

Déficit de 21-hidroxilasa: aspectos actuales

M.D. RODRÍGUEZ-ARNAO^a, A. RODRÍGUEZ^a, K. BADILLO^a,
A. VELASCO^a, E. DULÍN^b Y B. EZQUIETA^c

^aUnidad de Metabolismo y Desarrollo. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^bLaboratorios de Metabolopatías. Servicio de Bioquímica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^cDiagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

21-HYDROXYLASE DEFICIENCY: CURRENT ASPECTS

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is one of the most frequent autosomal recessive disorders. It is characterized by a deficiency of an enzyme involved in cortisol synthesis and in 95% of patients the cause is 21-hydroxylase deficiency. A diagnostic marker is elevated levels of 17-hydroxyprogesterone, a precursor of cortisol. CAH has several clinical forms, and classical or severe forms manifest in the neonatal period with symptoms due to excess adrenal androgen production such as virilization and ambiguity of the external genitalia in affected girls. In more than 70% of patients, there is associated salt wasting (aldosterone deficiency), which can be fatal in males without an early diagnosis. We summarize the various forms of presentation of 21-hydroxylase deficiency and describe diagnosis and treatment with gluco- and mineralocorticoids, with special emphasis on the importance of using stress doses of hydrocortisone when necessary. Current surgical advances provide functional correction in affected patients. Screening programs avoid incorrect sex assignment in the newborn and can save the lives of males with severe forms and salt wasting. We discuss the genetic-molecular diagnosis of CYP21A2 (chromosome 6p 21.3) and its characteristics in the Spanish population. We review future recommendations for the study and management of this disease, including several treatments such as flutamide, growth hormone, and gonadotrophin antagonists, as well as the association with polycystic ovary syndrome. Prenatal diagnosis and treatment in affected female fetuses are feasible and the results are encouraging. We also discuss the management of the transition to adulthood and the importance of follow-up of women with CAH during pregnancy.

Key words: 17-hydroxyprogesterone. 21-hydroxylase deficiency. Ambiguous genitalia. Molecular genetic CYP21A2. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Diagnosis, treatment, prenatal treatment of 21-hydroxylase deficiency.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las alteraciones autosómicas recesivas más frecuentes. Caracterizada por un defecto enzimático en la síntesis de cortisol, la causa es, en el 95% de los casos, la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21-OH). La 17-OH progesterona, precursor del cortisol, presenta valores elevados, marcadores del diagnóstico. Esta enfermedad presenta diferentes formas clínicas; las clásicas o graves comienzan desde el período neonatal, con síntomas debidos al exceso de andrógenos suprarrenales como virilización y ambigüedad de los genitales externos de las niñas afectadas. En más del 70% de los casos se asocia pérdida salina (deficiencia de aldosterona), potencialmente letal en varones que no se diagnostican precozmente. Resumimos las diferentes formas de presentación de la deficiencia de 21-OH, y describimos el diagnóstico y el tratamiento con gluco y mineralocorticoides, con especial énfasis en la importancia de utilizar dosis de estrés de hidrocortisona, cuando es necesario. Los avances quirúrgicos actuales ofrecen una corrección funcional de las pacientes afectadas. Los programas de detección precoz evitan la asignación incorrecta de sexo en la recién nacida y pueden salvar la vida de los varones con formas graves y pérdida salina. Comentamos el diagnóstico genético-molecular del CYP21A2 (cromosoma 6p 21.3) y las características en la población española. Revisamos las directrices futuras para el estudio y el tratamiento de esta enfermedad, incluyendo diversos tratamientos como la flutamida, la hormona de crecimiento, los antagonistas de las gonadotropinas o la relación con el síndrome de ovario poliquístico. El diagnóstico y el tratamiento prenatales del feto femenino afectado son posibles, y los resultados son alentadores. Comentamos, también, el abordaje hacia la transición y la edad adulta, y la relevancia del control de la mujer con HAC durante la gestación.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita. 17-OH progesterona. Deficiencia 21-hidroxilasa. Genitales ambiguos. Genética molecular CYP21A2. Cribado neonatal hiperplasia suprarrenal congénita. Diagnóstico, tratamiento y tratamiento prenatal deficiencia 21-hidroxilasa.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) define un grupo de enfermedades congénitas autosómicas recesivas en las que se produce un error en la esteroidogénesis suprarrenal debido a la defi-

Correspondencia: Dr. M.D. Rodríguez-Arnao.
Unidad de Metabolismo y Desarrollo. Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: mrodrigueza.hgugm@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 29-9-2005; aceptado para su publicación el 11-10-2005.

ciencia en la actividad de una de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol, con aumento compensador de la corticotropina hipofisaria (ACTH), hiperplasia de la corteza suprarrenal y acumulación de metabolitos y esteroides de las vías metabólicas no afectadas, previos al bloqueo enzimático. La causa es en el 95% de los casos por deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH) producida por una alteración del gen (*CYP21A2*) que codifica esta enzima, localizado en el brazo corto del cromosoma 6. La disminución de la síntesis de cortisol produce una elevación compensadora de ACTH y acumulación de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) como metabolito previo al bloqueo enzimático. Aumenta la síntesis de andrógenos suprarrenales, como consecuencia de ser una vía metabólica no afectada y la reducción en la síntesis de aldosterona altera el balance hidrosalino (pérdida salina). Todo ello produce los síntomas más característicos de esta enfermedad¹⁻⁸.

Prevalencia

La incidencia de la enfermedad es variable oscilando según las poblaciones estudiadas. Una incidencia aproximada de formas clásicas de déficit de 21-OH en la población caucasiana general sería 1/12.000, y tan elevada como 1/280 en esquimales Yupik de Alaska. La frecuencia descrita para las formas leves o tardías (no clásicas) en población caucasiana es del 0,1%, aunque datos de nuestra población, estimados a partir de la prevalencia de la mutación más frecuente de formas tardías, Val281Leu, en muestras del cribado neonatal, indican una frecuencia de 1:225⁹. La frecuencia en los portadores de mutaciones severas es de 1/50 a 1/60 en población caucasiana y también en nuestra población. Los datos también varían según se extraigan de diagnósticos clínicos o de datos de programas de detección temprana. En ellos, las formas con pérdida salina representan el 62% y las virilizantes simples el 32%. En la Comunidad Autónoma de Madrid el programa de detección precoz de la deficiencia de 21-OH se inició con un estudio piloto en 1987. Se estableció como práctica habitual en noviembre de 1990. La incidencia observada es de 1/9.485¹⁰.

Formas clínicas

Las diferentes presentaciones clínicas son el resultado de la afectación genética molecular (fig. 1).

Forma clásica

La forma clásica se produce por una excesiva secreción suprarrenal de andrógenos en época fetal precoz, causando la virilización de los genitales externos del feto femenino afectado y macrogenitosomía en el varón afecto. En el feto humano la diferenciación sexual ocurre entre las semanas 9 y 13 de gestación, por lo que se presume que el aumento de secreción de andró-

Forma clásica con pérdida salina
Forma clásica virilizante simple
Forma de inicio tardío
Forma críptica
Portador

Fig. 1. Formas clínicas de deficiencia de 21-hidroxilasa.



Fig. 2. Genitales externos al diagnóstico neonatal de una paciente con deficiencia de 21-hidroxilasa, forma clásica, con virilización de Prader V.

genos suprarrenales en el feto con deficiencia de 21-OH ocurre durante o antes de este período crítico. El grado de masculinización de los genitales externos es muy variable, habiendo sido clasificados por Prader en niveles o estadios, clasificados de menor a mayor virilización (I-V)¹¹. El grado V (fig. 2) corresponde a una masculinización completa de los genitales externos en una paciente femenina, clínicamente idéntico a varón con criptorquidia bilateral. El diagnóstico de deficiencia 21-OH es generalmente el primero que se plantea en un recién nacido con genitales ambiguos. En la niña con deficiencia de 21-OH, por ausencia de factor antimülleriano, los genitales internos son femeninos normales y corresponden al cariotipo 46XX, con presencia de útero, ovarios y trompas de Falopio, con capacidad para desarrollo puberal normal y fertilidad normales, con tratamiento médico y quirúrgico adecuados. En la paciente recién nacida con genitales ambiguos por deficiencia de 21-OH la exploración abdominal bimanual mediante tacto rectal puede demostrar la presencia de útero, fácilmente palpable como en todas las recién nacidas.

