

CURSO “ON LINE” DE CRIBADO NEONATAL

1ª edición



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA
Y PATOLOGÍA MOLECULAR**

MODULO III

TEMA 9: Hiperplasia Suparrenal Congénita

Yolanda González Irazabal
Sección de Metabolopatías.
Servicio Bioquímica Clínica.
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel La Católica, nº 1 - 3
50009 Zaragoza
e-mail: ygonzaliz@salud.aragon.es

1. INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) es el conjunto de alteraciones que afectan a la esteroidogénesis suprarrenal, proceso que involucra la participación de una serie de enzimas que, actuando de forma secuencial y coordinada, producen la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales a partir del colesterol.

Aquellos pacientes afectados por HSC sufren una ausencia o disminución de la capacidad catalítica de cualquiera de esas enzimas. Este defecto enzimático conlleva un déficit de la síntesis de cortisol con la resultante suspensión del retrocontrol negativo ejercido por éste sobre la secreción de ACTH, hormona producida en la hipófisis que estimula las glándulas suprarrenales. Se produce así una hipersecreción de ACTH, causa directa de la hipertrofia de las glándulas suprarrenales y paralelamente activa el resto de enzimas funcionantes de la esteroidogénesis, estimulando la síntesis de otros esteroides anteriores al bloqueo enzimático, que darán lugar a diversas manifestaciones clínicas.

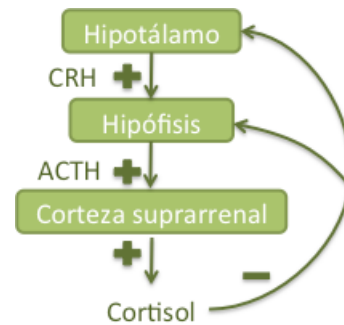


Imagen 1: Eje que regula la síntesis de cortisol

Dependiendo del punto donde se produzca el bloqueo enzimático y de la magnitud de éste, así serán las consecuencias clínicas que sufran los sujetos afectados. Cuando la falta enzimática es grave y se produce en las etapas iniciales de la esteroidogénesis puede que no se produzca ningún esteroide siendo el defecto incompatible con la vida. En otro extremo tenemos los casos en los que el defecto se produce al final de la ruta y es leve con lo que puede pasar inadvertido.

Las enzimas cuyo defecto implican una HSC por orden de frecuencia son:

- 21-hidroxilasa (21-OH): encargada de la conversión de progesterona en desoxicorticosterona y de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol
- 11β-hidroxilasa (11β-OH): necesaria para la conversión de desoxicorticosterona en corticosterona y de 11-desoxicortisol en cortisol
- 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ5-Δ4 isomerasa (3βHD): enzima necesaria para la transformación de los Δ5-3β-hidroxiesteroides en Δ4-3β-cetoesteroides
- 17α-hidroxilasa (17α-OH): para la conversión de los 17-desoxiesteroides en 17-hidroxiesteroides
- steroidogenic acute regulatory protein (StAR): proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona.

El déficit de la síntesis de cortisol y la insuficiencia suprarrenal, pueden ir acompañadas, dependiendo de la enzima afectada, de hipo o hiperfunción de andrógenos y/o mineralocorticoides. Así, la HSC presenta como principales manifestaciones clínicas: el síndrome de pérdida salina, de especial importancia en el período neonatal, la ambigüedad genital (tanto pseudohermafroditismo masculino (PHM) como femenino (PHF)), el hiperandrogenismo postnatal y la hipertensión arterial.

Tipo HSC	Déficit 21-OH	Déficit 11-β-OH	Déficit 17-α-OH	Déficit 3β-HSC	Hiperplasia lipoidea
Enzima	P450c21	P 450c11	P450c17	3βHSD	StAR
Gen	CYP21	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	STAR

