



Universidad
Zaragoza

Trabajo de Fin de grado

Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica.
A propósito de un caso de Anomalía de la diferenciación
sexual con cariotipo 46XY.

Classical Congenital Adrenal Hyperplasia.
Report of a case with 46,XY Disorder of sex development.

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. 2017-2018
Departamento de Anatomía e Histología Humanas

Autor

Lucía Lasilla Fernández

Directora

Lourdes Santolaria Martínez

Codirector

José Ignacio Labarta Aizpún

Abreviaturas

ABS:	Síndrome de Antley-Bixler
ACTH:	Adrenocortina
ADS:	Anomalías de la diferenciación sexual
AMH:	Hormona anti mülleriana
ARP:	Actividad de renina plasmática.
CGP:	Células germinales primordiales
CIR:	Crecimiento intrauterino restringido
CRH:	Hormona liberadora de corticotrofina
DHEA:	Deshidroepiandrosterona
DHEAS:	Sulfato de deshidroepiandrosterona
DHT:	Dihidrotestosterona
DOCA:	Desoxicorticoesterona
DSD:	Disorders of sex development
EDS:	Síndrome de Ehlers-Danlos
GnRH:	Hormona liberadora de gonadotropina
hCG:	Gonadotropina coriónica humana
HHG:	Hipotalamo-hipofiso-gonadal
HHS:	Hipotalamo-hipofiso-suprarrenal
HLA:	Antígeno leucocitario humano
HSC:	Hiperplasia Suprarrenal Congénita
LH:	Hormona luteinizante
POR:	Oxidorreductasa P450
PUM:	Movilización urogenital parcial
RAA:	Renina-angiotensina-aldosterona
SCC:	Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol P450
StAR:	Proteína reguladora aguda esteroidogénica
SULT2A1:	Sulfotransferasa
TART:	Tumores suprarrenales testiculares
TUM:	Movilización urogenital total
ZFe:	Zona fetal interna
ZD:	Zona definitiva externa
11βOH:	11β-Hidroxilasa
17βHSD5:	17β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 5
17OH:	17α-Hidroxilasa
17OHP:	17-Hidroxiprogesterona
21OH:	21-Hidroxilasa
3βHSD1:	3β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1
3βHSD2:	3β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2

Índice

RESUMEN	1
PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.....	2
OBJETIVOS	2
MATERIAL Y MÉTODOS	2
DESARROLLO	3
1. INTRODUCCIÓN	3
2. BASES EMBRIOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS	3
2.1 <i>Bases embriológicas</i>	3
2.2 <i>Esteroidogénesis</i>	6
2.3 <i>Regulación hormonal</i>	8
3. ESTADO ACTUAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA	10
3.1 <i>Epidemiología</i>	10
3.2 <i>Etiología</i>	11
3.3 <i>Fisiopatología de la HSC</i>	13
3.4 <i>Clínica</i>	17
3.5 <i>Diagnóstico prenatal y posnatal</i>	21
3.6 <i>Tratamiento</i>	22
3.7 <i>Seguimiento</i>	27
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	27
DISCUSIÓN DEL CASO	29
CONCLUSIÓN	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXO.....	35

Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) abarca un grupo de trastornos del metabolismo esteroideo que conducen al déficit de cortisol, y tienen una herencia autosómica recesiva. En su forma clásica, estos trastornos se manifiestan en el periodo perinatal y presentan graves alteraciones en la actividad funcional de alguna de siete enzimas concretas implicadas en la esteroidogénesis debido a severas mutaciones en los genes que las codifican. A pesar de que los déficits enzimáticos son diferentes entre sí, las manifestaciones pueden ser muy parecidas, ya que se derivan del exceso o defecto de los glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales. Estos últimos regulan el desarrollo y diferenciación de los genitales externos durante el periodo embrionario pudiendo ocasionar anomalías en dicha diferenciación. El déficit enzimático de 21-Hidroxilasa (21OH) es el más frecuente y típicamente produce hiperandrogenismo, que ocasiona anomalías en la diferenciación sexual (ADS) en los pacientes 46XX; e hipoaldosteronismo e hipocortisolismo, que causa crisis suprarrenal con pérdida salina, que puede ser mortal si no se instaura un tratamiento precoz.

El cribado neonatal con 17-Hidroxiprogesterona (17OHP) ayuda a diagnosticar la mayoría de los casos antes de que aparezcan los síntomas. El diagnóstico genético se utiliza principalmente para determinar el déficit causal y administrar consejo genético. El diagnóstico y tratamiento prenatal es posible si se sospecha afectación por un déficit específico, aunque los eventos adversos de esta terapia convierten su administración en una fuente de discusión.