Sin embargo, el varón XY afectado en los primeros días es indistinguible de un niño sano. La macrogeni-

tosomía en el nacimiento suele pasar desapercibida, aunque es muy característica la hiperpigmentación melánica no racial, por exceso de ACTH. En ambos sexos el exceso de andrógenos sin tratamiento progresaría a pubarquia precoz, heterosexual en la niña, con una aceleración de la maduración esquelética y del crecimiento lineal, cierre precoz de las epífisis, y talla baja en el adulto^{1-8,12,13}.

Forma clásica con pérdida salina

La forma clásica o grave virilizante puede, además, presentar, en 75% de los pacientes, pérdida salina. Caracterizada por hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, natriuresis elevada y niveles séricos disminuidos de aldosterona, con una elevada actividad de renina plasmática (ARP) y cociente ARP/aldosterona elevado. Clínicamente se caracteriza por un cuadro progresivo en el recién nacido, con anorexia, falta de ganancia ponderal, decaimiento, poliuria y vómitos, de comienzo hacia la segunda semana de vida. Si no se reconoce el cuadro y no se instaura el tratamiento oportuno, evoluciona en poco tiempo a un cuadro severo de deshidratación hipotónica, shock y muerte¹⁴ en el contexto de una verdadera crisis addisoniana, más peligrosa en el varón por no haber apreciado alteraciones genitales¹⁻⁸. En el recién nacido afectado, la insuficiencia de mineralocorticoides ocurre por insuficiente producción de aldosterona. La deficiencia severa de cortisol exagera los efectos sistémicos de la falta de aldosterona porque los glucocorticoides contribuyen a la contractilidad cardíaca, gasto cardíaco y regulación de la respuesta vascular a las catecolaminas. La pérdida salina suele mejorar con la edad, incluso en pacientes en los que se predecía una 21-hidroxilasa completamente no funcional. Esta observación clínica puede indicar la existencia de una actividad adicional de la 21-OH no codificada por CYP21A2. Se ha descrito hipoglucemia en un 10% de los casos, determinación que debe realizarse antes de iniciar el tratamiento. Se relaciona con los valores bajos de cortisol sérico y alteración de la gluconeogénesis que se manifestaría cuando los depósitos de glucógeno estuvieran deplecionados.

La crisis de pérdida salina aparece a partir del día 5-10, cuando habitualmente ya está en su domicilio, por lo que los varones afectados son los de mayor riesgo. El diagnóstico de deficiencia de 21-OH no suele ser la primera consideración ante un recién nacido varón con hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y deshidratación. Los vómitos y la diarrea asociados conducen a un diagnóstico de síndrome viral, gastroenteritis, estenosis pilórica o sepsis, con gran peligro para el paciente ya que se retrasa el inicio del tratamiento. La importancia de este diagnóstico se refleja en la preponderancia de mujeres afectadas sobre los varones en prácticamente todas las series, indicando que algunos varones fallecen sin diagnosticar. El grado de gravedad de la virilización no guarda rela-

ción con el grado de severidad de la pérdida salina, pudiendo aparecer una crisis suprarrenal grave en un paciente con tan sólo una hipertrofia de clítoris¹⁻⁸.

Forma no clásica o tardía

La forma no clásica o de comienzo tardío de HSC debida a deficiencia de 21-OH se describe como una alteración autosómica recesiva de la esteroidogénesis suprarrenal que inicia la virilización en la segunda infancia o edades peri o pospuberales¹⁻⁴. Los síntomas clínicos de la forma no clásica son variables y se pueden presentar a cualquier edad, incluso tan temprano como 6 meses de vida. Generalmente los síntomas de hiperandrogenismo son poco marcados, aunque variables desde únicamente acné (generalmente quístico) a clitoromegalia, oligomenorrea, alopecia de distribución masculina e infertilidad. La mayoría de las veces los síntomas de hiperandrogenismo aparecen peripuberalmente, coincidentes con el inicio de la adrenarquia. En la adrenarquia aumenta la actividad 17,20-liasa y, posiblemente, disminuye la 3-beta-hidroxiesteroidehidrogenasa, lo que favorece la producción suprarrenal de andrógenos. Si existe una deficiencia hereditaria de la 21-hidroxilasa la secreción peripuberal suprarrenal de andrógenos puede ser excesiva.

Forma críptica

Algunos pacientes, tanto varones como mujeres, pueden no manifestar síntomas de la enfermedad, aunque en ellos se demuestran alteraciones bioquímicas comparables a los que tienen síntomas. Se denomina deficiencia de 21-OH críptica. El seguimiento longitudinal de estos casos, generalmente detectados como parte de un estudio familiar, o en programas de detección temprana, a menudo muestra que los signos de hiperandrogenismo aparecen posteriormente⁵⁻⁸.

Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico de deficiencia de 21-OH se basa en la demostración de valores elevados de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La determinación de 17-OHP en plasma por radioinmunoanálisis es la utilizada para hacer el diagnóstico. Con anterioridad, se ha valorado el estudio de su metabolito pregnanetriol en orina. Excluyendo el período neonatal, se consideran normales valores basales de 17-OHP inferiores a 2-3 ng/ml suero y, tras el estímulo con ACTH (250 µg por vía intravenosa de Synacthen 0,25 mg i.v.), inferiores a 3 veces el valor basal normal (pico máximo de 6-9 ng/ml suero, positiva la respuesta de 17-OHP mayor de 10 ng/ml suero¹⁻⁸). En el período neonatal normal los valores de 17-OHP son más elevados, mayores de 35 ng/ml suero. Las cifras de 17-OHP no distinguen las formas clínicas. La crisis de pérdida salina requiere para su diagnóstico la determinación de iones (Na, K, Cl) y equilibrio ácido-base en plasma y de natriuresis. Cuando se establece esta situación apa-

recerá hiponatremia (< 130 mEq/l), hiperpotasemia (> 6 mEq/l, sin hemolizar), acidosis metabólica y natriuresis elevada. Se valorará la situación metabólica y hemodinámica del paciente, y se determinará glucemia. Extraer muestra de suero para la posterior determinación de renina plasmática (ARP) y aldosterona. En el prematuro y aún más si es menor de 30 semanas de edad gestacional (EG) se encuentra una elevación fisiológica de los niveles de 17-OHP hasta 18 veces los valores de un recién nacido a término¹⁴. En ellos existe una disminución de la actividad de la 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y, cuando son menores de 30 semanas de EG, aparece una disminución de la actividad de la 11-beta-deshidrogenasa que justifica la elevación de dichos metabolitos. La determinación de otras hormonas en sangre, como testosterona total y libre (T, TL), sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona, cortisol o ACTH, pueden utilizarse como indicadores bioquímicos de la idoneidad del tratamiento. En saliva se han estudiado distintos esteroides, como 17-OHP, T y cortisol. Su análisis ha demostrado gran fiabilidad guardando una estrecha relación con los valores de estas hormonas, sobre todo de su fracción libre en plasma. En la forma no clásica, debido a las sutiles alteraciones que se pretenden poner de manifiesto la determinación de 17-OHP se realiza no sólo en condiciones basales, sino que es de mayor utilidad tras el estímulo con ACTH exógena. A los familiares de primer grado del paciente se les debe estudiar para diagnosticar sus posibles alteraciones bioquímicas. Se utiliza analíticamente la determinación de 17-OHP basal y tras estímulo con ACTH.

Datos complementarios

La ecografía abdominal urgente es muy útil para visualizar útero, trompas y ovarios, de morfología normal en estas pacientes. Asimismo, la ecografía abdominal puede mostrar anomalías de las vías urinarias e hiperplasia de los suprarrenales, asociadas con frecuencia. El cariotipo de la paciente con deficiencia de deficiencia de 21-OH con genitales ambiguos es normal, 46XX.

La genitografía con contraste para visualizar tamaño vaginal no debe realizarse en el período neonatal sino en etapas posteriores, previa al tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos en la niña, por el riesgo de infección urinaria y descompensación séptica¹⁻⁸.