Localización	6p21.3	8q24.3	10q24.3	1p13.1	1p11.2
Genitales ambiguos	Virilización (F)	Virilización (F)	Feminización (M) No pubertad (F)	Feminización (M) Débil masculinización (F)	Feminización (M) No pubertad (F)
Incidencia	1:10000 1:15000	1:100000	Muy rara	Muy rara	Muy rara
Glucocorticoides	↓	↓	↑	↓	↓
Mineralocorticoides	↓	↑	↑	↓	↓
Andrógenos	↑	↑	↓	↓	↓
Sodio	↓	↑	↑	↓	↓
Potasio	↑	↓	↓	↑	↑
Pérdida salina	+/-	-	-	+/-	+
Hipertensión	-	+	+	-	-
Metabolitos elevados	17-OHP Androstendiona	11-desoxicortisol DOC	Corticosterona DOC	17-OHpregnenolona DHEA	

Tabla 1: Características generales y manifestaciones clínicas de los distintos tipos de HSC

El déficit de 21-OH es la forma más frecuente de HSC y supone el 90-95% de los casos; por ello, a menudo se le considera sinónimo de HSC. Otra característica importante que obliga a un estudio más detallado de esta forma, es el hecho de que el cribado neonatal de HSC se limita al estudio del déficit de 21-OH.

2. DÉFICIT 21-HIDROXILASA

2.1. Fisiopatología

La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas, por lo que es necesaria una clasificación, se divide en dos categorías:

- **Clásicas**, donde las manifestaciones de la enfermedad se inician ya en el útero y representan las formas más severas.
- **No clásicas**, donde las manifestaciones se inician en la edad postnatal.

A su vez, dentro de las formas *clásicas* se distinguen:

- La forma con **pérdida salina**, que supone la forma más severa y en la que el defecto enzimático afecta también a la síntesis de aldosterona, presentando síntomas de insuficiencia mineralocorticoidea severa, y
- La forma **virilizante simple**, que sería un grado menos severo que la anterior pero igualmente con manifestaciones clínicas que se inician ya en la época fetal.

Las formas *no clásicas* representan las formas moderadas de la enfermedad, que a su vez pueden diferenciarse en:

- **Sintomáticas**
- **Críticas**, donde los pacientes no presentan síntomas clínicos.

Las formas clínicas se correlacionan con el grado de actividad enzimática; así en las formas *clásicas con pérdida salina* hay una ausencia de actividad 21-OH, en las formas *clásicas virilizantes simples* hay un 1-2% de actividad y en las formas *no clásicas* la actividad es variable, superior al 2% y en ocasiones hasta el 50%.

2.1.1. Alteración metabólica

La enzima con actividad 21-OH, cataliza la tercera etapa de la biosíntesis del cortisol y de la aldosterona. A raíz de este bloqueo, las glándulas suprarrenales producen

cantidades elevadas de moléculas esteroideas que no requieren la 21-hidroxiación para su síntesis: 17-hidroxipregnenolona y 17-OHP. Una vez sintetizados, estos precursores son posteriormente metabolizados por las enzimas activas hacia andrógenos como androstendiona, testosterona y dihidrotestosterona y en menor grado hacia estrógenos como estrona y estradiol, afectando también a la vía de esteroides sexuales.

