

Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo

J.I. LABARTA, E. BELLO,
A. FERRÁNDEZ Y E. MAYAYO

Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

La hiperplasia suprarrenal congénita incluye los trastornos hereditarios de la síntesis suprarrenal del cortisol. Se conoce 5 formas clínicas, el déficit de 21 hidroxilasa es la forma más frecuente. El déficit de 21 hidroxilasa se puede categorizar clínicamente en formas clásicas (pérdida salina y virilizante simple) y formas no clásicas (sintomáticas y asintomáticas/crípticas). El presente trabajo revisa los aspectos diagnósticos y terapéuticos de la hiperplasia suprarrenal congénita, con especial referencia al déficit de 21 hidroxilasa y su evolución a largo plazo. Durante los últimos 30 años se han producido avances importantes, tanto diagnósticos como terapéuticos, que han permitido disminuir notablemente la morbimortalidad y posibilitar que los pacientes alcancen la edad adulta. El tratamiento persigue disminuir la secreción de corticotropina (ACTH) y el hiperandrogenismo suprarrenal subyacente, y reemplazar lo más fisiológicamente posible el déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides. El tratamiento clínico con frecuencia se ve complicado por fases de hiperandrogenismo inadecuadamente controlado y/o hipercortisolismo iatrogénico. En la evolución a largo plazo, estos pacientes pueden presentar una serie de complicaciones entre las que se incluyen baja talla, obesidad, disminución de la densidad mineral ósea, disfunción gonadal, infertilidad y disfunción psicosexual en las mujeres. En la actualidad existen nuevas pautas terapéuticas en fase de investigación entre las que se incluyen el uso de antiandrogénos, inhibidores de la síntesis de estrógenos y la adrenalectomía.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita. Déficit de 21 hidroxilasa. CYP21.

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: DIAGNOSIS, TREATMENT AND LONG-TERM OUTCOME

Congenital adrenal hyperplasia is a term that includes all hereditary disorders of adrenal cortisol synthesis. There are 5 clinical forms, of which 21 hydroxylase deficiency is the most frequent. This deficiency can be clinically classified into classical forms (salt-losing and simple-virilizing) and nonclassical forms (symptomatic and asymptomatic/cryptic). The present article reviews the diagnostic and therapeutic features of congenital adrenal hyperplasia with special emphasis on 21-hydroxylase deficiency and its long-term outcome. In the last 30 years, significant advances have been achieved both in diagnosis and treatment, which have notably decreased morbidity and mortality and have enabled patients to reach adulthood. Treatment aims to decrease adrenocorticotrophic hormone secretion and underlying adrenal hyperandrogenism and to correct the glucocorticoid and mineralocorticoid deficiency as physiologically as possible. Clinical management is frequently complicated by poorly controlled hyperandrogenism and/or iatrogenic hypercortisolism. Over the long-term course of the disease, these patients can develop a series of complications that include short stature, obesity, reduced bone mineral density, gonadal dysfunction, infertility and psychosexual dysfunction in women. New therapeutic options are currently under investigation, including the use of antiandrogens, estrogen synthesis inhibitors, and adrenalectomy.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia. 21-hydroxylase deficiency. CYP21.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol (fig. 1). El déficit de cortisol, que es el hecho común a todas ellas, produce por un mecanismo de retroalimentación negativa un aumento de la producción de corticotropina (ACTH) y secundariamente una hiperestimulación e hipertrofia/hiperplasia del córtex

Correspondencia: Dr. J.I. Labarta Aizpún.
Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet.
P.º Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: jilabarta@salud.aragob.es

Manuscrito recibido el 28-2-2003; aceptado para su publicación el 6-10-2003.

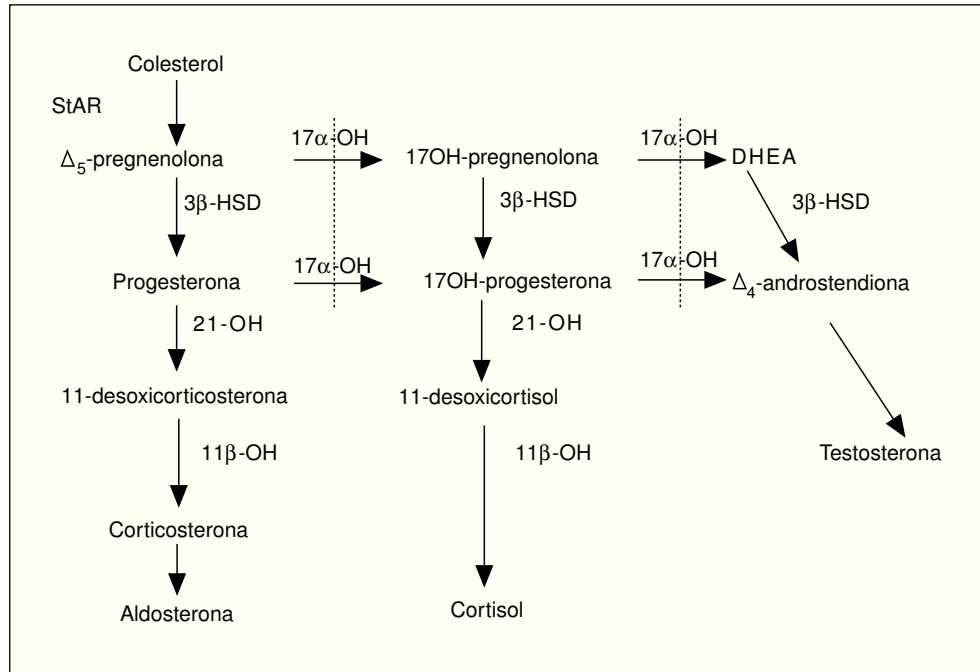


Fig. 1. Esteroidogénesis suprarrenal.

adrenal motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo¹.

FORMAS CLÍNICAS

En función del déficit enzimático se conocen 5 formas clínicas de HSC. 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 e inician sus manifestaciones en la época fetal; en las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y la adolescencia, e incluso pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta²⁻⁴.

Déficit de 21 hidroxilasa: P450c21

Es la forma más frecuente de HSC, ya que supone el 95% de los casos. El déficit de 21 hidroxilasa (21 OH) presenta 2 características fundamentales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17 OH progesterona (17OHP) en 11 desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona), así como de la acumulación de 17 OH progesterona, androstendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos. Se habla de un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en 2 formas: a) clásicas (pérdida salina y virilizante simple), y b) no clásicas (sintomática y críptica) (fig. 2). La incidencia general de las formas clásicas es de aproxima-

damente 1/15.000 y de las formas no clásicas de 1/1.000, si bien existen variaciones geográficas importantes^{5,6}.

La forma clásica implica la existencia un hiperandrogenismo ya intraútero que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer (estadios de Prader). En la forma pérdida salina (que es la expresión más grave de la enfermedad) existe un déficit tanto de cortisol como de aldosterona y se manifiesta en ambos sexos con crisis de pérdida salina 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 grave pueden afectar al desarrollo neurológico del paciente. En la forma clásica virilizante simple, y a diferencia de la anterior, la síntesis de aldosterona no está tan gravemente alterada, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio y no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los valores de renina están elevados. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños, y las 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^{7,8}.

En las formas no clásicas existe un hiperandrogenismo de aparición posnatal. 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 clítoris. En la adolescencia y la edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades

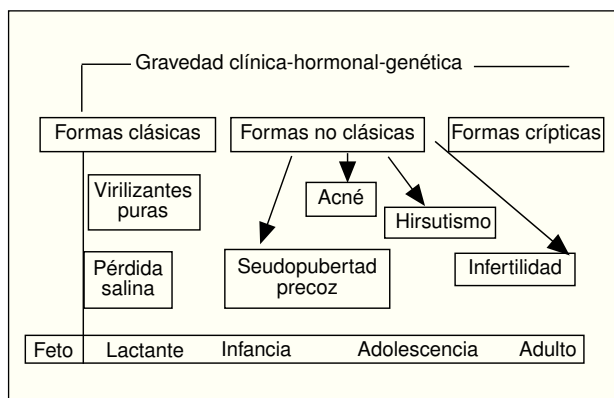


Fig. 2. Esquema del espectro continuo de manifestaciones clínicas del déficit de 21 hidroxilasa.

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. Las formas crípticas cursan únicamente con hallazgos hormonales, pero sin ninguna sintomatología, si bien actualmente se cree que pueden presentar eventualmente algún signo clínico de hiperandrogenismo⁹⁻¹².