Genética molecular

El gen que codifica para la esteroide 21-OH (*CYP21A2*, antes denominado *CYP21B*) se localiza en el complejo mayor de histocompatibilidad HLA en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), junto al gen del factor 4 del complemento. Ambos se encuentran duplicados en tándem (*C4A-CYP21P-C4B-CYP21A2*). El gen funcional *CYP21A2* tiene un tamaño de 3,1 Kb y está constituido por 10 exones (ADNc aprox. 2 Kb).

La proteína es un citocromo P450 (grupo prostético HEM) y se localiza en la membrana microsomal. El gen duplicado de *CYP21A2* es, en humanos, no funcional (seudogén *CYP21P*, antes *CYP21A*). La duplicación en tándem favorece la posibilidad de apareamientos asimétricos y la consecuente generación de mutaciones por delección (híbridos seudogén/gen) y conversión génica. El seudogén tiene una alta homología con el gen funcional y contiene una serie de mutaciones puntuales, de algunas de ellas se ha documentado que cuando son transferidas al gen lo hacen no funcional. El análisis de esta batería limitada de mutaciones permite la detección de un gran número de alelos lo que facilita el estudio molecular, aunque obviamente hace imprescindible que exista un estricto control de la especificidad, ya que la amplificación de las secuencias del seudogén hará que alelos normales se detecten como falsos portadores de mutaciones. Las mutaciones puntuales que por su frecuencia justifican el ser incluidas en una batería de cribado son Pro30Leu (exón 1), Val281Leu (exón 7) y Pro453Ser (exón 10), mutaciones puntuales leves propias de formas tardías; Ile172Asn (exón 4), de formas virilizantes simples; 655 A o C-G en intrón 2, delección de 8 pb en exón 3, triple mutación en exón 6, 306insT (exón 7), Gln318Stop y Arg356Trp (exón 8), mutaciones severas asociadas a formas con pérdida sal, que en heterozigosis, pueden presentarse en formas tardías^{6,7,15-19}. Las delecciones, las conversiones grandes y las duplicaciones del gen también deben explorarse para una interpretación correcta de los datos del estudio molecular. El especial mecanismo de producción de mutaciones existente en *CYP21A2* explica la elevada frecuencia de esta enfermedad, aunque también existe una diseminación favorecida (efecto fundador) de algunos alelos mutados, que, una vez que aparecen, son estables y se transmiten por generaciones.

Diagnóstico molecular en población española

La caracterización molecular del gen que codifica la 21-OH muestra una distribución de frecuencias de las mutaciones del gen 21-OH, en 1.289 alelos presentados (334 de formas con pérdida de sal, 97 de formas virilizantes simples y 885 de formas atenuadas pediátricas y adultas), y de correlación (425 pacientes) que corresponden al análisis de un número elevado de alelos/pacientes en nuestra población¹⁶⁻¹⁹. El estudio conjunto de delecciones, conversiones y microconversiones permite la caracterización del 93% de los alelos en formas clásicas (un 95% con pérdida de sal y un 91% virilizantes simples) y el 85% de los alelos de formas no clásicas en nuestra población. En la deficiencia de 21-OH se hace imprescindible el establecimiento de la segregación de alelos, y es la documentación de dos mutaciones segregadas la que dará el diagnóstico. No son infrecuentes (un 14% de los alelos en nuestra población) los alelos con dobles mutaciones puntuales (655G-Leu281, 655G-Ser453), o pequeñas con-

versiones que afecten a dos mutaciones consecutivas (Leu281-Asn172, Leu281-306insT, Stop318-Trp356).

La informatividad del estudio molecular es elevada, y únicamente en un 5-8% de los pacientes con formas clásicas este cribado permite la caracterización de un único alelo. Si se ha excluido la consanguinidad, es muy infrecuente (< 1%) que no sea caracterizado ninguno de los alelos en una forma clásica. En muchos de estos casos, una reevaluación del caso estaría indicada. En ellos ha de recurrirse a abordajes complementarios como el análisis indirecto mediante microsatélites de gran utilidad en el diagnóstico prenatal, y la secuenciación. El tipaje HLA para el análisis indirecto del gen que codifica la 21-OH ha sido desplazado por los microsatélites y polimorfismos intragénicos, y aunque se disponga de informatividad completa en el análisis directo, debe aplicarse, ya que permite evitar los problemas de falta de amplificación de alelos, detectar posible contaminación de tejido materno, y el estudio de alelos con reordenaciones grandes. El análisis indirecto es útil para el diagnóstico prenatal pero con fines diagnósticos y de detección de portadores se requiere el análisis directo.

El estudio molecular se plantea cuando existe sospecha clínica y en ocasiones bioquímica (cribado neonatal). Las formas que adopta el estudio son: *a*) estudio familiar (análisis de ADN parentales y de hermanas/os si los hubiera) cuando nos encontramos ante un caso índice con diagnóstico claro y definido de deficiencia de 21-OH. La finalidad en este caso es la confirmación diagnóstica y el consejo genético. Dada la gran informatividad del estudio es altamente probable que éste nos permita definir los portadores de mutación severa, y será muy útil disponer de la segregación familiar de alelos. Por otro lado, no es infrecuente que el estudio molecular nos permita detectar formas crípticas o no diagnosticadas en padres y/o hermanos, siempre con genotipos leves que pueden en ocasiones corresponder con heterocigotos compuestos de mutación leve y grave. Obviamente, el estudio molecular con finalidad de ofrecer consejo genético puede ofrecerse a los familiares. En las formas no clásicas este diagnóstico nos permite detectar los pacientes heterocigotos compuestos con mutación severa; *b*) análisis molecular en pacientes aislados en que existe una sospecha de la deficiencia, pero es improbable el que el estudio molecular pueda resultar informativo al 100% (formas atenuadas dudosas, hiperandrogenismos funcionales, elevaciones neonatales o perinatales del metabolito marcador). En estos casos, de detectarse mutaciones del gen 21-OH, lo que generalmente ocurre en uno sólo de los alelos, puede ofrecerse *a posteriori* el estudio complementario de familiares. Una variante de este apartado la constituiría la detección en cribado neonatal de positivos, bien definidos o en límite de punto de corte. El estudio molecular es de gran utilidad también en estos casos, porque de ser negativo descarta la enfermedad y evita la ansiedad de los padres; de ser positivo confirma la deficiencia, aunque si

no ha aparecido clínica (formas no clásicas en varones y niñas o virilizantes simples en varones) es el seguimiento clínico el que definirá los requerimientos de terapia; *c*) estudio de las parejas de individuos portadores de mutación severa detectados en estudio familiar o y de casos afectos (incluyendo las formas tardías heterocigotas compuestas) con mutación severa que pueden beneficiarse de un consejo genético más depurado si su probabilidad de portador *a priori* 1:50 se ve reducida por debajo de 1:500, tras resultar negativo para las mutaciones del cribado básico y/o realizar una secuenciación del gen, y *d*) el diagnóstico prenatal que se plantea en el feto que presenta riesgo 1:4 (ambos progenitores portadores de mutaciones severas) de ser afecto de forma clásica y es imprescindible para realizar el tratamiento prenatal. En este caso la finalidad del diagnóstico prenatal, además de establecer si existe indicación del tratamiento, es definir si puede o no ser retirado dicho tratamiento materno prenatal.

