

# 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.

**Keywords:** *21-hydroxylase deficiency. Adolescence. Hydrocortisone. Transition.*

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis 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

### 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

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<sup>(1-6)</sup>.

## 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<sup>(7)</sup>. 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<sup>2</sup>/día); cuando está estabilizado, se pasa a la vía oral con una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/día y se va disminuyendo progresivamente, y al año es entre 15 y 20 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/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<sup>(8)</sup>. En la adolescencia y durante la pubertad puede ser necesario incrementar la dosis, pero no superar los 17 mg/m<sup>2</sup>/día; la dosis total de HC rara vez debe superar los 15-18 mg/m<sup>2</sup>/día<sup>(9)</sup>, 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<sup>2</sup>/día) o dexametasona (0,25-0,5 mg/día o 0,3 mg/m<sup>2</sup>/día) que no excedan el equivalente de 20 mg/m<sup>2</sup>/día de hidrocortisona<sup>(1-3)</sup>.

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9- $\alpha$ -fluorhidrocortisona, habitualmente con 0,05-0,2 mg/día, dividida en una o dos dosis. La vida media de la 9- $\alpha$ -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  $\mu$ g/m<sup>2</sup>/día); durante los primeros meses de vida, la dosis suele ser de 0,1-0,2 mg/día (~200  $\mu$ g/día), mientras que lactantes mayores y niños necesitan menos dosis, entre 0,05 y 0,1 mg/día (~125  $\mu$ g/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 (CINa al 20%; 1 cm<sup>3</sup> = 3,4 mEq de Na). En pacientes que llevan dosis altas puede no ser necesario dar suplementos de CINa. La dosis de mantenimiento de la 9- $\alpha$ -fluorhidrocortisona es de 70-100  $\mu$ g/m<sup>2</sup>/día<sup>(9,10)</sup>. Estudios recientes indican una alta prevalencia en niños de 12-18 meses de edad de hipertensión arterial transitoria inducida por el tratamiento con 9- $\alpha$ -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- $\alpha$ -fluorhidrocortisona en períodos de humedad y calor, mientras que otros proponen aumentar la ingesta de sal. En si-

tuciones 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- $\alpha$ -fluorhidrocortisona. En contraste con la HC, durante los períodos de estrés y/o enfermedad no es necesario aumentar la dosis de 9- $\alpha$ -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- $\alpha$ -fluorhidrocortisona<sup>(11)</sup>. 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 yátrógena<sup>(1-3,12-14)</sup>.

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 tra-

tamiento 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)<sup>(12-14)</sup>.

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<sup>(15)</sup>.

### 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<sup>(16-18)</sup>.

La tasa de producción endógena de cortisol varía entre 5-11 mg/m<sup>2</sup>/día, con una media de 7 mg/m<sup>2</sup>/día, y tiene una alta variabilidad, tanto intra- como interindividual<sup>(11)</sup>. Debido a la circulación enterohepática, la dosis sustitutiva fisiológica teórica se sitúa en 8-10-12 mg/m<sup>2</sup>/día<sup>(8)</sup>. 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<sup>2</sup>/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<sup>(10)</sup>.

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 líquidas 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<sup>(8)</sup>.

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<sup>(19)</sup>. 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<sup>(8,20,21)</sup>.

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<sup>(9)</sup>. 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, insulinoresistencia, trastornos del sueño y modificación de la secreción de hormona de crecimiento (GH) nocturna<sup>(22,23)</sup>. 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<sup>(11,24)</sup>, 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<sup>(25-27)</sup>.

## 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<sup>(28)</sup>. 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 exagera 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 adeno-medular 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<sup>(9)</sup>. Y, de manera simultánea, el hipocortisolismo y el hiperandrogenismo conllevan un aumento de la ACTH, por lo que se establece un círculo vicioso<sup>(15,29)</sup>.

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 insulinoresistencia. A su vez, el incremento de la concentración de esteroides se-

xuales, 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<sup>(15)</sup>.

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<sup>2</sup>/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<sup>(30)</sup>.

## 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<sup>(1-4,7)</sup>.

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<sup>(31)</sup>.

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<sup>(11,31)</sup>.

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)<sup>(10)</sup>. 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<sup>(9)</sup>. 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<sup>(11,31)</sup>.