2.1.2. Esquema de la ruta metabólica implicada

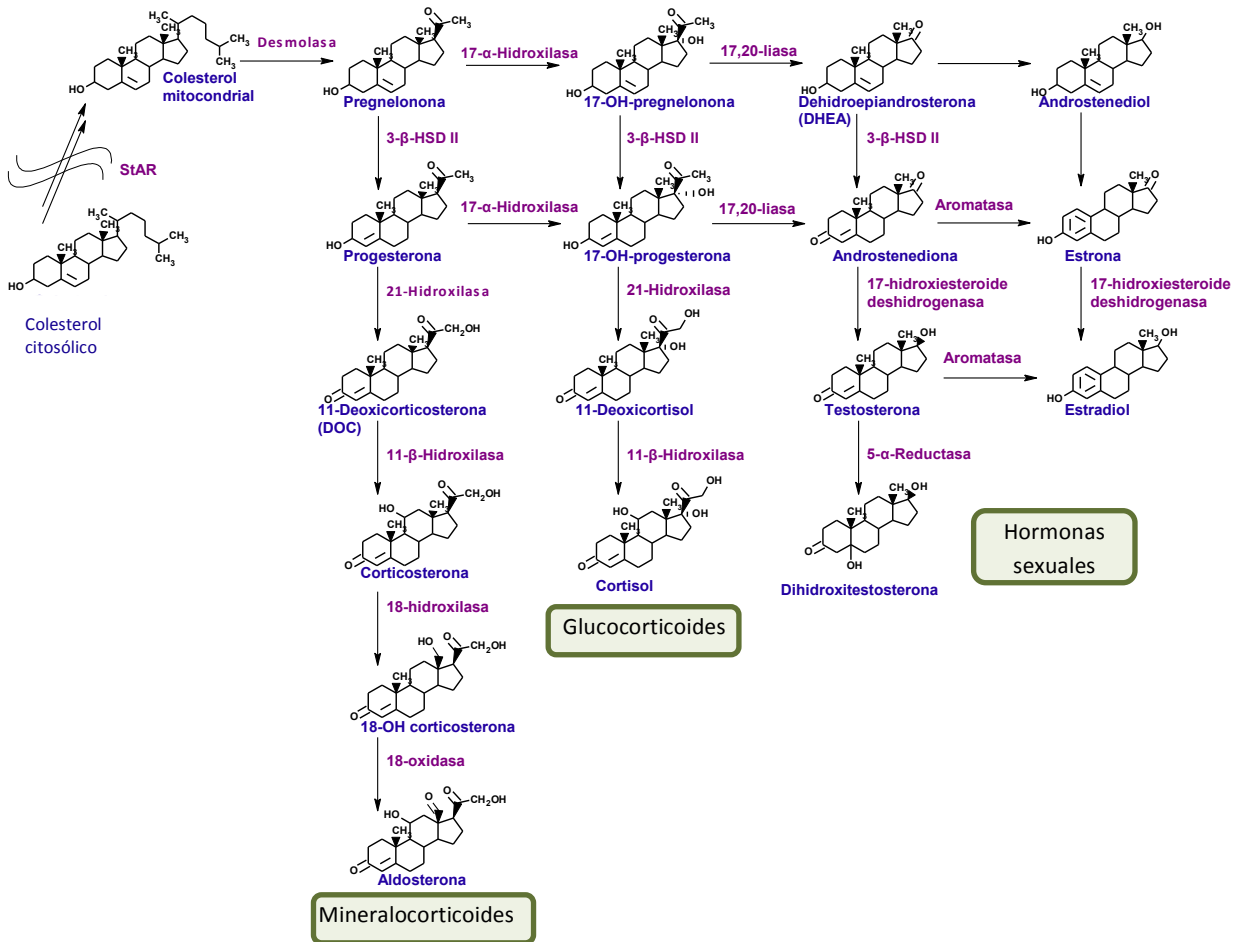


Imagen 2: Esteroidogénesis suprarrenal

2.1.3. Patrón de herencia

Todas las formas de HSC tienen un patrón de herencia autosómica recesiva.

2.2. Clínica

El déficit de 21-OH presenta tres características clínicas fundamentales: pérdida salina, hiperandrogenismo y genitales ambiguos.

	Clásica				No clásica	
	Pérdida salina		Virilizante simple		♂	♀
	♂	♀	♂	♀		
Edad de diagnóstico	RN-6meses	RN-1mes	2-4 años	RN-2 años	Infancia-adulto	
Genitales	Normal	Ambiguos	Normal	Ambiguos	Normal	
Aldosterona	↓		Normal		Normal	
Renina	↑		Posiblemente ↑		Normal	
Cortisol	↓		↓		Normal	

17-OHP	>600 nmol/L	300-600 nmol/L	45-300 nmol/L (estimulación con ACTH)
Testosterona	↑ sólo en prepubertad ↑	↑ sólo en prepubertad ↑	↑ variable en prepubertad ↑ variable
Tratamiento	Glucocorticoides Mineralocorticoides (Na)	Glucocorticoides (Mineralocorticoides)	Glucocorticoides (si es sintomático)
Incidencia	1/20 000	1/60 000	1/1 000
% Actividad enzimática	0	1	20-50

Tabla 2: Características de las diferentes formas de HSC

2.2.1. Pérdida salina

La pérdida salina se debe al déficit de aldosterona y se manifiesta generalmente a partir de la primera semana de vida. Al déficit de aldosterona se une la acción antimineralocorticoide de los elevados niveles de progesterona y 17-OHP sobre el riñón del recién nacido que, ya de por sí, tiene limitada la capacidad de reabsorción de sodio. En el intento de estimular la síntesis de aldosterona aumentan los niveles de renina y angiotensina. Esto provoca un shock hipovolémico con la consecuente aparición de hipotensión. Esto sólo ocurre en la forma clásica de pérdida salina.

