

## **Déficit de 21-hidroxilasa: aspectos actuales**

### **Deficiency of 21-hydroxylase: current aspects**

**Deysi Licourt Otero <sup>1</sup>, Martha María Pérez Martín <sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Instructora. Especialista de 1er Grado en Genética Clínica. Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

<sup>2</sup> Instructora. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Policlínico Docente "Turcios Lima". Pinar del Río.

---

#### **RESUMEN**

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 virilidad y ambigüedad de los genitales externos de las niñas afectadas. En más del 70% de los casos se asocia con 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 tratamiento. 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). Revisamos las directrices futuras para el estudio y el tratamiento de esta enfermedad, incluyendo diversos tratamientos como la hormona de crecimiento, los antagonistas de las gonadotropinas y otros. El diagnóstico y tratamiento prenatales del feto femenino afectado son posibles, y los resultados son alentadores. Comentamos también, el abordaje hacia la transición y edad adulta, y la relevancia del control de la mujer con HAC durante la gestación.

**Palabras clave:** Hiperplasia/diagnóstico/genética, esteroide 21-hidroxilasa/metabolismo, genitales/anomalías.

---

## **ABSTRACT**

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. 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). We review future recommendations for the study and management of this disease, including several treatments such as, growth hormone, and gonadotrophin antagonists. 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:** Hyperplasia/diagnose/genetics, 21-steroid-hydroxylase/metabolism, genitals/anomalies.

---

## **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 deficiencia 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 enfermedad.<sup>1-4</sup> En este trabajo se propone realizar una descripción de las características clínicas, genético molecular y el diagnóstico, así como los posibles tratamientos que se utilizan en esta entidad.

## **DESARROLLO**

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 la población española, estimados a partir de la prevalencia de la mutación más frecuente de formas tardías, Val281 Leu, en muestras del cribado neonatal, indican una frecuencia de 1:225.<sup>5</sup> La frecuencia en los portadores de mutaciones severas es de 1/50 a 1/60 en población caucasiana y también en esta 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 virilizadas simples el 32%.

### **Formas clínicas.**

Las diferentes presentaciones clínicas son el resultado de la afectación genética molecular.

#### **Forma clásica.**

La forma clásica se produce por una excesiva secreción suprarrenal de andrógenos en época fetal precoz, causando la virilidad 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 andrógenos 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 en niveles o estadios, clasificados de menor a mayor virilidad (I-V).<sup>6-7</sup> El grado V 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 macrogenitosomía 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.<sup>8-9</sup>

#### **Forma clásica con pérdida salina.**

La forma clásica o grave virilizada puede, además, presentar, en el 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 muerte en el contexto de una verdadera crisis addisoniana, más peligrosa en el varón por no haber aparecido alteraciones genitales.<sup>10, 11</sup> 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 relación con el grado de severidad de la pérdida salina, pudiendo aparecer una crisis suprarrenal grave en una paciente con tan sólo una hipertrofia de clítoris.<sup>1-8</sup>

### **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 pospuberales<sup>1-12</sup>. 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 pocos 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-hidroxiesteroide-dehidrogenasa, 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 demuestren 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 posteriormente.<sup>5-13</sup>

### **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 se utiliza para hacer el diagnóstico. Con anterioridad se ha valorado el estudio de su metabolito pregnanetriol en orina. La crisis de pérdida salina requiere para su diagnóstico la determinación de iones (Na, K, Cl) y equilibrio ácido-base en plasma y de atriuresis. Cuando se establece esta situación aparecerá 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. 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 término.<sup>14</sup> 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. 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 salina.<sup>15</sup>

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.<sup>14-16</sup>

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 séptica.<sup>14</sup>

### **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 pseudogén 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 heterocigosis, pueden presentarse en formas tardías.<sup>6, 7, 15</sup> 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.

### **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 delecciones 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 virilizada 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<sup>14-16</sup>. La mutación puntual más frecuente en las formas clásicas es un cambio 655G que afecta al procesamiento del ARNE 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 virilizadas 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, delección 8 pares de bases), aunque también hay mutaciones de cambio de aminoácido que afectan a regiones importantes 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 homocigotos para Val281leu (60%), más infrecuentemente heterocigotos compuestas para dos mutaciones puntuales leves (Pro30leu y Pro453ser, 4-6%) y en un 30-40% heterocigotos 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 virilizadas simples (7%) y asociándose en ocasiones con una conversión en la región promotora 5'.

## **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 muestra de sangre capilar es obtenida del talón de todos los recién nacidos a partir del quinto día. 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. 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 virilizadas 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.<sup>15, 16</sup>

## **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 familias 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. La primera supresión de la producción suprarrenal de andrógenos en un feto femenino afecto se consiguió en 1984,<sup>16,17</sup> administrando dexametasona a la madre. Los estudios publicados avalan la eficacia del tratamiento prenatal del feto femenino afecto de deficiencia de 21-OH.<sup>16-18</sup>

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. La experiencia<sup>16-19</sup> indica resultados muy satisfactorios, evita la ambigüedad genital y la necesidad de tratamiento quirúrgico. 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, hipertensión arterial, depresión) o sobre el feto (efectos psiconeurológicos de la dexametasona).

## **Tratamiento**

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. 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 monitorización habituales en un paciente de su gravedad. Se corregirán las alteraciones metabólicas: deshidratación, hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica y tendencia a la hipoglucemia.<sup>19, 20</sup>

## **Control del tratamiento**

A largo plazo el tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizado tanto para evitar las situaciones de sobretratamiento (síndrome de Cushing iatrogénico) como de infratratamiento 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 sobretratamiento. 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.<sup>16-20</sup>

En el tratamiento crónico de estos pacientes se debe tener en cuenta:<sup>16-24</sup>



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.

