mg/día de metilprednisolona o 0,25-0,5 mg/día de dexametasona[1,15].

La fludrocortisona, administrada en dosis de 0,05-0,2 mg/día, permite reducir la dosis necesaria de glucocorticoide gracias a su acción mineralocorticoide: al contribuir a mantener la tensión arterial y la volemia dentro de la normalidad, reduce las concentraciones de ACTH y vasopresina, lo que permite reducir la dosis de glucocorticoide. Para el ajuste de la dosis de ambos fármacos se tendrán en cuenta parámetros clínicos, como los síntomas del paciente, los signos de hipercortisolismo, la tensión arterial o la evolución ponderal, y parámetros bioquímicos, pero no hay acuerdo en cuáles son los parámetros ideales ni el mejor momento para la extracción o el punto de corte ideal para definir un buen control[28]. Las guías actuales recomiendan perseguir niveles normales de testosterona y androstenediona en mujeres, y niveles normales de testosterona en hombres[1,15]. No se debe perseguir la normalización de la 17OHP, ya que ello conlleva hipercortisolismo yatrógeno, con todos sus efectos secundarios; igualmente, no se considera necesario normalizar la concentración de ACTH. La concentración de potasio y la actividad de renina plasmática pueden ser de utilidad en el ajuste de dosis de fludrocortisona.

Es importante que los pacientes con formas clásicas de 21OH reciban información acerca de su riesgo de presentar crisis suprarrenales en situaciones de enfermedad, de la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en ese contexto o de administrarse (ellos mismos o sus familiares) glucocorticoides por vía parenteral, o de acudir a un centro sanitario con este fin, y de la importancia de llevar alguna identificación de alerta que indique que padecen insuficiencia suprarrenal (brazaletes, medallas, tarjetas…). El tratamiento de estos pacientes en este aspecto no difiere del de otras formas de insuficiencia suprarrenal primaria[31].

En algunos casos en que, pese al tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides persisten las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo en las mujeres con 21OH, pueden añadirse fármacos antiandrógenos, aunque la bibliografía al respecto es escasa[32]. Parece razonable evitar la espironolactona por su marcado efecto antagonista de la aldosterona.

Tratamiento de otras comorbilidades

Como ya se ha comentado, el tratamiento crónico con glucocorticoides puede promover la aparición de obesidad, insulinorresistencia y diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia o pérdida de masa ósea.

Con el fin de minimizar estos efectos, los pacientes con 21OH deben recibir desde jóvenes asesoramiento para mantener hábitos saludables de alimentación y ejercicio físico, evitando la obesidad. Además, se debe hacer un cribado periódico de estas comorbilidades, siguiendo las recomendaciones que se dan para la población general. Para prevenir la osteoporosis se recomienda mantener una ingesta suficiente de calcio y vitamina D, y realizar ejercicio físico de impacto. Algunos autores proponen realizar densitometrías óseas cada 3-5 años en los pacientes que hayan recibido dosis suprafisiológicas de glucocorticoides por períodos prolongados y los que hayan tenido una fractura no traumática previa[1,15]. Tampoco está clara la necesidad de realizar tomografía axial computarizada o resonancia magnética abdominal para identificar nódulos suprarrenales, que podría reservarse para casos con una masa suprarrenal ya conocida, mal control o períodos de omisión del tratamiento. El diagnóstico precoz de los TART puede llevarse a cabo mediante ecografía testicular periódica (cada 2-5 años) desde la pubertad[1,15].

Abordaje de los aspectos reproductivos

Es aconsejable que todas las mujeres se sometan a una exploración ginecológica al completar la pubertad, que permite comprobar la funcionalidad de los genitales y los resultados de cirugías correctoras previas, y descartar (y tratar) la estenosis vaginal. Una vez que la mujer expresa su deseo de gestación, es importante asegurar el cumplimiento terapéutico y buscar objetivos más estrictos de control (idealmente, normalización de los niveles de andrógenos y progesterona inferior a 0,6 ng/mL). Para ello, muchos autores prefieren utilizar prednisona o prednisolona en lugar de hidrocortisona, aunque no hay ensayos clínicos que hayan demostrado mejores resultados.

Respecto al tratamiento durante el embarazo, no existen ensayos clínicos aleatorizados ni otra evidencia científica de alta calidad que nos oriente, y los estudios observacionales muestran una gran variabilidad en la práctica clínica. Las recomendaciones de los expertos indican utilizar un glucocorticoide que no atraviese la placenta (hidrocortisona, prednisona, prednisolona o metilprednisolona) y fludrocortisona, manteniendo la dosis pregestacional de ambos. Es habitual que sea preciso incrementar estas dosis (un 20-40% de incremento) en el último trimestre de la gestación[11,15]. El parto requiere dosis de estrés de glucocorticoides.

El tratamiento prenatal con dexametasona, que atraviesa la barrera placentaria y puede reducir la hiperplasia de la suprarrenal fetal y la hiperproducción de andrógenos, se ha empleado para prevenir la virilización intraútero de fetos femeninos con 21OH clásica, pero su utilización se sigue considerando experimental y sólo debe administrarse dentro de protocolos experimentales bien establecidos y que recojan los resultados obtenidos[1,15]. Debe administrarse en casos de embarazo con ambos padres portadores de mutaciones graves en el gen *CYP21A2*, antes de las semanas 8-9, que es cuando comienza el desarrollo de los genitales externos. Una vez obtenido el diagnóstico genético mediante biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis, la dexametasona se mantendría únicamente en las mujeres que hubieran heredado los dos alelos mutados (uno de cada ocho fetos). Siete de cada ocho fetos recibirían la dexametasona durante esas semanas, con sus posibles efectos adversos (pequeño incremento del riesgo de malformaciones, como paladar hendido o labio leporino, bajo peso, parto pretérmino y parálisis cerebral), sin conseguir beneficio alguno. Las líneas actuales de investigación persiguen conseguir un diagnóstico genético más precoz, por ejemplo, a través del ADN fetal presente en la sangre materna, que permitiera comenzar el tratamiento sólo en los casos de mujeres afectas[1,11].

Ante un hombre con deseo genésico también se recomienda optimizar el tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides para evitar el hipogonadismo hipogonadótropo secundario al exceso de andrógenos. Si se documenta la presencia de TART, debe evaluarse el seminograma: si existe oligospermia, un ciclo de dexametasona con dosis levemente suprafisiológicas puede reducir el tamaño de los TART y mejorar la calidad del semen. El tratamiento quirúrgico no está indicado, pues no ha mostrado que mejore el seminograma.

Novedades en el tratamiento de la 21-hidroxilasa

La hidrocortisona de liberación modificada Chronocort® se administra habitualmente dos veces al día, con la dosis mayor antes de acostarse. En los pacientes con HSC previene el pico matutino de ACTH. Los ensayos en adultos con HSC han mostrado que permite una pequeña reducción en la dosis de glucocorticoide y que consigue disminución de los niveles de 17OHP[33-35], lo que se acompaña de un pequeño descenso en la androstenedione[34,35] y en los metabolitos de la vía alternativa de síntesis de andrógenos (3a,5a-17-hidroxipregnenolona y 11b-hidroxiandrosterona)[33]. Respecto a la otra presentación de hidrocortisona de liberación modificada, Plenadren®, autorizada por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, no hay datos publicados en personas con HSC.

Los antagonistas del receptor de corticoliberina son la última novedad que podría incorporarse al arse-

nal terapéutico disponible para el tratamiento de las personas con HSC. Un estudio de fase II realizado en adultos de ambos sexos, que evaluó cuatro dosis diferentes de crinecerfont durante dos semanas, mostró una reducción superior al 50% en las concentraciones de ACTH, 17OHP y androstenediona con la dosis mayor. La testosterona se redujo más del 50% en el 73% de las mujeres, y en los hombres mejoró la relación entre androstenediona y testosterona[36]. El fármaco fue muy bien tolerado y no se encontraron efectos secundarios graves. Están en marcha estudios a más largo plazo que determinen si la reducción en los niveles de andrógenos permite reducir también la dosis de glucocorticoides y si esto se traduce en mejoría clínica (peso, tensión arterial, glucemia, patrón menstrual, y fertilidad y signos de hiperandrogenismo) y de calidad de vida. Otro antagonista evaluado, tildacerfont, también mostró reducciones en los niveles de ACTH, 17OHP y androstenediona en pacientes mal controlados[37].

Otros fármacos que se encuentran actualmente en desarrollo son los anticuerpos anti-ACTH y los antagonistas del receptor de ACTH (MC2R). También se siguen evaluando los efectos del mitotano, los antiandrógenos como la flutamida y los inhibidores de la aromatasa. Por otro lado, los resultados positivos obtenidos en estudios en modelos animales permiten ser optimistas respecto a las terapias celulares y la terapia génica, que podrían llegar a conseguir en el futuro la independencia de los glucocorticoides para los pacientes con HSC.

Bibliografía

1. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. Endocr Rev 2022; 43: 91-159.

2. Yang M, White PC. Risk factors for hospitalization of children with congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 86: 669-73.

3. Jenkins-Jones S, Parviainen L, Porter J, Withe M, Whitaker MJ, Holden SE, et al. Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2018; 178: 309-20.

4. Falhammar H, Butwicka A, Landén M, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Nordenström A, et al. Increased psychiatric morbidity in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E554-60.

5. Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, Hirschberg AL, Falhammar H, Lichtenstein P, et al. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: a total population study. Psychoneuroendocrinology 2015; 60: 195-205.

6. Webb EA, Elliott L, Carlin D, Wilson M, Hall K, Netherton J, et al. Quantitative Brain MRI in congenital adrenal hyperplasia: in vivo assessment of the cognitive and structural impact of steroid hormones. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1330-41.

7. Falhammar H, Frisén L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E2715-21.

8. Jääskeläinen J, Hippeläinen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 687-92.

9. Hirschberg AL, Gidlöf S, Falhammar H, Frisén L, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. Reproductive and perinatal outcomes in women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e957-65.

10. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. Clin Endocrinol (Oxf 2009; 70: 833-7.

11. Cera G, Locantore P, Novizio R, Maggio E, Ramunno V, Corsello A, et al. Pregnancy and prenatal management of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Med 2022; 11: 6156.

12. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck N, Falhammar H, Reisch N. Management of endocrine disease: gonadal dysfunction in congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2021; 184: R85-97.

13. Badeghiesh A, Ismail S, Baghlaf H, Suarthana E, Dahan MH. Pregnancy, delivery and neonatal outcomes among women with congenital adrenal hyperplasia: a study of a large US database. Reprod Biomed Online 2020; 41: 1093-9.

14. Engels M, Gehrmann K, Falhammar H, Webb EA, Nordenström A, Sweep FC, et al. Gonadal function in adult male patients with congenital

adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2018; 178: 285-94.

15. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, 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.

16. Falhammar H, Frisén L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. 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.

17. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, et al. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 110-6.

18. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 5110-21.

19. Finkielstain 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: 4429-38.

20. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, et al. Cardiovascular and metabolic outcomes in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 4097-103.

21. Hagenfeldt K, Martin Ritzén E, Ringertz H, Helleday J, Carlström K. Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. Eur J Endocrinol 2000; 143: 667-71.

22. Rangaswamaiah S, Gangathimmaiah V, Nordenstrom A, Falhammar H. Bone mineral density in adults with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 493.

23. Riehl G, Reisch N, Roehle R, Claahsen van der Grinten H, Falhammar H, Quinkler M. Bone mineral density and fractures in congenital adrenal hyperplasia: Findings from the dsd-LIFE study. Clin Endocrinol (Oxf 2020; 92: 284-94.

24. Falhammar H, Frisén L, Hirschberg AL, Nordenskjöld A, Almqvist C, Nordenström A. Increased prevalence of fractures in congenital adrenal hyperplasia: a Swedish population-based national cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: e475-86.

25. Carsote M, Gheorghe AM, Nistor C, Trandafir AI, Sima OC, Cucu AP, et al. Landscape of adrenal tumours in patients with congenital adrenal hyperplasia. Biomedicines 2023; 11: 3081.

26. Falhammar H, Torpy DJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency presenting as adrenal incidentaloma: a systematic review and meta-analysis. Endocr Pract 2016; 22: 736-52.

27. Sahlander F, Bensing S, Falhammar H. Congenital adrenal hyperplasia is a very rare cause of adrenal incidentalomas in Sweden. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 1017303.

28. Auchus RJ, Courtillot C, Dobs A, El-Maouche D, Falhammar H, Lacroix A, et al. Treatment patterns and unmet needs in adults with classic congenital adrenal hyperplasia: A modified Delphi consensus study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 1005963.

29. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2020; 3: CD012517.

30. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. J Endocr Soc 2019; 3: 1227-45.

31. Araujo Castro M, Currás Freixes M, de Miguel Novoa P, Gracia Gimeno P, Álvarez Escolá C, Hanzu FA. SEEN guidelines for the management and prevention of acute adrenal insufficiency. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed) 2020; 67: 53-60.

32. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, et al. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2763-70.

33. Jones CM, Mallappa A, Reisch N, Nikolaou N, Krone N, Hughes BA, et al. Modified-release and conventional glucocorticoids and diurnal

androgen excretion in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1797-806.

34. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perriere A, Lindén Hirschberg A, Juul A, et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e2063-77.

35. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1137-45.

36. Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, Vogiatzi MG, Imel EA, Davis SM, et al. Crinecerfont lowers elevated hormone markers in adults with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: 801-12.

37. Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, Imel EA, Madu IJ, Merke DP, et al. Tildacerfont in adults with classic congenital adrenal hyperplasia: results from two phase 2 studies. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e4666-79.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Feb.866

Management and treatment options for patients with poorly controlled congenital adrenal hyperplasia

Opciones de manejo y tratamiento para pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita mal controlada

Richard J. Ross

University of Sheffield. Sheffield. UK
Consultant to Diurnal, a Neurocrine Biosciences Company

Summary

Patients with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia (21OHD-CAH) have poor health outcomes, including increased mortality, short stature, impaired fertility, and increased cardiovascular risk factors such as obesity. This primarily relates to the inadequacy of standard glucocorticoid replacement therapy for controlling CAH, and the use of glucocorticoid doses that often exceed those recommended for adrenal replacement. There has been a lack of paediatric dose-appropriate hydrocortisone formulations, and standard glucocorticoid replacement cannot control the overnight rise in ACTH that drives the excess adrenal androgens. To address this, there are therapies in development and approved that target controlling the overnight excess rise in ACTH. Corticotrophin Releasing Factor type 1 receptor (CRF_1) antagonists, have been trialled in patients with poorly controlled CAH, and have reduced ACTH and androgen biomarkers in these patients. Improvements in glucocorticoid replacement include Alkindi taste-masked hydrocortisone granules in capsules for opening, which provide age-appropriate dose titration for the growing child; and Efmody Modified Release Hydrocortisone Hard Capsules (MRHC) which replace the diurnal rhythm of cortisol and improve the control of CAH.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, adrenal insufficiency, hydrocortisone, glucocorticoid, CRF antagonist.