El diagnóstico hormonal del déficit de 21 OH se basa en la demostración de valores plasmáticos elevados de 17OHP. En el déficit clásico de 21 OH, la 17OHP basal está muy elevada, y a las 48 h de vida se encuentra generalmente por encima de 20 ng/ml, aunque en realidad se alcanzan valores superiores a 30-100 ng/ml. Los recién nacidos con estrés o los prematuros pueden tener valores elevados de 17OHP, pero raramente exceden los 20 ng/ml a las 48 h de vida. En las formas con pérdida de sal, la renina plasmática (ARP) está elevada y la relación aldosterona/renina está siempre descendida por la gran elevación de la renina^{13,14}. En las formas no clásicas el bloqueo es menos grave y la acumulación de 17OHP puede ser muy variable, por lo que es aconsejable la realización de un test de ACTH en el que se demuestre la elevación de los valores de 17OHP por encima de 10-15 ng/ml^{15,16}.

Déficit de 11 β-hidroxilasa: P450c11

El déficit de 11β-hidroxilasa es la segunda forma más frecuente de HSC y supone el 3-5% de éstas. Se caracteriza por 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 valores plasmáticos de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona¹⁷⁻¹⁹. La forma clásica es semejante a la del déficit de 21 OH y difiere en que existe una acumulación de 11-desoxicorticosterona y de sus metabolitos con actividad mineralocorticoide, no presenta pérdida salina y sí tendencia a la hipertensión, y cursa con frenación del eje renina-angiotensina. La forma no clásica es muy rara

y comprende la misma sintomatología que en el déficit de 21 OH. El diagnóstico hormonal se confirma por un aumento de los valores plasmáticos de 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticosterona, bien basales o tras estímulo con ACTH. Una fuente de error en el diagnóstico del déficit de 11β-hidroxilasa es la moderada elevación concomitante de 17OHP, aunque siempre menor que la elevación de 11-desoxicortisol, que en ocasiones ha llevado a la realización de un diagnóstico erróneo de déficit de 21 OH²⁰.

Déficit de 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

El déficit de 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β-HSD) es una forma poco frecuente de HSC que afecta a la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralocorticoides y andrógenos), tanto a escala suprarrenal como gonadal; existe un defecto en la transformación de los 3 β-Δ5 esteroides (pregnenolona, 17 OH pregnenolona, dihidroepiandrosterona [DHEA] y Δ5 androstenediol) en Δ4-3-cetoesteroides (progesterona, 17 OH progesterona, androstenediona y testosterona respectivamente)^{21,22}. La forma clásica se presenta de una manera muy grave con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina. Los niños con sexo genético masculino presentan una insuficiente masculinización (micropene e hipospadias), por defecto de la síntesis de testosterona en el testículo fetal. En las mujeres se describe clásicamente la presencia de una moderada virilización intraútero por acumulación de DHEA. 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 es muy poco frecuente. El diagnóstico hormonal se realizará según el perfil hormonal en el que destaca una acumulación significativa de los Δ5-esteroides, especialmente de 17 OH pregnenolona y DHEA.

Déficit de 17α-hidroxilasa: P450c17

El déficit de 17α-hidroxilasa es una forma muy poco frecuente de HSC. El citocromo P450c17 representa un papel clave en la orientación de la pregnenolona y progesterona hacia las diferentes clases de esteroides tanto a nivel suprarrenal como gonadal; presenta 2 isoenzimas, la 17α-hidroxilasa y la 17-20 desmolasa. La elevación de desoxicorticosterona con acción mineralocorticoide produce hipertensión, inhibición del sistema renina-angiotensina y evita la pérdida salina. El sujeto genéticamente masculino se presenta con ambigüedad genital de grado variable; cuando la afectación es completa se produce una ausencia de virilización con un fenotipo femenino. En el sujeto genéticamente XX el fenotipo es femenino y se presentará con hipertensión y ausencia de adrenarquia y pubertad. El diagnóstico se realiza por los valores descendidos de todos los esteroides posteriores a la 17α-hidroxilasa y la elevación de pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona y corticosterona²³.

HSC lipoidea: déficit de la proteína StAR

La HSC lipoidea es la forma más rara y más grave de HSC. Clásicamente se la ha conocido como déficit de 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* (StAR), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria²⁴. Existe un déficit grave de todos los esteroides tanto a escala suprarrenal como gonadal. Los recién nacidos afectados se presentan invariablemente con unos 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 (y muchas veces de evolución fatal si no se instaura un tratamiento inmediato) de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal. Los valores de ACTH y renina están muy elevados mientras que todos los esteroides suprarrenales están disminuidos y no se incrementan con la administración exógena de ACTH²⁵⁻²⁷.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Diagnóstico genético del déficit de 21 OH

El gen responsable del déficit de 21 OH se denomina *CYP21B*, también llamado *CYP21*, y está localizado en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA. El conocimiento de la relación estrecha entre el HLA y el gen de la 21 OH se utilizó durante mucho tiempo para la identificación de los heterocigotos y para el diagnóstico prenatal. Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen *CYP21B*, por lo que en la actualidad todos los pacientes deberían tener un diagnóstico genético, además del diagnóstico hormonal y clínico; paralelamente se debe hacer un estudio familiar que permita realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas. A diferencia de otras enfermedades recesivas, donde es frecuente presentar la misma mutación en los 2 alelos, en el déficit de 21 OH los enfermos frecuentemente son heterocigotos compuestos, o dobles heterocigotos; es decir, tienen diferentes mutaciones génicas en cada alelo, una proveniente del padre y otra de la madre. Sólo en el caso de mutaciones frecuentes o en el caso de consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación. Los portadores o heterocigotos presentan un solo cromosoma mutado, y en principio no manifiestan signos clínicos, aunque sí una respuesta elevada de 17OHP en el test de ACTH²⁸⁻³².

El gen *CYP21B* está situado muy próximo al gen *CYP21A* (seudogén o gen no funcional) y ambos comparten una gran homología estructural; a diferencia del gen *CYP21B*, el *CYP21A* presenta una serie de mutaciones que impiden su traducción en una proteína

TABLA 1. Estudio genético molecular del gen *CYP21* en 52 cromosomas no relacionados (26 pacientes) afectados de déficit de 21 hidroxilasa. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Estudio de 12 pacientes pertenecientes a 12 familias de formas clásicas: 24 cromosomas			
Estudio de 14 pacientes pertenecientes a 14 familias de formas no clásicas: 28 cromosomas			
Frecuencia de deleciones, duplicaciones y conversiones grandes			
	Clásicas	No clásicas	Total
Deleciones del gen	6/24 (25%)	2/28 (7,1%)	8/52 (15,3%)
Conversiones grandes	2/24 (8,3%)	2/28 (7,1%)	4/52 (7,6%)
Deleciones del seudogén	1/24 (4,1%)	0/28 (0%)	1/52 (1,9%)
Duplicaciones del seudogén	0/24 (0%)	1/28 (3,6%)	1/52 (1,9%)
Número de cromosomas mutados/n.º de cromosomas estudiados			
Frecuencia de mutaciones puntuales			
	Clásicas	No clásicas	Total
655i2G	6/24 (25%)	1/28 (3,6%)	7/52 (13,4%)
Del 8pb	0/32 (0%)	0/28 (0%)	–
Ile172Asn	1/24 (4,1%)	2/28 (7,1%)	3/52 (5,7%)
Exón 6	0/24 (0%)	0/28 (0%)	–
306insT	0/24 (0%)	0/28 (0%)	–
Gln318Stop	5/24 (20,8%)	1/28 (3,6%)	6/52 (11,5%)
Arg356Trp	2/24 (8,3%)	1/28 (3,6%)	3/52 (5,7%)
Val281Leu	0/24 (0%)	9/28 (32,1%)	9/52 (17,3%)
Pro30Leu	0/24 (0%)	1/28 (3,6%)	1/52 (1,9%)
Pro453Ser	2/24 (8,3%)	3/28 (10,7%)	5/52 (9,6%)
Número de cromosomas mutados/n.º de cromosomas estudiados			

funcional^{33,34}. La gran mayoría de las mutaciones que causan deficiencia de 21 OH son el resultado de 2 tipos de mecanismos entre el gen *CYP21B* y el seudogén *CYP21A*: a) una recombinación asimétrica durante la meiosis (duplicación, deleción y conversión génica), y b) fenómenos de conversión génica por el que se transfieren mutaciones deletéreas presentes en el seudogén *CYP21A* al gen *CYP21B*. Cuando se trata de mutaciones puntuales se las denomina microconversiones, para diferenciarlas de las conversiones grandes que involucran a varios exones o a la totalidad del gen. Las grandes deleciones y conversiones representan el 25-30% de las alteraciones encontradas en los alelos de pacientes con formas clásicas de déficit de 21 OH. Aproximadamente el 75% de los alelos *CYP21B* estudiados en pacientes con déficit de 21 OH presentan mutaciones puntuales; las más frecuentes son la mutación 656 A/C por G en el intrón 2 en las formas con pérdida salina, la mutación Ile172Asn asociada a las formas virilizantes simples y la mutación Val281Leu en las formas no clásicas. Se han descrito otras mutaciones del gen *CYP21B* no atribuibles al mecanismo de microconversión génica, que representarían el 5-10% de los alelos estudiados, así como mutaciones *de novo* hasta en el 1% de los casos. El peculiar mecanismo de producción de mutaciones en el gen *CYP21B* hace que el estudio de un número limitado de mutaciones (deleciones, grandes conversiones y