En la forma virilizante simple, el bloqueo enzimático es menos severo y el aumento de la renina y de la aldosterona consiguen compensar la acción de la progesterona y de la 17-OHP, manteniéndose el balance hidroelectrolítico. No habrá pérdida salina en condiciones basales pero puede aparecer, al menos con signos bioquímicos, en situaciones de estrés o de aporte insuficiente de sal, ya que siempre van a presentar niveles elevados de renina. Se consigue una síntesis suficiente de aldosterona simplemente con el 1% de la actividad de la enzima.

En las formas no clásicas no existe pérdida salina.

2.2.2. Hiperandrogenismo postnatal

El hiperandrogenismo consiste en la existencia de niveles aumentados de andrógenos, especialmente testosterona libre.

En las formas clásicas este hiperandrogenismo puede presentar virilización que tiene lugar ya intraútero y se manifiesta como una ambigüedad genital (PHF) en las niñas, sin afectar a los varones. Otro efecto de la exposición prenatal al exceso de andrógenos es el hallazgo, tanto en varones como en mujeres, de una mayor longitud al nacimiento.

Si el hiperandrogenismo no se trata bien se manifestará en la infancia tanto en niños como en niñas, con una pseudopubertad precoz, progresión de los caracteres sexuales secundarios como vello púbico o acné, aceleración del crecimiento y avance exagerado de la edad ósea provocando un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento, resultando en una talla final inferior a la esperada. También se observará testículos prepuberales en varones y en las niñas hipertrofia de clítoris. Este mal control de la enfermedad en los varones se puede asociar con testículos pequeños, infertilidad y oligospermia; esto se debe a que el exceso de andrógenos acumulados son aromatizados periféricamente a estrógenos, que frenan las gonadotropinas hipofisarias y por tanto el crecimiento y función testicular.

En las formas no clásicas el hipernadrogenismo puede manifestarse en la infancia como una pseudopubertad precoz o como una pubarquia prematura. Si son formas más leves los varones suelen ser asintomáticos y se diagnostican en el curso de estudios familiares, aunque en ocasiones pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad. En mujeres puede debutar con las siguientes manifestaciones: acné, seborrea, hipertrofia de clítoris, alteraciones menstruales, calvicie con patrón masculino, ovario poliquístico, hirsutismo o esterilidad.

2.2.3. Genitales ambiguos

Como se ha indicado antes, el hiperandrogenismo puede producir una virilización prenatal. El exceso de secreción suprarrenal de andrógenos no afecta a la diferenciación de los genitales externos en el varón, pero si se produce virilización de los genitales externos en las niñas. En las mujeres afectas, cuando la suprarrenal fetal comienza a producir andrógenos en cantidades elevadas, el seno urogenital se encuentra en proceso de septación y los niveles de andrógenos pueden impedir la formación de vagina y uretra como estructuras separadas e independientes. Posteriormente, los andrógenos actuarán sobre sus receptores induciendo la aparición de hipertrofia del clítoris, fusión de los labios y migración restral del orificio uretral/vaginal. De esta manera, se produce una progresiva y variable virilización de los genitales externos que lleva a la aparición de unos genitales ambiguos. El grado máximo dará un fenotipo masculino con hipertrofia peniforme del clítoris, hipospadias perineal y labios mayores escrotalizados con ausencia de testes. Las niñas fuertemente virilizadas por el déficit clásico de 21-OH son erróneamente identificadas como varones con criptorquidia, lo que puede motivar importantes trastornos para la paciente.