Las alteraciones en la producción de esteroides requieren de terapia sustitutiva y seguimiento durante toda la vida del paciente. Los objetivos del tratamiento incluyen un buen control de los esteroides que permita un adecuado crecimiento y desarrollo puberal y minimice los efectos adversos. En algunos casos se debe valorar la reasignación del sexo y el tratamiento reconstructivo de los genitales, sin embargo es un tema muy controvertido debido a la falta de autonomía del paciente. Se están realizando estudios de investigación sobre nuevas líneas de tratamiento para proporcionar pautas con menores efectos adversos y mejor control hormonal.

Palabras clave: "Hiperplasia suprarrenal congénita", "Anomalías de la diferenciación sexual", "Genitales ambiguos", "Esteroidogénesis", "Reconstrucción genital".

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia encompasses a group of autosomal recessive disorders of steroid metabolism that cause a decrease in cortisol production. The classic form appears in the perinatal period resulting from severe anomalies in functional activity of one of seven specific enzymes, which participate in steroid metabolism, due to major genetic mutations. Although these enzymatic deficits are different from each other, their clinical features can be similar because all of them are caused by excess or deficiency of glucocorticoids, mineralocorticoids and androgens. Sex differentiation process is regulated by androgens and as a result, disorders of sex development (DSD) are caused by the imbalance of androgens during the embryonic period. The most frequent form of congenital adrenal hyperplasia is steroid 21-hydroxylase deficiency, which typically produces excess androgen, that can cause 46,XX disorders of sex development; and aldosterone and cortisol deficiencies that lead to adrenal crises with salt wasting which can be fatal if early treatment is not established. Most cases are diagnosed by newborn screening with 17-Hydroxyprogesterone before the symptoms appear. The genetic diagnosis is mainly used to determine the causal deficit and provide genetic advice. Prenatal

diagnosis and treatment are possible if a specific deficit is suspected, although the recommendations referring the treatment administration are still a source of discussion due to the adverse effects. Chronic replacement therapy and clinical monitoring are required during the patient's life to control steroid levels. Treatment goals include a proper steroid control that minimizes adverse effects and allows normal linear growth velocity and puberty in affected children. In some cases, sex reassignment and genitals reconstructive treatment must be assessed, although this is a very controversial issue due to the patient's lack of autonomy. Research studies about new treatments to achieve less adverse effects and better hormonal control have been conducted.

Key words: "Congenital adrenal hyperplasia", "Disorder of sex development", "Ambiguous genitalia", "Steroidogenesis", "Genital surgery of DSD".

Planteamiento del trabajo

Objetivos

El interés por este tema surgió durante las prácticas en la Consulta de Pediatría del HMS, donde asistí a una visita de revisión de una paciente diagnosticada de HSC años atrás, y cuyo caso clínico se presenta para cerrar este trabajo. Este caso lleva a reflexionar sobre la importancia del diagnóstico temprano y la instauración del tratamiento sustitutivo adecuado de forma precoz para evitar una situación clínica que puede llegar a ser letal durante el periodo neonatal. Pero además de ello, causa un gran interés cómo, en estos niños, una anomalía bioquímica durante el periodo embrionario derivaba con frecuencia en anomalías en el proceso de diferenciación sexual, produciendo incongruencia entre el sexo gonadal y el genital, o bien la presencia de genitales ambiguos.

Una situación tan delicada, y con tantas implicaciones, que ya no son sólo médicas, sino que afectan a nuestra propia identidad sexual, suponen un auténtico reto que exige tomar complejas decisiones tanto en la asignación de sexo como en la aplicación de tratamientos quirúrgicos.

En éste estudio, partiendo de la descripción del proceso de esteroidogénesis y del de diferenciación sexual como bases fisiológicas, se lleva a cabo una revisión bibliográfica con objeto, por una parte, de profundizar en la epidemiología, la etiología, y especialmente la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la enfermedad en relación con los diferentes déficits enzimáticos. Por otra parte, se aportan datos actualizados sobre las posibilidades de diagnóstico y de tratamiento, y la controversia que puede acarrear el tratamiento quirúrgico en caso de las anomalías genitales.

Material y métodos

En primer lugar se consultaron libros de referencia en Embriología y Endocrinología pediátrica. En segundo lugar se buscaron guías clínicas y artículos de sociedades científicas médicas como Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Cirugía Pediátrica y Endocrine Society.