TABLA 2. Clasificación de las mutaciones del gen CYP21 en función de la afectación enzimática

Afectación enzimática	Mutación	Actividad enzimática <i>in vitro</i>
Completa	Delección	—
	Conversión	—
	Exón 3 del8pb	—
	306insT	—
	Triple mutación exón 6	—
	Gln318Stop	—
Casi completa	Arg356Trp	—
	Intrón 2 G	Casi indetectable (< 1%)
Grave	Ile172Asn	1-2%
Parcial	Val281Leu	7-25-75%
	Pro30Leu	25-60%
	Pro453Ser	66%

las 10 microconversiones más frecuentes) permita caracterizar un elevado porcentaje de alelos^{35,36}. En la población española ello supondría aproximadamente el 75% de las formas no clásicas y el 90% de las formas clásicas de acuerdo con estudios de Ezquieta et al³⁷⁻⁴⁰. En la tabla 1 se presentan las frecuencias de las delecciones, conversiones y mutaciones puntuales encontradas en nuestra serie de pacientes del Hospital Infantil Miguel Servet; en las formas clásicas la afectación más frecuente fue la delección y la mutación 656 A/G del intrón 2 y en las formas no clásicas, la mutación Val281Leu.

Correlación genotipo-fenotipo en el déficit de 21 OH

La correlación genotipo/fenotipo en el déficit de 21 OH es alta, ya que la gravedad de los signos clínicos deriva directamente del grado de déficit enzimático, que a su vez está determinado por el tipo de afectación molecular del gen *CYP21*. En la tabla 2 se muestran las principales mutaciones con el grado de actividad enzimática del citocromo P450c21⁴¹. La manera más simple de correlacionar el genotipo con el fenotipo es determinar qué tipo de mutación aparece en el paciente con déficit de 21 OH. Ello ha sido informativo para la mayoría de las mutaciones. Las delecciones y las grandes conversiones se encuentran con frecuencia en los pacientes con pérdida salina; la mutación 656G del intrón 2 se encuentra en formas clásicas con pérdida salina, pero también en las virilizantes simples; la Ile172Asn es característica de las formas virilizantes simples y las mutaciones Val281Leu y Pro30Leu se encuentran en las formas no clásicas. Esta forma de clasificar el fenotipo en función del genotipo es válida si los pacientes son homocigotos para dichas mutaciones. Sin embargo, habitualmente los pacientes son heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, con mutaciones diferentes en los 2 alelos, por lo que este planteamiento no sería completamente válido; en este caso, y en consonancia con la herencia autosómica recesiva de la enfermedad, la mutación menos grave es la que determina el fenotipo. El estudio de correlación genoti-

po-fenotipo sólo puede hacerse sobre los pacientes completamente genotipados, es decir, con mutaciones caracterizadas en los alelos paterno y materno. Siempre es importante asegurarse que la mutación identificada es la única que afecta al gen *CYP21B*, pues la asociación de varias mutaciones siempre da un fenotipo más grave^{40,42,43}.

Sin embargo, no siempre se puede establecer una correlación perfecta entre el genotipo y el fenotipo⁴⁴. Algunas mutaciones se han asociado con más de un fenotipo. Por ejemplo, la mutación Pro30Leu se ha encontrado en formas no clásicas y virilizantes simples, y tanto la Arg356Trp como la 656G del intrón 2 se han encontrado en formas con pérdida salina y virilizantes simples. Se han descrito diferentes hipótesis para argumentar esta discordancia. Es posible la existencia de mutaciones dentro del gen *CYP21B* no detectadas y que pueden afectar a la actividad enzimática. Igualmente se debe considerar que otros factores, ambientales o génicos, independientes de la actividad enzimática de la 21 OH, pueden modificar la presentación clínica. En este sentido, se conoce que la pérdida salina tiende a mejorar con el tiempo, incluso en los pacientes que presentan mutaciones asociadas con ausencia de actividad enzimática, y que hermanos genotípicamente idénticos para una mutación grave tienen diferentes grados de pérdida salina. Finalmente, variaciones genéticas en la síntesis y sensibilidad de los andrógenos podrían influir la expresión clínica del hiperandrogenismo. En ocasiones, la discordancia entre el genotipo y el fenotipo se debe a limitaciones de la metodología en el propio genotipado de los alelos. A pesar de estas limitaciones, la fuerte correlación observada genotipo-fenotipo ha llevado a algunos autores a considerar la genotipificación de las mutaciones mucho más relevante que la propia categorización clínica de los pacientes.

Diagnóstico genético en el resto de formas clínicas

El déficit de 11 β -hidroxilasa se debe a la existencia de mutaciones^{45,46} en el gen *CYP11B1* (8q21-22). Hasta la actualidad no se ha encontrado una buena correlación entre genotipo y fenotipo, lo que indica que otros genes diferentes del *CYP11B1* pueden estar involucrados en la expresión de la enfermedad. La forma clásica de déficit de 3 β -HSD se debe a una mutación en el gen de la 3 β -HSD tipo II (*3BHSD2*) localizado en el cromosoma 1p3. Contrariamente a lo que ocurre en la HSC por déficit de 21 OH, las formas no clásicas no son variantes alélicas de las formas clásicas del déficit de 3 β -HSD; no se deben a una anomalía del gen *3BHSD2*. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de mutaciones heredadas en la región promotora del gen *3BHSD2*, lo que produciría una expresión aberrante de la proteína 3 β -HSD tipo II^{47,48}. Se han descrito diferentes mutaciones en el gen

CYP17 (10q23,1), que dan lugar al déficit de 17α -hidroxilasa y al déficit de $17,20$ -liasa^{49,50}. La forma de HSC lipóide se debe a mutaciones en el gen codificante de la *StAR* (8p11,2)²⁵⁻²⁷.

TRATAMIENTO

Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides

Todos los pacientes con déficit clásico de 21 OH, así como los pacientes sintomáticos de las formas no clásicas, deben tratarse con glucocorticoides (GC), ya que así se suprime el exceso de secreción de CRH y ACTH y se reduce el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. La hidrocortisona es el tratamiento más fisiológico, ya que tiene 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. Por todo ello, en los niños la terapia de elección es la hidrocortisona. Hay que señalar que ninguna de las pautas establecidas consigue un tratamiento sustitutivo ideal, ya que no se consigue reproducir la relación - fisiológica entre los pulsos de cortisol y ACTH que en condiciones normales inhibirían la secreción de ACTH^{51,52}.

La dosis diaria total ha ido variando. Antes se preconizaban dosis altas; posteriormente se ha ido ajustando más de acuerdo con la producción endógena de cortisol^{53,54}, que para algunos autores es en torno a $5,7$ - 10 mg/m²/día. Actualmente se proponen unas dosis de hidrocortisona de 10 a 15 mg/m²/día⁵⁵, variable en función de la edad y el estadio puberal del paciente; durante la primera infancia pueden ser necesarias dosis más altas y durante la pubertad, puede ser necesario subir la dosis hasta 20 mg/m²/día. Los neonatos son tratados habitualmente a una dosis de 5 mg/día dividido en 3 dosis, que supone aproximadamente una dosis de 25 mg/m²/día; las dosis supra fisiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. 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 al 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^{56,57}. Es importante destacar que ninguna de las pautas establecidas consigue reproducir la relación fisiológica temporal entre la secreción de ACTH y los valores de cortisol. Estudios clínicos y en animales de experimentación han demostrado la existencia de un cierto grado de insensibilidad central al efecto frenador del cortisol sobre el eje CRH-ACTH y una hiperactividad de dicho eje independiente de los valores circulantes de cortisol. A pesar de que se formulan dosis ideales, hay que tener presente la variabilidad clínica, el genotipo y el diferente grado de importancia del defecto enzimático, además de factores relaciona-

dos con el metabolismo y la farmacocinética del cortisol y otros factores desconocidos de cada paciente, por lo que es necesario individualizar la dosis. La dosis necesaria está determinada por la absorción intestinal; es conocida la capacidad de la acidez gástrica para destruir parcialmente el cortisol y, por ello, la dosis administrada debe superar la producción endógena de cortisol. Por todo ello es necesario concluir que no existe una única dosis correcta, sino que debe ser siempre individualizada.

Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona (5 - $7,5$ mg/día o 6 mg/m²/día) o dexametasona ($0,25$ - $0,5$ mg/día o $0,3$ mg/m²/día), que no excedan el equivalente de 20 mg/m²/día de hidrocortisona. Un tratamiento excesivo y precoz con GC (dosis de hidrocortisona > 20 - 25 mg/m²/día) es potencialmente nocivo para el crecimiento^{58,59}. En los pacientes con HSC no clásica sintomática está indicado iniciar tratamiento con GC a dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis que en las formas clásicas.

Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide⁵². El más utilizado es la 9α -fluorhidrocortisona, habitualmente a una dosis de $0,05$ - $0,2$ mg/día dividido en 2 o 3 dosis. 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 μ g/m²/día. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad adecuada de aldosterona y no tienen crisis de pérdida salina necesitan tratamiento, 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 GC⁶⁰. Los signos que indican sobredosificación son hipertensión, taquicardia y ARP suprimida⁶¹. Una dosificación excesiva de 9α -fluorhidrocortisona también puede retrasar el crecimiento⁶².

Crisis de pérdida salina y situaciones de estrés

Este cuadro se presenta generalmente en el período neonatal y en los pacientes ya diagnosticados en situación de estrés o de enfermedad intercurrente, y requiere tratamiento hidroelectrolítico apropiado (suero fisiológico y glucosalino en función del valor de sodio) y aumentar la dosis de hidrocortisona, que debe administrarse por vía intravenosa. Se recomienda administrar suero fisiológico, a una pauta de 20 ml/kg en las primeras 2 h para, posteriormente, reponer las pérdidas y las necesidades de mantenimiento con suero glucosalino. Si hay acidosis metabólica importante, se podrá utilizar en las primeras horas perfusión en forma de bicarbonato $1/6$ molar. Siempre es necesario garantizar un aporte adecuado de glucosa en la perfusión. El tratamiento con glucocorticoides se administrará parenteralmente a dosis iniciales de 50 mg para

niños pequeños y 100 mg para niños mayores, que se repite cada 6 h⁶³.

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. Dicho suplemento debería aproximarse a la secreción endógena adrenal de cortisol, que se produce en los pacientes críticos. Las directrices de dosificación consisten en duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona, en función del grado de estrés. Es importante no abusar del aumento de dosis, ya que son la causa principal de la pérdida de potencial de crecimiento durante los primeros años de la vida. Si no se tolera la medicación oral debe administrarse hidrocortisona intramuscular, así como hacer una valoración especializada sobre la posible necesidad de tratamiento intravenoso. Es preferible la hidrocortisona intravenosa que la metilprednisolona o la dexametasona, porque cuando se administra a dosis altas la actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona es capaz de sustituir a la 9α -fluorhidrocortisona. Los pacientes y los padres deberían recibir instrucciones sobre este tipo de situaciones de emergencia, y todos los pacientes deberían llevar identificación con información sobre su enfermedad. Para la cirugía mayor una pauta aconsejable consiste en administrar hidrocortisona intravenosa a unas dosis aproximadas de 100 mg/m²/día. Generalmente se aconseja inicialmente administrar un bolo de hidrocortisona, seguido por la administración de hidrocortisona en perfusión continua de acuerdo con las siguientes directrices: para niños menores de 3 años, bolo de 25 mg seguido de la administración en perfusión continua de 25-30 mg/día; para niños entre 3 y 12 años, bolo de 50 mg seguido de 50-60 mg/día; para adolescentes y adultos, bolo de 100 mg seguido de 100 mg/día⁵⁵. Los pacientes con HSC no clásica no precisan dosis de estrés, a no ser que presenten una situación de hipoadrenalismo iatrogénico debido a la administración crónica de GC^{52,63}.

Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos y apoyo psicológico

La actitud terapéutica se inicia con la asignación precoz del sexo que deber ser la del sexo genético/gonadal, por la posibilidad de mantener la función reproductora. La cuestión de cómo y cuándo intervenir quirúrgicamente sigue siendo tema de debate. En la actualidad se están obteniendo buenos resultados con la realización de la reconstrucción genital (clitoroplastia y vaginoplastia) en un mismo acto quirúrgico (hacia el segundo semestre de edad); el objetivo es la corrección completa de los genitales externos antes de los 18 meses de edad. Es fundamental el apoyo psicológico a las pacientes con ambigüedad genital y una información completa e individualizada a la familia^{52,55,64-67}.

Otras medidas terapéuticas en estudio

Debido a que las pautas de tratamiento convencional exponen a la mayoría de los pacientes a hipercortisolismo, hiperandrogenismo o ambos, se continúa buscando alternativas terapéuticas que mejoren el crecimiento y la evolución a largo plazo de estos pacientes⁶⁸. Se están realizando ensayos clínicos con bloqueadores de los receptores androgénicos, como acetato de ciproterona, flutamida o espironolactona, para disminuir las consecuencias negativas del hiperandrogenismo y permitir una menor dosis de hidrocortisona. Como los estrógenos aceleran la edad ósea, y con objeto de reducir la producción de estrógenos, se ha usado un inhibidor de la aromataza, la testolactona, que bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos. Es necesario realizar ensayos clínicos a largo plazo para determinar si estas modalidades terapéuticas son efectivas para conseguir una talla adulta normal y acorde con su talla genética^{69,70}. Otra pauta en investigación es la adición de carbenoxolona, un inhibidor de la 11β -HSD; esta enzima interviene en la inactivación del cortisol, y el razonamiento sería que la inhibición de la 11β -HSD generaría mayores valores de cortisol endógeno, lo que posibilitaría la disminución de la dosis de hidrocortisona^{71,72}.

La adrenalectomía puede representar una alternativa al tratamiento médico. Las formas graves, especialmente en las mujeres, y cuando son resistentes al tratamiento convencional podrían ser tratadas más fácilmente al convertirse en pacientes addisonianas. Estas pacientes de difícil tratamiento terapéutico están en situación de riesgo de desarrollar un hipercortisolismo iatrogénico y presentan hiperproducción androgénica suprarrenal casi permanente; en este tipo de pacientes se piensa que la glándula suprarrenal sirve únicamente para emperorar la situación. Las opiniones en contra de este tratamiento argumentan que es una medida muy radical con los riesgos del procedimiento quirúrgico, más el riesgo de una insuficiencia suprarrenal iatrogénica; sin embargo, en la actualidad esta posibilidad se puede considerar muy remota. Los efectos beneficiosos de la adrenalectomía pueden ser enmascarados por el desarrollo de restos adrenales en la zona gonadal, secretores de precursores androgénicos. Finalmente, hay que considerar que los efectos beneficiosos de la secreción endógena de DHEA sobre el perfil lipídico, la libido y la calidad de vida se perderían con la adrenalectomía. A pesar de la radicalidad del tratamiento, es una opción que se debe considerar. Es necesario disponer de más experiencia antes de generalizar su uso⁷³⁻⁷⁸. Al ser una enfermedad monogénica, se está investigando en la terapia génica, con resultados preliminares prometedores en modelos experimentales⁶⁸.

Tratamiento prenatal

En las gestaciones con riesgo de tener un hijo afecto de hiperplasia suprarrenal virilizante se ha conseguido

frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante^{79,80}; de esta manera se previene la virilización genital del feto mujer afectado. El tratamiento prenatal debe ir acompañado siempre de un adecuado diagnóstico genético prenatal. El diagnóstico genético molecular a partir de ADN extraído de las vellosidades coriales (10-12 semanas) o de amniocitos (15 semanas) ha permitido aumentar la fiabilidad del diagnóstico prenatal^{81,82}. En la actualidad, el diagnóstico del sexo se hace, además de por cariotipo, por la determinación del gen *SRY*. La dosis que se recomienda es 20 µg/kg/día, dividido preferentemente en 2 o 3 dosis, sin sobrepasar los 1,5 mg/día y comenzando antes de las semana 7 u 8 de gestación. Si el sexo es varón, o el genotipo indica que el feto mujer no está afectado, 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 que evitan la necesidad de cirugía reconstructora. Según el consenso actual, la relación riesgo/beneficio es ampliamente positiva, y se está a favor del tratamiento prenatal en embarazos de riesgo, pero se aconseja una farmacovigilancia y un seguimiento estrecho por un equipo especializado en el marco de estudios multicéntricos^{82,83}. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en las familias con riesgo de déficit de 11β-hidroxilasa, ya que un feto mujer puede presentar una grave virilización⁸⁴.