2. Producción de glucocorticoides

3. Deficiencia de mineralocorticoides: el mineralocorticoide disponible para su administración oral. 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 mineralcorticoides, por lo que proporcionalmente las dosis de mineralcorticoides 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 mineralcorticoides, 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 traumatismos, 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 ó 4 días.

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 gonadales.

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 recibido. 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.

### **Terapias alternativas.**

Para mejorar la talla baja adulta se intenta utilizar tratamientos con dosis bajas de cortisol y asociar un antiandrógeno bloqueante de los receptores androgénicos y, si es necesario, hormona de crecimiento. Se han sugerido otras opciones terapéuticas que buscan mejorar el tratamiento sustitutivo para intentar acercarse a la secreción fisiológica de corticoides.

### **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. 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 el inicio de la pubertad estas pacientes deben revisarse y asegurar que la morfología de sus genitales externos permite relaciones heterosexuales normales. La pauta de estrés se utiliza en el tratamiento quirúrgico, evitando problemas graves.<sup>19-24</sup>

### **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 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 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 las 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 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 maternos. Algunos estudios lo relacionan con las formas clínicas más severas, con mayor alteración en el genotipo y con mayor androgenización prenatal.<sup>16, 18, 20, 21</sup>

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

homosexual. 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 adecuado.

### **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. 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 fertilidad en la mujer.<sup>21-24</sup>

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Stein M, Sandberg DE, Mazur T, Eugster E, Daaboul J. A newborn infant with a disorder of sexual differentiation: a challenging case. *J Dev Behav Pediatr.* 2003; 24:5-9.
2. Diamond D. Sex, gender, and identity over the years: a changing perspective. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 2004; 13:591-607.
3. Intersex Society of North America. (fecha de acceso 23 de Marzo de 2006). Disponible en URL: <http://www.isna.org/>
4. Roen K. Intersex embodiment: When health care means maintaining binary sexes. Editorial. *Sexual Health.* 2004; 1:127-30.
5. Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, Gearhart JP. Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Urol.* 2004; 171(6):2497-501.
6. Long DN, Wisniewski AB, Migeon CJ. Gender role across development in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(10):1367-73.
7. Mazur T, Sandberg DE, Perrin MA, Gallagher JA, MacGillivray MH. Male pseudohermaphroditism: long-term quality of life outcome in five 46, XY individuals reared female. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17:809-23.
8. Espinosa T, García J, Pérez C, Fernández T, Carvajal F, Navarrete J, et al. Trastornos de la diferenciación sexual: 20 años de experiencia. *Rev. Cubana Endocrina.* 2003; 14:22-7.
9. McCabe MP, Taleporos G. Sexual esteem, sexual satisfaction, and sexual behavior among people with physical disability. *Arch Sex Behav.* 2003; 32(4):359-69.

10. Danon M, Friedman S. Ambiguos genitalia, micropenis, hypospadias, and cryptorchidism. In: Pediatric Endocrinology: a clinical guide. Fima Lifshitz. Third Edition, NY. 1996: 281-303.
11. Diamond M, Sigmundson MD. Sex reassignment at birth: long-term review and clinical implications. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997; 151:298-304.
12. Laqueur T. La construcción del sexo. Cuerpo y género desde los griegos hasta Freud. Ediciones Cátedra, SA. Valencia, 1994.
13. Zucker K. Intersexuality and gender identity differentiation. Annu Rev Sex Res. 1999; 10:1-69.
14. Taleporos G, McCabe MP. Body image and physical disability-personal perspectives. Soc Sci Med. 2002; 54(6):971-80.
15. Cassell EJ. Diagnosing suffering: a perspective. Ann Intern Med. 1999; 131(7):531-4.
16. Willians N. The imposition of gender: psychoanalytic encounters with genital atypicality. Psychoanalytic Psychology. 2002; 19(3):455-74.
17. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000; 85(8):2664-9.
18. Berenbaum SA. Management of children with intersex conditions: psychological and methodological perspectives. Growth, Genetics & Hormones. 2003; 19:1-6.
19. Cull M. Treatment of intersex needs open discussion. (letter)BMJ. 2002; 324:919.
20. Reiner W. Outcomes in gender assignment: cloacal exstrophy In: Berenbaum S. Management of children with intersex conditions: psychological and methodological perspectives. Growth, Genetics & Hormones. 2003; 19:1-6.
21. Agramonte MA. Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos: fundamentos e implicaciones psicológicas y sexuales. Rev Cubana Endocrinol 2006; 17(3).
22. History of intersex surgery. (fecha de acceso 28 de febrero de 2006). Disponible en : <http://en.wikipedia.org/wiki/History-of-intersex-surgery>
23. Minto CL, Liao L-M, Woodhouse CR Ransley PG, Creighton SM. The effect of clitoral surgery on sexual outcome in individuals who have intersex conditions with ambiguous genitalia: a cross-sectional study. Lancet. 2003; 361:1252-7.
24. Guías de Buenas Prácticas en Cirugía Pediátrica. Discutidas y aprobadas en I, II y III Taller Nacional de Guías de Buenas Prácticas Clínicas, 2004. Artículo de Infomed. Dic. 7, 2005.

Recibido: 11 de Julio de 2007.  
Aprobado: 29 de Julio de 2008.

Dra. Deysi Licourt Otero. Km 88 Carretera Central No. 11, Reparto 10 de Octubre.  
Telef. 76 3035.