Correspondencia:
Richard J. Ross, MD., FRCP
University of Sheffield. Sheffield. UK
r.j.ross@sheffield.ac.uk

Resumen

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa (21OHD) presentan malos resultados en materia de salud, como una mayor mortalidad, baja estatura, problemas de fertilidad y un aumento de los factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad. Esto se relaciona principalmente con la inadecuación de la terapia estándar sustitutiva de glucocorticoides para controlar la HSC y el uso de dosis de glucocorticoides que suelen superar las recomendadas para la sustitución suprarrenal. No ha habido suficientes formulaciones pediátricas de hidrocortisona adecuadas a la dosis, y la sustitución estándar de glucocorticoides no puede controlar el aumento de hormona adrenocorticotropa (ACTH) durante la noche, que favorece el exceso de andrógenos suprarrenales. Para solucionarlo existen tratamientos en desarrollo y aprobados cuyo objetivo es controlar el aumento excesivo de ACTH durante la noche. Los antagonistas del receptor del factor liberador de corticotropina de tipo 1 se han probado en pacientes con HSC mal controlada y han reducido los biomarcadores de ACTH y andrógenos en estos pacientes. Las mejoras en la sustitución de glucocorticoides son, entre otras, los gránulos de hidrocortisona Alkindi de sabor enmascarado en cápsulas que se abren, que ofrecen un ajuste de la dosis adecuado a la edad del niño en crecimiento, y las cápsulas duras de hidrocortisona de liberación modificada Efmody, que sustituyen el ritmo diurno del cortisol y mejoran el control de la HSC.

Palabras clave: antagonista del CRF, deficiencia de 21-hidroxilasa, glucocorticoide, hidrocortisona, hiperplasia suprarrenal congénita, insuficiencia suprarrenal.

Background

Patients with 21OHD-CAH have two major problems: adrenal insufficiency and androgen excess. Adrenal insufficiency causes life-threatening adrenal crises[1-3], while androgen excess causes atypical genitalia in 46,XX neonates, promotes abnormal growth, and in adulthood, virilization of women and infertility in both sexes[4]. The treatment aims to replace cortisol, but supraphysiological doses of glucocorticoid are typically needed to lower ACTH and adrenal androgens, which chronically exposes patients to excess glucocorticoid treatment, resulting in poor outcomes including short stature, obesity, hypertension, osteoporosis and an adverse metabolic profile[1-3,5-7]. Patients with CAH have mortality rates up to 5 times higher than those of the healthy population[8,9], with adrenal crisis the leading cause of death[9]. The majority of the poor health outcomes in patients with CAH result from the inability to precisely titrate currently available glucocorticoid preparations in order to both adequately replace the deficiency, and sufficiently attenuate the overnight rise in ACTH that drives adrenal-derived androgen excess. Researchers have targeted different levels of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, ranging from suppressing ACTH release from the pituitary to improving hydrocortisone replacement, in order to address the poor health outcomes.

Corticotrophin releasing factor (CRF) receptor antagonists

The primary regulator of ACTH synthesis and release is Corticotrophin Releasing Factor (CRF), which is released from the hypothalamus and acts directly on the pituitary CRF type 1 receptor (CRF1)[10]. Small molecule CRF1 receptor antagonists have been synthesized and tested in patients with CAH[11], and two orally active, selective, non-steroidal CRF1 receptor antagonists are in development as therapies for CAH: Crinecerfont (Neurocrine Biosciences, Inc, USA) and Tildacerfont (Spruce Biosciences, USA). Both have been shown to lower ACTH, 17-hydroxyprogesterone (17OHP) and androstenedione (A4) in patients with CAH[12,13].

Optimized hydrocortisone dosing in children

Until 2018, the lowest available licenced preparations of hydrocortisone were 10 mg tablets in Europe. This dose is not appropriate for treating neonates, infants and young children with adrenal insufficiency, who require a daily dose of 10-15 mg/m^2 with single doses as low as 0.5 mg[14]. Crushed hydrocortisone tablets suspended in water are often used in some countries[15], although accurate dosing is impossible as hydrocortisone does not dissolve well in water and may adhere to plastic material when applied with syringes[16,17]. Another common practice is to compound hydrocortisone. However, in a German study up to 25% of compounded batches did not fulfil the acceptance criteria of the European Pharmacopeia[18]. In Europe, the UK and the US, Alkindi® hydrocortisone granules (Diurnal Europe B.V., The Netherlands) are now licensed for children with AI from birth to 18 years of age (birth to 17 years in US), and are available in low doses of 0.5, 1, 2 and 5 mg (Figure 1). They were developed to address the age group-specific needs of neonates, infants and young children[19,20]. As part of the development programme, a single-dose clinical trial was undertaken in neonates, infants and children under 6 years with AI, of whom the majority had CAH[21]. The children were then invited to participate in a prospective follow-up study of continued treatment with hydrocortisone granules[22]. Seventeen children with CAH aged from birth to 6 years had their hydrocortisone medication changed from pharmacy-compounded capsules to hydrocortisone granules. The patients were followed up prospectively for 2 years. The median daily hydrocortisone dose varied by age group, and declined between entry and the end of study: 9.9-12.0 to 8.6-10.2 mg/m^2/d, respectively. There were

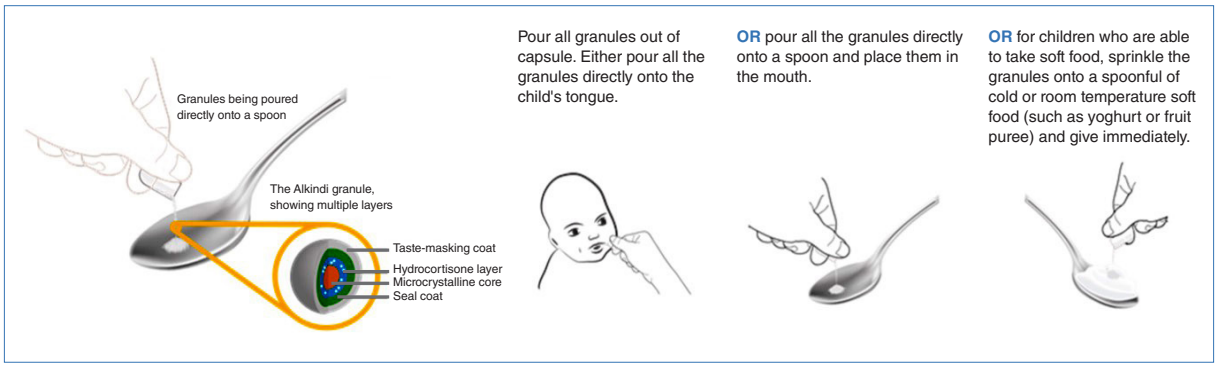


Figure 1. Hydrocortisone granules in capsules for opening, EMA- & FDA-approved for AI in children (Alkindi). Reproduced with permission from Diurnal.

no trends for accelerated or reduced growth. No adrenal crises were observed despite 193 treatment-emergent adverse events, which were mainly common childhood illnesses. This first prospective study of glucocorticoid treatment in children with AI and CAH demonstrated that accurate dosing and monitoring from birth results in hydrocortisone doses at the lower end of the recommended dose range, and normal growth without increased occurrence of adrenal crises.

Circadian glucocorticoid therapies

ACTH rises overnight, between around 2:00 am and 04:00 am, to provide the circadian rhythm of cortisol that peaks shortly after waking and falls to its lowest levels in the evening[23]. This rise in ACTH is exaggerated in CAH because of the failure in cortisol negative feedback, as seen in children taking hydrocortisone[24]. The problem is that hydrocortisone has a short plasma half-life, so that even when a dose is taken in the evening, cortisol levels are low before the morning rise in ACTH[25]. Efmody® (development name Chronocort, Diurnal Europe B.V., The Netherlands) is a modified-release formulation of hydrocortisone (MRHC) licensed in Europe and the UK for the treatment of CAH in patients 12 years old and above. MRHC is a multi-particulate formulation of hydrocortisone with a delayed-release coating that allows for delayed and sustained absorption (Figure 2). When taken at bedtime and on waking, MRHC replicates the overnight diurnal rise in cortisol[26]. In a phase 2 switch study of 16 adult patients with 21OHD-CAH, the cortisol profiles were similar to physiologic cortisol secretion, and MRHC at a lower dose than standard treatment improved control of CAH[27]. In the phase 3 MRHC study[28], 122 adult patients with CAH were randomized to continue either standard therapy or switch to MRHC with a dose taken at bedtime and on arising. Standard therapy consisted of a variety of treatment regimens including hydrocortisone, prednisolone, and dexamethasone (both singly and in combination), and 84% of patients were taking standard glucocorticoids after 6:00 pm in a reverse circadian fashion. After 6 months, the patients who had enrolled in the phase 3 and the previous phase 2 studies were invited to enrol in an open-label extension study of MRHC treatment[28]. In the extension study, dose titration was performed by the local investigators as in a "real world" experience. At the end of the phase 3 trial, the patients who received MRHC had superior hormonal control during the morning and early afternoon compared to those receiving standard therapy (Figure 3), and this advantage was sustained during the 18-month follow-up. The trial failed to meet its primary endpoint, because the difference between the two groups in the morning did not translate into a difference over 24 hours at 6 months. The prespecified methods for data analysis obscured the impact of MRHC in the morning and early afternoon. The raw data showed significant improvement of the clinically relevant endpoint of morning biochemical control, with reduced AUC and 17OHP amplitude in patients receiving MRHC. In the follow-on study, the improvement in biochemical control was maintained at 18 months, and an improved disease control was observed despite a reduction in hydrocortisone dose by 33%, to doses typically used for adrenal replacement therapy (15-25 mg/day). MRHC therapy was

Figure 2. Modified Release Hydrocortisone (MRHC) Hard Capsules EMA- & MHRA-approved for children over 12 years old (Efmody).

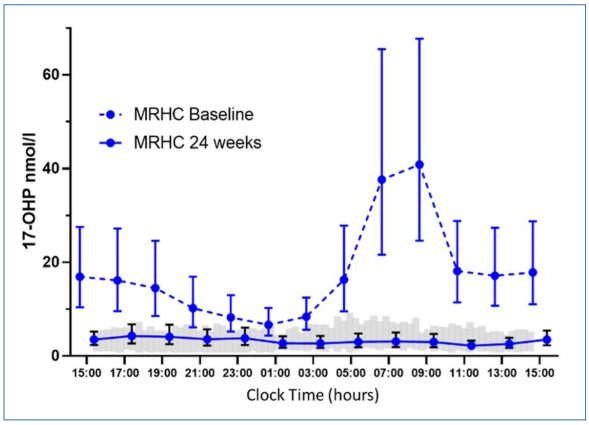


Figure 3. 24-hour profiles of 17-OHP in patients randomized to MRHC before randomization in standard treatment (Baseline) and after 6 months of MHRC, showing that MHRC treatment normalized 17-OHP levels (adapted from reference 28). The grey shaded area is 17-OHP in healthy controls adapted from Ghizzoni et al., Metabolism, Vol 43, No 3 (March), 1994: pp 372-377.

associated with patient-reported clinical benefits, including menses restoration in 8 patients (1 on standard therapy), and 3 patient and 4 partner pregnancies (none on standard therapy). In the phase 3 study, no patients experienced adrenal crises in the MRHC group compared with 3 in the standard group, and in the extension study, there were 4 patients with an adrenal crisis over 18 months, an incidence at the lower end of that reported in cohort studies.

Conclusions

The last ten years have seen advances in our understanding of the pathophysiology of CAH and with it a recognition that our current management is suboptimal. This has led to a variety of different pharmacological approaches for improving the control of CAH. CRF1 receptor antagonists have shown they can reduce androgen biomarkers in patients with poorly controlled CAH, and further studies are planned to test whether they can improve health outcomes. Alkindi provides accurate dosing in children and Efmody MRHC, by replicating the diurnal rhythm of cortisol, can control androgen biomarkers, and patients report restoration of menses and pregnancies.

References

1. Cutler GB, Jr., Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 1990; 323:1806-1813.

2. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. N Engl J Med 2019; 381:852-861.

3. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. N Engl J Med 2020; 383:1248-1261.

4. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365:2125-2136.

5. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. Nat Rev Endocrinol 2014; 10:115-124.

6. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, Murad MH. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103:4097-4103.

7. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349:776-788.

8. Jenkins-Jones S, Parviainen L, Porter J, Withe M, Whitaker MJ, Holden SE, Morgan CL, Currie CJ, Ross RJM. Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2018; 178:309-320.

9. Falhammar H, Frisen L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjold A, Nordenstrom A. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:E2715-2721.

10. De Souza EB. Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. Psychoneuroendocrinology 1995; 20:789-819.

11. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, Madrigal D, Muth T, O'Brien CF, Auchus RJ. Single-Dose Study of a Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Women With 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:1174-1180.

12. Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, Imel EA, Madu IJ, Merke DP, Moriarty D, Nakhle S, Newfield RS, Vogiatzi MG, Auchus RJ. Tildacerfont in Adults with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from Two Phase 2 Studies. J Clin Endocrinol Metab 2021.

13. Newfield RS, Sarafoglou K, Fechner PY, Nokoff NJ, Auchus RJ, Vogiatzi MG, Jeha GS, Giri N, Roberts E, Sturgeon J, Chan JL, Farber RH. Crinecerfont, a CRF1 Receptor Antagonist, Lowers Adrenal Androgens in Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108:2871-2878.

14. Whitaker MJ, Spielmann S, Digweed D, Huatan H, Eckland D, Johnson TN, Tucker G, Krude H, Blankenstein O, Ross RJ. Development and Testing in Healthy Adults of Oral Hydrocortisone Granules With Taste Masking for the Treatment of Neonates and Infants With Adrenal Insufficiency. J Clin Endocr Metab 2015; 100:1681-1688.

15. 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 S. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4133-4160.

16. Daniel E, Whitaker MJ, Keevil B, Wales J, Ross RJ. Accuracy of hydrocortisone dose administration via nasogastric tube. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 90:66-73.

17. Watson C, Webb EA, Kerr S, Davies JH, Stirling H, Batchelor H. How close is the dose? Manipulation of 10mg hydrocortisone tablets to provide appropriate doses to children. Int J Pharm 2018; 545:57-63.

18. Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, Blankenstein O. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. Eur J Endocrinol 2017; 177:239-242.

19. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M, Digweed D, Ross RJ, Blankenstein O. Hydrocortisone Granules with Taste Masking Are Well Absorbed and Tolerated in Neonates, Infants & Children with Adrenal Insufficiency. Horm Res Paediat 2017; 88:31-32.

20. Porter J, Withe M, Ross RJ. Immediate-release granule formulation of hydrocortisone, Alkindi(R), for treatment of paediatric adrenal insufficiency (Infacort development programme). Expert Rev Endocrinol Metab 2018; 13:119-124.

21. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M, Digweed D, Voet B, Ross RJ, Blankenstein O. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2018; 88:21-29.

22. Neumann U, Braune K, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Digweed D, Voet B, Ross RJM, Blankenstein O. A Prospective Study of Children Aged 0-8 Years with CAH and Adrenal Insufficiency Treated with Hydrocortisone Granules. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106:e1433-e1440.

23. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2009; 94:1548-1554.

24. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4679-4685.

25. Mah P, Jenkins R, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, Tucker G, Ross R. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. Clinical Endocrinology 2004; 61:367-375.

26. Whitaker MJ, Debono M, Huatan H, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 80:554-561.

27. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, Eckland DJ, VanRyzin C, Nieman LK, Arlt W, Ross RJ, Merke DP. A Phase 2 Study of Chronocort(R), a Modified-release Formulation of Hydrocortisone, in the Treatment of Adults with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2014:jc20143809.

28. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perriere A, Linden Hirschberg A, Juul A, Newell-Price J, Perry CG, Prete A, Rees DA, Reisch N, Stikkelbroeck N, Touraine P, Maltby K, Treasure FP, Porter J, Ross RJ. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106:e2063-e2077.

29. Finkielstain GP, Kim MS, Sinaii 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2012; 97:4429-4438.

30. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, Ruiz JC, Donadille B, Dulon J, Christin-Maitre S, Bouvattier C, Raux-Demay MC, Bouchard P, Carel JC, Leger J, Kuttenn F, Polak M, Touraine P. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2008; 158:879-887.

31. Schnaider-Rezek GS, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Guerra-Junior G, Morcillo AM, Mello MP, Oliveira LC, D'Souza-Li L. Metabolic evaluation of young women with congenital adrenal hyperplasia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2011; 55:646-652.

32. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Connell JMC, Ross RJ, Adrenal UKC. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010; 95:5110-5121.

33. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:364-389.

34. Debono M, Mallappa A, Gounden V, Nella AA, Harrison RF, Crutchfield CA, Backlund PS, Soldin SJ, Ross RJ, Merke DP. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. Eur J Endocrinol 2015; 173:727-737.

35. Jones CM, Mallappa A, Reisch N, Nikolaou N, Krone N, Hughes BA, O'Neil DM, Whitaker MJ, Tomlinson JW, Storbeck KH, Merke DP, Ross RJ, Arlt W. Modified-Release and Conventional Glucocorticoids and Diurnal Androgen Excretion in Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102:1797-1806.

36. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaii N, Mallappa A, Veeraraghavan P, Merke DP. Longitudinal assessment of illnesses, stress dosing and illness sequelae in patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2018.

37. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2012.

38. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaii N, Mallappa A, Veeraraghavan P, Merke DP. Longitudinal Assessment of Illnesses, Stress Dosing, and Illness Sequelae in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103:2336-2345.

39. Auchus RJ, Sharifi N. Sex Hormones and Prostate Cancer. Annu Rev Med 2020; 71:33-45.

40. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, Wang G, Gonzalez M, Xu XS, Smit JW, Jiao J, Yu MK. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:2763-2770.

41. El-Maouche D, Merke DP, Vogiatzi MG, Chang AY, Turcu AF, Joyal EG, Lin VH, Weintraub L, Plaunt MR, Mohideen P, Auchus RJ. A Phase 2, Multicenter Study of Nevanimibe for the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105.

42. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB, Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1114-1120.

43. Gehrand AL, Phillips J, Malott K, Raff H. A Long-Acting Neutralizing Monoclonal ACTH Antibody Blocks Corticosterone and Adrenal Gene Responses in Neonatal Rats. Endocrinology 2019; 160:1719-1730.

44. Sanders K, Mol JA, Kooistra HS, Galac S. Melanocortin 2 receptor antagonists in canine pituitary-dependent hypercortisolism: in vitro studies. Vet Res Commun 2018; 42:283-288.

45. Perdomini M, Dos Santos C, Goumeaux C, Blouin V, Bougneres P. An AAVrh10-CAG-CYP21-HA vector allows persistent correction of 21-hydroxylase deficiency in a Cyp21(-/-) mouse model. Gene Ther 2017; 24:275-281.

46. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. Endocr J 2016; 63:897-904.

47. Tajima T, Okada T, Ma XM, Ramsey W, Bornstein S, Aguilera G. Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochromeP450 21-hydroxylase into the adrenal gland of21-hydroxylase-deficient mice. Gene Ther 1999; 6:1898-1903.

48. Ruiz-Babot G, Balyura M, Hadjidemetriou I, Ajodha SJ, Taylor DR, Ghataore L, Taylor NF, Schubert U, Ziegler CG, Storr HL, Druce MR, Gevers EF, Drake WM, Srirangalingam U, Conway GS, King PJ, Metherell LA, Bornstein SR, Guasti L. Modeling Congenital Adrenal Hyperplasia and Testing Interventions for Adrenal Insufficiency Using Donor-Specific Reprogrammed Cells. Cell reports 2018; 22:1236-1249.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Feb.865

Adrenal hyperfunction in childhood

Hiperfunción suprarrenal durante la infancia

Constantine A. Stratakis

Hormones Editor-in-Chief. Hormones. Athens. Greece
Director. Human Genetics & Precision Medicine. IMBB. FORTH. Heraklion. Greece
Director. Medical Genetics. H. Dunant Hospital. Athens. Greece
Senior Associate. NIH Clinical Center. NICHD. NIH. Bethesda. MD. USA

Abstract

Advances in the past two decades have elucidated the genetic alterations leading to the development of adrenocortical tumors and/or hyperplasias, mostly appearing in children and adolescents. These molecular changes were initially discovered by studying rare familial tumor syndromes such as McCune-Albright Syndrome, Carney complex, Li-Fraumeni syndrome, and Beckwith-Wiedemann syndrome, and the identification of alterations in genes and molecular pathways subsequently leading to the discovery of aberrations in these or related genes and pathways in sporadic tumors. Genetic alterations in *GNAS*, *PRKAR1A*, *PRKACA*, *PRKACB*, *PDE11A*, and *PDE8B* leading to aberrant cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A signaling were identified as playing a major role in the development of benign cortisol-producing adrenocortical tumors and/or hyperplasias, whereas genetic defects in *KCNJ5*, *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CACNA1D*, *CACNA1H* and *CLCN2* were implicated in the development of benign aldosterone-producing tumors and/or hyperplasias through modification of intracellular calcium signaling. Germline *ARMC5* defects were found to cause the development of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia with cortisol and/or aldosterone oversecretion. Adrenocortical carcinoma was linked primarily to aberrant Wnt-β-catenin signaling, p53 signaling, and/or IGF2 overexpression, with frequent genetic alterations in TP53, ZNRF3, CTNNB1, and 11p15.

Correspondencia:
Constantine A. Stratakis, MD, D(med)Sci, PhD
Nikolaou Plastira 100. Vassilika Vouton. GR 700 13 Heraklion Crete. Greece
castratakis@verizon.net

Key words: adrenocortical tumors, genetics, Cushing syndrome, children.

Resumen

Los avances de las dos últimas décadas han esclarecido las alteraciones genéticas que provocan el desarrollo de tumores y/o hiperplasias corticosuprarrenales, que surgen, sobre todo, en niños y adolescentes. Estos cambios moleculares se descubrieron inicialmente estudiando síndromes tumorales familiares poco frecuentes, como el síndrome de McCune-Albright, el complejo de Carney, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Posteriormente, la identificación de alteraciones en genes y vías moleculares llevó al descubrimiento de anomalías en estos genes y vías o en genes relacionados en tumores esporádicos. Se identificaron alteraciones genéticas en *GNAS*, *PRKAR1A*, *PRKACA*, *PRKACB*, *PDE11A* y *PDE8B* que provocan una señalización anómala de la monofosfato de adenosina-proteína cinasa A cíclica y que desempeñan un papel importante en el desarrollo de tumores o hiperplasias corticosuprarrenales benignos productores de cortisol, mientras que los defectos genéticos en *KCNJ5*, *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CACNA1D*, *CACNA1H* y *CLCN2* estaban relacionados con el desarrollo de tumores o hiperplasias benignos productores de aldosterona a través de la modificación de la señalización del calcio intracelular. Se descubrió que los defectos de la estirpe germinal *ARMC5* causan el desarrollo de hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral primaria con hipersecreción de cortisol o aldosterona. El carcinoma corticosuprarrenal se relacionó principalmente con la señalización anómala de Wnt-β-catenina, la señalización de p53 o la sobreexpresión de IGF2, con frecuentes alteraciones genéticas en TP53, ZNRF3, CTNNB1 y 11p15.

Palabras clave: genética, niños, síndrome de Cushing, tumores corticosuprarrenales.

Introduction

Benign adrenocortical tumors (ACT) are a heterogeneous group of lesions of the adrenal cortex. Somatic and germline mutations in key molecular pathways including cyclic AMP (cAMP) and *Wnt*-signaling pathways have been shown to play pivotal roles in the development of ACT. Even in cases where there are no known mutations[1], the cAMP pathway in particular appears to be involved. The discovery of mutations in *GNAS*, which encodes the alpha subunit (Gsα) of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein, first reported in benign cortisol-producing adenomas (CPA) in patients with McCune-Albright syndrome (MAS), paved the way for identifying the cAMP-signaling pathway as the most important one in the pathogenesis of benign cortisol-producing ACTs. This was rapidly followed by the discovery of mutations in the regulatory subunit type 1-α (RIα) of protein kinase A (PKA, *PRKAR1A* gene) and phosphodiesterase-11A and -8B (the *PDE11A* and *PDE8B* gene respectively) in Carney complex (CNC) and isolated adrenal hyperplasia, and the recently identified germline mutations in the tumor suppressor gene *ARMC5* (*armadillo repeat containing 5*) and somatic mutations in *KCNJ5*, which have been implicated in the majority of primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (PBMAH) [2,3] and aldosterone producing adenomas (APA) respectively. Other syndromes with increased predisposition to benign ACT include Carney triad (CT), Carney-Stratakis syndrome (CSS), familial adenomatous polyposis (FAP), and hereditary leiomyomatosis and renal cancer syndrome (HLRCS).

Classification of Benign Adrenocortical Tumors (ACT)

The first comprehensive classification of ACT was proposed in 2007[3]. Broadly, ACT can be divided into adrenocortical adenomas (ACA), adrenocortical hyperplasia, and adrenocortical cancer (ACC)[3]. These lesions can be unilateral or bilateral. ACA are classified on the basis of their radiographic and biochemical characteristics as being either functional or nonfunctional and benign or malignant. In a postmortem series, ACA were present in 5% of cases, while adrenocortical hyperplasia was present in 36%[4]. Conversely, PBMAH is estimated to affect 10% and 15% of Cushing syndrome (CS) patients in young adulthood and childhood respectively[3], with figures likely to be higher in subclinical CS. Approximately 75-90% of ACT leading to CS are due to a unilateral and benign CPA, with the remainder of the majority are primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD), isolated massive adrenocortical disease (iMAD), and PBMAH[5].

PBMAH was first described in 1964[6], and was previously called massive macronodular adrenocortical disease (MMAD), bilateral macronodular adrenal hyperplasia (BMAH), or ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). The term PBMAH was proposed given the recent discovery of a local intra-adrenal secretion of adrenocorticotropic hormone (ACTH) with an autocrine/paracrine effect on cortisol secretion through aberrant G-protein-coupled receptors (GPCR)[7, 8]. Asynchronous involvement of only one adrenal gland in PBMAH is rare, but could pose a diagnostic challenge for clinicians. Secondary bilateral adrenocortical hyperplasia or adenomatous formation due to excess ACTH stimulation of the adrenal glands from either ectopic ACTH secretion or Cushing disease (dysregulated cortisol production from a pituitary ACTH-secreting tumor), which may become autonomously functioning, should be differentiated from primary ACT due to genetic causes as the workup and management differs.

Cortisol-producing bilateral adrenocortical hyperplasias (BAH) are divided into micronodular (<1 cm in diameter) or macrocronodular (>1cm in diameter)[3]. An additional feature is pigmentation (i.e.: mainly lipofuscin) within the lesion or the surrounding adrenal cortex, which characterizes a particular type of BAH called PPNAD. A careful histologic examination of the adrenal tissue by an experienced pathologist is therefore a critical step in subtyping the various types of BAH.

The micronodular subtypes are usually diagnosed in children and young adults, and are either pigmented (c-PPNAD, familial as seen in CNC, or isolated, i-PPNAD) or not pigmented (iMAD)[3]. The macronodular subtypes, which are usually diagnosed in adults over the age of 50, may be sporadic or familial. Syndromic forms are seen with mutations in *ARMC5, APC, MEN1, FH* and the CT, CSS and HLRCS. Other subtypes of macronodular PBMAH include primary bimorphic adrenocortical disease (PBAD), as seen in MAS, and lesions with GPCR that produce excess cortisol only in response to certain endogenous factors (e.g. gastrointestinal inhibitory polypeptide, GIP), as seen with food-dependent Cushing syndrome (FDCS).

Molecular Pathways in Benign Adrenocortical Tumors

Two major molecular pathways in adrenocortical development have been implicated in the formation

of ACT, and include the cAMP and *Wnt*-singling pathways. Briefly, GPCR (e.g. melanocortin 2 receptor, MC2R) undergo conformational changes in response to a variety of extracellular stimuli, including catecholamines, ACTH, or neurotransmitters. In the case of glucocorticoids, ACTH activates MC2R, a seven-transmembrane receptor, which leads to activation of adenyl cyclase (AC) through a Gsα subunit (encoded by *GNAS*). This step exchanges GDP for GTP, which in turn converts ATP into cAMP, activating protein kinase A (PKA). PKA is a holoenzyme that consists of a tetramer of two homo- or heterodimer regulatory subunits (R1α, R1β, R2α and R2β), and catalytic subunits (Cα, Cβ, Cγ and PRKX) that are encoded by several genes[9]. Their dissociation in the presence of cAMP enables phosphorylation of PKA targets, including gene expression to mediate cell growth, differentiation and hormone production (e.g.: cortisol). The major function of the regulatory subunits of PKA is to keep the catalytic subunits inactive in the absence of cAMP[9].

Alterations in any of these complex steps in the cAMP-dependent signaling pathway may predispose to the formation of ACT. The first alterations were reported in *GNAS* as seen in patients with MAS, followed by CNC through the inactivating mutations in *PRKAR1A* of PKA. This leads to constitutive activation of the pathway by increasing the availability of the PKA catalytic subunits. However, PKA signaling may either inhibit or stimulate cell proliferation depending on its specific role in the cell cycle[10,11]. The variability in PKA's cell growth control may partially explain why some biochemically active ACT are small and difficult to detect clinically.

The *Wnt*-signaling pathway consists of two major pathways; one is β-catenin-dependent and one is β-catenin-independent. The *Wnt*/β-catenin signaling pathway consists of binding of the ligand to a series of Frizzled family receptors, such as LRP6, which activates phosphoproteins that inhibit the phosphorylation of β-catenin. The nuclear accumulation of β-catenin leads to the transcription of important genes such as *WISP2*, *CTNNB1*, and *GSK3B*, as seen in PBMAH and PPNAD[12]. Both signaling pathways share the downstream activation of certain oncogenic signals, but differ substantially in their effects on others depending on the adrenocortical lesion[13]. This differential effect may partially explain why some somatic activating or inactivating mutations in the same signaling pathway lead to different types of ACT.

Carney Complex (CNC)

Carney complex (CNC) is a hereditary multiple neoplasia syndrome with an autosomal dominant (AD) inheritance due to alterations in *PRKAR1A* (17q22-24, CNC1 locus), an apparent tumor suppressor gene which encodes for the R1α subunit of PKA[14]. CNC is less commonly due to alterations of a yet-unidentified gene on chromosome 2p16 (CNC2) or *PRKACB* amplification. Over one hundred germline inactivating mutations in R1α of PKA spread along the whole coding sequence, with the majority leading to a premature stop codon by nonsense or frame shift, have been described in approximately 80% of CNC patients[15,16]. The overall penetrance of CNC among *PRKAR1A* mutations' carriers is over 95% by the age of 50.

