

MANEJO DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Yanire Mejía, Marisol Meza, Yajaira Briceño, Mayela Guillen, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(1): 41-51

RESUMEN

La hiperplasia adrenal congénita (HSC) es un grupo de desórdenes causados por defectos en la esteroidogénesis adrenal. En su forma más común, la deficiencia de la enzima 21- α -hidroxilasa, los pacientes desarrollan grados variables de deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides, así como de exceso de andrógenos. En general se clasifica en formas clásicas y no clásicas. Los objetivos del tratamiento son sustituir la deficiencia de cortisol y aldosterona, evitar el hiperandrogenismo y lograr la mejor talla final; aunque estos objetivos parecen bastante sencillos, en la práctica, son muy difíciles de lograr. La terapia con glucocorticoides y mineralocorticoides es guiada por el monitoreo de variables clínicas y de concentraciones de hormonas androgénicas y electrolitos. Con respecto al crecimiento, se debe mantener un delicado equilibrio; el sobretratamiento con glucocorticoides puede conducir a deterioro del mismo, y un tratamiento insuficiente, al exceso de andrógenos y maduración epifisaria prematura. Se presenta el protocolo de diagnóstico y tratamiento de la HSC de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Palabras Clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, trastorno de la diferenciación sexual, virilización, talla baja.

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of disorders caused by defects in the adrenal steroidogenic pathways. In its most common form, 21- α -hydroxylase deficiency, patients develop varying degrees of glucocorticoid and mineralocorticoid deficiency as well as androgen excess. It is generally classified as classical and non-classical forms. The goals of treatment are to replace the cortisol and aldosterone deficiency, avoid hyperandrogenism and achieve the best final height. Although these goals seem pretty straightforward, in practice, they are very difficult to achieve. Glucocorticoid and mineralocorticoid therapy is guided by monitoring clinical parameters as well as adrenal hormone and electrolytes concentrations. Practitioners must strike a fine balance; on height, overtreatment with glucocorticoids can lead to poor growth, and undertreatment, to androgen excess and premature epiphyseal maturation. The CAH diagnosis and treatment of the Endocrinology Service, Autonomous Institute University Hospital of The Andes, Mérida, Venezuela.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia, disorder of sexual differentiation, virilization, short stature.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un grupo de trastornos enzimáticos de la glándula suprarrenal que conlleva a una alteración en la síntesis de cortisol y aldosterona, con acúmulo de precursores androgénicos. Presenta un amplio espectro clínico, y se puede encontrar desde un trastorno de la diferenciación sexual en el momento del nacimiento asociado o no a un síndrome adrenogenital en el período neonatal, hasta virilización con amenorrea primaria e hipertensión arterial en la adolescencia. Cada déficit enzimático se caracteriza por un

fenotipo y dependiendo del bloqueo, habrá un acúmulo de sustancias que serán las responsables de las manifestaciones clínicas y ayudarán a orientar el diagnóstico¹. Por el déficit de cortisol se incrementa la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) debido a la falta de retroalimentación negativa y, secundariamente, se produce una hiperestimulación de la corteza adrenal, aumentando el tamaño de las glándulas suprarrenales y provocando la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático². En la figura 1 se detallan las vías de síntesis de los glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, con las enzimas implicadas¹⁻⁴.

Artículo recibido en: Septiembre 2013 . Aceptado para publicación en: Diciembre 2013.