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO EN EL DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

El buen control terapéutico durante la infancia y la adolescencia es fundamental para asegurar un crecimiento correcto, una maduración puberal normal y una ausencia de complicaciones a largo plazo. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice un buen crecimiento y una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos, como edad ósea, peso, talla y velocidad de crecimiento, y hormonales, como determinación de 17OHP, testosterona, Δ_4 -androstendiona, ACTH y ARP.

Seguimiento hormonal

La búsqueda de parámetros hormonales indicativos de frenación del hiperandrogenismo suprarrenal ha sido una constante en la historia de la HSC. La 17OHP es el marcador clásico del déficit de 21 OH; sin embargo, la 17OHP, por sus variaciones circadianas importantes, no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico, y pretender conseguir unos valores de 17OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación. La Δ_4 -androstendiona es el precursor de los 2 andrógenos principales, la testosterona y la dihidrotestosterona.

Presenta una variación circadiana menos importante que la 17OHP, y parece que es 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. Los trabajos que han establecido su correlación con los criterios de control clínico han mostrado su fiabilidad en el período prepuberal en ambos sexos, y durante la pubertad en las mujeres, ya que en los varones hay una secreción testicular muy importante durante este período⁸⁵⁻⁸⁸. La ARP está elevada en los niños que presentan un déficit clásico de la 21 OH, 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 glucocorticoideo⁸⁹. Aunque estas medidas bioquímicas pueden ayudar a identificar a los niños que están sobretratados o infratratados, no hay consenso sobre su coste/efectividad, por lo que siempre es necesario un control clínico y se debe mantener la velocidad de crecimiento y la maduración ósea normales para su edad y sexo^{90,91}, vigilando muy de cerca la curva de peso.

Crecimiento y talla final

En general, se puede decir que, además del potencial genético de cada paciente, son 2 los factores que condicionarán el crecimiento: *a*) el hiperandrogenismo previo al inicio del tratamiento o en el curso del tratamiento, por no estar suficientemente frenada la función suprarrenal, y *b*) el posible hipercortisolismo secundario al tratamiento. A pesar del cuidadoso control médico y del buen cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes, la talla final media reportada en diferentes trabajos se sitúa entre -1 y -2 desviaciones estándar (DE) de la media poblacional e inferior a la talla genética⁹²⁻⁹⁹. Es importante destacar que no todos los trabajos encuentran los mismos resultados, de manera que hay series con talla final por debajo de -2 DE^{100,101} y otros con talla final por encima de -1 DE¹⁰², y se ha mejorado la talla final al ir optimizando el tratamiento^{103,104}. Otros estudios encuentran diferencias en función de la edad de diagnóstico; los pacientes diagnosticados por encima del año, especialmente los varones, alcanzan una talla final inferior a los diagnosticados en la edad neonatal. La talla final de las mujeres y varones diagnosticados en la edad neonatal fue de -1,0 y -0,8 DE, y si fueron diagnosticados más tarde del primer año de edad, fue de -0,5 y -2,1 DE, respectivamente¹⁰². Otros trabajos encuentran una relación inversa entre la dosis media recibida durante los primeros 2 años y la talla final¹⁰¹ y se supone que un índice de masa corporal elevado durante la infancia se correlacionaría con una menor talla final, y podría ser un buen marcador de hiperdosificación^{101,105}. Se postula que la pérdida de talla ocurre sobre todo en el primer año de vida,

TABLA 3. Estudio transversal de la densidad mineral ósea en pacientes con déficit de 21 hidroxilasa. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

	Edad	Cortical	Diámetro	z-US	z-DEXA
Formas clásicas	18,0 ± 7,4 23	-0,42 ± 2,1 23	-0,65 ± 1,4 23	-0,62 ± 0,8 13	-1,1 ± 1,5 18
Pérdida salina	16,6 ± 5,8 18	-0,7 ± 2,3 18	-0,9 ± 1,5 18	-0,7 ± 0,7 12	-1,6 ± 0,9 13
Virilizantes S	20,6 ± 11,4 5	0,5 ± 0,6 5	0,3 ± 0,5 5	0,6 ± 0,4 2	0,2 ± 2,0 5
No clásicas	11,7 ± 4,5 14	-0,1 ± 1,0 14	0,04 ± 0,7 14	0,6 ± 0,8 9	-0,7 ± 0,3 6

La cortical y el diámetro fueron valorados por radiogrametría metacarpiana y comparados con estándares longitudinales del Centro de Crecimiento Andrea Prader del Gobierno de Aragón. US: densitometría ósea de la falange terminal mediante ultrasonidos. Los datos se expresan como media ± DE.

cuando es frecuente que se aumente la dosis por las infecciones intercurrentes. El diagnóstico precoz y un buen cumplimiento del tratamiento parecen mejorar el resultado de la talla adulta^{106,107}.

Además de la edad de diagnóstico, otros factores, como forma clínica y el grado de control hormonal, pueden influir en la talla final, pero no siempre se encuentran diferencias y, para algunos autores, la talla final dependería de otros factores⁹². También se ha descrito como hecho explicativo de una talla final disminuida una menor ganancia de talla durante la pubertad con relación a la población control^{97,108-110}. En nuestra casuística del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, la talla adulta media de los pacientes con formas clásicas fue de $-1,5 \pm 1,4$ DE por debajo de la talla genética, que fue de $-1,3 \pm 0,7$ DE. Hemos visto que la talla adulta y la ganancia neta de talla dependen significativamente del genotipo, el sexo y la evolución posnatal, y en menor medida de la forma clínica: las formas genotípicamente más graves, los varones y los casos de peor cumplimiento alcanzan los peores resultados.

Una pubertad precoz central puede ocurrir en el marco de un exceso de andrógenos suprarrenales que pueden motivar una maduración precoz hipotálamo-hipofisaria; aunque se ha publicado la resolución espontánea de la pubertad precoz, habitualmente requiere tratamiento frenador con análogos de luterina (LH-RH)¹¹¹. Debido al mal pronóstico de talla adulta, se ha ensayado la utilización de hGH, pero no existen datos en cuanto a la talla final¹¹², si bien se ha demostrado una mejoría significativa del pronóstico de crecimiento tras 2 años de tratamiento.

Los pacientes con déficit de 21 OH no clásica que no reciben tratamiento se sitúan en una talla final superior a los pacientes con HSC clásica en tratamiento. La talla adulta se sitúa cercana a -1 DE y, si bien la mayoría están dentro del rango familiar, existen casos que no alcanzan su potencial genético⁹². En estos casos es aconsejable el tratamiento; si se inicia precozmente, la talla final se situará dentro del rango genético, mientras que si se inicia después de iniciar la pubertad, se asociará con una menor talla final¹¹⁰. Existen pocos estudios que comparen la talla final de los pacientes con HSC no clásica sin tratamiento y la de los tratados.

Obesidad

Hay trabajos que indican que los pacientes con déficit de 21 OH tienen una mayor tendencia a la obesidad, ya que comienzan a ganar peso precozmente en la infancia; los niños ingleses con HSC tienen el nadir de adiposidad a los 1,7 años en comparación con la población normal, que lo presenta a los 5,5 años^{113,114}. Se ha relacionado la obesidad del niño con HSC con la dosis de hidrocortisona recibida durante los primeros 2 años; dosis superiores a 30 mg/m²/día se asocian con obesidad hasta en un 75% de los casos frente al 11% en el caso de que reciban dosis inferiores¹¹⁵. Los adultos con HSC no clásica no tratados pueden presentar obesidad, intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia a la insulina.