La interpretación de los resultados del análisis molecular, al igual que la realización de este diagnóstico, debe realizarse desde la experiencia del conocimiento de las bases moleculares de esta enfermedad y debe tener lugar en los laboratorios especializados en el mismo. La detección de 2 mutaciones segregadas (2 alelos mutados) confirmará el diagnóstico y permitirá realizar un consejo genético depurado tanto en los familiares portadores como en las formas no clásicas con mutación severa. En las formas clásicas, en el pequeño porcentaje de pacientes no caracterizados completamente en el estudio molecular (parcialmente informativos, caracterización de uno solo de los alelos mutados), el segundo alelo mutado puede ser "seguido" mediante análisis indirecto (polimorfismos asociados al gen, microsatélites; véase anteriormente) si se requiere un análisis prenatal y detección de portador en familiares (una vez confirmado diagnóstico clínico/bioquímico). Cuando el cribado básico ha permitido descartar mutaciones en ambos alelos, es muy improbable el diagnóstico de una forma clásica, especialmente si se ha excluido la consanguinidad (0,5%). La caracterización directa de estos alelos raros (5-8%) se aborda mediante secuenciación que completa la informatividad al 99% en las formas clásicas. La implicación de otros genes podría contribuir a explicar este pequeño porcentaje y datos recientes indican que algunas formas virilizantes y déficit combinados se deben a mutaciones en el gen de la P450 oxidoreductasa. Cuando se descartan mutaciones en ambos alelos mediante el cribado básico de mutaciones se reduce la probabilidad de portador por debajo de 1:500, lo que resulta de gran interés en las parejas de portadores y afectos con mutación grave. Es importante considerar que mutaciones descartadas en ambos alelos hacen menos probable el diagnóstico de una forma tardía pero no lo excluyen. La secuenciación complementaria de estos casos permite descartar las mutaciones severas, aunque en la mayoría de los casos no detecta mutaciones en regiones codificantes (aun-

que sí múltiples polimorfismos) y se sugiere que muchos de estos alelos pueden portar alteraciones en regiones reguladoras de la expresión del gen. Se debe ser cauto en la interpretación de los resultados de los estudios de secuenciación y detección de nuevas variantes, y su consideración como mutaciones causantes de la deficiencia. De forma general, indicaremos que mutaciones graves por su naturaleza (codón de parada, desplazamiento en la fase de lectura) y mutaciones de cambio de aminoácido no conservativas, previamente documentadas en otros pacientes y/o con estudio funcional *in vitro* pueden ser consideradas causantes de la deficiencia. En los casos de deficiencia atenuada y, especialmente en las sospechas de déficit no clásico con marcador bioquímico (17-OH progesterona tras ACTH) en el rango descrito para los portadores, la caracterización de un solo alelo puede ser debida a que nos encontremos ante un portador y no se requiera caracterización complementaria. Existen en la web bases de datos específicas para CYP21, donde se recogen las alteraciones descritas en las distintas poblaciones.

Correlación genotipo-fenotipo

Las mutaciones del *CYP21* se agrupan en 3 categorías, según el grado de actividad enzimática predecible. El primer grupo consiste en mutaciones tipo deleciones que impiden totalmente la actividad enzimática. Se suelen asociar a la forma grave con pérdida salina. El segundo grupo corresponde a las que permiten una actividad aceptable en la síntesis de la aldosterona, por ejemplo Ile172Asn, que mantiene un 2% de actividad enzimática y correspondería clínicamente a la forma clásica virilizante simple. El tercer grupo incluye mutaciones tipo Val281Leu y Pro30Leu que permiten actividad enzimática en un 20-60%, y se asocian a las formas no clásicas, leves o de comienzo tardío. Los heterocigotos compuestos para 2 mutaciones diferentes generalmente se comportan fenotípicamente con la actividad que permite la mutación leve, aunque esto no ocurre en el 100% de los pacientes por mecanismos aún no totalmente elucidados^{6,7,16-19,21}. En nuestra población, al igual que en el resto^{6,7,20-22}, encontramos una correlación genotipo/fenotipo muy intensa aunque no completa (430/452; un 95% pacientes en que se habían caracterizado dos alelos segregados). La mutación puntual más frecuente en las formas clásicas es un cambio 655G que afecta al procesamiento del ARNm y se localiza en el intrón 2 (36%). Los homocigotos suelen presentar formas con pérdida de sal, pero en alguna ocasión se han detectado formas virilizantes simples en alguno de estos pacientes (1/24 en nuestra población). El resto de mutaciones puntuales severas presentan frecuencias menores (1-14%), son del tipo de codones de parada (Gln318Stop) o desplazamientos de la fase de lectura (306insT, deleción 8 pares de bases), aunque también hay mutaciones de cambio de aminoácido que afectan a regiones impor-

tales para la funcionalidad de la proteína (triple mutación del exón 6, Arg356Trp). La mutación de cambio de aminoácido Ile172Asn del exón 4 se asocia fuertemente a las formas virilizantes simples (23%). Las formas tardías presentan en general mutaciones de cambio de aminoácido (en zonas de regulación de la actividad enzimática, unión de protón, de grupo prostético o interacción con enzimas auxiliares como la reductasa) y son frecuentemente homocigotas para Val281Leu (60%), más infrecuentemente heterocigotas compuestas para dos mutaciones puntuales leves (Pro30Leu y Pro453Ser, 4-6%) y en un 30-40% heterocigotas compuestas con mutación grave y, por tanto, susceptibles de un consejo genético acorde. La mutación Pro30Leu puede comportarse como moderadamente severa, encontrándose también en formas virilizantes simples (7%) y asociándose en ocasiones con una conversión en la región promotora 5'.

Podemos predecir con la determinación de catecolaminas la forma genotípica y la evolución clínica. La adrenalina en orina está significativamente disminuida en los pacientes con forma de pérdida salina²².

Programas de detección temprana

Los criterios para establecer un programa de detección precoz o cribado neonatal incluyen: la severidad de la enfermedad y posibilidad de tratamiento; la incidencia de la enfermedad; que el método de detección precoz mejore el porvenir del enfermo, y que exista un método de detección seguro, simple, fiable y económicamente rentable; criterios que cumple la detección temprana del déficit de la deficiencia de 21-OH. Los objetivos de este programa son:

1. Evitar el diagnóstico tardío e incluso letal de los varones con pérdida salina.
2. Evitar la asignación incorrecta de sexo en las recién nacidas niñas con genitales muy virilizados.
3. Conocer la prevalencia real de la enfermedad.

La incidencia es notablemente menor cuando los datos se obtienen de revisiones de pacientes que cuando se obtienen por detección precoz. Destaca una incidencia clínica superior de la enfermedad en mujeres que en varones, cuando al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva su incidencia es igual en ambos sexos. Estos datos sugieren que algunos pacientes varones con pérdida salina fallecen sin diagnosticar y/o que algunos pacientes varones con forma simple de virilización no están diagnosticados.

La detección temprana de HSC se basa en la medición de la 17OHP sobre la muestra de sangre capilar, obtenida del talón de todos los recién nacidos en el área de cobertura, obtenida a partir de las 48 h de vida, recogida sobre papel absorbente (Schleicher y Shuell). El procedimiento analítico utilizado para la medición es un inmunoanálisis por fluorescencia a tiempo retardado (Auto Delfia, Perkin Elmer, Life Sciences). Existe una elevación fisiológica de la 17-OHP en las primeras 24 h, que rápidamente desciende a valores

normales del niño que se mantienen de los días 1 al 24. En la Comunidad de Madrid la extracción se realiza a partir de las 48 h de vida del neonato en la que se realiza el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita y desde mayo de 2003 hemoglobinopatías. Cuando se establece un programa de detección es imprescindible además del Centro de Detección un Centro de Seguimiento, para confirmación y tratamiento urgentes de los pacientes diagnosticados. En general, se acepta que valores de 17-OHP superiores a 100 nmol/l sangre (33 ng/ml suero) son indicación de una referencia inmediata del niño al hospital para recogida de sangre venosa, estudio y comienzo urgente de tratamiento. Valores entre 30 y 100 nmol/l requieren análisis de una segunda muestra. Los valores inferiores a 30 nmol/l sangre (punto de corte establecido para recién nacidos a término) se consideran normales en recién nacidos con peso al nacimiento superior a 2.500 g. En el recién nacido pretérmino o con peso al nacimiento inferior a 2.500 g, se recomienda establecer puntos de corte diferentes de acuerdo al peso y semanas de gestación²⁵. Incluso límites diagnósticos de 400 nmol/l en menores de 35 semanas de gestación y de 150 nmol/l en recién nacidos de 36 semanas pueden normalizarse posteriormente y no significar patología^{10,23-25}. El recién nacido pretérmino severamente enfermo presenta unos niveles elevados de 17-OHP sobre todo hacia el quinto día, que junto con la elevación concomitante de cortisol, hacen suponer que se encuentra en una situación de estrés importante. Estos hechos precisan valoración experta en la interpretación en los valores de 17-OHP del recién nacido. Los programas de detección temprana deben diagnosticar precozmente a los pacientes con forma clásica de presentación; sin embargo, en ocasiones se detectan formas no clásicas del déficit. Los pacientes pueden corresponder a formas virilizantes simples en un niño con sólo una moderada elevación de 17-OHP, o en una niña con sólo una mínima clitoromegalia y valores ligeramente elevados de 17-OHP. Pacientes asintomáticos (formas crípticas) pueden presentar valores muy elevados de 17-OHP. La tendencia actual sería no iniciar tratamiento en estos lactantes hasta que la enfermedad no presente síntomas. El diagnóstico y tratamiento precoces evitan tanto la mortalidad como la morbilidad causadas por esta enfermedad. La capacidad del programa de detección precoz de evitar las dos mayores complicaciones (crisis de pérdida salina y asignación incorrecta de sexo) hace que la deficiencia de la 21-OH sea una enfermedad incluida en los programas de detección temprana neonatal en la mayoría de los países desarrollados.