2.3. Diagnóstico

El déficit de 21-OH es una enfermedad incluida en muchos programas de cribado neonatal. La HSC es una enfermedad que puede ser cribada en el neonato ya que presenta una incidencia importante (1:15000) y potencialmente de evolución fatal y se puede diagnosticar mediante una determinación sencilla. Este rápido diagnóstico es muy importante para evitar la muerte en crisis adrenales o para hacer una correcta asignación de sexo en neonatos hembra virilizados. Así se puede instaurar precozmente una terapia hormonal de sustitución, altamente eficaz que permite una reducción de la mortalidad y la morbilidad.

El cribado neonatal para HSC va dirigido a la detección de las formas clásicas del déficit de 21-OH, aunque secundariamente puede detectar formas no clásicas y defectos de 3 β -HSD al producirse también aumento en los niveles de 17-OHP.

El cribado para la deficiencia en 21-OH se realiza mediante la medida de los niveles de 17-OHP en sangre total del neonato, obtenida por punción del talón y recogida sobre papel de filtro. La cuantificación de este analito se realiza a través de un enzimoimmunoensayo.

Es un ensayo en fase sólida, fluoroinmunométrico de tiempo resuelto, basado en la reacción de competencia entre la 17-OHP marcada con Europio y la 17-OHP de la muestra por un número limitado de sitios de unión en anticuerpos policlonales específicos de la 17-OHP. Un segundo anticuerpo, dirigido contra los anticuerpos específicos de 17-OHP, recubre la fase sólida de los pocillos. Así se logra la eliminación de los antígenos no ligados mediante un lavado.

La solución intensificadora disocia los iones Europio del antígeno marcado generando quelatos altamente fluorescentes. A continuación, se mide la fluorescencia en cada pocillo. La fluorescencia producida en cada muestra es inversamente proporcional a la concentración en la muestra de 17-OHP.

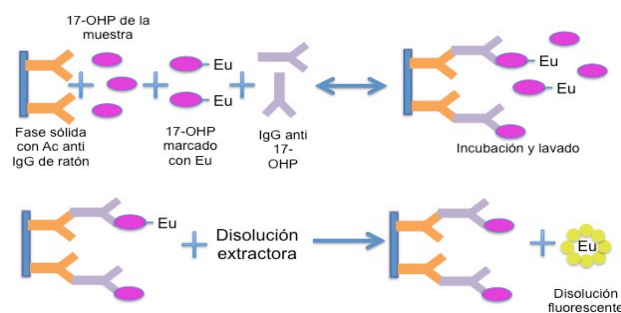


Imagen 3: Reacción del enzimoimmunoensayo

Este inmunoensayo produce reacciones cruzadas con otros componentes de las muestras, esto unido al hecho de que existe un elevado número de falsos positivos sobre todo en recién nacidos prematuros, ha hecho que su introducción en los programas de cribado neonatal sea escasa.

El estudio diagnóstico definitivo de las diferentes formas de HSC incluye un perfil hormonal de los esteroides suprarrenales y el estudio genético molecular.

2.3.1. Diagnóstico hormonal

En el déficit clásico de 21-OH, la 17-OHP basal es diagnóstica habitualmente. En las formas clásicas se encuentra generalmente una 17-OHP por encima de 150 nmol/L a las 48 horas de vida, aunque en realidad se alcanzan valores bastante superiores. Los recién nacidos con estrés o los prematuros pueden tener valores elevados de 17-OHP, además está normalmente elevada al nacimiento disminuyendo rápidamente tras el segundo día de vida, por lo tanto la interpretación debe tener en cuenta la edad gestacional y/o peso y edad del niño en el momento de la extracción. La ACTH, androstendiona y testosterona también están elevadas.

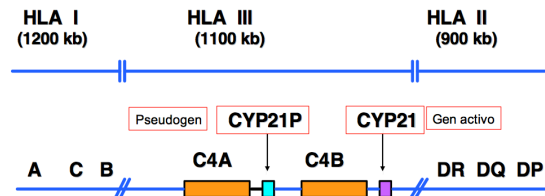
En las formas con pérdida de sal, la renina plasmática está elevada. La aldosterona es variable, ya que puede estar disminuida o elevada, pero sólo tiene valor al relacionarla con el grado de aumento de la actividad renina plasmática. La relación aldosterona/renina estará siempre descendida por la gran elevación de la renina.