Densidad mineral ósea: osteoporosis

Los pacientes con HSC presentan unas condiciones patológicas que pueden interferir con la densidad mineral ósea. El tratamiento crónico con glucocorticoides, el hipogonadismo por frenación del eje hipotálamico, 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 DE por debajo de la media, la masa ósea no parece estar comprometida en los pacientes que reciben las dosis recomendadas de GC^{114,116,117}. 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 adulta¹¹⁸. Solamente un estudio finlandés muestra una masa ósea disminuida en el cuello femoral y la región lumbar L₂-L₄, y los autores atribuyen estos resultados a una dosis excesiva de GC en algunos pacientes¹¹⁹. Igualmente se ha descrito una disminución del recambio óseo en los pacientes con déficit de 21 OH^{117,120}. Es importante considerar en el tratamiento a largo plazo la posibilidad de aparición de osteoporosis¹²¹. En la tabla 3 se presenta un estudio transversal de la densidad mineral ósea de la serie de pacientes afectos de déficit de 21 hidroxilasa del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza eva-

TABLA 4. Desarrollo puberal en varones con déficit de 21 hidroxilasa. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

	Clásicas (n = 14)	CL fav (n = 8)	CL desfav (n = 7)	No CL (n = 2)	Control (n = 120)
Testes ≥ 4 ml	10,9 ± 2,9 6,0 a 14,6	13,0 ± 1,0 11,4 a 14,6	8,9 ± 2,7 6,0 a 12,2	11,0 ± 0,6 10,6 a 11,4	12,3 ± 1,09
Pubarquia	9,6 ± 3,9 2,5 a 15,8	12,3 ± 2,6 7,5 a 15,8	6,6 ± 2,8 2,5 a 10,9	8,4 ± 0,5 8,0 a 8,7	12,4 ± 1,0
Axilarquia	12,5 ± 3,7 7 a 17	14,9 ± 1,4 13,4 a 17	8,9 ± 3,0 7 a 13,4	10,5 ± 2,8 8,5 a 12,4	13,8 ± 1,2
Edad estadio IV	14,3 ± 3,4 8,4 a 18,9	16,6 ± 2,0 13,4 a 18,9	12,0 ± 3,1 8,4 a 17,1	13,0 ± 0,9 12,4 a 13,7	15,3 ± 1,0

Clásicas: todos los varones HSC formas clásicas: pérdida salina (n = 12) y virilizantes simples (n = 2); CL fav: grupo de varones con HSC clásica con pérdida salina, diagnosticados precozmente y seguidos longitudinalmente; CL desfav: varones con formas clásicas diagnosticados tardíamente o con mal cumplimiento del tratamiento; No CL: varones con formas no clásicas; Control: Centro de Crecimiento Andrea Prader, Gobierno de Aragón; estadio IV: volumen testicular de 12-15 ml.

Los datos se expresan en edad cronológica (años): media, desviación estándar y rango.

TABLA 5. Desarrollo puberal en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

	Clásicas (n = 8)	No CL (n = 9)	11β-OH (n = 1)	Lipoidea (n = 1)	Control (n = 120)
Telarquia	11,9 ± 1,6 8,9 a 13,0	9,9 ± 0,7 9,0 a 10,9	11,6 -	11,5 -	10,7 ± 1,03
Pubarquia	10,5 ± 2,5 6,4 a 13,0	5,7 ± 1,7 2,8 a 7,5	11,1 -	13,0 -	10,9 ± 1,0
Axilarquia	13,3 ± 1,2 11,2 a 15,0	8,8 ± 2,0 5,7 a 11,8	13,0 -	Ausente -	11,6 ± 1,5
Menarquia	14,7 ± 2,3 ⁿ⁼⁵ 11,6 a 17,5	11,8 ± 1,1 ⁿ⁼⁷ 10 a 13	14,9 -	14,8 -	12,6 ± 0,9

Clásicas: todas las mujeres HSC formas clásicas: pérdida salina (n = 6) y virilizantes simples (n = 2); no CL: mujeres con formas no clásicas; Control: Centro de Crecimiento Andrea Prader, Gobierno de Aragón; 11β-OH: paciente con HSC por déficit de 11-hidroxilasa; lipoidea: paciente con HSC forma lipoidea. Los datos se expresan en edad cronológica (años): media, desviación estándar y rango.

luada por 3 métodos (radiogrametría metacarpiana, ultrasonidos de la primera falange de los últimos 4 dedos y DEXA lumbar). Únicamente se constata una moderada osteopenia (-1,6 DE) en el estudio por DEXA en las formas clásicas de pérdida salina, y no existe afección en las formas virilizantes simples y en las formas no clásicas por ningún método.

Función gonadal y fertilidad

En el déficit de 21 OH, el aumento de los valores 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, lo que conlleva la aparición de un hipogonadismo hipogonadotropo¹²². Los problemas en la función gonadal en las mujeres afectadas de formas clásicas aparecen durante la adolescencia. La edad media en la que las mujeres controladas inadecuadamente o no tratadas tienen la menarquia está retrasada en comparación con los controles. Con todo, existe un pequeño grupo de mujeres que no presentan la menarquia y son incapaces de frenar los valores elevados de progesterona, incluso a pesar de tener frenadas las

concentraciones de 17OHP¹²³. En las tablas 4 y 5 se presentan los datos del desarrollo puberal de varones y mujeres afectados de diferentes formas de hiperplasia suprarrenal congénita controlados en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet.

Estudios recientes parecen demostrar que, aunque el tratamiento glucocorticoideo sea adecuado, las mujeres con HSC presentan una incidencia elevada de hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico, ovarios poliquísticos, irregularidades menstruales, anovulación crónica y, por consiguiente, infertilidad. Los índices de infertilidad se correlacionan con la gravedad de las formas clínicas, de modo que las formas con pérdida salina son las que presentan menor fertilidad. Estudios más recientes indican que la fertilidad en las mujeres con déficit de 21 OH ha mejorado notablemente, posiblemente debido a la optimización del tratamiento y a la mejor cirugía reconstructora¹²⁴. No existen datos que indiquen que los hijos de las mujeres afectadas de HSC tengan una mayor frecuencia de malformaciones¹²².

Los varones con HSC clásica tienen con menos frecuencia afección del eje gonadal en comparación con las mujeres. La mayor parte son capaces de procrear, o por lo menos de tener un número normal de espermatozoides, y la oligospermia no siempre va seguida de infertilidad. Sin embargo, los varones con formas clásicas

sicas, y mucho menos frecuentes las formas no clásicas, pueden presentar masas testiculares correspondientes a tejido ectópico suprarrenal que pueden comprometer la fertilidad del varón, ya que estos nódulos comprimen los túbulos seminíferos vecinos e impiden la espermatogénesis^{125,126}. Aunque se ven con más frecuencia en los pacientes mal controlados, también pueden observarse en varones en tratamiento con aparente buen control, especialmente en las formas clásicas con pérdida salina y genotipo severo¹²⁷. Clínicamente existe un aumento del volumen testicular; en ocasiones es doloroso, en el 83% de los casos es bilateral y en muy contadas ocasiones hay nódulos palpables. El diagnóstico se hace por ecografía y se aconseja una ecografía testicular durante la adolescencia y examen testicular a lo largo de la evolución. El tratamiento consiste en la reinstauración u optimización de la terapia glucocorticoidea. En general se emplea la dexametasona para frenar la ACTH. En los casos que no responden al tratamiento, se pueden hacer autónomos por la hiperestimulación crónica de ACTH y, en ese caso, requerir una tumorectomía selectiva que permita conservar la función testicular¹²².

Aspectos neuropsicológicos

El cerebro fetal, al igual que los genitales externos, es bipotencial en su respuesta a los esteroides sexuales, ya que las neuronas, igual que las células genitales, tienen receptores para andrógenos y estrógenos y además tienen 5 α -reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, y aromatasa, que convierte la testosterona en estradiol. La influencia de la exposición prenatal a los esteroides sexuales en la personalidad y la identidad sexual es un tema de controversia, todavía en investigación, en la neuropsicología del déficit de 21 OH¹²⁸. Hay autores que describen que las niñas con HSC tienen menos interés por los juegos femeninos durante la primera infancia y más predisposición hacia comportamientos característicos de los estereotipos masculinos, con preferencias por juegos y deportes de chicos¹²⁹; sin embargo, otros autores no encuentran diferencias significativas con los controles¹³⁰. En cuanto a la orientación sexual, existen diversos estudios que encuentran que un escaso pero significativo porcentaje de mujeres con HSC presentan una tendencia homosexual^{131,132}. Sin embargo, otros autores no encuentran tal tendencia y únicamente destacan un menor frecuencia de casamientos y de maternidad, lo que sugiere una disfunción psicosocial más general¹³³, ya que la conducta sexual depende de múltiples factores. En general, la mayoría de los pacientes con HSC presentan un desarrollo neuropsicológico normal y, a pesar de tener una tendencia hacia un comportamiento más masculino, la mayoría de las mujeres se identifican satisfactoriamente como mujeres y tienen un comportamiento preferentemente heterosexual¹³⁴.