Se obtuvieron artículos de evidencia de revistas con prestigio como The Lancet, Anales de Pediatría y Pediatrics. Posteriormente se realizó una búsqueda en Pubmed, Science Direct, Cochrane y Medline utilizando los términos "Congenital Adrenal Hyperplasia", "Sexual development" "Sex differentiation". En todas las búsquedas se excluyeron las publicaciones anteriores a 2008 o que no estuvieran actualizadas exceptuando artículos de referencia.

Por último mencionar que el caso clínico se obtuvo del Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil Miguel Servet, gracias a la colaboración de José Ignacio Labarta, especialista de endocrinología pediátrica, que me facilitó publicaciones sobre el tema

Desarrollo

1. Introducción

Se denomina HSC a todo un conjunto de trastornos hereditarios de la síntesis suprarrenal del cortisol⁽¹⁾. Pertenecen al grupo de “anomalías hereditarias del metabolismo” y se producen debido a un fallo enzimático que puede ocurrir a diferentes niveles de la esteroidogénesis principalmente en la corteza suprarrenal⁽²⁾. De forma general, su clínica depende, por una parte, de la ausencia de un producto final, y por otra, del acúmulo de productos intermedios (en este caso diversos esteroides), debido al bloqueo de una vía metabólica, por un déficit enzimático de origen genético.

Esta entidad la describió por primera vez el anatomista Luigi Decrecchio en 1865 al documentar la autopsia de un hombre que murió de una crisis Addisoniana. Su autopsia mostró un aumento de las glándulas suprarrenales, genitales externos masculinos sin gónadas ni genitales internos masculinos, y presencia de gónadas y genitales internos femeninos⁽³⁾; lo que se denomina estado intersexual⁽⁴⁾.

La HSC se hereda de forma autosómica recesiva pero puede deberse a mutaciones en 7 genes diferentes como causa de otros tantos déficits enzimáticos, todos ellos implicados en la síntesis de esteroides: 21OH, 11 β -hidroxilasa (11 β OH), 17 α -hidroxilasa (17OH), 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3 β HSD2), proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR), enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol P450 (SCC) y oxidorreductasa P450 (POR)⁽⁵⁾. El déficit enzimático de 21OH es el más frecuente⁽⁶⁾ y es una de las enfermedades genéticas más comunes en la población⁽⁷⁾.

Algunos de los déficits enzimáticos pueden manifestarse en diferentes etapas de la vida dependiendo de la severidad de dicho déficit. La HSC Clásica, sobre la que se enfoca este trabajo, se manifiesta en el periodo perinatal debido a una baja o nula actividad enzimática. Mientras que la HSC No clásica, causada por un déficit parcial, aparece en la infancia, adolescencia, edad adulta o incluso permanece asintomática (forma críptica)⁽⁸⁾. La clínica de la HSC Clásica depende de la enzima afectada, el sexo cromosómico y la severidad de la mutación; siendo el déficit de cortisol un hecho común a todas ellas⁽¹⁾. En este grupo de patologías, la HSC tiene la peculiaridad que algunos de los productos que resultan deficitarios o acumulados son factores que regulan el proceso de diferenciación sexual durante el periodo embrionario. Una de las consecuencias clínicas puede ser, por tanto, las ADS según la clasificación derivada del consenso internacional del año 2006⁽⁹⁾.

2. Bases embriológicas y fisiológicas

Tanto la embriología del sistema genital y suprarrenal, como la fisiología y regulación de la esteroidogénesis, son importantes para comprender las alteraciones que se producen en la HSC.

2.1 Bases embriológicas

2.1.1 Desarrollo del Sistema reproductor

El desarrollo del sistema reproductor comienza a las 4^a-5^a semanas de gestación⁽¹⁰⁾. Inicialmente, tiene lugar la determinación del sexo genético, que se produce en el momento de la fecundación proporcionando la dotación genética en XY o XX. Sin embargo, la diferenciación del sexo ocurre

durante periodos críticos de la vida fetal. En la embriogénesis, existe un periodo de desarrollo sexual indiferenciado que abarca hasta alrededor de las semanas 7^a-12^a. Es entonces cuando se inicia un proceso de diferenciación en sentido masculino o femenino, en el cual podemos a su vez distinguir: la diferenciación gonadal, la de los conductos genitales, y la de los genitales externos. La dotación genética brindará los genes necesarios para la diferenciación del sexo gonadal. Sin embargo, la diferenciación de los genitales externos y de los conductos genitales se produce debido a diversas hormonas fetales. Es por ello que puede darse una diferenciación gonadal diferente de una diferenciación genital externa, apareciendo así las ADS.