The clinical manifestations of CNC are broad. The main manifestation is CS from PPNAD in approximately 60% of patients. Other tumors include cardiac myxomas, pigmented skin lesions (lentiginosis and blue nevi), somatotroph-pituitary adenomas, benign large cell calcifying Sertoli cell tumor (LCCSCT) of the testis, benign thyroid nodules, differentiated thyroid cancer, and melanocytic schwannomas. In-frame deletion of exon 3 and the c.708 +1G>T mutation appears to confer a more severe CNC phenotype, while the splice variant c.709(-7-2)del6 and the initiation-alternating substitution c.1A>G/p.M1Vp lead to an incomplete penetrance of CNC[17]. The hotspot c.491-492delTG mutation is more closely associated with lentigines, cardiac myxoma, and thyroid tumors than all other *PRKAR1A* mutations. Expressed RIα mutant proteins usually present with a more severe and aggressive CNC-phenotype. Conversely, CNC2 occurs later in life with a lower frequency of myxomas, schwannomas, thyroid tumors and LCCSCT. The clinical diagnosis of CNC is established if two or more of the aforementioned major manifestations are present. However, if a patient presents with a family history of CNC and one or more of these manifestations, genetic testing will help establish the diagnosis.

Some patients may present with mild disease with i-PPNAD, with or without accompanied lentiginosis. This "subtype" of CNC is usually diagnosed before 8 years of age and may be due to pathogenic mutations in *PRKAR1A*, particularly c.709 (-7-2) del6 or c.1A>G/p.M1V, in approximately 50% of cases. Mutations in *PDE11A,* or *PDE8B*, have also been described and are detailed later. The diagnosis of i-PPNAD should be considered after a thorough exclusion of CNC, with close surveillance of the other possible manifestations of CNC as they may evolve with time.

Conclusions

The identification of several genetic alterations leading to the formation of benign ACT has paved

our understanding of adrenocortical development and disease. Altered genes in the cAMP and *Wnt*-signaling pathways have uncovered new molecular pathways, which have been implicated in the proliferation of adrenocortical cells, with potential therapeutic implications using novel therapies. However, large-scale clinical and molecular studies are underway and needed to further expand our understanding of the genotype-phenotype-biochemical correlations and genetic counseling for affected individuals and their families.

References

1. Bimpaki EI, Nesterova M, Stratakis CA. Abnormalities of cAMP signaling are present in adrenocortical lesions associated with ACTH-independent Cushing syndrome despite the absence of mutations in known genes. Eur J Endocrinol. 2009;161(1):153-61.

2. Horvath A, Stratakis CA. Unraveling the molecular basis of micronodular adrenal hyperplasia. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008;15(3):227-33.

3. Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(11):748-57.

4. Saeger W, Reinhard K, Reinhard C. Hyperplastic and tumorous lesions of the adrenals in an unselected autopsy series. Endocr Pathol. 1998;9(3):235-9.

5. Lodish M, Stratakis CA. A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(5):255-62.

6. Kirschner MA, Powell RD, Jr., Lipsett MB. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. J Clin Endocrinol Metab. 1964;24:947-55.

7. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomigni M, Boutelet I, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. N Engl J Med. 2013;369(22):2115-25.

8. Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N, Jegou S, Pellerin A, Laquerriere A, et al. Intraadrenal adrenocorticotropin production in a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3035-42.

9. Taylor SS, Ilouz R, Zhang P, Kornev AP. Assembly of allosteric macromolecular switches: lessons from PKA. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012;13(10):646-58.

10. Robinson-White A, Meoli E, Stergiopoulos S, Horvath A, Boikos S, Bossis I, et al. PRKAR1A Mutations and protein kinase A interactions with other signaling pathways in the adrenal cortex. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6):2380-8.

11. Lania AG, Mantovani G, Ferrero S, Pellegrini C, Bondioni S, Peverelli E, et al. Proliferation of transformed somatotroph cells related to low or absent expression of protein kinase a regulatory subunit 1A protein. Cancer Res. 2004;64(24):9193-8.

12. Bourdeau I, Antonini SR, Lacroix A, Kirschner LS, Matyakhina L, Lorang D, et al. Gene array analysis of macronodular adrenal hyperplasia confirms clinical heterogeneity and identifies several candidate genes as molecular mediators. Oncogene. 2004;23(8):1575-85.

13. Almeida MQ, Azevedo MF, Xekouki P, Bimpaki EI, Horvath A, Collins MT, et al. Activation of cyclic AMP signaling leads to different pathway alterations in lesions of the adrenal cortex caused by germline PRKAR1A defects versus those due to somatic GNAS mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):E687-93.

14. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4041-6.

15. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet. 2000;26(1):89-92.

16. Horvath A, Bertherat J, Groussin L, Guillaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, et al. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. Hum Mutat. 2010;31(4):369-79.

17. Groussin L, Horvath A, Jullian E, Boikos S, Rene-Corail F, Lefebvre H, et al. A PRKAR1A mutation associated with primary pigmented nodular adrenocortical disease in 12 kindreds. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(5):1943-9.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.881

Diagnóstico de enfermedad de Addison tras hipoglucemia grave en un paciente con diabetes tipo 1: síndrome poliglandular autoinmune tipo 2

Diagnosis of Addison's disease after severe hypoglycaemia in a patient with type 1 diabetes: autoimmune polyendocrine syndrome type 2

Leire Elcano Sarasibar, Sara Berrade Zubiri, María J. Chueca Guindulain, Carlos Andrés Sesma

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Resumen

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) integra un grupo heterogéneo de enfermedades raras, caracterizado por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunes, asociadas o no a otras enfermedades autoinmunes no endocrinológicas.

El SPA más frecuente en población general es el tipo 2, que es excepcional en edad pediátrica; clínicamente asocia enfermedad de Addison (100%), enfermedad tiroidea autoinmune (70%), diabetes tipo 1 (50-60%) y, en menor medida, hipogonadismo primario, hipofisitis y otros trastornos no endocrinos, como vitíligo, gastritis atrófica, miastenia grave y síndrome de Sjögren.

Presentamos un caso clínico que asocia diabetes tipo 1, Addison y gastritis atrófica autoinmune.

Abstract

Autoimmune polyglandular syndrome (APS) Is a heterogeneous group of rare diseases characterized by the coexistence of at least two autoimmune glandular diseases, associated or not with other non-endocrinological autoimmune diseases.

The most frequent APS in the general population is type 2, which is exceptional at pediatric ages. It usually involves Addison´s disease (100%), autoimmune thyroid disease (70%), type 1 diabetes (50-60%) and to a lesser extent, primary hypogonadism, hypophysitis and other non-endocrine disorders such as vitiligo, atrophic gastritis, myasthenia gravis and Sjögren's syndrome.

We present a clinical case in which type 1 diabetes, Addison´s disease and autoimmune atrophic gastritis are associated.

Correspondencia:
Leire Elcano Sarasibar
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona
leire.elcano.sarasibar@navarra.es

Introducción

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) integra un grupo heterogéneo de enfermedades raras en las que se produce una disfunción del sistema inmune, que provoca la destrucción autoinmune de al menos dos glándulas endocrinas y otros órganos no endocrinos.

De forma característica afecta a individuos genéticamente predispuestos, en los que se produce una pérdida de inmunotolerancia frente a autoantígenos, bien por supresión de células autorreactivas o por la presencia de antígenos extraños al organismo.

Se distinguen cinco tipos de SPA, que difieren entre ellos por las entidades predominantes que lo configuran, la edad de presentación y el tipo de herencia. Los más comunes son el SPA-1, el SPA-2 y la poliendocrinopatía y enteropatía por desregulación inmunitaria ligada al cromosoma X (Tabla 1). Recientemente, ha surgido una nueva categoría debida al uso de agentes inmunorreguladores en pa-

Tabla 1. Características de los principales SPA.

	Tipo 1	Tipo 2	IPEX
Sexo	F>M	F>M	-
Prevalencia	Muy rara	Común	Muy rara
Edad en el momento del diagnóstico (años)	13	36	Infancia
Historia familiar	25%	Addison rara. Otras enfermedades autoinmunes frecuentes	No
Genética	Mutación en el gen *AIRE*, autosómica recesiva	HLA DR3-4-5	FOXP3, ligado X
Componentes mayores	Candidiasis, hipoparatiroidismo, Addison	Addison, tiroides autoinmune, diabetes tipo 1	Enteropatía, diabetes tipo 1, infecciones
Componentes menores	11-60% Fallo gonadal, vitíligo, alopecia, gastritis atrófica, anemia perniciosa, celíaca, hepatitis C, hipofisitis...	0-11% Fallo gonadal, vitíligo, alopecia, gastritis atrófica, anemia perniciosa, celíaca, hipofisitis...	
ACA y/o Ac anti 21OH (al comienzo)	100%	100%	Según las manifestaciones
StCA y/o anticuerpos 17α-OH y/o anticuerpos cit P450	62%	30%	
Histopatología	Adrenalitis linfocitaria	Adrenalitis linfocitaria	-

ACA: anticuerpos contra la capsula suprarrenal; SPA: sindrome poliglandular autoinmune; StCA: anticuerpos contra células productoras de esteroides.

cientes con cáncer (ipilimumab) que se utiliza para tratar el cáncer metastásico y puede causar hipofisitis[1].

El SPA más frecuente en población general es el tipo 2, que se caracteriza por la asociación de enfermedad de Addison con enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt) y/o diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter)[2]. Se estima una frecuencia de 1,4-2 por cada 100.000 habitantes, y es extremadamente raro en edad pediátrica, con un pico de incidencia entre la tercera y la cuarta décadas de la vida y con claro predominio en el sexo femenino[3].

Se trata de un trastorno de herencia poligénica autosómica dominante con penetrancia incompleta. La principal región asociada a muchas enfermedades autoinmunes es el complejo mayor de histocompatibilidad HLA situado en el cromosoma 6. En 1986 se comunicó por primera vez la relación entre la enfermedad de Addison con antígenos de histocompatibilidad, específicamente los haplotipos HLA-DR3 (DQB1*0201) si no existía afectación pancreática y HLA-DR4 (DQB1*0302) si asociaba autoinmunidad pancreática[4]. Posteriormente, un estudio noruego con un amplio grupo de pacientes con enfermedad de Addison demostró la asociación en los pacientes incluidos en SPA de tipo 2 con los haplotipos DRB1*4, DQA1*03, DQB1*0302, DRB1*03, DQA1*0501 y DQB1*02. En cambio, los haplotipos DRB1*01, DQA1*01 y DQB1*0501 conferían protección frente a la enfermedad de Addison[5].

Tal y como ocurre en otros SPA, la presentación clínica en el SPA tipo 2 sucede por etapas, y para establecer su diagnóstico se requiere al menos la asociación de dos o más de los siguientes trastornos: enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune (hipo- o hipertiroidismo), diabetes tipo 1 y otras enfermedades menos frecuentes, como hipogonadismo hipergonadótropo (ooforitis linfocítica), miastenia grave, enfermedad celíaca, gastritis crónica atrófica y/o anemia perniciosa, hepatitis autoinmune, alopecia o vitíligo[6].

Las manifestaciones clínicas de cada una de las enfermedades dependen del grado y la velocidad de destrucción glandular.

Respecto a la gastritis autoinmune, se caracteriza por la presencia de anticuerpos anticélula parietal y, en menor medida, antifactor intrínseco, que producen hipoclorhidria e hipergastrinemia, y con el tiempo atrofia del cuerpo y *fundus* gástrico. Inicialmente puede manifestarse como una anemia ferropénica para, más adelante, desarrollar anemia perniciosa por déficit de vitamina B_{12}. La importancia de su diagnóstico precoz es el riesgo incrementado que existe de neoplasias gástricas[7].

Material y métodos

Se presenta un caso clínico pediátrico de SPA tipo 2 que asocia diabetes tipo 1, enfermedad de Addison y gastritis autoinmune.

Descripción del caso

Varón que comienza a los 8 años con diabetes mellitus tipo 1, sin antecedentes personales ni familiares de interés, incluidas enfermedades autoinmunes. En este momento se realiza estudio HLA positivo para DR3-DQ2 (DRB1*03XX-DQB1*0201-DQA1*0501) y DR4-DQ8 (DRB1*04XX-DQB1*0302-DQA1*0301), y de autoinmunidad, con resultado positivo para diabetes (anticuerpos anti-GAD y anti-IA2) y gastritis atrófica (anticuerpos anticélulas parietales), y resultado negativo para enfermedad tiroidea autoinmune y celiaquía. Mantiene un buen control metabólico (hemoglobina glucosilada < 7%) bajo tratamiento con múltiples dosis de insulina con glargina y lispro.

A los cuatro años del inicio en un control analítico rutinario se detecta anemia ferropénica, que persiste en controles sucesivos a pesar de terapia con sales ferrosas. Se deriva a consulta de digestivo que completa el estudio con gastrina: 517 ng/L (valor normal: 13-115 ng/L) y pepsinógeno I: 6,9 ng/ml (valor normal: >20 ng/ml), y se realiza una gastroscopia con estudio histológico alterado (mucosa de cuerpo gástrico con atrofia glandular grave, inflamación crónica y metaplasia pilórica), que confirman la sospecha clínica de gastritis atrófica autoinmune. Se indica tratamiento con vitamina B_{12} por valores en el límite bajo de la normalidad.

A los 16 años de edad presenta una crisis convulsiva en contexto de hipoglucemia. Revisando la tendencia de los últimos dos meses, se objetiva un alto porcentaje de hipoglucemias (13%) con progresivo descenso de la dosis de insulina (glargina de 23 a 13 U y lispro de 40 a 25 U). No refiere sintomatología general ni pérdida de peso. La exploración es anodina, sin hiperpigmentación cutaneomucosa y con tensión arterial normal. Se solicita estudio analítico con cortisol basal que muestra niveles bajos (0,7 µg/dL), y se confirma la enfermedad de Addison con elevación de la hormona adrenocorticotropa (1.665 ng/L) y positividad de anticuerpos anti-21-hidroxilasa (1:160; valor normal: <1:20). Ante estos hallazgos, se inicia tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona.

A partir de entonces, presenta un marcado deterioro del control metabólico, con hemoglobina glucosilada entre el 9 y el 10%, y múltiples episodios de hipoglucemia nocturna. Por todo ello, se decide cambiar la terapia con múltiples dosis de insulina a sistema híbrido 780G, con gran mejoría tanto clínica como de su calidad de vida.

Discusión

La asociación de diabetes tipo 1 con otras enfermedades autoinmunes es frecuente, especialmente enfermedad tiroidea, gastritis autoinmune y enfermedad celíaca. Sin embargo, es excepcional su asociación con la enfermedad de Addison. En este sentido, se estima una prevalencia de autoinmunidad positiva del 15-30% para la enfermedad tiroidea, del 1-8% para la enfermedad celíaca, del 5-10% para la gastritis autoinmune y del 0,5% para la enfermedad de Addison[8,9]. En nuestro hospital se realizó un estudio de autoinmunidad en el año 2020 con 190 pacientes diagnosticados de diabetes con resultados similares (el 21,6% presentaba anticuerpos positivos antitiroideos, el 11% anticélulas parietales, el 4,2% había sido diagnosticado de enfermedad celíaca y el 0,5%, de enfermedad de Addison).

En edad pediátrica, el seguimiento de pacientes con diabetes tipo 1 incluye el cribado de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca, pero, a diferencia de los adultos, no se suele incluir la gastritis autoinmune ni la enfermedad de Addison. Es importante descartar la coexistencia de insuficiencia suprarrenal ante un aumento repentino e inexplicable de episodios hipoglucémicos o si hay una disminución importante de los requerimientos de insulina, especialmente si se produce una hipoglucemia grave[(10)].