Incidentalomas suprarrenales

La incidencia de incidentalomas suprarrenales, masas adrenales silentes descubiertas de manera casual, aumenta con la edad. Aproximadamente el 60% de los pacientes con incidentalomas tienen respuestas exageradas de 17OHP en el test de ACTH, y el grado de respuesta es mayor en caso de incidentaloma bilateral¹³⁵. Se ha querido asociar la presencia de incidentalomas con la HSC. La incidencia de masas adrenales parece ser más alta en los pacientes con déficit de 21 OH y en los heterocigotos que en la población general; se ha descrito una asociación positiva entre tamaño del incidentaloma, edad y gravedad del defecto enzimático^{136,137}. La presencia de una masa suprarrenal respondedora al tratamiento con corticoides puede ser el primer signo de una HSC no diagnosticada, y puede confundirse con un adenoma suprarrenal virilizante¹³⁸⁻¹⁴⁰. La mayoría de las masas detectadas en la infancia son benignas y raramente se ha descrito un carcinoma suprarrenal en pacientes con HSC¹⁴¹. Ante un incidentaloma descubierto en la edad pediátrica de manera casual el primer diagnóstico que se debe descartar es la presencia de una HSC. Estas masas deben ser seguidas y controladas por imagen y pueden responder al tratamiento con corticoides. El tratamiento con cirugía está en relación con el tamaño y su evolución. Dentro del programa de seguimiento del paciente con HSC en la edad adulta estaría indicada la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) suprarrenal, para su detección.

Calidad de vida

A pesar de las complicaciones que estos pacientes pueden presentar a largo plazo, como baja talla, obesidad y menores índices de casamientos y de fertilidad, los estudios sobre calidad de vida demuestran unos índices satisfactorios y en algunos casos incluso mejores que la población control^{142,143}. Ello sugiere que estos pacientes son capaces de adaptarse a su realidad y de desarrollar compensatoriamente actitudes y mecanismos que les hacen sentirse satisfechos. Estos estudios tienen la limitación de que se basan en cuestionarios en que no todos los pacientes acceden a participar, por lo que puede haber un sesgo en la selección de la muestra en el sentido de que tienden a no participar aquellos que se sienten más aislados o menos satisfechos.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Begoña Ezquieta por realizar el estudio genético y al Dr. Manuel Ruiz-Echarri por el estudio de la densidad mineral ósea mediante radiogrametría metacarpiana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller WL. Congenital adrenal hyperplasias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:721-49.
2. Audí Parera L. Biosíntesis hormonal. En: *Corteza Suprarrenal*. 4.º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 1999; p. 3-22.

3. Forest MG. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: Díaz de Santos, 1997; p. 901-35.
4. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:853-91.
5. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
6. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:31-60.
7. Cutler GB, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990;323:1806-13.
8. New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). *Am J Med* 1995; 98(Suppl 1A):2-8.
9. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-67.
10. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56. Non-classical adrenal hiperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-5.
11. Albiach Mesado V. Hiperplasia suprarrenal congénita. Clínica. En: Corteza Suprarrenal. 4.º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 1999; p. 73-92.
12. Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. A continuum of disorders. *Lancet* 1998;352:752-4.
13. Molina Rodríguez MA. Hiperplasia suprarrenal congénita. Fisiopatología. En: Corteza Suprarrenal. 4.º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 1999; p. 31-41.
14. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320-6.
15. Ibáñez L, Bonnin MR, Zampolli M, Prat N, Alia PJ, Navarro MA. Usefulness of an ACTH test in the diagnosis of nonclassical 21-hydroxylase deficiency among children presenting with premature pubarche. *Horm Res* 1995;44:51-6.
16. Potau N. Exploración hormonal de la hiperplasia suprarrenal congénita. En: Corteza Suprarrenal. 4.º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 1999; p. 23-9.
17. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 β hydroxylase isoenzymes. *Endocr Rev* 1994;15:421-38.
18. White PC. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:61-80.
19. Peter M, Dubuis JM, Sippell WG. Disorders of the aldosterone synthase and steroid 11 β -hydroxylase deficiencies. *Horm Res* 1999;51:211-22.
20. Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency: a study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:222-9.
21. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Clin North Am* 2001;30:81-101.
22. Zachmann M. Congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155:259-61.
23. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 β -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991;12:91-108.
24. Miller WL. Congenital lipid adrenal hyperplasia: the human gene knockout for the steroidogenic acute regulatory protein. *J Mol Endocrinol* 1997;19:227-40.
25. Bose HS, Sugawara T, Straus JF III, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1870-8.
26. Matsuo N, Tsuzaki S, Anzo M, Ogata T, Sato S. The phenotypic definition con congenital lipid adrenal hyperplasia: analysis of the 67 Japanese patients [abstract]. *Horm Res* 1994;(Suppl 41):106.
27. Yoo HW, Kim GH. Molecular and clinical characterization of korean patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *J Ped Endocrinol Metab* 1998;11:707-11.
28. Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:241-6.
29. Miller WL, Levine LS. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1987;111:1-13.
30. Dupont B, Oberfield SE, Smithwick EM. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 1977;2:1309.
31. Levine LS, Zachmann M, New MI. Genetic mapping of the 21-hydroxylase deficiency gene within the HLA linkage group. *N Engl J Med* 1978;299:911.
32. White PC, Grossberger D, Onufer BJ, Chaplin DD, New MI, Dupont B, et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:1089-93.
33. Morel Y, Miller WL. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Adv Hum Gen* 1991;20:1-68.
34. Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita: genética. En: Corteza Suprarrenal. 4.º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 1999; p. 43-70.
35. Wedell A, Thilén A, Ritzen EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1145-52.
36. Wedell A. An update on the molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia: diagnostic and therapeutic aspects. *J Ped Endocrinol Metab* 1998;11:581-9.
37. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene in the Spanish population. *Hum Genet* 1995;96:198-204.
38. Ezquieta B, Varela JM, Jariego C, Oliver A, Gracia R. Nonisotopic detection of point mutations in the CYP21B gene in 21-hydroxylase deficiency. *Clin Chem* 1996;42:1108-10.
39. Ezquieta B, Varela JM, Jariego C, Oliver A, Gracia R. Nonisotopic detection of point mutations in the CYP21B gene in 21-hydroxylase deficiency. *Clin Chem* 1996;42:1108-10.
40. Ezquieta Zubizaray B, Cueva López E, Varela Junquera JM, Jariego Fente C. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Esp* 2001;59:479-96.
41. Wedell A, Thilén A, Ritzen EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1145-52.
42. Jaaskelainen J, Levo A, Voutilainen R, Partanen J. Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: good correlation in a well defined population. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3293-7.
43. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-95.
44. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2322-9.
45. Nakagawa Y, Yamada M, Ogawa H, Igarashi Y. Missense mutation in CYP11B1 (CGA(Arg384)-GCA(Gly)) causes steroid 11 β -hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995;132:286-9.