Dirigir correspondencia a: Yanire Mejía; Email: yanire_mejia@hotmail.com

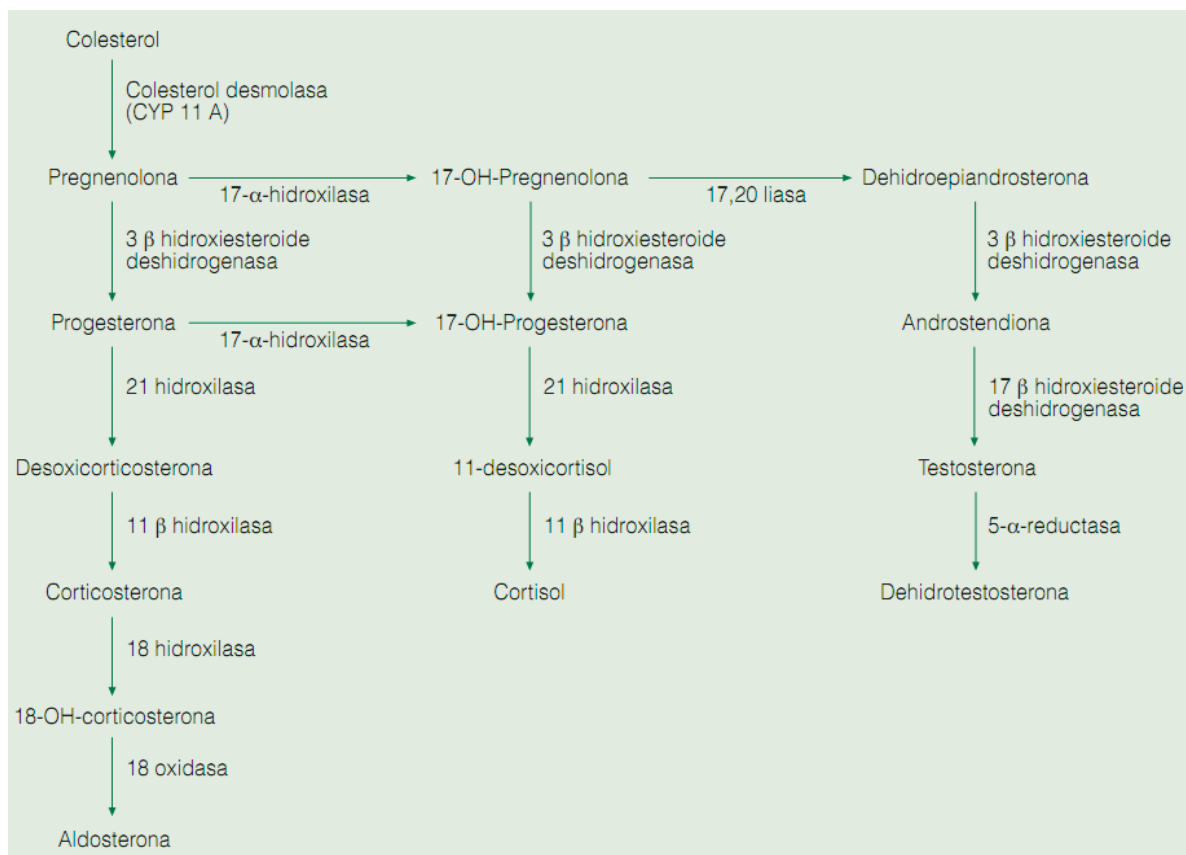


Fig. 1: Esteroidogénesis suprarrenal.

FORMAS CLÍNICAS

Por orden de frecuencia, los déficits enzimáticos que producen Hiperplasia Adrenal Congénita, son⁵:

- Déficit de 21 hidroxilasa (P450c21).
- Déficit de 11 β-hidroxilasa (P450c11).
- Déficit de 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Déficit de 17α-hidroxilasa (P450c17).
- Déficit de la proteína StAR.

Desde el punto de vista clínico se describen dos formas:

- Clásicas (congénita): Es el déficit completo e inicia sus manifestaciones en la etapa fetal. En función de la variabilidad genética se subdivide a su vez, en:

1.1) Variedad perdedora de sal (PS): Presenta compromiso del sector mineralocorticoideo, se manifiesta en el período neonatal y se caracteriza por trastorno en la diferenciación sexual y deshidratación severa con hiponatremia e hiperkalemia.

1.2) Variedad virilizante simple: Se manifiesta por virilización al nacimiento ó en los 2 primeros años de vida, sin pérdida de sal⁵.

- No clásicas (tardía): Es producto del déficit parcial y se manifiesta clínicamente en la infancia y la adolescencia, e incluso pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta¹⁻⁵.

Déficit de 21 hidroxilasa (P450c21):

Presentación Clínica:

Es la forma más frecuente de HSC, ya que

supone el 95% de los casos. El déficit de 21 hidroxilasa (21OH) presenta 2 características fundamentales, la insuficiencia suprarrenal y el hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17 hidroxiprogesterona (17OHP) en 11 desoxicortisol que produce déficit de secreción del cortisol, y convertir progesterona en desoxicorticosterona, lo cual produce déficit de secreción de aldosterona. Además se produce acumulación de precursores como 17OHP, andrógenos (androstenediona, testosterona) y de sus metabolitos respectivos.

Se describe un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en 2 formas:

1) **Clásica**, que incluye las variedades perdedoras de sal y virilizante simple. La incidencia general es de aproximadamente 1/15000 recién nacidos. Se caracteriza por la existencia de un hiperandrogenismo intrauterino que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la niña (estadios de Prader) (figura 2),

que puede oscilar desde una hipertrofia de clítoris hasta un fenotipo masculino con criptorquidia. En la forma perdedora de sal, que es la expresión más severa de la enfermedad, existe además, un déficit importante de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal. Esta crisis de insuficiencia suprarrenal tiene una importante morbimortalidad si no se instaura un tratamiento adecuado; la hipoglucemia, junto con la hiponatremia severa, puede afectar el desarrollo neurológico del paciente. En la forma virilizante simple, la afectación enzimática no es tan severa como en la forma perdedora de sal y hay un mínimo de actividad enzimática residual que determina que la síntesis de aldosterona y cortisol no estén totalmente suprimidas, por lo que no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los niveles de renina están elevados. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños y aquellas niñas con una virilización leve suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz^{3,4,6}.