En las formas no clásicas el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable. Los niveles basales de 17-OHP pueden no diferir de los valores

normales, pero suelen estar elevados durante el pico diurno de producción de cortisol, por lo que los valores de la primera hora de la mañana suelen ser los más informativos. El diagnóstico de estas formas no clásicas se realiza mediante test de estimulación con ACTH. Se considera una respuesta diagnóstica cuando los niveles de 17OHP están por encima de 35 nmol/L a los 60 minutos tras la administración de 0.25mg de ACTH.

2.3.2. Diagnóstico genético-molecular

El gen responsable de la enfermedad se denomina CYP21B y se encuentra, junto a su pseudogén CYP21A, ligado a los genes del complemento C4A y C4B, dentro de la región



III del complejo HLA en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). **Imagen 4: Gen CYP21**

La gran mayoría de las mutaciones que causan deficiencia de la enzima 21-OH descritas hasta el momento, son el resultado de dos tipos de mecanismos:

- recombinación asimétrica entre los genes CYP21B y CYP21A en la meiosis, debido a la gran homología entre fragmentos, que explica el apareamiento incorrecto que tiene lugar entre ellos originando duplicaciones, grandes conversiones génicas y deleciones del gen CYP21B y pseudogen CYP21A; y por otro lado
- microconversiones génicas que introducen en el gen CYP21B mutaciones puntuales, por transferencia de las mutaciones del pseudogen CYP21A, que convierten al gen CYP21B en no funcional.

Antes de poder realizar el análisis directo del gen CYP21, la observación de que el gen de la 21-OH segrega junto con los determinantes antigénicos del complejo HLA sugirió el estudio de haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad para el diagnóstico genético. Existe una asociación estadística entre ciertos haplotipos HLA y el déficit en 21-OH.

También se utilizó la técnica de Southern para deleciones y grandes conversiones del gen 21-OH. El polimorfismo que el gen y el pseudogen presentan para determinados enzimas de restricción permite conocer la presencia de estas mutaciones al analizar los fragmentos obtenidos tras la digestión de estas enzimas.

Actualmente es posible el análisis directo del gen para poder detectar incluso mutaciones puntuales. El estudio de estas mutaciones se hace en fragmentos amplificados por PCR del gen funcional, excluyendo la amplificación del pseudogen ya que en esta zona aparecerán mutaciones que no tienen implicación en la funcionalidad de 21-OH.

El análisis directo del gen implicado en la enfermedad permite un diagnóstico más preciso, una mejor caracterización de los enfermos y un enfoque más objetivo del tratamiento.

Las deleciones y grandes conversiones se encuentran frecuentemente en los pacientes con formas clásicas con pérdida salina, pero también en las virilizantes simples.

Esta relación genotipo-fenotipo es válida si los pacientes son homocigotos para dichas mutaciones. Para los pacientes dobles heterocigotos al estar ante una herencia autosómica recesiva, la mutación menos severa es la que determina el fenotipo.

2.3.3. Diagnóstico prenatal

El déficit de 21-OH se puede diagnosticar prenatalmente mediante la determinación de los niveles de 17-OHP en el líquido amniótico, así como mediante el tiraje HLA y el estudio genético molecular del ADN obtenido de las vellosidades coriales o de amnióticos cultivados.

2.4. Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad va dirigido a contrarrestar la deficiencia de cortisol y el incremento en la secreción de ACTH, que estimula la producción de andrógenos suprarrenales motivando la sintomatología clínica. Si el defecto enzimático implica también a la vía de síntesis de mineralocorticoides, se debe añadir un esteroide retenedor de sal para alcanzar un equilibrio electrolítico. Otra parte importante es el tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos, y un soporte psicológico adecuado a estos pacientes.

2.4.1. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides

La terapia con glucocorticoides es la base del tratamiento en la HSC ya que así se suprime el exceso de secreción de CRH y ACTH y reduce el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal.

Dentro de la forma clásica, en los niños, la terapia de elección es la hidrocortisona. La hidrocortisona es el tratamiento que menos complicaciones produce por tener una potencia similar a la del cortisol endógeno y por su corta vida biológica, minimizando así efectos adversos. Los neonatos con HSC son tratados habitualmente con dosis superiores de hidrocortisona, estas dosis supra fisiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal.

Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona o dexametasona. Son análogos de la hidrocortisona pero más potentes y de una acción más duradera, por lo que necesitan un ajuste más cuidadoso para evitar la hiperdosificación. Los pacientes deben ser rigurosamente controlados en busca de signos de cushing iatrogénico, como ganancia excesiva de peso, hipertensión y osteopenia, entre otros.

En los pacientes con HSC no clásica está indicado iniciar tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis que en las formas clásica, cuando aparezcan los signos de exceso de andrógenos, como pubarquia precoz y aceleración de la edad ósea, por el riesgo de una talla final baja. Otras indicaciones frecuentes de tratamiento son hirsutismo, oligomenorrea y acné en mujeres jóvenes.

2.4.2. Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9- α -fluorhidrocortisona (9 α -F), se requieren suplementos de cloruro sódico durante el primer año de vida ya que el mineralocorticoide sólo es útil si el riñón recibe suficiente sodio.

Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad adecuada de aldosterona, para evitar la crisis de pérdida salina necesitan tratamiento con 9 α -F ya que presentan cifras elevadas de renina próximas a las de la pérdida salina, así al añadir un mineralocorticoide se optimiza el tratamiento y se requerirá una dosis menor de glucocorticoides.

2.4.3. Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos

Ante un recién nacido con ambigüedad sexual, la asignación de sexo recomendada es la del sexo genético/gonadal, por la posibilidad de mantener la función reproductora. Esto es especialmente importante en las mujeres ya que tienen unos genitales internos normales y potencialmente pueden tener hijos.

La corrección quirúrgica de los genitales se realiza antes de los dos años de edad. Pasados los dos primeros años de vida cualquier cambio de sexo puede crear graves problemas psico-sexuales en el paciente y también trastornos en su familia.

2.4.4. Crisis de pérdida salina

Las crisis de pérdida salina se suelen presentar entre la primera y cuarta semana de vida con deshidratación, hiponatremia, hipercalcemia, hiperreninemia, acidosis, hipoglucemia y colapso hipovolémico. También la pueden presentar pacientes ya diagnosticados ante situaciones de estrés o infecciones. Se trata de una situación muy grave que puede tener consecuencias fatales si no se instaura un tratamiento adecuado de forma inmediata. Los niveles de aldosterona están disminuidos, por debajo de lo normal para la edad, y son bajos en relación a la elevación existente de renina. La hipoglucemia junto con la hiponatremia severa puede afectar al desarrollo neurológico del paciente.

El tratamiento farmacológico de urgencia busca:

- Expandir el volumen extracelular: rehidratación con suero fisiológico isotónico en las dos primeras horas
- Reponer el sodio perdido con suero glucosalino en función del nivel de sodio en plasma.
- Corregir la hipoglucemia: si fuera preciso con perfusión de glucosa.
- Tratamiento con glucocorticoides
- Tratamiento con mineralocorticoides
- Si existe acidosis metabólica: se podrá usar en las primeras horas perfusión en forma de bicarbonato.

2.4.5. Situaciones de estrés

Los pacientes con HSC clásica no pueden afrontar una respuesta suficiente de cortisol al estrés y requieren dosis superiores en situaciones de enfermedades febriles y de cirugía mayor. Dicho suplemento debería aproximarse a la secreción endógena adrenal de cortisol que se produce en los pacientes críticamente enfermos.

2.4.6. Tratamiento prenatal

En las gestaciones con riesgo de tener un hijo afecto de HSC virilizante se ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante.

Aproximadamente, el 70% de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o mínimamente virilizados. Sin embargo, se han descrito fallos en los resultados del tratamiento en pacientes afectados que han precisado reconstrucción quirúrgica y que han sido atribuidos a un inicio tardío, a interrupción del tratamiento en mitad de la gestación, a incumplimiento terapéutico o a dosis subóptimas. En algunos casos, se ha observado que es más fácil conseguir una frenación postnatal adecuada de los andrógenos suprarrenales si las pacientes han recibido tratamiento prenatal.