Diagnóstico y tratamiento prenatales

El objetivo es prevenir la virilización de los genitales en los fetos femeninos afectados de 21-OH, para evitar la necesidad de cirugía correctora después del nacimiento. El diagnóstico prenatal se realiza en fami-



Fig 3. Genitales externos de una niña afectada de déficit de 21-hidroxilasa, forma clásica con pérdida salina, que recibió tratamiento prenatal (Prader I).

lias en las que ya ha habido un primer miembro diagnosticado, o en el caso de que se trate de una pareja en que ambos son portadores de mutación grave. Es necesario realizar el estudio completo, bioquímico y de genética molecular de todo el núcleo familiar, antes de programar un nuevo embarazo. El diagnóstico molecular es necesario, tanto para establecer la indicación del tratamiento como su posible retirada.

El diagnóstico prenatal de la deficiencia 21-OH del feto con riesgo se puede hacer en el primer trimestre de gestación mediante biopsia de las vellosidades coriónicas y estudio de genética molecular, tras determinación del cariotipo, ya que sólo si el feto afectado es femenino hay indicación de continuar el tratamiento médico.

La primera supresión de la producción suprarrenal de andrógenos en un feto femenino afecto lo consiguieron David y Forest, en 1984²⁶, administrando dexametasona a la madre. Simultáneamente, Chrousos et al²⁷ describieron la supresión de la suprarrenal tanto materna como fetal cuando se administraba dexametasona a la madre. Los estudios publicados avalan la eficacia del tratamiento prenatal del feto femenino afecto de deficiencia de 21-OH²⁸.

El tratamiento con dexametasona (20 µg/kg/día) a la mujer embarazada de riesgo debe comenzar precozmente, si es posible antes de las semanas 6-8 de gestación, manteniéndolo hasta el momento del nacimiento en el caso necesario. Nuestra experiencia²⁹ indica resultados muy satisfactorios, evita la ambigüedad genital y la necesidad de tratamiento quirúrgico (fig. 3). Como es lógico, la niña necesita tratamiento sustitutivo gluco y mineralocorticoide de por vida. El tratamiento con dexametasona en la madre obliga a un riguroso control debido a los efectos secundarios (síntomas cushingoides como sobrepeso, estrías



Fig. 4. Estrías abdominales por síndrome de Cushing iatrogénico durante el tratamiento materno prenatal con dexametasona.

[fig. 4], hipertensión arterial, depresión) o sobre el feto (efectos psiconeurológicos de la dexametasona).

Tratamiento

Desde que, en 1949, Wilkins et al³⁰ y Bartter et al³¹ describieron inicialmente la eficacia del tratamiento con cortisona en la HSC debida a deficiencia de la 21-OH, la terapia con glucocorticoides es la base del tratamiento de esta enfermedad. Su administración sustituye la deficiente producción de cortisol y disminuye la de ACTH y la hiperestimulación de la corteza suprarrenal, suprimiendo la excesiva producción de andrógenos suprarrenales. De esta forma mejoran los efectos nocivos dependientes de andrógenos, se evita la virilización y el acelerado crecimiento y el avance de la maduración ósea, para conseguir un inicio normal de la pubertad. Como el defecto enzimático conlleva alteración en la síntesis de mineralocorticoides se debe añadir un esteroide retenedor de sal para mantener un balance hidroelectrolítico adecuado. El objetivo del tratamiento es suprimir la secreción de andrógenos suprarrenales sin causar efectos secundarios por exceso de dosis. En el recién nacido afectado, es imprescindible la administración precoz de corticoides. En esta fase, se prefiere la hidrocortisona intravenosa en bolo por su actividad gluco y mineralocorticoide³². En el recién nacido, la dosis inicial puede ser de 25-50 mg, con dosis sucesivas de 25-12,5 mg cada 6 h. Esta cantidad se irá disminuyendo según lo permita la situación clínica del paciente. El aporte de mineralocorticoides se inicia cuando existan posibilidades de su absorción por vía oral, ya que en España no existen preparados de uso parenteral¹⁻⁸. La crisis de pérdida salina es una situación grave que entraña riesgo vital para el enfermo si no recibe el tratamiento adecuado en pocas horas. El tratamiento se iniciará en una unidad de cuidados intensivos con las medidas de moni-

torización habituales en un paciente de su gravedad. Se corregirán las alteraciones metabólicas: deshidratación, hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica y tendencia a la hipoglucemia.

Cuando se obtiene una estabilidad clínica y normalidad electrolítica se puede sustituir el tratamiento parenteral por un tratamiento oral de mantenimiento, asociando glucocorticoides y mineralocorticoides (9-alfa-fludrocortisona). Además, se suplementará durante la lactancia con cloruro sódico oral (4-6-mEq/kg/día utilizando ClNa al 10-20%, administrado antes de las tomas). Posteriormente, basta salar los alimentos a gusto del niño³³.

Control del tratamiento

A largo plazo el tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizado tanto para evitar las situaciones de sobretreatmento (síndrome de Cushing iatrogénico) como de infratreatmento que no conseguiría la supresión androgénica suprarrenal deseada (aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea, aparición de signos de virilización). Los parámetros clínicos que se valoran son: la ausencia de síntomas, normalidad de peso, talla, velocidad de crecimiento, maduración ósea y presión arterial. En los parámetros bioquímicos se busca la normalidad hidroelectrolítica y, en pacientes prepuberales, la normalidad de algunos esteroides como la DHEA-S o la androstendiona y el mantenimiento de otros, como la 17-OHP y la T, dentro de unos límites aceptables. Intentar mantener los valores de 17-OHP normales conduce a un sobretreatmento. La ARP puede utilizarse para monitorizar el tratamiento con mineralocorticoides y el reemplazo de sodio. La hipotensión, la ARP elevada y la hiperpotasemia sugieren la necesidad de elevar la dosis terapéutica, y la ARP disminuida indica la necesidad de disminuir mineralocorticoides.

En el tratamiento crónico de estos pacientes se debe tener en cuenta:

1. Equivalencias entre los distintos glucocorticoides: de forma ideal el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides debería mimetizar la secreción normal de cortisol, con ritmo circadiano y variaciones episódicas. En la infancia, el glucocorticoide de elección es la hidrocortisona. Es la hormona más fisiológica y no produce complicaciones en su dosificación correcta, por su potencia, superponible a la del cortisol endógeno, y vida media biológica corta. La dosis diaria de mantenimiento de hidrocortisona oral es de 10-20 mg/m² de superficie corporal repartida en 2 o 3 fracciones. El fraccionamiento del aporte de hidrocortisona oral busca normalizar los niveles de ACTH, imitando la secreción normal de cortisol^{34,35}. En nuestra experiencia la pauta de administración que logra un mejor control de la enfermedad es la que ofrece 2 tercios de la dosis total diaria de hidrocortisona a primera hora de la mañana y 1 tercio por la noche.

2. Producción de glucocorticoides: mediante análisis de deconvolución³⁶ se estima en niños mayores y adultos sanos que la secreción diaria fisiológica de cortisol es de unos $5,7 \pm 1,5$ mg/m²/24 h, menor a los 12 mg/m² que anteriormente se consideraba. Con este método puede haber una ligera infraestimación (10-20%) cuando el cortisol endógeno es tan bajo que no lo detecta el método de laboratorio. Según estos datos la dosis de glucocorticoides necesaria para suprimir la producción suprarrenal en la deficiencia de 21-OH también sería menor. Sin embargo, la secreción normal en el período neonatal no está establecida y la experiencia clínica hace pensar que en este período las necesidades diarias de glucocorticoides para frenar la suprarrenal hiperplásica e hiperactiva son sensiblemente mayores que en otras edades. No hay una única dosis correcta de glucocorticoides, sino que debe ser individualizada. Actualmente, se considera que en el neonato que la dosis fisiológica de secreción de cortisol es de 9 y 6-8 mg/m² en niños y adolescentes, respectivamente.