Etapas indiferenciadas

Las **gónadas** se originan en la zona caudal de una región del mesodermo intermedio localizada en el margen ventromedial del mesonefros⁽¹¹⁾. Esta zona forma la cresta urogenital de la que parten sistema urinario, genitales y corteza suprarrenal⁽¹⁰⁾. Su desarrollo se inicia en la 4^a-5^a semana en la que se forman las crestas gonadales, que pasan a formar los cordones sexuales primitivos compuestos de corteza externa y médula interna⁽¹²⁾. Por otro lado, las células germinales primordiales (CGP) derivadas del epiblasto, migran por el mesenterio dorsal hasta las crestas, donde se diferencian⁽¹³⁾.

El **sistema de conductos sexuales** indiferenciados está constituido por dos pares de conductos longitudinales a cada lado del embrión: los conductos mesonéfricos de Wolf, que derivan del sistema renal mesonéfrico⁽¹³⁾; y los conductos paramesonéfricos de Müller, que son invaginaciones longitudinales del mesotelio celómico⁽¹¹⁾.

Los **genitales externos** derivan del mesodermo localizado alrededor de la membrana cloacal⁽¹¹⁾ formando los pliegues cloacales durante la 3^a semana de desarrollo⁽¹³⁾. En el extremo craneal de la membrana cloacal aparece el tubérculo genital⁽¹²⁾; en el extremo caudal, se subdivide la membrana en pliegue uretral anterior y pliegue anal posterior⁽¹³⁾; y alrededor, se forman los pliegues urogenitales rodeados por las tumefacciones labioescrotales⁽¹²⁾.

Diferenciación del sistema reproductor

Diferenciación sistema reproductor masculino

La dotación genética del cromosoma Y, la hormona anti mülleriana (AMH) y las hormonas androgénicas (testosterona y dihidrotestosterona (DHT)) determinan la diferenciación sexual masculina normal, que se inicia en la 7^a semana de desarrollo⁽¹²⁾.

En los varones, los factores codificados por el gen **SRY** del cromosoma Y, determinan la diferenciación de la gónada en **testículo**⁽¹³⁾. Se diferencian los cordones gonadales en cordones seminíferos formando los túbulos seminíferos y la rete testis. A su vez, aparecen las células de Sertoli, del epitelio de los túbulos seminíferos, que producen AMH. Durante la 8^a semana del mesénquima se diferencian las células de Leydig, que comienzan a sintetizar hormonas androgénicas⁽¹²⁾.

En el desarrollo de los **conductos genitales masculinos** son necesarias, tanto la **AMH**, que suprime el desarrollo de los conductos paramesonéfricos; como la **testosterona**, que estimula el de los conductos mesonéfricos. Los túbulos mesonéfricos se convierten en los conductillos eferentes que continúan la red testicular y se conectan al conducto de Wolf, del que proceden epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador y vesículas seminales⁽¹²⁾.

La **DHT** provoca la diferenciación de los **genitales externos masculinos** junto con la próstata y las glándulas bulbouretrales⁽¹¹⁾. El falo se constituye por el alargamiento del tubérculo genital, que estira

los pliegues uretrales formando la uretra peneana que termina en el meato uretral externo. Las protuberancias escrotales se desarrollan en la región inguinal y se desplazan hasta constituir el escroto⁽¹³⁾.

Diferenciación sistema reproductor femenino

La ausencia del cromosoma Y, de la AMH y de los andrógenos, junto con la expresión de un grupo de genes específicos, de estrógenos y progesterona, ocasiona la diferenciación sexual femenina⁽¹⁰⁾.

En las mujeres, el **desarrollo ovárico** se inicia alrededor de la semana 10ª en **ausencia del cromosoma Y** y en presencia de un grupo de **genes específicos** necesarios para la diferenciación sexual de los ovarios⁽¹²⁾. Los cordones sexuales se extienden hacia la zona medular formando los cordones corticales que se fragmentan en grupos de células foliculares⁽¹³⁾. Las CGP se diferencian en ovogonias en la zona medular y se rodean de las células foliculares formando los folículos primordiales. Una parte de los folículos se degenera y otra parte forma los ovocitos primarios⁽¹²⁾.