2.5. Consejo genético

El consejo genético debe realizarse en toda familia con un niño afecto de HSC. Este consejo genético deberá aportar a los padres toda la información disponible sobre la enfermedad, su evolución, su transmisión y las posibilidades de diagnóstico y tratamiento prenatal.

Si la pareja ha tenido un hijo con forma clásica de la enfermedad, y se han detectado las mutaciones en los progenitores, existe riesgo de tener otro hijo afecto, por lo tanto se recomendará la realización de un diagnóstico prenatal ante un nuevo embarazo.

Si uno de los progenitores padece la enfermedad, se realizará estudio genético a ambos progenitores. Si uno de los padres presenta la forma clásica o una mutación grave en uno de los cromosomas se ha de analizar si su cónyuge es heterocigoto, si es así, se recomendará un diagnóstico prenatal. Si las mutaciones del cónyuge afecto son leves, o si el otro miembro es homocigoto sano no es necesario un diagnóstico prenatal.

3. CASO PRÁCTICO

Se realiza cribado neonatal para HSC debida a déficit de 21-OH a un niño varón de 4460 g y 40 semanas de gestación que nace en parto por cesárea. El resultado de 17-OHP en la prueba de cribado neonatal es de 370 nmol/L, siendo el punto de corte para su edad gestacional de 15 nmol/L. En la exploración física se detectan genitales normales, hiperpigmentados, bien hidratado, el resto de la exploración es normal.

El estudio hormonal en suero es el siguiente:

17-OHP suero: 94,39 ng/mL

Cortisol: 9,30 µg/dL
Aldosterona: 280,0 pg/mL
ACTH: 980 pg/mL
Renina: 13,93 ng/mL/hr
Testosterona: 8,02 ng/mL
Androstendiona: 38,67 ng/mL

El estudio genético confirma Hiperplasia Suprarrenal Congénita debido a déficit de 21-OH. Se inicia tratamiento con hidrocortisona.

A los 3 años la madre tiene otro embarazo, tras el estudio genético de los padres y prenatal se diagnostica al feto de HSC debido a déficit de 21-OH y cariotipo 46, XX. Se somete a la madre a tratamiento con dexametasona y al nacimiento el resultado de 17-OHP resulta normal: 7,1 nmol/L, en la exploración física se determinan genitales externos femeninos, labios mayores de aspecto escrotal, clítoris introito vaginal pequeño con fusión posterior de labios menores, resto de exploración normal.

El estudio hormonal presenta:
17-OHP suero: 4,65 ng/mL
Cortisol: 3,70 µg/dL
Aldosterona: 58pg/mL
ACTH: 33,4 pg/mL
Renina: 6,59 ng/mL/hr
Testosterona: 0,41 ng/mL
Androstenediona: 2,21 ng/mL

Gasometría normal y estudio de iones en suero y orina normales.

Se instaura tratamiento con hidrocortisona

4. BIBLIOGRAFIA

Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A, Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 1203-19.

Barra CB, Silva IN, Pezzuti IL, Januário JN. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Rev Assoc Med Bras. 2012 Jul-Aug;58(4):459-64.

Cheng TQ, Speiser PW. Treatment outcomes in congenital adrenal hyperplasia. Adv Pediatr. 2012;59(1):269-81.

Falhammar H, Thorén M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. Endocrine. 2012 Jun;41(3):355-73.

Wedell A. Congenital adrenal hyperplasia. Clin Biochem. 2011 May;44(7):505-6.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4133-60.

Soriano Guillén L, Velázquez De Cuellar Paracchi M, Ezquieta B. Usefulness of molecular analysis in the differential diagnosis of congenital 21-hydroxylase deficiency detected in neonatal screening. *Med Clin (Barc)*. 2011 Mar 19;136(7):313-4.

Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev*. 2009 Jul;30(7):e49-57.

Huynh T, McGown I, Cowley D, Nyunt O, Leong GM, Harris M, Cotterill AM. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Biochem Rev*. 2009 May;30(2):75-86.

Speiser PW. Prenatal and neonatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:90-2.

Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 Dec;8(4):349-63.

White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000 Jun;21(3):245-91. Review. Erratum in: *Endocr Rev* 2000 Oct;21(5):550.