Por otro lado, es importante destacar que el 50% de los casos de Addison autoinmune pueden desarrollar un SPA y que la existencia de anticuerpos frente a otras glándulas es frecuente: peroxidasa tiroidea (50%), célula beta (8%), ovario (22%), célula parietal (30%) y factor intrínseco (9%). En cambio, si solamente hay afectación tiroidea, el riesgo es mucho menor y, en general, cuando esto ocurre, la afectación de otras glándulas precede al diagnóstico de la tiroiditis[(11)].

La asociación de enfermedad de Addison y diabetes tipo 1 dificulta mucho el manejo metabólico, con incremento de las crisis hipoglucémicas, que pueden minimizarse con terapia de sistema híbrido.

Bibliografía

1. Singh G, Jialal I. Polyglandular autoimmune syndrome type II. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

2. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison´s disease with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine 1981: 60: 355-62.

3. Mnif F, Elleuch M, Hajji R. Autoinmune polyglandular syndrome type ii: epidemiological, clinical and immunological data. J Endocrinol Metab 2014; 4: 101-9.

4. Maclaren N, Riley W. Inherited susceptibility to autoinmune Addison´s disease is linked to human leucocyte antigens-DR3 and DR4 except when associated with type 1 autoimmune polyglandular syndrome. J Clin Endocr Metab 1986; 62: 455-9

5. Myhre AG, Undlien DE, Lovas K, Uhlving S, Nedrebo BG, Fougner KJ. Autoimmune adrenocortical failure in Norway: autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 618-23.

6. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmun Rev 2014; 13: 85-9.

7. Peñafiel Freire DM, Montes Diaz M, Berrade Zubiri S, Chueca Guindulain MJ. Anemia ferropénica como inicio de gastritis atrófica en un paciente con diabetes mellitus tipo 1. Anales de Pediatría 2022: 96: 167-8.

8. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med 2009; 67: 376-87.

9. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology; German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. Diabetes Care 2010; 33: 2010-2.

10. Arcucci MS, Morale P, Lange MJ, Hückstädt V. Enfermedad de Addison en paciente con diabetes mellitus tipo 1. Rev Hosp Niños (B Aires) 2015: 57 : 209-13.

11. Chueca M, Oyarzábal M, Berrade S. Síndrome poliglandular autoinmune. Curso de Formación de Posgrado. Actualización en Endocrinología Pediátrica. XVIII Curso SEEP. Madrid, 2012. p. 117-28.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.882

Feocromocitoma familiar secundario a mutación en *VHL*

Familial pheochromocytoma associated with mutations in *VHL*

Marina Portal Buenaga[a], Laura Bertholt Zuber[a], Pablo Alonso Rubio[a], M.ª Inmaculada Fernández Jiménez[b], Fernando Pazos Toral[c], M.ª Concepción Freijo Martín[a]

[a] *Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*
[b] *Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*
[c] *Servicio de Endocrinología. Nutrición y Dietética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*

Resumen

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores productores de catecolaminas que proceden de las células cromafines del sistema nervioso simpático. Pueden ser esporádicos o presentar agregación familiar. El diagnóstico se establece bioquímicamente mediante la determinación de metanefrinas urinarias y/o plasmáticas, seguido del estudio radiológico de localización mediante tomografía computarizada o resonancia magnética, y la gammagrafía con ^{123}I-metayodobencilguanidina es la prueba funcional de imagen de elección. El tratamiento es quirúrgico, previa realización de bloqueo adrenérgico. El conocimiento reciente de nuevos genes relacionados con enfermedades hereditarias ha supuesto un cambio en las recomendaciones sobre la necesidad de realizar un estudio genético.

Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino de 9 años, con antecedente familiar de feocromocitoma, que consultó con clínica de cefalea, sudoración e hipertensión arterial. Tras el estudio bioquímico y de imagen se le diagnosticó feocromocitoma suprarrenal derecho. Se realizó una suprarrenalectomía unilateral previo bloqueo α- y β-adrenérgico, con confirmación anatomopatológica del diagnóstico. En el estudio genético se detectó una mutación patógena en el gen *VHL*.

Correspondencia:
Marina Portal Buenaga
B.º La Gándara 3. 39509 Mazcuerras. Cantabria
marina.portal@scsalud.es

Abstract

Pheochromocytomas and paragangliomas are catecholamine-secreting tumours that originate in the chromaffin cells of the sympathetic nervous system. These tumours may be sporadic or present familial aggregation. Diagnosis is established biochemically by the determination of urinary and/or plasma metanephrines, followed by radiological localization study using computed tomography or magnetic resonance imaging, with ^{123}I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy being the first-line specific functional imaging test of choice. Surgical resection is the primary treatment after performing adrenergic blockade. Recent knowledge of new genes related to hereditary disease has led to changes in the recommendations regarding the need for genetic testing.

We describe the case of a 9-year-old male patient with a family history of pheochromocytoma, who consulted with headache, sweating, and high blood pressure. After a biochemical and imaging study, he was diagnosed with right adrenal pheochromocytoma. Unilateral adrenalectomy was performed after adequate α- and β-adrenergic blockade, with anatomopathological confirmation of the diagnosis. A pathogenic mutation in the VHL gene was detected in the genetic test.

Introducción

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores neuroendocrinos raros productores de catecolaminas que derivan de las células cromafines, y que asientan respectivamente en la médula suprarrenal (80%) y, con menor frecuencia, en los para-

ganglios simpáticos (20%). Se ha observado un aumento progresivo de la incidencia, con una media de 0,58 casos por cada 100.000 habitantes en estudios posteriores al año 2000[1], y un 10-20% de ellos se diagnostica en la infancia. Aunque suelen presentarse de forma esporádica, pueden ser familiares, formando parte de determinados síndromes hereditarios[2].

Las manifestaciones clínicas están estrechamente relacionadas con la secreción variable de catecolaminas, y el signo cardinal es la hipertensión arterial, que puede ser paroxística e ir acompañada de episodios de cefalea y sudoración[3,4].

Se describe el caso de un feocromocitoma hereditario en un paciente pediátrico, así como la aproximación diagnóstica, y el manejo farmacológico perioperatorio y quirúrgico.

Caso clínico

Niño de 9 años remitido a urgencias por cuadro de 15 días de evolución de picos febriles de hasta 38 °C de predominio vespertino asociados a sudoración profusa, cuya frecuencia había ido en aumento. En las últimas 72 horas refería cefalea holocraneal con buena respuesta a la analgesia y vómitos aislados. El paciente había consultado en las 48 horas previas y se le había diagnosticado faringoamigdalitis, pautándose tratamiento con amoxicilina, de la cual había recibido seis dosis. No asociaba otra clínica. Como antecedente personal de interés, estaba en seguimiento en dermatología por mastocitosis.

A su llegada a urgencias se constató taquicardia (frecuencia cardíaca de 140 lpm) y tensión arterial elevada (190/120 mmHg, >p99), con el resto de las constantes normales. En la exploración física destacaba sudoración profusa, sin otras alteraciones; peso: 41,7 kg (p75, 0,7 desviaciones estándar); talla: 139 cm (p51, 0,04 desviaciones estándar); e índice de masa corporal: 21,58 kg/m^2 (p84, 1,02 desviaciones estándar). El electrocardiograma fue normal. Se decidió ingreso para observación y estudio.

En las primeras horas se confirmaron tensiones elevadas y se inició tratamiento con nifedipino. Se solicitaron pruebas complementarias de laboratorio, y se realizaron hemograma, bioquímica, función renal, hormonas tiroideas, hormona adrenocorticotropa y cortisol, con resultados normales. Se amplió estudio con determinación de catecolaminas y metanefrinas en la orina de 24 horas, y se objetivó un aumento superior a cinco veces el valor normal: noradrenalina, 1.033 µg/L (rango normal: 15-80); y ácido vanilmandélico, 50,1 mg/L (rango normal: 2-8). Se solicitó ecografía abdominal en la que se visualizó una masa suprarrenal derecha de 5,5 × 4,4 cm, con áreas quísticas en su interior y vascularización de predominio periférico, sugestiva de feocromocitoma. Se completó el estudio con radiografía de tórax, ecografía cervical y ecocardiografía, que fueron normales. Con la sospecha de feocromocitoma se inició al cuarto día bloqueo α-adrenérgico con fenoxibenzamina a 0,2 mg/kg/día. Posteriormente se amplió el estudio de imagen mediante resonancia magnética abdominal con confirmación radiológica de la sospecha diagnóstica (Figura 1). Se programó una gammagrafía, que mostró una captación patológica de ^{123}I-metayodobencilguanidina en la glándula suprarrenal derecha, sin captación en otros niveles (Figura 2). Se contactó con cirugía pediátrica y se programó una suprarrenalectomía unilateral. Se aumentó progresivamente la dosis de fenoxibenzamina con buena tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 10 mg cada 8 horas, con lo que se consiguió un buen control de las tensiones, y presentó posteriormente dos picos febriles nocturnos sin foco infeccioso aparente. A los 14 días del ingreso se asoció tratamiento β-bloqueante con propanolol en dosis de 1,5 mg/kg/día, y ambos tratamientos se mantuvieron hasta el día de la cirugía. El día

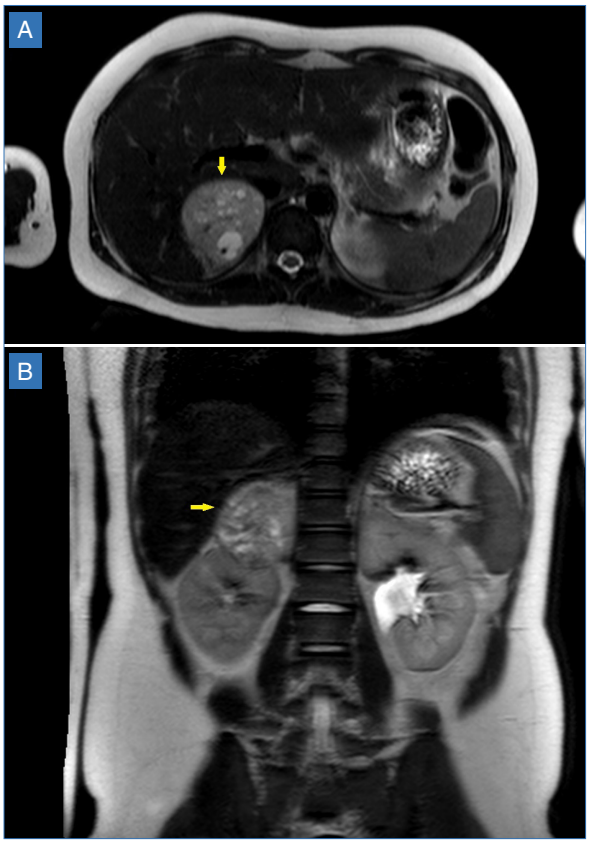


Figura 1. Imagen de resonancia magnética de abdomen en secuencia T_2 (corte axial y coronal) que muestra una masa hiperintensa en la región suprarrenal derecha de 55 × 50 × 46 mm, con áreas quísticas en su interior, sugestiva de feocromocitoma.

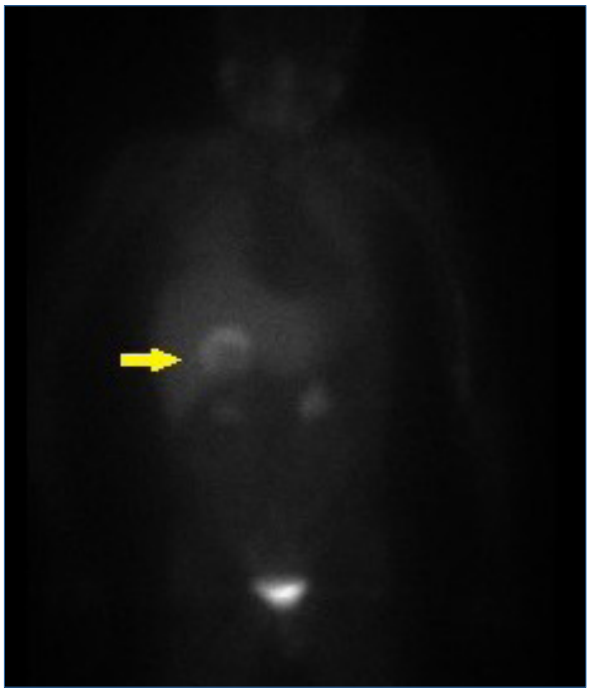


Figura 2. Imagen de gammagrafía en la que se objetiva captación patológica de ^{123}I-metayodobencilguanidina en la glándula suprarrenal derecha, indicativa de feocromocitoma, sin afectación en otros niveles.

20 desde el ingreso se practicó una suprarrenalectomía derecha sin incidencias intraquirúrgicas, y durante la intervención precisó perfusiones continuas de magnesio, remifentanilo, esmolol y nitroprusiato por hipertensión arterial. Tras la cirugía se mantuvo monitorizado en la unidad de cuidados intensivos, donde presentó en el postoperatorio inmediato hipoglucemia e hipotensión grave, y las primeras 24 horas necesitó aportes de glucosa, expansiones de volemia y drogas vasoactivas. Posteriormente se mantuvo estable y pudo ser trasladado a planta de hospitalización al cuarto día tras la intervención, donde mantuvo tensiones normales, con desaparición de la sudoración y de los picos febriles. Dada la buena evolución, se decidió alta a domicilio a los 26 días de ingreso, con control ambulatorio en consultas de cirugía pediátrica y endocrinología infantil.

La anatomía patológica evidenció un feocromocitoma. Se solicitó estudio genético y se halló una mutación en heterocigosis en el gen *VHL* (c.235C>G; p.R79G), no descrita previamente en la bibliografía, considerada, por tanto, de significado incierto. Posteriormente, se realizó un estudio genético-molecular familiar en el que se evidenció que el padre, quien también había sido intervenido de un feocromocitoma a la edad de 38 años, era portador de la misma mutación. La cosegregación en ambos pacientes afectos apoya la patogenicidad de la mutación hallada. Tras 10 años, el paciente se mantiene asintomático y con controles hormonales normales. No ha presentado otras manifestaciones de la enfermedad.

Discusión

El feocromocitoma es un tumor poco frecuente en niños. Afecta a ambos sexos de manera similar[5-7] y puede presentarse en cualquier etapa de la vida, siendo el pico más alto es entre la tercera y la quinta décadas[3]. Aproximadamente el 10% de los tumores son malignos[6]. Frecuentemente se presentan de forma esporádica, pero hasta en un 40% son familiares[8], formando parte de determinados síndromes neoplásicos, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de tipo 1 y los paragangliomas familiares, entre otros[6,9].

En la mayoría de los casos familiares de feocromocitomas o paragangliomas, y también en muchos otros aparentemente esporádicos, se pueden identificar variantes patógenas en los genes susceptibles[8] siendo obligada la realización de un estudio genético en todos los niños que presentan estos tumores, independientemente de los antecedentes familiares[8,10]. En comparación con los adultos, en esta edad es más frecuente que los feocromocitomas sean malignos, de localización extrasuprarrenal y multicéntricos, y/o que formen parte de un síndrome genético, y se identifica una variable patógena hasta en un 80% de los casos en el grupo de menores de 10 años[9-11]. Es este último caso el de nuestro paciente, en el que se halló una mutación patógena en el gen supresor de tumores *VHL*, relacionado con la enfermedad de von Hippel-Lindau, una afección multisistémica de herencia autosómica dominante que predispone a múltiples neoplasias, desarrollando hasta 10-20% de los pacientes este tipo de tumores.