La diferenciación de los **conductos genitales femeninos** se produce en **ausencia de andrógenos y de AMH** y su desarrollo requiere de **un grupo de genes específicos** y de **estrógenos** maternos y placentarios⁽¹⁰⁾. La ausencia de testosterona provoca la degeneración de los conductos mesonétricos, y la de AMH, permite el desarrollo de los conducto paramesonétricos⁽¹¹⁾. La parte craneal y medial de estos conductos se convierte en las trompas de Falopio y la parte caudal de ambos se fusiona en la línea media dando origen al útero y a la parte superior de la vagina⁽¹²⁾.

Los **genitales externos** siguen el camino femenino en **ausencia de andrógenos** y en presencia de **estrógenos** cuyos receptores inhiben las acciones virilizantes de los niveles basales de andrógenos. Se produce el alargamiento del tubérculo genital para formar el clítoris, se fusionan los pliegues uretrales en labios menores y se agrandan las protuberancias genitales formando los labios mayores⁽¹¹⁾.

Partiendo desde los genitales externos y conductos genitales indiferenciados se comparan en la **Imagen 1** la diferenciación masculina y la femenina, que dependen de las hormonas fetales⁽¹⁴⁾.

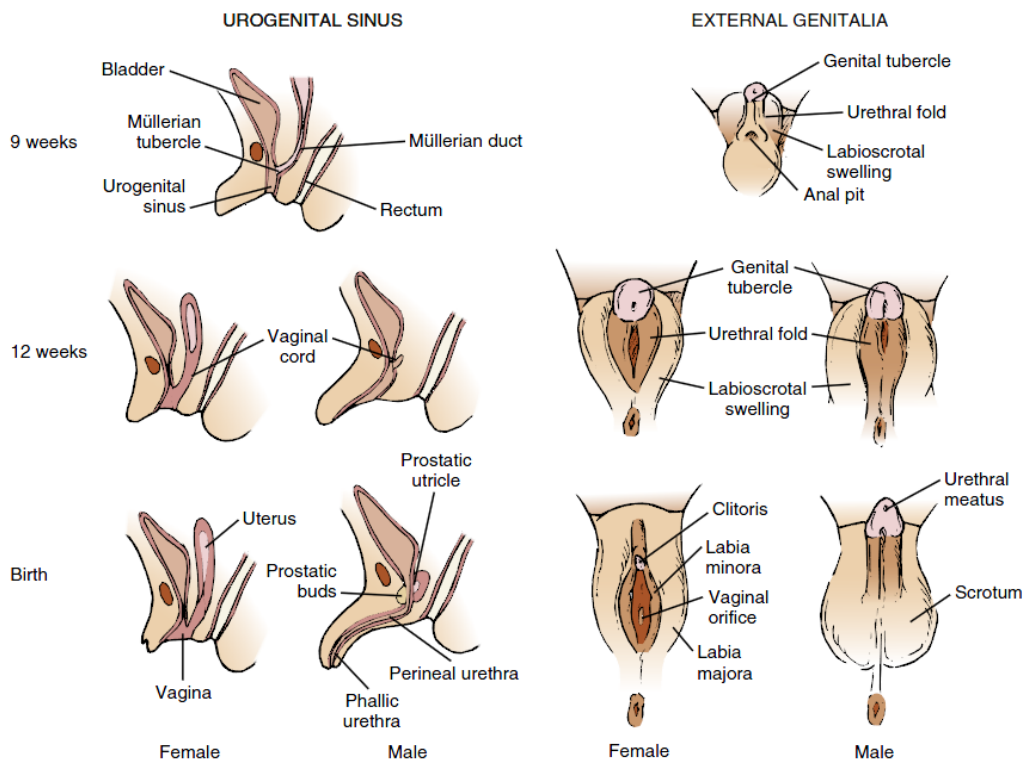


Imagen 1. Diferenciación del seno urogenital y de los genitales externos según sexo obtenida de Jameson JL, et al. 2016.⁽¹⁴⁾

