

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, insulinoresistencia 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

Correspondencia:

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

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.

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, mal-

formaciones 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-hipofisario-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 indistinguible, 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 insulinoresistencia 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 hipogonadotrópico 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 prednisona 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 supra-fisiológicas 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 utili-

zar 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 iatrogénico, 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 antiandrogénicos, 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, insulinoresistencia 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 hipogonadotrópico 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 androstenediona^(34,35) y en los metabolitos de la vía alternativa de síntesis de andrógenos (3a,5a-17-hidroxipregnenolona y 11b-hidroxandrosterona)⁽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, Vuottilainen 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, Baghlah H, Suarathana 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, Gehrman 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, Almquist 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. Finkelstein 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, Almquist 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. Crinicerfont 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.