Las catecolaminas actúan, en particular, sobre el aparato cardiovascular. La elevación de sus concentraciones plasmáticas aumenta la tensión arterial al incrementar el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, además de inducir la activación del sistema renina-angiotensina[13,14]. La clínica del feocromocitoma se relaciona con esta sobreactividad del sistema simpático, es variada y generalmente está asociada a la secreción hormonal[2,3]. La tríada clásica consiste en cefalea, sudoración profusa y palpitaciones, frecuentemente acompañada de hipertensión arterial, que es el dato más constante[2,15-17]. Además, los síntomas pueden precipitarse en situaciones concretas como el ejercicio, las maniobras de Valsalva, la defecación, la micción, la cirugía o tras la administración de algunos fármacos[14]. Alrededor del 20% de los feocromocitomas

no presentan clínica y se diagnostican de forma casual, mediante una prueba de imagen realizada por otro motivo o en el cribado familiar de ciertos síndromes genéticos[5,14]. Asimismo, cuando el feocromocitoma está asociado con el síndrome de von Hippel-Lindau, hasta el 35% de los pacientes son asintomáticos, y tienen tensión arterial y pruebas de catecolaminas normales[18]. No es éste el caso de nuestro paciente, que presentó en el diagnóstico una clínica típica, consistente en cefalea, sudoración e hipertensión arterial, y catecolaminas en la orina elevadas.

El diagnóstico bioquímico se realiza mediante pruebas de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 horas o metanefrinas fraccionadas en el plasma, que son altamente sensibles y específicas[19]. No obstante, las mediciones aisladas de catecolaminas en el plasma o la orina no son lo suficientemente fiables, dada la secreción a veces paroxística por parte del tumor[5,6].

Tras la confirmación bioquímica ha de realizarse un estudio de imagen para conocer la localización y las características del tumor[4]. La ecografía abdominal es la exploración inicial ante la sospecha de un síndrome tumoral en la glándula suprarrenal, pero es poco específica, siendo la tomografía computarizada y la resonancia magnética de abdomen y pelvis son las técnicas de elección, capaces de identificar la mayoría de estas neoplasias, dada su localización abdominopélvica en el 95% de los casos[6,20]. La gammagrafía con ^{123}I-metayodobencilguanidina se reserva para cuando no es posible localizar el tumor mediante las técnicas previas y para otros casos seleccionados[5,6]. Sin embargo, hay autores que recomiendan la realización de esta prueba de imagen funcional en todos los niños con tumores secretores de catecolaminas, incluso si éstos ya fueron identificados mediante una de las técnicas anteriormente descritas[21].

Una vez realizado el diagnóstico de feocromocitoma, el tratamiento es la exéresis del tumor. La cirugía es un procedimiento de alto riesgo, con posibilidad de provocar crisis hipertensivas y arritmias malignas. Por ello, es importante una adecuada preparación previa a la intervención, así como llevar a cabo unos cuidados específicos durante ésta y una terapia intensiva posterior. Además, como ocurrió en este caso, existe el riesgo de que los pacientes presenten hipotensión postoperatoria secundaria a la vasoconstricción crónica y la contracción del volumen inducida por las catecolaminas[22]. La resolución preoperatoria de los síntomas y la normalización de la tensión arterial son factores predictivos de un resultado sin complicaciones, y por eso el control de la hipertensión debe establecerse al menos 7-14 días antes de la intervención quirúrgica[5,22]. Aunque no existe consenso en el método de preparación preoperatoria en niños, un enfoque común está basado en la administración inicial de un bloqueador α-adrenérgico seguido del bloqueo β-adrenérgico, si fuese necesario[5]. Los objetivos del tratamiento bloqueante α-adrenérgico se basan en la resolución de los síntomas paroxísticos y la normalización de la tensión arterial. La fenoxibenzamina es el fármaco más empleado para ello, y la dosis pediátrica inicial es de 0,25 a 1 mg/kg/día o 10 mg una vez al día, que se aumenta progresivamente hasta lograr una buena respuesta[23]. Tras conseguir un bloqueo α-adrenérgico adecuado, se inicia el bloqueo β-adrenérgico para controlar la taquicardia. Éste nunca debe iniciarse primero, dado que el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos periféricos vasodilatadores sin contrarrestar la estimulación de los receptores α-adrenérgicos puede provocar un mayor aumento de la tensión arterial[10]. Además, el exceso crónico de catecolaminas podría dar lugar a una miocardiopatía que puede hacerse evidente con el inicio del bloqueo β-adrenérgico, motivo por el que éste se debe utilizar con precaución y en dosis bajas, con aumento progresivo según sea necesario[17].

La suprarrenalectomía total por vía laparoscópica es la técnica de elección del feocromocitoma suprarrenal unilateral y bilateral, aunque en casos seleccionados de bilateralidad se puede considerar realizar una suprarrenalectomía con preservación cortical con el objetivo de evitar una insuficiencia suprarrenal permanente[24]. La extirpación quirúrgica de los feocromocitomas en la edad pediátrica da generalmente como resultado el restablecimiento de una tensión arterial normal, siempre que no quede tumor remanente[25].

Los feocromocitomas y paragangliomas malignos son histológica y bioquímicamente iguales a los tumores benignos, y los únicos datos para sospechar malignidad son la invasión regional y las metástasis a distancia[26-28], que pueden ocurrir hasta 50 años después de la resección. Por ello, unido al riesgo incrementado de recurrencia en los niños, está indicada la vigilancia clínica y bioquímica a largo plazo con controles anuales en todos los pacientes[29], particularmente en los que presentan enfermedad familiar, tumor de gran tamaño, bilateral y/o extrasuprarrenal. El pronóstico es bueno, excepto en los casos de enfermedad maligna, en los que la tasa de supervivencia a los 10 años es menor del 50%[6,20].

Bibliografía

1. Al Subhi AR, Boyle V, Elston MS. Systematic review: incidence of pheochromocytoma and paraganglioma over 70 years. J Endocr Soc 2022; 6: bvac105.

2. Fernández Córdoba MS, López Saiz A, Benlloch Sánchez C, Velázquez Terrón J, Costa Borrás E, Segarra Llido V, et al. El feocromocitoma en niños: dos casos. An Esp Pediatr 1996; 44: 277-8.

3. Freel M, Stanson A, Thompson G, Grant C, Farley D, Richards M, et al. Adrenal venous sampling for catecholamines: a normal value study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1328-32.

4. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. Kidney Int 1991; 40: 544-56.

5. Angamarca E, Ortiz W, Arévalo C, Merchán P, Burrelli A, Quizhpi J, et al. Caso clínico. Feocromocitoma gigante. Rev Med HJCA 2017; 9: 296-300.

6. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. Endocrinol Nutr 2008; 55: 202-16.

7. Guerrero MA, Schreinemakers J, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. J Am Coll Surg 2009; 209: 727-32.

8. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med 2019; 381: 552-65.

9. Álvarez Tostado R, Álvarez Tostado R, Portela Ortiz JM, Olvera Barraza C, Burgos Zuleta A. Feocromocitoma. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica 2007; 8: 148-56.

10. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKJ, Murad M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1915-42.

11. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of pediatric vs adult pheochromocytomas and paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1122-32.

12. Dluhy RG. Pheochromocytoma-death of an axiom. N Engl J Med 2002; 346: 1486-88.

13. Lavin N. Feocromocitoma. En Endocrinología y metabolismo. 4 ed. Madrid: Marban Libros; 2003. p.149- 53.

14. Cabrera Gámez M, Turcios Tristá S, Fuentes M, González Calerol T, Yanes Quesada M, Díaz Socorro C. Feocromocitoma. Presentación de un caso clínico. Rev Cubana Endocrinol 2008; 19(2).

15. Ludwig AD, Feig DI, Brandt ML, Hicks MJ, Fitch ME, Cass DL. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. Am J Surg 2007; 194: 792-7.

16. Bholah R, Bunchman TE. Review of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. Front Pediatr 2017; 5: 155.

17. Navarro I, Molina M, Civera M, F. Ascaso J, Real JT, Carmen R. Miocardiopatía catecolamínica desencadenada por un feocromocitoma. Endocrinología y Nutrición 2011; 8: 204-6.

18. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. J Urol 1999; 162: 659-64.

19. Januszewicz P, Wieteska-Klimczak A, Wyszyńka T. Pheochromocytoma in children: difficulties in diagnosis and localization. Clin Exp Hypertens A 1990; 12: 571-9.

20. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner CE, Farley D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. Pediatrics 2006; 118: 1109-17.

21. Caty MG, Coran AG, Geagen M, Thompson NW. Current diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. Experience with 22 consecutive tumors in 14 patients. Arch Surg 1990; 125: 978-81.

22. Turner MC, Lieberman E, DeQuattro V. The perioperative management of pheochromocytoma in children. Clin Pediatr (Phila) 1992; 31: 583-9.

23. Kaufman BH, Telander RL, van Heerden JA, Zimmerman D, Sheps SG, Dawson B. Pheochromocytoma in the pediatric age group: current status. J Pediatr Surg 1983; 18: 879-84.

24. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, Amodru V, Walz MK, Tirosh A, et al. International bilateral-pheochromocytoma-registry group. comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy. JAMA Netw Open 2019; 2: e198898.

25. Perel Y, Schlumberger M, Marguerite G, Alos N, Revillon Y, Sommelet D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. Pediatr Hematol Oncol 1997; 14: 413-22.

26. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg 1999; 229: 755-66.

27. Pattarino F, Bouloux PM. The diagnosis of malignancy in phaeochromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 239-41.

28. Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 3296-305.

29. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. Hypertension 1997; 29: 1133-9.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.883

Hipercortisolismo endógeno: diferentes formas de presentación

Endogenous hypercortisolism: different forms of presentation

Laura García Fernández, Marina Mora Sitja, Lucía Carrascón González-Pinto, María Sanz Fernández, Amparo Rodríguez Sánchez

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

En pediatría, el hipercortisolismo de causa endógena es infrecuente y se divide en dependiente o independiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), según su origen. Describimos dos casos clínicos de distinta etiología, destacando su forma de presentación y tratamiento. El primer caso es un niña de 10 años y 9 meses con enlentecimiento del crecimiento, obesidad y fenotipo de Cushing. En las pruebas diagnósticas se demuestra hipercortisolismo dependiente de la ACTH. Se realiza una resonancia magnética craneal en la que se objetiva un microadenoma. Se realiza una resección transesfenoidal y el estudio anatomopatológico resulta compatible con tejido productor de ACTH. Recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. Conserva el resto del eje adenohipofisario sin alteraciones. El segundo caso es una niña de 6 años y 5 meses con síndrome de encefalopatía posterior reversible e hipertensión arterial grave. Como estudio etiológico se realiza una angiotomografía axial computarizada abdominal con hallazgo de masa dependiente de la suprarrenal izquierda. A nivel analítico presenta datos de hipercortisolismo independiente de la ACTH. Precisa extirpación quirúrgica, con estudio anatomopatológico compatible con carcinoma suprarrenal de alto grado. Recibe quimioterapia, tratamiento con mitotano e hidrocortisona en dosis sustitutivas. En la actualidad, ambas pacientes presentan insuficiencia suprarrenal primaria en tratamiento y seguimiento en nuestras consultas. Aunque la presentación del síndrome de Cushing es insidiosa y su sospecha clínica inicial puede ser difícil, es importante su diagnóstico, dada la morbimortalidad asociada.

Correspondencia:
Laura García Fernández
C/ Padilla 72,1ºC. 28006 Madrid
lauragiulia24@gmail.com

Abstract

Endogenous hypercortisolism is not common in pediatrics. It is classified as ACTH-dependent or ACTH-independent depending on its origin. We describe two clinical cases of different etiology, highlighting their presentation and management. First case: a girl aged 10 years and 9 months with growth retardation, obesity and Cushing's phenotype. Diagnostic tests showed ACTH-dependent hypercortisolism. Cranial MRI showed microadenoma. Transsphenoidal resection was performed. and the anatomopathological study was compatible with ACTH-producing tissue. She received hydrocortisone replacement therapy. The rest of the adenohypophyseal axis was preserved without alterations. Second case: a girl aged 6 years and 5 months, with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and severe arterial hypertension. An etiological study an abdominal CT angiography was performed, finding a left adrenal dependent mass. In the analysis, she presented data showing ACTH-independent hypercortisolism. She required surgical removal with an anatomopathological study compatible with high-grade adrenal carcinoma. She received chemotherapy, treatment with mitotane and hydrocortisone at replacement doses. Both patients currently present primary adrenal insufficiency under treatment and follow-up in our clinic. Although the presentation of Cushing's syndrome is insidious and its initial clinical suspicion may be difficult, its diagnosis is important given the morbidity and mortality among patients.

Introducción

El hipercortisolismo se define como un exceso plasmático de cortisol cuya expresión clínica responde al nombre de síndrome de Cushing[1,2].

En pediatría, la principal causa de hipercortisolismo es exógena (corticoterapia prolongada con dosis altas), mientras que su origen endógeno constituye una entidad infrecuente[3]. La incidencia global se estima en 2-5 casos por millón de personas al año y sólo el 10% ocurren en niños[1,4].

El síndrome de Cushing endógeno se clasifica fisiopatológicamente en dependiente o independiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)[2].

A continuación, presentamos dos casos clínicos de pacientes con síndrome de Cushing por producción endógena de corticoides, destacando sus diferentes formas de presentación y tratamiento.

Casos clínicos

Caso 1

Niña de 10 años y 9 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consulta por aumento de peso y estancamiento de talla en los últimos dos años. Hasta entonces presentaba desarrollo pondoestatural adecuado. No recibe tratamiento habitual y niega administración exógena hormonal.

En la exploración destaca talla de 130 cm (–2,3 desviaciones estándar [DE]), peso de 46,2 kg (0,6 DE) e índice de masa corporal de 27,3 kg/m^2 (2,4 DE). Presenta facies redonda, obesidad centrípeta, giba, estrías rojo-violáceas en los muslos e hipertricosis en la región dorsolumbar (Figura 1). Asocia tensión arterial sistólica de 114 mmHg (p91, 1,4 DE) y tensión arterial diastólica de 94 mmHg (p>99, 3,12 DE).

Como datos analíticos se obtiene una determinación de la ACTH matutina de 46 ng/L (normal: 5-60 ng/L) y de cortisol plasmático de 17,8 µg/dL (normal: 5-25 µg/dL); cortisoluria medida en dos ocasiones de 390 y 278 µg/m^2/24 horas, respectivamente (normal: <70 µg/m^2/24 horas); cortisol nocturno plasmático de 19,6 µg/dL (normal: <1,8 µg/dL) y cifras de cortisol tras prueba de supresión débil con dexametasona de 12,82 µg/dL (normal: <1,8 µg//dL). Glucemia e iones sin alteraciones.

Se realiza una prueba de supresión con dosis altas de dexametasona y se obtiene un descenso de más del 60% del cortisol respecto al basal tras corticoide exógeno: 18,7 y 7,2 µg/dL, respectivamente (normal: disminución del cortisol > 20-50% respecto al basal). Se le diagnostica a la paciente síndrome de Cushing dependiente de la ACTH.