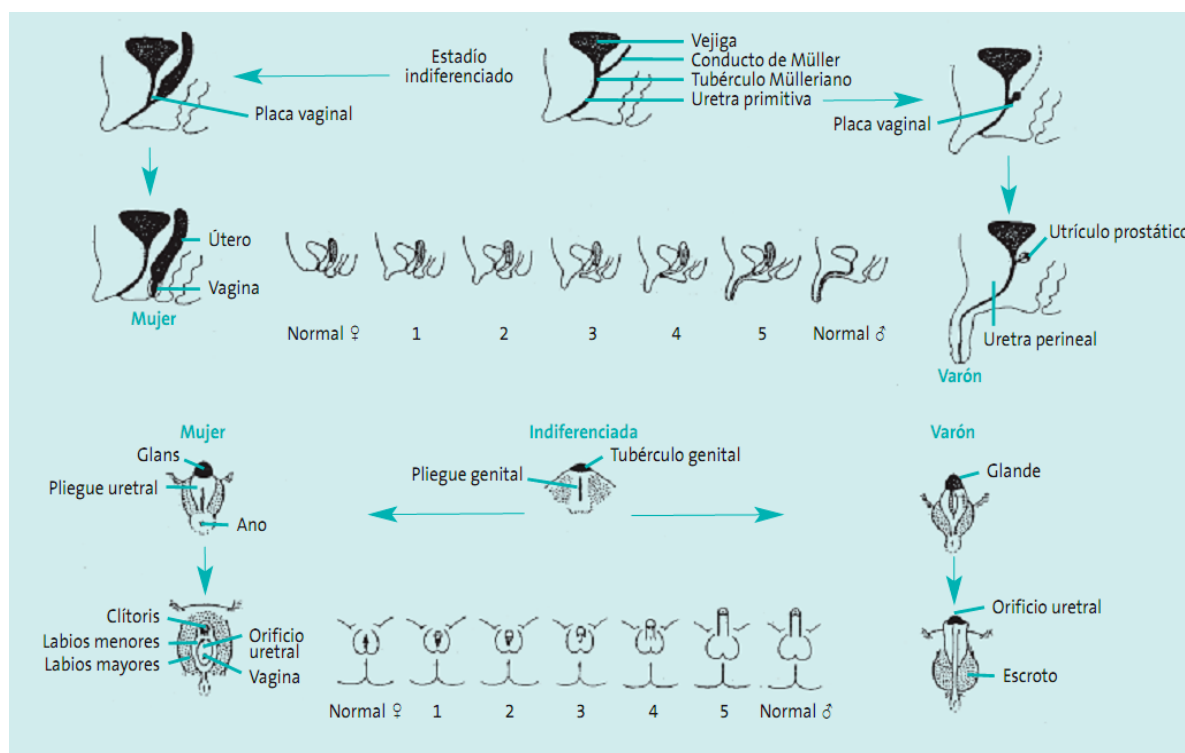


Fig. 2: Grados de virilización: estadios de Prader⁴.

2) **En las formas no clásicas** existe un hiperandrogenismo de aparición postnatal. Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, y en las niñas puede aparecer una moderada hipertrofia del clitoris. En la adolescencia y la edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné e infertilidad. Los varones afectados pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos.

3) **Las formas crípticas** cursan únicamente con hallazgos hormonales elevados, pero sin ninguna sintomatología, si bien actualmente se cree que pueden presentar eventualmente algún signo clínico de hiperandrogenismo⁷⁻¹⁰.

DIAGNÓSTICO

1) Prenatal: En centros especializados se realiza el diagnóstico en la última fase del primer trimestre, mediante el análisis del ADN obtenido por biopsia de vellosidades coriónicas (semana 10-12) o durante el segundo trimestre mediante amniocentesis (semana 15). Se aconseja su realización principalmente en los casos donde los padres tienen un hijo previo afectado o si son portadores de mutaciones (heterocigotos, homocigotos o heterocigotos compuestos). Se analiza el gen CYP21 en busca de las mutaciones más frecuentes¹. En nuestro centro asistencial no hay experiencia con esta prueba diagnóstica.

2) Cribado neonatal: La deficiencia de 21- α -hidroxilasa es una enfermedad relativamente frecuente, potencialmente grave, con tratamiento efectivo y donde la determinación de 17-OHP presenta una buena sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad. Todo ello la convierte en una patología ideal para el screening metabólico en el recién nacido, el cual se lleva a cabo en muchos países desarrollados. Se realiza la determinación de 17-OHP en sangre, obtenida mediante punción del talón y absorbida en papel filtro y se determina por inmunofluorescencia en tiempo retardado (DELFA). Se debe recoger a partir de las 48 horas de vida para que tenga el

máximo beneficio, ya que antes se pueden producir falsos positivos. Se sospecha en recién nacidos a término si la 17-OHP es mayor de 10 ng/mL (30 nmol/L) y se consideran patológicos valores mayores de 20 ng/mL (60 nmol/L). Cuando los valores se encuentran entre 10-20 ng/mL, se debe repetir la muestra del talón o valorar extracción venosa para confirmar. Cuando los valores del screening sean superiores a 20 ng/mL, se debe confirmar el resultado mediante determinación sérica de 17-OHP. Los recién nacidos pretérmino tienen niveles aumentados de 17-OHP, por lo que se debe relacionar el valor de 17-OHP con la edad gestacional, ver tabla I¹. En nuestro país no se realiza de rutina el descarte neonatal de HSC.