46. Naiki Y, Kawamoto T, Mitsuuchi Y, Miyahara K, Toda K, Orii T, et al. A nonsense mutation (TGG(Trp116)→TAG(stop)) in CYP11B1 causes steroid 11 β -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1677-82.
47. Mason JI. The 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:199-203.
48. Zerah M, Rhéaume E, Mani P. No evidence of mutations in the genes for type I and type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) in nonclassical 3 β -HSD deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1811-7.
49. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 β -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991;12:91-108.
50. Kitamura M, Buczko E, Dufau ML. Dissociation of hydroxylase and lyase activities by site-directed mutagenesis of the rat P45017 β . *Mol Endocrinol* 1991;5:1373-80.
51. Oliver Iguácel A. Hiperplasia suprarrenal congénita. Tratamiento. En: *Corteza Suprarrenal. 4.º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica*, 1999; p. 93-104.
52. Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dobón Westphal P, Miguez Navarro C, Rodríguez Arnao MD. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de la 21-hidroxilasa. *Acta Pediatr Esp* 2001;59:497-510.
53. Speiser PW. Toward better treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 1999;51:273-4.
54. Kleerekoper M, Schiebinger R, Gutai JP. Steroid therapy for adrenal disorders. Getting the dose right [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3923-5.
55. 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.
56. Winterer J, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB. Effects of hydrocortisone dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1985;106:137-42.
57. Sandrini R, Jospe N, Migeon CJ. Temporal and individual variations in the dose of glucocorticoid used for the treatment of salt-losing congenital virilizing adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1993;(Suppl 388):56-60.
58. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997;41:30-3.
59. Yu AC, Grant DB. Adult height in women with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. *Acta Paediatr* 1995;84:899-903.
60. Rosler A, Levine LS, Schneider B, Novogroder M, New MI. The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;45:500-12.
61. Biglieri EG, Kater CE. Mineralocorticoids in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:493-9.
62. Lopes LA, Dubuis JM, Vallotton MB, Sizonenko PC. Should we monitor more closely the dosage of 9 α -fluorohydrocortisone in salt-losing congenital adrenal hyperplasia? *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:733-7.
63. Oliver A, Ezquieta B, Gussinyé M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: *Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F, editores. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2.ª ed. Barcelona: Doyma*, 2000; p. 995-1042.
64. Alizai NK, Thomas DFM, Lilford RJ, Batchelor GG, Johnson N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol* 1999;161:1588-91.
65. Donahoe PK, Gustafson ML. Early one-stage surgical reconstruction of the extremely high vagina in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg* 1994;29:352-8.
66. Molina E, Vázquez J. Genitales ambiguos. Tratamiento quirúrgico. *Acta Pediatr Esp* 2001;59:511-5.
67. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:137-54.
68. Merke DP, Cutler GB. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:121-136.
69. Laue L, Merke DP, Jones JV, Barnes KM, Hill S, Cutler GB Jr. A preliminary study of flutamide, testolactone and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3535-9.
70. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1114-20.
71. Irony I, Cutler GB Jr. Effect of carbenoxolone on the plasma renin activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 1999;51:285-91.
72. Walker BR, Stewart PM. Carbenoxolone effects in congenital adrenal hyperplasia [letter]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:246-8.
73. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, Wedell A, Cutler GB Jr, Migeon CJ, et al. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3180-90.
74. Zachmann M, Manella B, Kempken B, Knorr-Muerset G, Atares M, Prader A. Ovarian steroidogenesis in an adrenalectomized girl with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21:575-82.
75. Gunther DF, Bukowski TP, Ritzen EM, Wedell A, Van Wyk JJ. Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre- and postoperative studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3324-7.
76. Bruining J, Bootsma AH, Koper JW, Bonjer J, De Jong F, Lamberts SW. Fertility and body composition after laparoscopic bilateral adrenalectomy in a 30-year old female with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:482-4.
77. Gmyrek GA, New MI, Sosa R, Poppas DP. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency (abstract). *Pediatrics* 2002;109:301.
78. Warinner SA, Zimmerman D, Thompson GB, Grant CS. Study of three patients with congenital adrenal hyperplasia treated by bilateral adrenalectomy. *World J Surg* 2000;24:1347-52.
79. Levine LS, Pang S. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1994;7:193-200.
80. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984;105:799-803.
81. Ritzen EM. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: a commentary. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:293-5.
82. New M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: the United States experience. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:1-14.
83. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety. *J Urol* 1999;162:537-40.
84. Cerame BI, Newfield RS, Pascoe L, Curnow KM, Nimkarn S, Roe TF, et al. Prenatal diagnosis and treatment of 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3129-34.

85. Hughes I, Read GF. Simultaneous plasma and saliva steroid measurements as an index of control in congenital adrenal hyperplasia (CAH). A longitudinal study. *Horm Res* 1982; 16:142-50.
86. Young J, Couzinet B, Pholsena M, Nahoul K, Labrie F, Schaison G. Plasma 3β hydroxysteroids in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:299-304.
87. Brunelli VL, Chiumello G, David M, Forest MG. Adrenarche does not occur in treated patients with congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:461-6.
88. Lee PA, Urban MD, Gutai JP, Migeon CJ. Plasma progesterone, 17 hydroxyprogesterone, androstendione and testosterone in prepubertal, pubertal and adult subjects with congenital adrenal hyperplasia as indicators of adrenal suppression. *Horm Res* 1980;13:347-57.
89. Horner JM, Hintz R, Luetscher JA. The role of renin and angiotensin in salt-losing, 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:776-83.
90. Pincus DR, Kelnar CJ, Wallace AM. 17-hydroxyprogesterone rhythms and growth velocity in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Child Health* 1993;29:302-4.
91. Appan S, Hindmarsh PC, Brook CGD. Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989; 64:1235-9.
92. New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30(Suppl):79-88.
93. Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989;64:1554-8.
94. David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y. Taille définitive chez 69 sujets atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. *Arch Pediatr* 1994;1:363-7.
95. Lim YJ, Batch JA, Warne GL. Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years' experience. *J Paediatr Child Health* 1995;31:222-7.
96. Hauffa BP, Winter A, Stolecke H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. *Klin Padiatr* 1997;209:71-7.
97. Gussinyé M, Potau N, Vicens Calvet E, Albusu M, Yeste D, Ibáñez L, et al. Talla adulta, patrón de crecimiento y desarrollo puberal en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, forma perdedora de sal. *Med Clin (Barc)* 1997;108:87-90.
98. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1978;299:1392-6.
99. Dimartino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New MI. The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Acta Endocrinol* 1986;279:305-13.
100. Tanae A, Hibi I. Unresolved problems in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30 (Suppl):93-8.
101. Knorr D, Hinrichsen de Lienau SGC. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30(Suppl):89-92.
102. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997;41:30-3.
103. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1997;77:214-8.
104. Young MC, Hughes IA. Response to treatment of congenital adrenal hyperplasia in infancy. *Arch Dis Child* 1990;65:441-4.
105. Yu ACM, Grant DB. Adult height in women with early treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. *Acta Paediatr* 1995;84:899-903.
106. Labarta JI, Bello E, Ruiz Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, et al. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An Pediatr* 2003;58(Supl 2):12-34.
107. Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency: a meta analysis. *J Pediatr* 2001;138:26-32.
108. Gussinyé M, Carrascosa A, Gussinye MP, Potau N, Vicens Calvet E, Albusu MA, et al. Talla final en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. *Endocrinología* 1994;41(Supl 2):35-9.
109. Clayton GW. Patterns of growth from birth to maturity in infants and children with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol* 1986;279:295-304.
110. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Pertzalan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol* 1997;136:188-95.
111. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:857-61.
112. Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1511-7.
113. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child* 1998;78:261-3.
114. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2238-43.
115. Knorr D, Hinrichsen de Lienau SGC. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30(Suppl):89-92.
116. Mora S, Saggion F, Russo G, Weber G, Bellini A, Prinster C, et al. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Bone* 1996;18:337-40.
117. Gussinyé M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibáñez L, et al. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1997; 100:671-4.
118. Speiser PW, New MI, Gertner J. Increased bone mineral density in congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Pediatr Res* 1993;33(Suppl 5):S81.
119. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:707-13.
120. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:535-41.
121. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21 hydroxylase deficiency: growth, development and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:193-206.
122. Ibáñez Toda L. Hiperplasia suprarrenal congénita: fertilidad. En: *Corteza suprarrenal. 4.º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica*, 1999; p. 117-25.

123. Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs HS. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:291-6.
124. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:207-31.
125. Avila NA, Shawker TS, Jones JV, Cutler GB Jr, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1235-8.
126. Srikanth MS, West BR, Ishitani M, Isaacs H Jr, Applebaum H, Costin G. Benign testicular tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg* 1992;27:639-41.
127. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5721-8.
128. Wilson JD. The role of androgens in male gender role behaviour. *Endocr Rev* 1999;20:726-37.
129. Helleday J, Edman G, Ritzen EM, Siwers B. Personality characteristics and platelet MAO activity in women with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18:343-54.
130. Meyer-Bahlburg HFL. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:155-172.
131. Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME, Borger D, Stegner H, Willig RH, et al. Congenital adrenal hyperplasia. I. Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:401-20.
132. Dittmann RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behaviour in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:153-70.
133. Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 1997;12:511-5.
134. Hochberg Z, Gardos M, Benderly A. Psychosexual outcome of assigned females and males with 46,XX virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr* 1987;146:497-9.
135. Patocs A, Toth M, Barta C. Hormonal evaluation and mutation screening for steroid 21-hydroxylase deficiency in patients with unilateral and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:349-55.
136. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:685-9.
137. Baumgartner Parzer SM, Pauschenwein S, Waldhausl W, Polzler K, Nowotny P, Vierhapper H. Increased prevalence of heterozygous 21-OH germline mutations in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol* 2002;56:811-6.
138. Bhatia V, Shukla R, Mishra SK, Gupta RK. Adrenal tumor complicating untreated 21-hydroxylase deficiency in a 5 1/2 year-old-boy. *Am J Dis Child* 1993;147:1321-3.
139. Takahashi S, Minowada S, Tomita K, Katumata N, Tanaka T, Kitamura T. Massive adrenocortical adenoma following long-term treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Urol* 2002; 167:1390-1.
140. Ravichandran R, Lafferty F, McGinniss MJ, Taylor HC. Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: report of two patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1776-9.
141. Lightner ES, Levine LS. The adrenal incidentaloma. A pediatric perspective. *Am J Dis Child* 1993;147:1274-6.
142. Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP. The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life. *Eur J Pediatr* 1995;154:708-16.
143. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Long term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr* 2000;89:183-7.