3. Deficiencia de mineralocorticoides: el mineralocorticoide disponible para su administración oral es la 9-alfa-fludrocortisona, administrada a dosis aproximada de 0,15 (0,1-0,2) mg/día. Es indispensable en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con pérdida salina. El recién nacido presenta una insensibilidad a la acción renal de los mineralocorticoides, por lo que proporcionalmente las dosis de mineralocorticoides en esta edad es mucho mayor que en otras etapas.

4. Adrenarquia: aparece aproximadamente 2 años antes del inicio de la pubertad, de la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. El aumento normal de andrógenos suprarrenales no se asocia con cambios en la secreción de gluco o mineralocorticoides, es independiente de las gonadotropinas y no parece estar bajo control hipofisario. En el control del tratamiento se valoran la 17-OHP, la androstenediona y la testosterona, todos ellos aumentan en los niños normales durante la adrenarquia. Si no se reconoce la adrenarquia fisiológica puede hacer pensar en un mal control del tratamiento y aumentar innecesariamente la dosis de glucocorticoides. La 17-OHP es la menos afectada por la adrenarquia, aunque es la que más variación circadiana presenta.

5. Situaciones de estrés: fisiológicamente, la secreción de cortisol aumenta durante el estrés, como traumas, cirugía o enfermedad grave. Los pacientes con deficiencia de 21-OH no tienen la capacidad para aumentar estas concentraciones, por lo que necesitan cobertura con corticoides a "dosis de estrés". La dosis necesaria es difícil de establecer y generalmente se prefiere sobredosificar porque es una pauta muy segura a corto plazo; sin embargo, a largo plazo la sobredosificación frecuente de corticoides puede retrasar el crecimiento.

En situaciones de estrés medio o enfermedades poco importantes se duplica la dosis de mantenimiento de hidrocortisona durante 3 o 4 días. Si el paciente

presentara vómitos o falta de tolerancia oral se debe administrar hidrocortisona parenteral a dosis 5-10 veces superior a la de mantenimiento. Suelen ser necesarias una o dos dosis separadas 6-8 horas y, una vez recuperada la tolerancia oral, se puede volver a la vía oral. En caso de cirugía o enfermedad grave, se administra 10 veces la dosis de mantenimiento de hidrocortisona durante 24 h, administrada por vía parenteral¹⁻⁸. Las técnicas modernas de anestesia y la fluidoterapia adecuada intraoperatoria disminuye considerablemente el estrés de la cirugía. Estas dosis se deben disminuir lo más rápidamente posible para volver a las de mantenimiento. No se necesita este tratamiento durante afecciones víricas leves ni durante las vacunaciones rutinarias.

La mayoría de los glucocorticoides, sobre todo la hidrocortisona, tienen alguna actividad mineralocorticoide; 20 mg de cortisol por vía intravenosa tienen una acción mineralocorticoide equivalente a 0,1 mg de 9-alfa-fludrocortisona. Por eso, las dosis altas de cortisol o cortisona usadas en las situaciones de estrés conllevan una adecuada sustitución de mineralocorticoides.

Se recomienda al paciente llevar una placa de alerta médica, donde se informe sobre la necesidad de aportar suplementos de corticoides si sufre pérdida de conciencia. Los padres deben estar advertidos de la importancia de estos tratamientos específicos, que pueden evitar un proceso letal.

6. Asociación a pubertad precoz central: en la evolución de algunos pacientes con déficit de 21-OH, tanto varones como mujeres, puede aparecer pubertad precoz verdadera, dependiente de gonadotropinas. En ellos se pueden utilizar análogos inhibidores de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH), que inducen desensibilización hipofisaria. Con ello se inhibe el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la aceleración de la maduración ósea dependiente de esteroides gonadales³⁷⁻⁴⁰.

7. Talla adulta: la mayoría de los pacientes con deficiencia de 21-OH alcanzan una talla adulta inferior a la esperada para su talla familiar, con independencia de la edad al diagnóstico o de la calidad del tratamiento recibido³⁹⁻⁴¹. Todos los centros médicos que estudian este parámetro así lo describen, aunque los mejores controles actuales pueden mejorar estos pronósticos antiguos. En parte, esta disminución de talla puede estar debida a las altas dosis de glucocorticoides administradas. La pérdida de talla ocurre sobre todo en el primer año de vida, cuando por las muchas infecciones intercurrentes es frecuente que se duplique o triplique su tratamiento de base. Al disminuir la dosis de hidrocortisona se obtiene una mejoría de la velocidad de crecimiento.

8. Tratamiento en la edad adulta: al terminar el crecimiento la dosis de hidrocortisona puede sustituirse por prednisona (5-7,5 mg día en 2 dosis) o dexametasona (0,25-0,5 mg en 1 o 2 dosis, mejor en pauta nocturna)^{1-8,42}.

Terapias alternativas

Para mejorar la talla baja adulta se intenta utilizar tratamientos con dosis bajas de cortisol (8 mg/m²/día) y asociar un antiandrógeno bloqueante de los receptores androgénicos como la flutamida (administrada en mujeres con anticonceptivos orales) o un inhibidor de la aromataza que impide la conversión de andrógenos a estrógenos (testolactona) y, si es necesario, hormona de crecimiento humana recombinante^{39,43-47}.

Se han sugerido otras opciones terapéuticas que buscan mejorar el tratamiento sustitutivo para intentar acercarse a la secreción fisiológica de corticoides. Entre ellos están el bloqueo intraadrenal de la producción hormonal, utilizando la asociación ketoconazol y dosis bajas de hidrocortisona y fludrocortisona; las formulaciones de hidrocortisona de liberación retardada que pueden conseguir una supresión adecuada de ACTH; la carbenexolona, que aumenta los valores disponibles de cortisol endógeno, sin efectos secundarios (los pacientes permanecen normotensos, no ganan peso ni presentan signos de intolerancia a la glucosa)⁴⁸, o los antagonistas de la CRH, como la antalarmina, un antagonista del receptor tipo I de la CRH. Muy debatida es la adrenalectomía bilateral⁴⁸: elimina el exceso de producción androgénica suprarrenal y facilita el tratamiento sustitutivo con gluco y mineralocorticoides. Con independencia de los riesgos que este tratamiento conlleva, no resuelve la sustitución apropiada de cortisol, no evita los restos suprarrenales ectópicos e incluso podría aumentarlos por la elevación del ACTH si la sustitución con glucocorticoides es inadecuada. La falta de DHEA puede inducir fatiga y alteraciones de la conducta. Terapia génica, ya ensayada en modelos animales, es una opción futura.

Tratamiento quirúrgico de genitales

La colaboración del cirujano experto es imprescindible en el caso de la niña con genitales externos virilizados. La primera valoración se debe realizar precozmente para diseñar la secuencia de intervenciones. La información a los padres será concisa, delicada y comprensible. En nuestro equipo se realiza siempre la reconstrucción quirúrgica hacia el sexo femenino, y se aconseja educar y tratar a la recién nacida como a una niña normal, evitando mostrar sus genitales a familiares hasta que se realice el tratamiento quirúrgico. La cirugía en las niñas con genitales ambiguos se debe realizar precozmente, hacia los 6 meses de edad y siempre antes del primer año para que la niña pueda establecer un esquema corporal normal. En nuestro centro se emplea la técnica de Peña modificada por Molina y Vázquez⁴⁹, en algunos casos con interposición de una neovagina de sigma. La cirugía de estas niñas requiere un alto grado de experiencia y sólo se debe realizar en centros especializados⁴⁹⁻⁵¹. En el inicio de la pubertad estas pacientes deben revisarse y asegurar que la morfología de sus genitales externos permiten relaciones heterosexuales normales. La pauta

de estrés se utiliza en el tratamiento quirúrgico, evitando problemas graves⁵².