3) Niño con sospecha clínica de HSC: El diagnóstico hormonal del déficit de 21- α -hidroxilasa se basa en la demostración de niveles plasmáticos elevados de 17-OHP. Se diagnostica igual que en el cribado neonatal, cuando se encuentra generalmente por encima de 20 ng/mL a las 48 horas de vida, aunque usualmente los valores son superiores, entre 30-100 ng/mL. Los recién nacidos con estrés o los prematuros pueden tener valores elevados de 17-OHP, pero raramente exceden los 20 ng/mL a las 48 horas de vida.

En los casos dudosos se debe realizar la prueba de estimulación con ACTH endovenoso (Synacthen®, Cortrosyn®), a una dosis de 0,125 – 0,250 mg, con determinación de 17-OHP sérica basal y a los 60 minutos, siendo esta prueba el gold standard para el diagnóstico; en el recién nacido se diagnostica HSC cuando el valor de 17-OHP post-estímulo es mayor o igual a 40 ng/mL. Sin embargo, el test de estimulación nunca debe retrasar el tratamiento cuando el diagnóstico es fuertemente sospechado y hay anormalidades electrolíticas o colapso circulatorio¹¹. En las formas perdedoras de sal, la renina plasmática está elevada y la relación aldosterona/renina está disminuida^{1,3,4}.

En las formas no clásicas, usualmente en el pre-escolar, escolar o adolescente, el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable. Un valor basal de 17-OHP menor de 2 ng/mL, descarta el diagnóstico de

Tabla I. Cifras de 17-hidroxiprogesterona en función del peso del recién nacido.

Peso del RN (g)	Días de vida	17OHP (ng/mL) Normal	17OHP (ng/mL) Elevado
< 1.000	0-19	< 66	>99
	20-29	< 33	>66
	30-59	<19,8	>49,5
	>60	<9,9	>29,7
1.000-1.500	0-3	< 49,5	>66
	4-13	< 39,6	>66
	14-19	< 26,4	>66
	20-29	< 19,8	>66
	30-59	< 13,2	>41,25
	>60	< 9,9	>29,7
1.500-2.000	0-3	< 26,4	>49,5
	4-13	< 19,8	>49,5
	14-29	< 13,2	>49,5
	>30	< 9,9	>29,7
2.000-2.500	0-1	< 19,8	>42,9
	2-3	< 16,5	>41,25
	4-13	< 13,2	>41,25
	>14	< 9,9	29,7
>2.500	0-1	< 19,8	>29,7
	2-3	< 13,2	>29,7
	>4	< 9,9	>29,7

Modificado de referencia 1.

HSC No Clásica y mayor o igual a 10 ng/mL lo confirma. Si se trata de una paciente femenina que ya ha presentado su menarquia, la muestra se debe tomar en fase folicular temprana. El test de estimulación con ACTH endovenoso está indicado con valores de 17-OHP entre 2 y 10 ng/mL, y se considera una prueba positiva para HSC No Clásica cuando los valores superan los 15 ng/mL tras el estímulo; valores entre 10-15 ng/mL requieren repetir la prueba o realizar estudio genético. En cualquier caso, el diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio genético de las posibles mutaciones del gen responsable de la síntesis de la enzima 21- α -hidroxilasa, existiendo habitualmente una buena correlación genotipo-fenotipo^{1,3,4}; en nuestro medio no se realiza fácilmente la genotipificación, por lo que el diagnóstico se basa en la clínica y la bioquímica.

TRATAMIENTO

1) Prenatal: En las gestaciones con riesgo de tener un hijo con hiperplasia suprarrenal virilizante, se

ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante, lo cual previene la virilización genital del feto. El tratamiento está indicado solo cuando existe un riesgo documentado de tener un hijo de sexo femenino afectado por una forma severa virilizante, usualmente en casos de antecedente de un hijo previo afectado por una forma severa o porque los padres tienen estudio genético y son portadores de una mutación severa; el tratamiento debe ir acompañado siempre de un diagnóstico genético prenatal^{3,4}. La dosis que se recomienda es 20 μ g/kg/día, divididos preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 mg/día y comenzando antes de la séptima u octava semana de gestación. Al tener el resultado del estudio, si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto mujer no es afectada, se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad. La mayoría de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o mínimamente virilizados, lo que evita la

necesidad de cirugía reconstructora. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en las familias con riesgo de déficit de 11- β -hidroxilasa, ya que un feto hembra puede presentar una severa virilización^{3,4,12,13}. No hay experiencia en nuestro servicio al respecto.

2) Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides:

Todos los pacientes con déficit clásico de 21- α -hidroxilasa, así como los pacientes sintomáticos con las formas no clásicas, deben tratarse con glucocorticoides (GC), ya que así se suprime el exceso de secreción de CRH y ACTH, se sustituye la deficiencia de cortisol y se reduce el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales con un mínimo de efectos colaterales. La hidrocortisona es el tratamiento más fisiológico, ya que tiene una potencia similar a la del cortisol endógeno y, por su corta vida biológica, se minimiza la afectación sobre el crecimiento y otros efectos adversos. Por ello, la terapia de elección en los niños es la hidrocortisona. Sin embargo, se debe señalar que ninguna de las pautas establecidas consigue un tratamiento sustitutivo ideal, ya que no es posible reproducir la perfecta relación fisiológica entre los pulsos de cortisol y la inhibición de la secreción de ACTH que se observa en condiciones normales^{3,4,14}.

Actualmente se proponen unas dosis de hidrocortisona de 10 a 15 mg/m²sc/día, aunque pueden variar en función de la edad y el estadio puberal del paciente. Durante la primera infancia pueden ser necesarias dosis más altas, así como durante la pubertad, pudiendo ser necesarias dosis hasta 20 mg/m²sc/día. Un tratamiento excesivo y precoz con GC (dosis de hidrocortisona > 20-25 mg/m²sc/día) es potencialmente nocivo para el crecimiento. En el neonato con frecuencia son necesarias dosis suprafisiológicas para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal; ellos son tratados habitualmente con una dosis de 5 mg/día dividida en 3 dosis, lo que corresponde aproximadamente a 25 mg/m²sc/día. Las pautas recomendadas

varían, pero la más habitual es fraccionar la dosis en 2 o 3 tomas, con dosis superiores por la mañana. Otros autores recomiendan usar la mitad de la dosis por la noche al acostarse, ya que así se suprime el pico nocturno de ACTH, si bien no está demostrado su beneficio a largo plazo^{1,15}. En nuestro servicio la conducta a seguir en los neonatos es la administración de hidrocortisona a dosis de 20 a 25 mg/m²sc/día (usualmente 5 mg/día) y en niños mayores a dosis de 10 a 15 mg/m²sc/día, dividida en dos dosis iguales, matutina y vespertina.

Los adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona (5-7,5 mg/día o 6 mg/m²sc/día) o dexametasona (0,25-0,5 mg/día o 0,3 mg/m²sc/día), que no excedan el equivalente de 20 mg/m²sc/día de hidrocortisona. En los pacientes con HSC no clásica sintomática está indicado iniciar tratamiento en dosis bajas, generalmente la mitad de la dosis que en las formas clásicas y en una sola dosis nocturna^{3,4,7}. En mujeres, cuando la supresión de andrógenos adrenales es difícil con el tratamiento convencional de GC, el uso de antiandrógenos puede ayudar a reducir los efectos negativos de los andrógenos adrenales y a disminuir la dosis de GC; se ha usado con éxito la Flutamida a dosis de 125-250 mg/día, siempre acompañado de anticonceptivos orales y haciendo seguimiento de los valores de transaminasas¹⁶.

Los anticonceptivos orales solos, sin GC, pueden ser suficientes en adolescentes y mujeres adultas con HSC No Clásica que presentan oligomenorrea y acné o hirsutismo leve a moderado. Sin embargo, en aquellas mujeres que buscan fertilidad, un ciclo inicial del tratamiento con glucocorticoides, puede ser beneficioso para disminuir el riesgo de anovulación persistente¹⁷.

c) Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración concomitante de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9 α -fluorhidrocortisona, habitualmente a una dosis de 0,05-0,2 mg/día dividido en 2 o 3 dosis. En nuestro servicio se usa la dosis de 0,1 mg/día de 9 α -fluorhidrocortisona en dosis única diaria. Se

requieren suplementos de cloruro de sodio (1-2 g por día) durante el primer año de vida. La dosis de mantenimiento es de 70-90 $\mu\text{g}/\text{m}^2\text{Sc}/\text{día}$. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad adecuada de aldosterona y no tienen crisis de pérdida salina, con frecuencia necesitan tratamiento con mineralocorticoide, ya que presentan cifras elevadas de renina. El control adecuado de los valores de renina ayuda a la supresión adrenocortical y a reducir la dosis necesaria de GC. Los signos que indican sobredosificación son hipertensión y taquicardia, y en el laboratorio, la supresión de la actividad de renina plasmática (ARP) y alteración de electrolitos dados por elevación del sodio y disminución del potasio. Una dosificación excesiva de 9α -fluorhidrocortisona también puede retrasar el crecimiento^{3,4}.