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 desaparece el efecto y se produce el rebote de los andrógenos suprarrenales<sup>(11)</sup>. 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<sup>(15)</sup>. 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 deshidroepiandrosteterona 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<sup>2</sup>/día con 25 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>(32)</sup>. En general, se recomienda realizar la monitorización hormonal en un momento constante en relación con el régimen terapéutico y momento del día<sup>(2,3,15)</sup>. 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<sup>(33)</sup>.

El ajuste de la dosis de 9- $\alpha$ -fluorhidrocortisona se realiza en base a los controles de tensión arterial, frecuencia cardíaca, 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 difícil, 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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -fluorhidrocortisona<sup>(15)</sup>.

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- $\alpha$ -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)<sup>(9,10)</sup>.

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<sup>(11)</sup>. En las [Tablas 1 y 2](#) se presenta un esquema del seguimiento de las formas clásicas y no clásicas del déficit de 21OH<sup>(1,2,10,15)</sup>.

### 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
<b>Objetivos</b>	Crecimiento, desarrollo y peso dentro de la normalidad	Bienestar metabólico, gonadal (fertilidad) y psicológico
<b>Tratamiento</b>	HC: 8-10-12-15 mg/m <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /día 3-4 dosis 9αFHC: 50-200 µg/día 1-2 dosis
<b>Seguimiento clínico</b>	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)
<b>Seguimiento analítico</b>	17OHP, A y TT Na, K y renina	17OHP, A y TT Na, K y renina LH, FSH, E, SHBG y <i>ratio</i> A/TT Varones: inhibina B Mujeres: progesterona (fase folicular) Perfil glucémico y lipídico
<b>Comentarios</b>	Infancia: 8-12 mg/m <sup>2</sup> /día Aumentar la dosis a 15 mg/m <sup>2</sup> /día si la VdC es elevada/EO acelerada/elevación de andrógenos Si hay buen control, buscar la dosis mini-ma eficaz Si el IMC es elevado, ajustar la dosis para un peso normal para evitar la sobredosificación 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
<b>Objetivos</b>	Crecimiento y desarrollo dentro de la normalidad	Bienestar metabólico, gonadal (fertilidad) y psicológico
<b>Tratamiento</b>	HC: individualizado	HC: individualizada
<b>Seguimiento clínico</b>	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)
<b>Seguimiento analítico</b>	17OHP, A y TT	17OHP, A y TT Mujeres: LH, FSH, E y progesterona (fase folicular)
<b>Comentarios</b>	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<sup>(4,7)</sup>. 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- $\alpha$ -fluorhidrocortisona (40 mg de hidrocortisona equivalen a una potencia de mineralocorticoide de 0,1 mg de 9- $\alpha$ -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<sup>(12-14)</sup>. 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<sup>(15)</sup>.

## 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<sup>(8,34)</sup>.

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 ( $\sim 7$  cm)<sup>(35)</sup>. 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<sup>(36,37)</sup>.

## 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<sup>(38)</sup>.

### 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 hipogonadótico* 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<sup>(11)</sup>.

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 testostero-

na 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*  $\geq 0,5$  es indicativa de exceso de andrógenos suprarrenales y testosterona, principalmente de origen suprarrenal; y si la *ratio* es  $\geq 1$  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<sup>(15)</sup>.

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 espermatogénia, 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 hipoeoicas. 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<sup>(38)</sup>.

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<sup>(39)</sup>. 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 determi-

nante 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<sup>(10)</sup>. 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<sup>(40,41)</sup>.

La cirugía genital es un factor muy importante y prioritario en la evolución de las mujeres afectas<sup>(15)</sup>. 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 psicología 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<sup>(42-45)</sup>.

## 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<sup>(12-14)</sup>. 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 espirolactona. Otros antagonistas del receptor de andrógenos, como la flutamida, o inhibidores de la 5- $\alpha$ -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- $\beta$ -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<sup>(12)</sup>.

### 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 transición 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<sup>(34,46-48)</sup>.

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<sup>(34)</sup>.

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<sup>(44,45,49,50)</sup>. 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<sup>(10)</sup>. La adolescencia y la infancia son dos periodos 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<sup>(10)</sup>.

La transición se entiende como un proceso activo que pretende atender las necesidades médicas, psicosociales y educativas 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 estimula-

ción 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<sup>(34,36,37)</sup>.

## 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 Database of Systematic 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, Leproult 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. Pharmacokinetic/pharmacodynamics evaluation of hydrocortisone therapy in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e1729-40.
25. Schröder 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 rhythms 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 modeling 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, Lampropoulos 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, characteristics, 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 and adult patients 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.