Adaptación psicosocial

Es un problema grave en las niñas afectadas. Es muy importante que todo el personal que trabaje con una paciente con genitales ambiguos (médicos, enfermeras, auxiliares) sea experimentado y sepa dar el apoyo e información necesaria a los padres y familiares directos. Necesitan información clara y adaptada a su nivel cultural para entender que su hija presenta un defecto de desarrollo que podrá ser corregido con la cirugía y el tratamiento médico apropiado. El plan de detección precoz evita la asignación incorrecta de sexo, especialmente grave en las virilizaciones estadio V de Prader, donde el recién nacido se suele haber considerado varón. Se les debe aconsejar no darle nombre hasta establecer un diagnóstico completo y entonces explicar en reunión multidisciplinaria y con criterios similares (endocrinólogo pediátrico, neonatólogo, cirujano pediátrico) que a pesar del aspecto de los genitales externos, es una mujer 46XX y que con corrección quirúrgica y tratamiento médico podrá tener una vida adulta normal. Es controvertida la "masculinización cerebral" de la niñas con deficiencia de 21-OH. Parece existir un déficit de dimorfismo sexual en el desarrollo del cerebro de los mamíferos, mediado en parte por los andrógenos testiculares fetales. No se conoce el grado en que el cerebro humano es sexualmente dimórfico, ni el tiempo ni la concentración necesaria de testosterona. Durante la infancia y adolescencia se deben disminuir al máximo las exploraciones genitales. El excesivo "interés médico" sobre todo en hospitales docentes puede dificultar sus ulteriores relaciones sexuales. Las fotografías se tomarán en los procedimientos quirúrgicos con la paciente anestesiada, con consentimiento informado de la familia. Las niñas con deficiencia de 21-OH pueden tener alteraciones en el rol de género mostrando una mayor agresividad, preferencia por juegos masculinos y deporte al aire libre y poco interés por juegos maternos⁵³. Algunos estudios lo relacionan con las formas clínicas más severas, con mayor alteración en el genotipo y con mayor androgenización prenatal⁵⁴.

Distintos estudios muestran que las mujeres con deficiencia de 21-OH se casan con menos frecuencia, tienen menos hijos y una mayor incidencia de conducta homosexual⁵⁵. Asimismo, estas mujeres tienden a tener una imagen corporal más negativa, por la presencia de talla baja, hirsutismo o escaso desarrollo mamario. Estos síntomas son en gran parte evitables con un diagnóstico y tratamiento temprano y adecuado⁵⁶.

Fertilidad en la mujer

En estudios clásicos, se describe una menor fertilidad en mujeres con déficit de 21-OH. La mayoría de las niñas con déficit de 21-OH tienen una menarquia

normal, las pacientes adultas presentan oligomenorrea y una baja fertilidad en todas las series estudiadas. La serie más importante históricamente es la de Mulaikal⁵⁷. De 89 mujeres, el 50% no eran heteroséxualmente activas, y sólo el 7% de las formas más graves fueron fértiles. Se debe tener en cuenta que las mujeres que en 1987 tenían edad de procrear habían sido diagnosticadas al menos dos décadas antes, con unos métodos diagnósticos y terapéuticos teóricamente inferiores a los actuales. En estudios más recientes, la fertilidad de mujeres con deficiencia de 21-OH ha mejorado notablemente probablemente debido al inicio temprano del tratamiento, a una mejor aceptación y seguimiento de éste y a una mejor cirugía reconstructora⁵⁸⁻⁶¹.

Los factores que pueden contribuir a esta baja fertilidad pueden ser de varios tipos:

– Factores hormonales: control inadecuado del hiperandrogenismo que induce ciclos anovulatorios y en algunos casos la asociación a alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, ovario poliquístico, y excesiva producción ovárica de progesterona, 17-OHP y andrógenos. El aumento continuado de progesterona en fase folicular, ya sea de origen ovárico o suprarrenal, por ser un metabolito previo al bloqueo enzimático, impide una ovulación normal.

– Actividad de renina plasmática (ARP) elevada: la hiperestimulación del sistema renina-angiotensina-alosterona implica también la estimulación de ACTH y de la síntesis de andrógenos suprarrenales. Incluso en pacientes sin síntomas de pérdida salina, se debe analizar la ARP, en adecuadas condiciones de toma de muestra y valoración de la misma (reposo previo, ritmo circadiano) y, si está elevada, aumentar o iniciar el aporte de 9-alfa-fludrocortisona.

– Factores anatómicos: virilización no corregida de los genitales externos, inadecuado introito y otras alteraciones referidas en el tratamiento quirúrgico. La menor actividad sexual puede relacionarse con corrección genital tardía o una defectuosa corrección quirúrgica que produzca dispareunia.

Gestación de la paciente con déficit de 21-OH

Antes de programar la gestación en la mujer afectada de déficit de 21-OH (homocigota para mutaciones del gen *CYP21*) se debe establecer un consejo genético y un plan de tratamiento. En la población general, la incidencia de heterocigotos para mutaciones del gen *CYP21* es de 1:50. Si no se conoce el genotipo del padre, el riesgo de tener un feto afectado de 21-OH es de 1 por 120 nacimientos, y el riesgo de que se trate de un feto femenino afecto es de 1 por 240. Este riesgo se considera similar a la población general, por lo que en el caso de padre con genotipo desconocido o normal, la mujer gestante con deficiencia de 21-OH debe ser tratada con hidrocortisona, prednisona o prednisolona; es decir, con corticoides que se metabolizan en la placenta y evitan la supresión de la supra-

renal de un feto probablemente sano⁵⁸⁻⁶¹. Actualmente, está más indicado programar las gestaciones conociendo si la pareja es portadora (17-OHP basal y tras estímulo con ACTH, genética molecular). Si el padre es un portador heterocigoto para la deficiencia de *CYP21* y la madre homocigota, el riesgo de feto femenino afecto es de 1 en 4, en estos casos se debe realizar las pautas diagnósticas y terapéuticas del tratamiento prenatal del feto con riesgo y administrar dexametasona precozmente a la madre gestante para producir la supresión de la glándula suprarrenal del feto femenino posiblemente afecto⁶². Existen mecanismos placentarios de aromatización de andrógenos que suelen proteger al feto del exceso de andrógenos maternos. Actualmente, realizamos genética molecular en los familiares en primer grado de pacientes con déficit de 21-OH antes de programar fertilidad. En los portadores heterocigotos de formas graves también estudiamos los datos analíticos (17-OHP basal y tras estímulo) y la genética molecular de la pareja, para detección precoz y realización de consejo genético en caso de ser también portador asintomático, con tratamiento prenatal en caso de feto femenino afecto.

Fertilidad en el varón con déficit de 21-OH

Los pacientes varones afectados se consideraba que presentaban una fertilidad normal. Estudios más recientes demuestran disminución de fertilidad en, aproximadamente, el 30% de los pacientes adultos⁶³. La valoración de la fertilidad en varones con déficit de 21-OH se debe considerar parte del seguimiento clínico. La presencia de nódulos testiculares es frecuente, sobre todo en los pacientes con pérdida salina y en los que no tienen un buen cumplimiento del tratamiento⁶⁴. La ecografía testicular es el método más fiable para diagnosticarlos. Rara vez se ha descrito el tumor testicular de restos suprarrenales como el primer síntoma de un paciente afecto sin diagnosticar; en la mayoría de los casos el diagnóstico se conoce antes de que se manifieste el tumor testicular. Sus síntomas clínicos son aumento de volumen testicular, aparición de múltiples nódulos blandos y ausencia de metástasis. Se recomienda la autoexploración testicular y la realización de ecografía testicular periódica en todos los varones con déficit de 21-OH. El tumor suprarrenal testicular destruye progresivamente los túbulos testiculares se produce una destrucción de células de Leydig, bajas concentraciones de testosterona, valores elevados de gonadotropinas e hiperrrespuesta de las mismas en el test de Gn-RH. Los tumores suprarrenales testiculares son generalmente dependientes de ACTH y se desarrollan durante períodos en los que se mantiene una elevación de esta hormona. Cuando se intensifica el tratamiento de la enfermedad los nódulos disminuyen su tamaño. La utilización de dexametasona oral se ha mostrado eficaz en conseguirlo. Los nódulos histológicamente son similares a tumores de células de Leydig, pero nunca contienen cristaloides de Reinke. Se