Evolución y seguimiento a largo plazo del déficit de 21-hidroxilasa

El buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento y desarrollo puberal normal y la ausencia de complicaciones a largo plazo. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos como: peso, IMC, talla y velocidad de crecimiento y paraclínicos como edad ósea, determinación de 17-OHP, testosterona total, Δ 4-androstendiona, ACTH, renina y electrolitos (sodio y potasio principalmente)^{14,18}.

Siempre es necesario un control clínico, debiendo mantener la velocidad de crecimiento y la maduración ósea lo más cercano a lo normal para su edad y sexo y vigilando muy de cerca la curva de peso y de IMC^{3,4}. La evidencia derivada de estudios observacionales sugiere que la estatura final de los pacientes con HSC tratados con glucocorticoides es inferior a la norma de la población y es más baja que lo que se podría predecir sobre la base de la altura de los padres¹⁹.

Debe considerarse seguimiento cada 3-4 meses, especialmente durante los períodos de rápido crecimiento, como la infancia y los años de la pubertad. La Rx de la mano debe ser realizada anualmente, para la evaluación de edad ósea. Además, en cada consulta se deben evaluar los

signos de exceso de andrógenos, incluyendo el desarrollo de acné, hirsutismo o piel grasa. El aumento de la velocidad de crecimiento con avance exagerado de la edad ósea es un indicador claro de subtratamiento, incluso en ausencia de otros signos físicos de exceso de andrógenos. Por el contrario, la disminución de la velocidad de crecimiento puede ser una señal de sobreatamiento, especialmente si se observa que se produce en asociación con aumento de peso o retraso de la edad ósea, por lo que la dosis del medicamento debe ser ajustada²⁰.

La 17-OHP es el marcador clásico del déficit de 21-OH; sin embargo, debido a su variación circadiana, no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico, y pretender conseguir unos niveles de 17-OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación, por lo que el objetivo es obtener un valor de 17 OHP alrededor de 2 ng/mL. La Δ -4-androstendiona 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, independientemente del sexo, tipo de HSC y del momento del día en que se toma la muestra²¹. La testosterona es uno de los esteroides finales y efectores de la acción androgénica suprarrenal; se ha mostrado su fiabilidad en el periodo 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 periodo^{3,4,22,23}. La renina está elevada en los niños que presentan déficit clásico de la 21- α -hidroxilasa, 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 nuestro medio no contamos con esta determinación^{3,4,23,24}.

OTROS DÉFICITS ENZIMÁTICOS

Déficit de 11- β -hidroxilasa: P450c11

Es la segunda forma más frecuente de HSC, representa aproximadamente 5 a 8% del total de casos, y se debe a una deficiente conversión de

11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona en cortisol y corticosterona, respectivamente; ello produce un déficit de cortisol y un aumento de los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona. La forma clásica es semejante a la del déficit de 21- α -hidroxilasa en cuanto a la virilización de los genitales externos y difiere en que existe una acumulación de 11-desoxicorticosterona y de sus metabolitos con actividad mineralocorticoide, por lo que habitualmente no presentan pérdida salina sino tendencia a la hipertensión arterial, que cursa con supresión del eje renina-angiotensina. La forma no clásica es muy rara y comprende la misma sintomatología que en el déficit de 21- α -hidroxilasa^{1,3,24}.

El diagnóstico hormonal se confirma por un aumento de los valores plasmáticos de 11-desoxicortisol los cuales se encuentran entre 10-20 ng/mL, y el incremento importante de los andrógenos (DHEA-S, androstenediona y testosterona). En la forma no clásica, se necesita del estímulo de la ACTH para poner de manifiesto el aumento de la 11-desoxicorticosterona por encima de 10 ng/mL²⁴.

Déficit de 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Es una forma poco frecuente de HSC que afecta la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralocorticoides y andrógenos) tanto a nivel suprarrenal como gonadal, ya que su déficit impide el paso de pregnenolona a progesterona, de 17-hidroxipregnenolona a 17-hidroxiprogesteroa y de dehidroepiandrosterona a androstenediona. La forma clásica se presenta de una manera muy severa con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina. Los niños con sexo genético masculino tienen una insuficiente masculinización por defecto de la síntesis de testosterona a nivel del testículo fetal y se presenta como un cuadro de trastorno de diferenciación sexual XY (micropene e hipospadia). En las mujeres, se describe la presencia de una moderada virilización intraútero por acúmulo de dehidroepiandrosterona (DHEA) por lo que se puede presentar en el nacimiento una hipertrofia del clítoris o fusión labial posterior (Prader I y II). Actualmente se acepta

que la virilización de los genitales femeninos no es constante, suele ser leve o moderada y puede estar ausente incluso en las formas severas.