Se realiza una resonancia magnética cerebral que no informan de hallazgos patológicos. Se completa el estudio con una tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica para descartar secreción ectópica de ACTH, que resulta normal. Se decide cursar una nueva resonancia magnética cerebral de mayor resolución anatómica (3 T) y estudio dinámico. En ella se objetiva una imagen compatible con microadenoma hipofisario de 5 mm (Figura 2), por lo que se establece el diagnóstico de enferme-

Figura 1. Obesidad centrípeta y cara de luna llena.

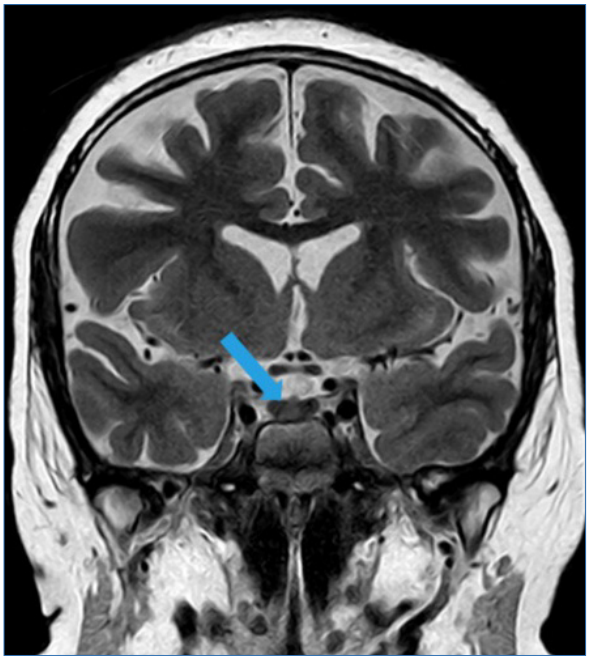


Figura 2. Resonancia magnética craneal (T2). Nódulo hiperintenso de 5 mm en la adenohipófisis.

dad de Cushing. Inicia tratamiento con ketoconazol (4 mg/kg/día cada 12 horas).

Se realiza una resección endoscópica transesfenoidal, procedimiento que transcurre sin incidencias, y utilizándose durante ella hidrocortisona en dosis de estrés. El estudio hormonal tras la intervención demuestra una ACTH suprimida con insuficiencia suprarrenal asociada, con integridad del resto de la función adenohipofisaria.

Anatomopatológicamente se describe un parénquima adenohipofisario con crecimiento de una proliferación celular bien delimitada constituida por células monomorfas de amplio citoplasma, con pérdida del patrón acinar normal. En el estudio inmunohistoquímico se objetiva expresión de ACTH, con negatividad para somatotropina, tirotropina, gonadotropinas y prolactina. Se muestra, además, expresión en un 5% del marcador de proliferación celular Ki67, que se traduce en un mayor riesgo de recidiva tumoral.

Actualmente, un año después de la intervención, la paciente mantiene insuficiencia suprarrenal, con integridad del resto del eje adenohipofisario. Recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (dosis actual, 10 mg/m^2/día), con monitorización estrecha del eje corticoliberina-ACTH-corticoide y controles de resonancia magnética cerebral que han resultado sin hallazgos patológicos. Clínicamente presenta mejoría evidente del síndrome de Cushing.

Caso 2

Niña de 6 años y 5 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que es traída a urgencias en ambulancia por episodio brusco de disminución del nivel de conciencia, y asocia desviación de la mirada hacia la derecha y pérdida de control de esfínteres. En la valoración inicial destacan cifras tensionales de 190/110 mmHg (>p95 para la edad) y puntuación en la escala de Glasgow de 6/15. Precisa intubación orotraqueal. Se realiza una resonancia magnética cerebral que descarta lesiones isquémicas o hemorrágicas y muestra hallazgos compatibles con síndrome de encefalopatía posterior reversible. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátrica para tratamiento de emergencia hipertensiva.

En la exploración física presenta peso de 23 kg (–0,1 DE), talla de 113 cm (–1,3 DE) e índice de masa corporal de 18,01 kg/m^2 (0,7 DE). Se observan facies de luna llena, obesidad centrípeta, estrías rojo-violáceas y giba cervical. Asocia leve hirsutismo en la espalda. Los padres refieren aumento de peso significativo en los últimos meses.

En el contexto del estudio etiológico de hipertensión arterial, se realiza una angiotomografía axial computarizada abdominal que objetiva una masa dependiente de la suprarrenal izquierda con extensión a la vena renal ipsilateral, mejor caracterizada en la resonancia magnética posterior (Figura 3). Se solicita también una tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada en la que se describen múltiples nódulos pulmonares bilaterales compatibles con metástasis.

A nivel analítico se realizan dos determinaciones de cortisol libre en la orina de 24 horas, con resultados de 1.365 y 608 µg/m^2/24 horas, respectivamente (normal: < 70 µg/m^2/24 horas); cortisol plasmático nocturno de 38,8 µg/dL (normal: < 1,8 µg/dL); y cortisol salivar nocturno de 4,04 µg/dL. Asocia cifras de ACTH suprimida a primera hora de la mañana (4,8 µg/dL; normal: 5-60 ng/L), con cortisol plasmático matutino de 24,7 µg/dL (normal: 5-25 µg/dL). Se establece el diagnóstico de síndrome de Cushing independiente de la ACTH. Asocia cifras de aldosterona de 24,7 ng/dL (normal en decúbito: 1-15 ng/dL) y de renina de 185,1 mUI/mL (normal en decúbito: 2,8-39,9 ng/dL). No presenta datos de hiperandrogenismo. Función tiroidea normal y catecolaminas en la orina negativas. Se inicia ketoconazol en dosis de 3,5 mg/kg/día.

Figura 3. Resonancia magnética toracoabdominal: masa suprarrenal izquierda de 8,3 × 6,8 × 10 cm, de contenido heterogéneo. Trombosis de la vena renal ipsilateral.

Se completa el estudio con una gammagrafía con 123-metayodobencilguanidina, en la que no se objetiva fijación del radiotrazador.

Se procede a la extirpación quirúrgica en bloque, y se lleva a cabo una nefrectomía y una adrenalectomía izquierdas, procedimiento que trascurre sin incidencias.

Anatomopatológicamente se describe de forma macroscópica lesión nodular de coloración parduzca encapsulada, de consistencia friable; microscópicamente, tejido compatible con carcinoma adrenocortical de alto grado (más de 20 mitosis/50 campos de gran aumento), con invasión de la cápsula, de la grasa perirrenal y a nivel linfovascular. Asocia un índice de proliferación celular elevado (Ki67: 70%).

Se inicia tratamiento con mitotano y quimioterapia (etopósido y cisplatino), y recibe hidrocortisona en dosis sustitutivas. Se completa el estudio con un análisis del panel genético (158 genes implicados en mutaciones y síndromes asociados al carcinoma suprarrenal en pediatría), con resultado negativo.

En la actualidad, dos años y medio después de la cirugía, mantiene tratamiento con mitotano, e hidrocortisona y fluorhidrocortisona en dosis de mantenimiento, sin datos de recidiva o progresión de lesiones pulmonares. Presenta resolución clínica del síndrome de Cushing.

Discusión

El diagnóstico de síndrome de Cushing en sus etapas iniciales puede ser determinante en el pronóstico de la enfermedad. Su sospecha, sin embargo, resulta difícil, pues las formas clínicas de presentación son variables, con aparición habitual de signos y síntomas de forma lenta e insidiosa[4].

Teniendo en cuenta que ninguna de las manifestaciones resulta patognomónica, las que se describen con mayor frecuencia en las series de pacientes pediátricos son la obesidad y el enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, como se refleja en nuestro primer caso clínico como motivo de consulta, y mediante una anamnesis dirigida en el segundo[5]. Es importante remarcar esta detención de la velocidad de crecimiento, que permite plantear diagnóstico diferencial con una obesidad de carácter exógeno y otras patologías que asemejen un pseudo-Cushing[1,6]. Sin embargo, la etiología de la enfermedad puede también modificar en cierto modo esta sintomatología, pues se ha visto que en tumores adrenales con secreción androgénica no es tan marcado el retraso del crecimiento. Esto se explicaría por el efecto intrínseco positivo de los andrógenos en el desarrollo, que contrarrestaría el corticoide[5]. Otras manifestaciones habituales son la cara de luna llena, el hirsutismo, las estrías rojo-violáceas o la miopatía proximal[3].

En relación con la hipertensión, presente en ambos casos expuestos, se describe en un 60% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Se ha descrito que el grado de hipertensión se correlaciona con el nivel de hipercortisolemia[5], hecho que concuerda con los datos reflejados en nuestros casos, comenzando el segundo de ellos como emergencia hipertensiva.

Para diagnosticar un síndrome de Cushing se precisan al menos dos pruebas de cribado patológicas. Por mayor sensibilidad asociada, se prefiere la determinación de cortisol plasmático nocturno (normal < 1,8 µg/dL), que demuestra una pérdida del ritmo circadiano de secreción habitual del eje corticoliberina-ACTH-cortisol; y la prueba de supresión débil con dexametasona (patológico si el cortisol es > 1,8 µg//dL), que se traduce en una falta de mecanismo de *feedback* negativo. Aunque se asocia con un mayor número de falsos positivos, en la práctica habitual se usa también la determinación de cortisol en la orina de 24 horas, que demuestra un aumento de los niveles de cortisol endógeno (patológico si al menos tres determinaciones seriadas de cortisoluria en la orina de 24 horas son >70 µg/m^2/24 horas usando la técnica de radioinmunoanálisis)[1,4,6].

Actualmente está en desarrollo la determinación salivar nocturna de cortisol, que podría ofrecer ventajas de recogida en pacientes pediátricos. Sin embargo, aún no se dispone de puntos de corte, y es preciso realizar más estudios[1,6].

Para orientar la etiología del hipercortisolismo endógeno, es útil la determinación plasmática de ACTH a primera hora de la mañana. Unos niveles suprimidos o patológicamente normales en relación con cifras de cortisol elevadas reflejan una patología independiente de la secreción de ACTH. Sin embargo, un valor de ACTH > 29 µg//dL tiene una sensibilidad del 70% para diagnosticar una causa dependiente de la ACTH[2,4]. Se puede valorar también la supresión de dosis altas de dexametasona, lo que traduce cierto mecanismo de *feedback* negativo cuando se usan dosis más elevadas y, por tanto, en este caso, dependencia de la ACTH[1], como la primera paciente descrita.

El síndrome de Cushing dependiente de la ACTH supone un 85% de los casos de hipercortisolismo endógeno. Está causado principalmente por enfermedad de Cushing (hipersecreción hipofisaria de ACTH) originada mayoritariamente por microadenomas hipofisarios[2,3]. Para su diagnóstico resulta imprescindible realizar pruebas de imagen de alta

resolución, y se describe en la bibliografía un aumento en la sensibilidad de la detección cuando se usan, además, secuencias dinámicas precoces[1]. Así pues, en nuestro primer caso clínico, ante una primera resonancia magnética informada sin hallazgos, se decide repetir la prueba de imagen con aparato de alto campo, realizando también un estudio dinámico previo a plantear un cateterismo selectivo de los senos petrosos inferiores.

Otras causas más infrecuentes de síndrome de Cushing dependiente de la ACTH son las debidas a secreción ectópica de esta hormona, grupo representado en su mayoría por los tumores carcinoides originados a nivel bronquial o de timo. Pueden formar parte también de este grupo el tumor de Wilms o el feocromocitoma, aunque su frecuencia es excepcional[2,3].

En el síndrome de Cushing independiente de la ACTH, el tumor corticosuprarrenal es el principal agente causal[7]. Son raros en la población pediátrica, con dos picos de incidencia, uno en menores de 5 años y otro en la adolescencia. Predominan en el sexo femenino y su presentación es muy heterogénea[8]. Los tumores benignos (adenomas) suelen presentarse con hipercortisolismo. Sin embargo, en los tumores malignos (carcinomas), la capacidad de síntesis de cortisol está afectada y suelen comenzar con hiperandrogenismo. Estos datos no concuerdan con los hallados, sin embargo, en el caso presentado[5,7].

El tratamiento del síndrome de Cushing es la resección quirúrgica de la fuente productora de cortisol en exceso[1,3]. Ante la demostración de un microadenoma hipofisario está indicada su resección endoscópica transesfenoidal. Se describe que, cuando se objetiva lesión en los estudios de imagen, la curación tras la extirpación quirúrgica ronda las cifras del 80-90%[4,5].

Cuando el agente causal es un carcinoma suprarrenal irresecable o con metástasis, como es el segundo caso, se debe asociar al tratamiento quirúrgico quimioterapia y mitotano. Este último agente es un fármaco con acción inhibitoria de la esteroidogenia y citotóxica de células de la zona fascicular y reticular de la corteza suprarrenal[7,8].

El tratamiento médico tiene un papel secundario en el síndrome de Cushing, y queda relegado a disminuir el hipercortisolismo previo a la resolución quirúrgica del cuadro, la imposibilidad de extirpar el tumor primario o el fracaso de la cirugía. El agente de elección es el ketoconazol, que reduce la esteroidogenia suprarrenal y consigue la rápida normalización de los niveles de cortisol. Es el empleado en ambos casos descritos como puente a la cirugía. Sí que será preciso el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal residual y su monitorización estrecha[3,4,7].

Bibliografía

1. Ruiz Ocaña P, Lechuga Sancho AM, Güemes Hidalgo M. Hipercortisolismo. Sospecha de síndrome de Cushing. En Guerrero-Fernández J, González Casado I, eds. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. Madrid: Ergon; 2017. p. 678-91.

2. Saxena R, Pathak M, Shukla R, Sinha A, Elhence P, Bharti JN, et al. Bronchial carcinoid tumour as a rare cause of cushing's syndrome in children: a case report and review of literature. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2020; 12: 340-46.

3. Margaret FK. Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. J Clin Endocrin Metab 2013; 98: 2667-78.

4. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics: an update. Endocrinol Metab Clin North Am 2018; 47: 451-62.

5. Güemes M, Murray PG, Brain CE, Spoudeas HA, Peters CJ, Hindmarsh PC, et al. Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary centre. Eur J Pediatr 2016; 175: 967-76.

6. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526-40.

7. Martos-Moreno GA, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia. An Pediatr 2013; 79: 187.e1-16.

8. Guarnotta V, Emanuele F, Salzillo R, Giordano C. Adrenal Cushing's syndrome in children. Front. Endocrinol 2023; 14: 1329082.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.884

Insuficiencia suprarrenal primaria de causa genética

Primary adrenal insufficiency with genetic causes

Júlia Cumeras Osuna, María Clemente León, Ariadna Campos Martorell

Departamento de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La insuficiencia suprarrenal primaria es una condición potencialmente letal que puede presentarse de forma inespecífica y, por lo tanto, ser difícil de diagnosticar. Presentamos un caso clínico de un paciente de 5 años que se orienta de forma inicial como un *shock* séptico de origen abdominal refractario al volumen, con hipoglucemia, que precisa soporte inótropo y mejora tras el inicio de hidrocortisona. Se confirma posteriormente una insuficiencia suprarrenal con déficit mineral y glucocorticoide que resulta de causa genética por mutación en heterocigosis compuesta en el gen *CYP11A1* (codifica la enzima que cataliza la conversión de colesterol en pregnenolona, el paso inicial de la esteroidogenia).