han descrito casos aislados de restos suprarrenales que no responden a la dexametasona, por lo que la opción terapéutica es el tratamiento quirúrgico. El aumento prolongado de andrógenos suprarrenales puede conducir a una supresión del eje hipotálamo-hipófiso-testicular y producir atrofia testicular. Esta condición es una causa de infertilidad en los pacientes adultos con déficit de 21-OH, aunque más infrecuente que la presencia de restos suprarrenales testiculares. El tratamiento se basa en optimizar el control del tratamiento ajustando la dosis de gluco y mineralocorticoides. La prednisolona puede ser eficaz para frenar la producción de andrógenos suprarrenales en un paciente que ya ha alcanzado su talla adulta y lograr fertilidad⁶⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 2000;106:1511-8.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21:245-91.
- Merke DP, Camacho CA. Novel basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia. *Rev End Metabol Disord*. 2001;2:289-96.
- Rodríguez A, Rodríguez J, Dobón P, Mínguez C, Rodríguez-Arno MD. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de 21-hidroxilasa. *Acta Pediatr Esp*. 2001;59:497-510.
- Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4048-53.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:776-88.
- Merke DP, Bernstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365:2125-36.
- Baumgartne-Parzer SM, Nowotny P, Heinze G, Waldausl W, Vierhapper H. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle european population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:775-8.
- Ezquieta B, Ruano MLF, Dulín E, Arno MDR, Rodríguez A. Estimación de la prevalencia de enfermedades recesivas frecuentes en población española mediante análisis de ADN en muestras del cribado neonatal. *Med Clín (Barc)*. 2005;125:493-5.
- Dulín E, Cortés E, Chamorro F, Eguileor I, Espada M, Pámpols T, et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. *Acta Pediatr Esp*. 2001;59:467-78.
- Prader A. Die Hanfigkeit des kongenita adrenogenitalen syndroms. *Helv Pediatr Acta*. 1958;13:426.
- Premawardhana LDKE, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol*. 1997;46:327-32.
- Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child*. 2002;87:139-44.
- Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin End Metab*. 2005;10:1210-33.
- Oriola J. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. ¿Cuándo es necesario conocer el genotipo? *Endocrinol Nutr*. 2005;52:331-2.
- Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Genet*. 1995;96:198-204.
- Ezquieta B, Cueva E, Oyarzabal M, Oliver A, Varela JM, Jariego C. Gene conversion (655G splicing mutation) and the founder effect (GLN318Stop) contribute to the most frequent severe point mutations in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in the Spanish population. *Clin Genet*. 2002;62:181-8.
- Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernández J, Jariego C. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in children: Association of adrenocorticotrophic hormone-stimulated 17-hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. *Acta Paediatr*. 2002;91:892-8.
- Ezquieta B, Cueva E, Varela J. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Esp*. 2001;59:479-96.
- Dolzan V, Solyom J, Fekete G, Kovacs J, Rakosnikova V, Votava F, et al. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype association in a Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:99-106.
- Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinis C, Lorat-Jacob S, Nihoul-Fékété C, et al. Follow-up of 68 Children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2624-33.
- Charmandari E, Eisenhofer G, Mehlinger SL, Wesley CR, Keil M, Chrousos GP, et al. Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3031-3.
- Natowicz M. Newborn screening. Setting evidence-based policy for protection. *N Engl J Med*. 2005;353:867-70.
- Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics*. 2001;108:68-76.
- Van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, Vaharale MVB, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff levels of 17- α -hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3904-7.
- David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr*. 1984;105:799-803.
- Chrousos GP, Evans MI, Loriaux DI, McCluskey J, Feetcher JC, Schulman JD. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia: attempted prevention of abnormal external genital masculinization by pharmacologic suppression of the adrenal gland in utero. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;458:156-64.
- New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall J, Calera MS, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Endocrinol Metab*. 2001;86:5651-7.
- Rodríguez A, Ezquieta B, Varela JM, Moreno M, Dulín E, Rodríguez-Arno MD. Diagnóstico genético molecular y tratamiento prenatal de la hiperplasia adrenal congénita por déficit de la 21-hidroxilasa. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:669-72.
- Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Roseburg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1950;87:249.
- Barter FC, Albright F, Forbes AP, Leaf A, Dempsey E, Carroll E. The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia: An attempt to explain and correct its disordered hormone pattern. *J Clin Invest*. 1951;30:237.
- Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital

- adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol.* 2001;169:65-70.
33. Kochli A, Rakover T, Leshem M. Increased salt appetite in patients with congenital adrenal hyperplasia 21-OHD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:1673-81.
 34. Charmandari E, Pincus SM, Matthews DR, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Oral hydrocortisone administration in children with classic 21-hydroxylase deficiency leads to more synchronous joint GH and cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2238-44.
 35. Kovacs J, Votava F, Heinze G, Solyom J, Lebl J, Zuzana P, et al. Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle european countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;86:2958-64.
 36. Kerrigan RT, Veldhuis JD, Leyo SA. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1505-10.
 37. Charmandari E, Brook CG, Hindmarsh PC. Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? *Arch Dis Child.* 2002;86:266-9.
 38. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:857-61.
 39. 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;86:1511-5.
 40. Lin-su K, Vogiatzi M, Marshall I, Harbison M, Macapagal MC, Betensky B, et al. Treatment with growth hormone and LHRH analogue improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3318-25.
 41. Swartz RP. Back to basics: Early diagnosis and compliance improve final height outcome in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatrics.* 2001;138, 1:3-5.
 42. Christiansen P, Molgaard C, Muller J. Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res.* 2004;61:133-6.
 43. Laue L, Merke DP, Jones JV. A preliminary study of flutamida, testolactona and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3535-9.
 44. Merke DP, Keil MF, Jones JV. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone doses maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgens levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1114-8.
 45. Merke DP, Cutler GB. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2001;30:121-35.
 46. Charmandari E, Calis KA, Keil MF, Mohassel MR, Remaley A, Merke DP. Flutamide decreases cortisol clearance in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3197-200.
 47. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Crousos GP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med.* 2002;136:320-34.
 48. Gmyrek GA, New MI, Sosa RE, Poppas PP. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 2002;109:1-4.
 49. Molina E, Vázquez J. Genitales ambiguos. Tratamiento quirúrgico. *Acta Pediatr Esp.* 2001;59:511-5.
 50. Woelfle J, Hoepffner W, Sippell WG, Brämswig JH, Heide mann P, Deib D, et al. Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia: clinical course, medical management and disease-related complications. *Clin Endocrinol.* 2002;56:231-238.
 51. Freitas LG, Carnevale J, Melo CER, Laks M, Silva C. A posterior-based omega-shaped flap vaginoplasty in girls with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *BJUI.* 2003;91:263-7.
 52. Ruppen W, Hagenbuch N, Jöhr M, Christen P. Cardiac arrest in an infant with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Anesthesiol Scand.* 2003;47:104-5.
 53. Nordenström A, Servin A, Bohlin G. Sex-typed toy play behaviour correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5119-24.
 54. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects of gender identity of prenatal androgens and genital appearance: Evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1102-6.
 55. Hall CM, Jones JA, Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Coleman M, Foster P, et al. Behavioral and physical masculinization are related to genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:419-24.
 56. Morgan JF, Murphy H, Lacey JH, Conway G. Long term psychological outcome for women with congenital adrenal hyperplasia: cross sectional survey. *BMJ.* 2005;330:340-1.
 57. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med.* 1987;316:1778-182.
 58. Jääskeläinen J, Hipperläinen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:687-92.
 59. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, et al. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:930-6.
 60. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2001;30:207-29.
 61. Krone N, Wachtert I, Stefanidou M, Rosher A, Peter H. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol.* 2001;55:523-9.
 62. Coleman MA, Honour JW. Reduced maternal dexamethasone dosage for the prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *BJOG.* 2004;11:176-8.
 63. Cabrera M, Vogiatzi MGG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3070-8.
 64. Stikkelbroek NMML, Otten BJ, Pasic A, 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.
 65. Titinen A, Välimäki M. Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: Successful outcome with glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 2442-5.