Se conoce una variabilidad en su presentación clínica, tanto en lo que se refiere a la ambigüedad genital como a la pérdida salina, que se correlaciona con una diferente afectación enzimática. La forma no clásica se presenta con un cuadro clínico de hiperandrogenismo que podría ser semejante a las demás formas no clásicas de HSC. El diagnóstico hormonal se realizará según el perfil hormonal en el que destaca una acumulación significativa de los Δ -5-esteroides, especialmente de 17 OH pregnenolona y DHEA^{3,4,24}.

Déficit de 17 α -hidroxilasa: P450c17

La deficiencia de 17- α -hidroxilasa es caracterizada por el bloqueo de la síntesis de andrógenos y cortisol a nivel suprarrenal con la consiguiente hipersecreción compensatoria de ACTH y por la ausencia de esteroides sexuales a nivel gonadal. Los altos niveles de ACTH estimulan la síntesis de grandes cantidades de desoxicorticosterona, corticosterona y 18-hidroxicorticosterona a nivel de la glomerulosa suprarrenal. Estos esteroides, por su efecto mineralocorticoide, retienen sal y agua y secundariamente llevan a producir hipertensión arterial e inhibición del sistema renina-angiotensina. Además, el aumento de las concentraciones de desoxicorticosterona y corticosterona en la zona fasciculata pueden suprimir la producción de aldosterona de la zona glomerulosa, al igual como ocurre en la deficiencia de 11- β -hidroxilasa. La ausencia de esteroides sexuales determina una falta de diferenciación sexual masculina, que puede manifestarse como trastorno de diferenciación sexual XY, y en la mujer, por falta de caracteres sexuales secundarios (adrenarquia y pubertad) asociados a amenorrea primaria^{4,23,25}.

El diagnóstico se realiza tardíamente en los dos sexos, y se basa en los niveles disminuidos de todos los esteroides posteriores a la 17- α -hidroxilasa y la elevación de pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona y corticosterona^{3,4,23,25}.

Déficit de la proteína StAR

La HSC lipoidea es la forma más rara y más grave de HSC. Clásicamente se conoce como déficit de la enzima 20-22-desmolasa, pero en los últimos años se ha demostrado que el gen de dicha enzima está intacto. Hoy se sabe que se debe a un defecto de la steroidogenic acute regulatory protein (proteína StAR), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria.

Existe un déficit grave de todos los esteroides tanto a nivel suprarrenal como gonadal.

Los recién nacidos afectados se presentan invariablemente con genitales externos femeninos, independientemente del cariotipo, ya que en los sujetos XY el defecto de la esteroidogénesis en la zona gonadal produce una ausencia de testosterona. En el período neonatal inmediato presentan un cuadro grave y agudo de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal, muchas veces de evolución fatal si no se instaura un tratamiento adecuado^{3,4,24}. La hiperpigmentación de las mamas, zona periumbilical o línea alba es un signo de hipersecreción de ACTH que se presentan en el 75% de los casos.

Tabla II. Déficits enzimáticos, características clínicas por género y mutaciones¹.

Defecto enzimático	Clínica en niños	Clínica en niñas	Genética	Mutaciones
21-hidroxilasa, forma clásica pierde sal	- Genitales normales - Síndrome pierde sal en período neonatal - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad	- Genitales ambiguos - Síndrome pierde sal en período neonatal	Cromosoma 6, p21.3	656 A/C-G (intrón 2) G110 Δ 8nt (exón 3) Cluster (exón 6) Q318X (exón 8) R356W (exón 8)
21-hidroxilasa forma clásica virilizante simple	- Genitales normales - Pene alargado - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad	- Genitales ambiguos - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Posible infertilidad	Cromosoma 6, p21.3	656 A/C-G (intrón 2) I172N (exón 4) R356W (exón 8)
21-hidroxilasa forma no clásica o de presentación tardía	- Genitales normales - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad	- Genitales normales - Clitoromegalia - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad	Cromosoma 6, p21.3	P30L (exón 1) 656 A/C-G (intrón 2) V281L (exón 7)
3-β hidroxisteroide deshidrogenasa*	- Genitales ambiguos - Síndrome pierde sal	- Genitales ambiguos - Síndrome pierde sal	Cromosoma 1, p13.1	A82T (exón 3) V248N (exón 4) Y253 (exón 4)
11-β hidroxilasa*	- Hipertensión - Pene elongado - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Adrenarquia prematura	- Genitales ambiguos - Hipertensión - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad	Cromosoma 8, q21-22	W116X (exón2) T318M (exón 5) R448H (exón 8)
17α hidroxilasa-17-20 liasa	- Genitales ambiguos o de aspecto completamente femenino - Hipertensión - Hipopotasemia - Retraso puberal	- Pubertad retrasada - Amenorrea primaria - Hipertensión - Hipopotasemia	Cromosoma 10, q24-25	W17X (exón 1) S106P (exón 2) E194 (exón 3)
Hiperplasia lipoidea congénita	- Genitales ambiguos o de aspecto completamente femenino - Hiperpigmentación - Síndrome pierde sal - Retraso puberal	- Hiperpigmentación - Síndrome pierde sal - Retraso puberal y amenorrea primaria	Cromosoma 8, p11.2	238 Δ A (exón 3) R193X (exón 5) Q258X (exón 7)