Abstract

Primary adrenal insufficiency is a potentially life-threatening condition with a non-specific form of presentation, and can therefore be difficult to diagnose. We present a clinical case of a 5-year-old patient who was initially diagnosed with septic shock of abdominal origin, refractory to volume, with hypoglycaemia, who required inotropic support and improved after starting treatment with hydrocortisone. Adrenal insufficiency with mineral and glucocorticoid deficiency was subsequently confirmed to be genetic due to a compound heterozygosity mutation in the *CYP11A1* gene (which encodes the enzyme that catalyzes the conversion of cholesterol into pregnenolone, the initial step in steroidogenesis).

Correspondencia:
Júlia Cumeras Osuna
Hospital Vall d'Hebrón, Edificio maternoinfantil, planta 1.
Barcelona
julia.cumeras@vallhebron.cat

Caso clínico

La insuficiencia suprarrenal primaria es una condición potencialmente letal que puede presentarse de forma inespecífica y, por lo tanto, ser difícil de diagnosticar.

Presentamos un caso clínico de un paciente de 5 años ingresado en unidad de cuidados intensivos pediátrica por *shock* distributivo refractario a volumen, orientado inicialmente como séptico de posible origen abdominal.

En los antecedentes familiares destacan antecedentes de autoinmunidad. La madre presenta hipotiroidismo autoinmunitario y el padre padece psoriasis. Tiene una hermana de 6 años sana.

Como antecedentes patológicos presenta bronquitis de repetición sin tratamiento de base y un ingreso hospitalario a los 3 años por hipoglucemia de hasta 36 mg/dL en el contexto de una gastroenteritis. Posteriormente están registrados otros episodios de hipoglucemias etiquetados como hipoglucemias cetósicas benignas de la infancia.

Presenta inicialmente un cuadro febril con vómitos y diarrea de 48 horas de evolución, con mal estado general, que evoluciona a *shock* séptico refractario al volumen. En la exploración destaca un abdomen doloroso en la palpación, pero sin signos claros de peritonitis. Requiere soporte vasoactivo con dopamina (dosis máxima: 8 µg/kg/minuto), dobutamina (dosis máxima: 6 µg/kg/minuto) y noradrenalina (dosis máxima: 0,3 µg/kg/minuto); ante la hipotensión refractaria se administra un bolo de hidrocortisona a 50 mg/m^2, previa extracción de muestra para la determinación de cortisolemia. En este contexto presenta una hipoglucemia de 51 mg/dL y una acidosis metabólica con cetonuria positiva, un EB de –9,8 mmol/L y HCO3– de 18 mmol/L, con un so-

dio mínimo de 127 mmol/L, que se corrige rápidamente, y un potasio de 3,67 mmol/L.

Ante dolor abdominal y cuadro febril con vómitos y diarreas se orienta el cuadro como shock séptico de probable origen abdominal, se realiza una tomografía computarizada que informa como sugestiva de foco apendicular, con glándulas suprarrenales normales. Se inicia piperacilina-tazobactam y fluconazol, y se interviene por laparotomía exploradora. Se realiza apendicectomía con necrosis macroscópica, pero sin infiltrado inflamatorio, y los cultivos resultan negativos.

El paciente presenta una evolución favorable a nivel hemodinámico que permite retirar el soporte inótropo en las primeras 48 horas. Al tercer día de ingreso se obtiene el resultado de la cortisolemia, <0,5 µg/dL, por lo que se decide mantener la hidrocortisona en 20 mg/m^2 y cursar estudio del eje adenohipofisario, y la hormona adrenocorticotropa resulta superior a 1.500 pg/mL. La familia niega la administración de corticoides los días previos. Asimismo, destaca en la exploración física una hiperpigmentación en los nudillos y las encías que la madre refiere como habitual en el paciente (Figura 1). A nivel antropométrico presenta un peso de 20,6 kg (0,58 desviaciones estándar; Carrascosa, 2017), una talla de 120 cm (2,1 desviaciones estándar; Carrascosa, 2017), y un desarrollo puberal G1 P1 con un volumen testicular de 2 cm^3/2 cm^3 congruente con la edad del paciente.

Con la sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria se realizan los siguientes estudios complementarios (estudio cursado con hidrocortisona en dosis de estrés): actividad de renina plasmática, 0,3 ng/mL/hora –valor normal (VN): 0,32-1,84–; aldosterona, pendiente; androstenediona, <0,1 ng/mL (VN: 0,1-0,9 ng/mL); sulfato de deshidroepiandrosterona, <3,17 µg/dL (VN: 30-90 µg/dL); deshidroepiandrosterona, 0,1 ng/mL (VN: 0,3-2,2 ng/mL); 17-hidroxiprogesterona, <0,003 ng/mL (VN: 0,05-1,6 ng/mL); sodio, 138 mmol/L (sin aportes extra); y potasio, 4,71 mmol/L.

Figura 1. Hiperpigmentación gingival.

Con estos resultados, se orienta como posible deficiencia aislada de glucocorticoides por no poder demostrar una insuficiencia completa, manteniendo una tensión arterial y un sodio normales sin aportes extra. El paciente evoluciona de forma favorable, lo que permite la disminución de la hidrocortisona hasta niveles sustitutivos (10 mg/m^2/día), y se le da de alta con control en consultas externas con la determinación de aldosterona pendiente.

Se obtiene una aldosterona suprimida <0,97 ng/dL (VN: 1,73-23,3), que, al repetirla una semana después bajo tratamiento con hidrocortisona con dosis sustitutivas, es de 4,81 ng/dL, con una actividad de renina plasmática superior a los valores de normalidad >31 ng/mL/hora, con un sodio de 131,6 mmol/L y un potasio de 4,69 mmol/L.

Con estos resultados se inicia fludrocortisona con dosis habituales de 0,1 mg repartidos en dos dosis.

Ante una posible causa autoinmunitaria de la disfunción suprarrenal se cursan anticuerpos anticélulas suprarrenales, que resultan negativos, así como las hormonas tiroideas y el metabolismo fosfocálcico resultan normales. El estudio de ácidos grasos de cadena muy larga es normal.

Persiguiendo una causa genética, descartamos una adrenoleucodistrofia ligada al X y se cursa un panel de genes asociados al déficit familiar de glucocorticoides/insuficiencia suprarrenal primaria: *CYP11A1, STAR, NR0B1, NR5A1, MCR2, MRAP, CYP17A1, MCM4, NNT y TXNRD2*.

Se encuentra un defecto en heterocigosis en el gen CYP11A1 (20,22 desmolasa): c.940G> A p. (Glu-314Lys) en el exón 5, de origen paterno, y c.1402G> C p. (Ala468Thr) en el exón 8, de origen materno.

Se estudia a su hermana, que presenta un estudio genético idéntico al de nuestro paciente, pero se encuentra totalmente asintomática, con un estudio hormonal dentro de la normalidad.

En el seguimiento del paciente en consultas externas presenta un correcto desarrollo pondoestatural, sin presentar nuevos episodios de pérdida salina. En episodios de intercurrencias infecciosas se duplican las dosis de hidrocortisona. Se mantiene asintomático y más activo, y de forma progresiva va disminuyendo la hiperpigmentación. A nivel analíti-

co presenta normalización de los parámetros analíticos con electrólitos normales.

La acción de la 20,22 desmolasa es el primer paso en la esteroidogenia, que implica la escisión del colesterol en pregnenolona por la enzima de escisión de la cadena lateral del citocromo P450 (CYP11A1). CYP11A1 se expresa en tejidos esteroidógenos clave, como la glándula suprarrenal y las gónadas[1,2].

La insuficiencia suprarrenal hereditaria aislada por deficiencia de CYP11A1 es un trastorno de insuficiencia suprarrenal crónica primaria, poco frecuente, debido a mutaciones en *CYP11A1 missence* o *stop*[3].

Está caracterizada por insuficiencia suprarrenal de inicio temprano, y los afectados presentan signos de crisis suprarrenal, que incluyen alteraciones electrolíticas, debilidad grave, vómitos y convulsiones. La ecografía en ocasiones revela glándulas suprarrenales ausentes (o muy pequeñas).

La pérdida completa de CYP11A1 previene la biosíntesis de todas las hormonas esteroideas y se predijo que era incompatible con la vida ante la falta de producción placentaria de progesterona para mantener el embarazo. Sin embargo, ha quedado claro que las mutaciones bialélicas en *CYP11A1* son compatibles con la supervivencia a término[3]. Los defectos en *CYP11A1* pueden presentarse de múltiples formas clínicas: desde la deficiencia clásica de *CYP11A1* con grave interrupción de la esteroidogenia suprarrenal y gonadal, lo que causa insuficiencia suprarrenal con pérdida de sal en los primeros días de vida, a cuadros más leves, incluso asintomáticos. Recientemente se han detectado casos de pérdida parcial de función en pacientes con hipospadias o insuficiencia glucocorticoide aislada.

A nivel fenotípico, debido a la alteración de la diferenciación sexual por una pérdida total o parcial de la producción de hormonas esteroideas, el espectro puede ser amplio. Los varones afectados con 46,XY pueden presentar desde un desarrollo normal y defectos leves reparables quirúrgicamente, que incluyen criptorquidia e hipospadias, hasta la feminización completa de las gónadas externas, acompañadas de síntomas de disfunción suprarrenal. En el caso de las pacientes XX, vemos ausencia de la pubertad en los casos más graves[2,3].

Revisando la bibliografía, de acuerdo con la revisión de 19 casos de Maharaj et al de 2018[3], la edad en el diagnóstico es muy variable, entre 6 meses y 16 años. La hiperpigmentación estaba presente al diagnóstico en un 68% de los casos, y más de la mitad presentó hipoglucemias cetósicas o convulsiones hipoglucémicas. En todos los casos se inició tratamiento con glucocorticoides sustitutivo, y mineralocorticoide en un 43% de los casos. Por lo que refiere al desarrollo puberal, cuatro pacientes presentaron una pubertad retrasada (el 44% teniendo en cuenta sólo a los pacientes varones) y el resto presentó una pubertad normal. En seis de los 19 pacientes (32%) el diagnóstico fue a raíz de un hermano afecto, lo que demuestra la importancia de estudiar a los pacientes de riesgo.

Como conclusiones, debemos tener claro que el primer signo de insuficiencia suprarrenal puede ser una crisis suprarrenal, lo que obliga a hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías con clínica de vómitos, deshidratación, dolor abdominal e hipotensión grave. Es fundamental conocer la situación clínica y los tratamientos recibidos para interpretar correctamente los resultados de la función endocrina. En este caso, la exploración física y el contexto de hipotensión refractaria a volumen fueron la guía hacia el diagnóstico, lo que permitió un tratamiento precoz y oportuno.

Por otro lado, siempre debemos considerar el estudio genético, sobre todo tras descartar la causa inmunológica, independientemente de la edad del paciente.

Bibliografía

1. Lara-Velázquez M, Perdomo-Pantoja A, Blackburn PR, Gass JM, Caulfield TR, Atwal PS. A novel splice site variant in CYP11A1 in trans with the p.E314K variant in a male patient with congenital adrenal insufficiency. Mol Genet Genomic Med 2017; 5: 781-7.

2. Gurpinar Tosun B, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 2023; Online ahead of print.

3. Maharaj A, Buonocore F, Meimaridou E, Ruiz-Babot G, Guasti L, Peng HM, et al. Predicted benign and synonymous variants in CYP11A1 cause primary adrenal insufficiency through missplicing. J Endocr Soc 2018; 3: 201-21.

IV Curso de
Avances
en Patología
Suprarrenal de la
SEEP/FSEEP
Madrid
Hotel Crowne Plaza
Madrid Centre Retiro
15 Marzo
2024
Organiza: Grupo de Trabajo de
Suprarrenal de la SEEP
Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Fundación SEEP

IV CURSO DE AVANCES EN
PATOLOGÍA SUPRARRENAL

9.00-9.15 **Entrega de documentación.**

9.15-9.30 **Bienvenida e Inauguración.**
Dr. José Ignacio Labarta. *Coordinador del Grupo de Trabajo Suprarrenal de la SEEP. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*
Dra. Itxaso Rica. *Presidenta de la SEEP. Hospital Universitario de Cruces, Bilbao.*

9.30-11.00 **Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita**
Moderadores: Dra. Sofía Quinteiro. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Insular, Las Palmas de Gran Canaria.*

- **9.30-9.40. Situación actual en nuestro país.** Dra. Sofía Quinteiro. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Insular, Las Palmas de Gran Canaria.*
- **9.40-10.00. Optimización de un programa de cribado neonatal: factores perinatales influyentes.** Dra. Yolanda González. *Presidenta de la Comisión de Diagnóstico Perinatal, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*
- **10.00-10.20. Experiencia de un centro de referencia: protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.** Dra. María Sanz. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*
- **10.20-10.40. Aportación del genotipado al cribado neonatal.** Dra. Begoña Ezquieta. *Unidad de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*
- **10.40-11.00.** Discusión

11.00-11.30 **Coffee**

11.30.13.00 **Desafíos en la práctica clínica de la hiperplasia suprarrenal congénita.**
Moderadores: Dra. Amparo Rodríguez. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*
Dra. Belén Roldán. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

- **11.30-11.50. Actualización del abordaje quirúrgico de la paciente con virilización.** Dra. Gloria Royo. *Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Valle Hebrón, Barcelona.*
- **11.50-12.10. Seguimiento y transición: pauta de actuación.** Dr. José Ignacio Labarta. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*
- **12.10-12.30. Formas clásicas en la edad adulta.** Dra. Cristina Lamas. *Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.*
- **12.30-13.00. Discusión**

Madrid, 15 de marzo 2024

13.00-13.50 **Conferencia.**
Moderadora: Dra. María Clemente. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Valle Hebrón, Barcelona.*

Management and new treatment options of poor-controlled patients with congenital adrenal hyperplasia. Dr. Richard J. Ross. *Division of Clinical Medicine, School of Medicine and Population Health, University of Sheffield, UK.*

14.00-15.30 **Comida**

15.30-16.30 **Conferencia.**
Moderadora: Dra. Belén Roldán. *Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

Adrenal hyperfunction in childhood. Dr. Constantine A. Stratakis. *Section on Endocrinology and Genetics, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, EEUU.*

16.30-17.45 **Patología suprarrenal en la infancia.**
Moderadora: Dra. Arantxa Escribano. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.*

- **16.30-16.45. Diagnóstico de enfermedad de Addison tras hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tipo 1: síndrome poliglandular tipo 2.** Dra. Leire Elcano, Dra. Sara Berrade. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.*
- **16.45-17.00. Feocromocitoma familiar secundario a mutación VHL.** Dra. Marina Portal, Dra. Laura Bertholt. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*
- **17.00-17.15. Hipercortisolismo endógeno: diferentes formas de presentación.** Dra. Laura García, Dra. Amparo Rodríguez. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*
- **17.15-17.30. Insuficiencia suprarrenal primaria de causa genética.** Dra. Julia Cumeras, Dra. María Clemente. *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Valle Hebrón, Barcelona.*
- **17.30-17.45.** Discusión

17.45-18.00 **Cierre y Clausura.**
Dr. José Ignacio Labarta. *Coordinador del Grupo de Trabajo Suprarrenal de la SEEP. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*
Dra. Itxaso Rica. *Presidenta de la SEEP. Hospital Universitario de Cruces, Bilbao.*