**Tanto en el déficit de 3-β hidroxisteroide deshidrogenasa como en el de 11-β hidroxilasa, se han descrito recientemente formas de presentación tardía que se manifiestan clínicamente como adrenarquia prematura, aceleración del crecimiento y la edad ósea, aparición de acné y por amenorrea o irregularidades menstruales en las niñas cuando alcanzan la adolescencia.*

Sin embargo, la mayoría de las hembras afectadas 46,XX desarrollan una pubertad espontánea por la presencia de la esteroidogénesis parcialmente respetada a nivel ovárico, que se explicaría por la existencia de una doble vía del transporte del colesterol a las mitocondrias, una dependiente de la proteína StAR y otra independiente. El diagnóstico diferencial habrá que realizarlo con otras formas de HSC sobre todo con el déficit de la 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y con el déficit de 21- α -hidroxilasa, pero especialmente con la hipoplasia suprarrenal congénita. El estudio del tamaño de la suprarrenal es útil ya que en la hipoplasia ésta se encuentra disminuida, mientras que en la HSC lipoidea se encuentra aumentada de tamaño por el acúmulo citoplasmático de ésteres de colesterol²⁴. El diagnóstico se confirma con los valores de ACTH y renina muy elevados, mientras que todos los esteroides suprarrenales tales como el cortisol, progesterona, DHEA, 17-OHP, 17-hidroxipregnenolona y androstenediona, tanto basales como tras estímulo con ACTH están disminuidos o indetectables^{1,3,4,24}.

En la tabla II se puede observar un resumen de los diferentes déficits enzimáticos y sus características clínicas por género¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano L, Velázquez M. Hiperplasia suprarrenal congénita. Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. *Pediatr Integral* 2007;XI(7):601-610.
2. Rey Liste MT, García Caeiro AL. El cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Santiago de Compostela, 2004.
3. Labarta J, Bello E, Ferrández A, Mayayo E. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinol Nutr* 2004;51:359-373.
4. Labarta A, Muñoz A, Fernández A. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:117-28.
5. Merino PM, Codner E. Hiperplasia suprarrenal congénita no-clásica: avances en la detección, diagnóstico, conducta y tratamiento. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2010; 3: 36-42.
6. Bocheha T, Bilharinho B. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M, Tratado de endocrinología pediátrica. Editorial McGraw-Hill. 4ta edición. Madrid 2010, p. 662-672.
7. Alonso M, Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 Suppl (1):61-73.
8. Feldman S, Azziz R. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010, Article ID 625105, 11 pages.
9. Warman M, Rivarola M, Belgorosky A. Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) Déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:405-13.
10. Bobadilla PV, Demesa R, Valdés A, García JF, Núñez JA. Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa. Reporte de un caso. *Arch Inv Mat Inf* 2011;III:3-8.
11. Trapp C, Speise P, Oberfield S. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18:166-170.
12. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:193-208.
13. New M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: the United States Experience. *Endocr Metab Clin North Am* 2001; 30:1-14.
14. Rodríguez A, Rodríguez J, Dobón P, Navarro M. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de la 21-hidroxilasa. *Acta Pediatr Esp* 2007;59:497-510.
15. Joint ESPE/LWPES CAH working group. Consensus statement on 21 hydroxylase deficiency from European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002;58:188-95.
16. Claahsen-van der Grinten H.L, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Hermus AR. Congenital adrenal hyperplasia-pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. *Pharmacol Ther* 2011;132:1-14.
17. Witchel SF, Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 116-126
18. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5:490-498.

19. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourehchi MM, Agrwal N, Lane MA, Albuquerque FN, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4161–4172.
20. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem* 2010; 56:1245-1251.
21. Kang MJ, Kim SM, Lee YA, Shin CH, Yang SW. Relationships of basal level of serum 17-hydroxyprogesterone with that of serum androstenedione and their stimulated responses to a low dose of ACTH in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1454-1460.
22. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:77-82.
23. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38:699-718.
24. Ezquieta B, Gonzalez J, Labarta J, Vilalta N. Hiperplasia suprarrenal congénita. Sociedad española de endocrinología pediátrica. Capítulo 17. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap17.pdf>. Accesado en Octubre 2013.
25. Fardella C. Hiperplasia suprarrenal congénita *Rev Chil Pediatr* 2001;72: 408-415.
26. Alba L, Colombi L, Cross G, Leiderman S, Pasqualini T. Hiperplasia adrenal congenita en adolescentes y adultos. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2009; 46: 71-74.