2.1.2 Desarrollo de las glándulas suprarrenales

La corteza y la médula de las glándulas suprarrenales se forman por separado y provienen de distinto origen⁽¹¹⁾. La **corteza suprarrenal** proviene del mesodermo intermedio y su desarrollo empieza alrededor de la 6ª semana⁽¹²⁾. Entonces se forma el primordio adrenocortical que se diferencia en la zona fetal interna (ZFe) al ser rodeado por otra masa de células mesoteliales denominada la zona definitiva externa (ZD)⁽¹⁰⁾. En el segundo trimestre, aumenta de tamaño la ZFe que segrega grandes cantidades de deshidroepiandrosterona (DHEA) y DHEAS que la placenta convierte en estrógenos⁽⁷⁾. Tras el nacimiento, las concentraciones de estas hormonas suprarrenales descienden bruscamente y la corteza suprarrenal involuciona⁽¹²⁾, disminuyendo del 70% al 3% del volumen total durante el primer mes⁽¹¹⁾. La ZFe pasa a denominarse zona reticular suprarrenal, encargada de la producción de andrógenos. La ZD aumenta de tamaño, por aumento de síntesis esteroidea, y contiene la zona fasciculada, que produce glucocorticoides; y zona glomerular, que produce mineralocorticoides⁽¹⁰⁾. La **médula suprarrenal** proviene de las células ectodérmicas que derivan de la cresta neural, se sitúan en la zona medial de las glándulas suprarrenales y producen adrenalina y noradrenalina⁽¹²⁾.

2.2 Esteroidogénesis

La esteroidogénesis es un conjunto de reacciones metabólicas con la finalidad de sintetizar hormonas que poseen diversas funciones en el organismo. Esta síntesis se produce en diferentes órganos, siendo los principales la glándula suprarrenal, las gónadas y, durante el periodo fetal, la placenta.

2.2.1 Esteroidogénesis suprarrenal

La esteroidogénesis suprarrenal se inicia a la 6ª-7ª semanas de gestación⁽¹⁵⁾. El precursor común de los esteroides es el colesterol que pasa por la acción de diversas enzimas⁽¹⁰⁾ que se pueden denominar tanto por el nombre común como por el del gen que las codifica.

Inicialmente, el colesterol, con ayuda de StAR, se transloca desde el citosol celular hasta la membrana mitocondrial interna, donde la enzima SCC (CYP11A1) cataliza su conversión a pregnenolona⁽¹⁶⁾. Esta reacción es cuantitativa y reguladora de la velocidad de síntesis de esteroides. Únicamente las células de la corteza suprarrenal, las de Leydig testiculares, las de la granulosa ovárica y las trofoblásticas placentarias poseen alta capacidad de conversión a pregnenolona⁽¹⁴⁾.

A partir de aquí, la producción de esteroides suprarrenales es cualitativa, es decir, no cinéticamente limitante⁽¹⁴⁾. Esta producción se deriva por tres vías metabólicas: glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales; que se muestran en la **Imagen 2** y se separan en las tres zonas de la glándula suprarrenal: zona fascicular, zona glomerular y zona reticular respectivamente⁽¹⁷⁾. Cada una de estas zonas está optimizada mediante la presencia, ausencia o modificación fisiológica de las enzimas para la síntesis de la hormona correspondiente. Por ello, la cantidad de cada esteroide producido se determina por la cantidad de actividad enzimática en cada zona⁽⁷⁾.

La síntesis de los **mineralocorticoides** se produce en escasa cuantía en el adulto⁽¹⁰⁾. Su formación depende de las enzimas 3βHSD2, 21OH (CYP21A2) y aldosterona sintasa (CYP11B2) siendo la única zona que la expresa. Esta vía no precisa de 17OH (CYP17A1)⁽⁷⁾. En esta zona, mediante la enzima 11βOH (CYP11B1) también se puede producir corticosterona que posee acción glucocorticoide y mineralocorticoide en menor proporción⁽¹⁰⁾.

La síntesis de **glucocorticoides** requiere de las enzimas 17OH, 3βHSD2, 21OH y 11βOH para sintetizar cortisol y, en menor proporción, corticoesterona⁽⁷⁾. Los glucocorticoides se segregan en cantidades bastante altas en el adulto en situaciones fisiológicas siguiendo el ritmo circadiano⁽¹⁰⁾.

La síntesis de **andrógenos** no requiere de las enzimas 21OH, ni 11 β OH, pero sí que expresa 17OH y citocromo B5 (CYB5A) en grandes cantidades⁽⁷⁾. El citocromo B5 potencia la acción 17,20-liasa de la enzima 17OH, aumentando la síntesis de DHEA y androstenediona (esta última en muy baja cantidad)⁽¹⁴⁾. En esta zona suprarrenal, DHEA puede metabolizarse tanto en DHEAS por acción de Sulfotransferasa (SULT2A1), como en testosterona en pequeñas cantidades por la acción de 3 β HSD2 y 17 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 5 (17 β HSD5)⁽⁷⁾. Los andrógenos son los esteroides más abundantes que segregan las suprarrenales del adulto⁽¹⁰⁾.

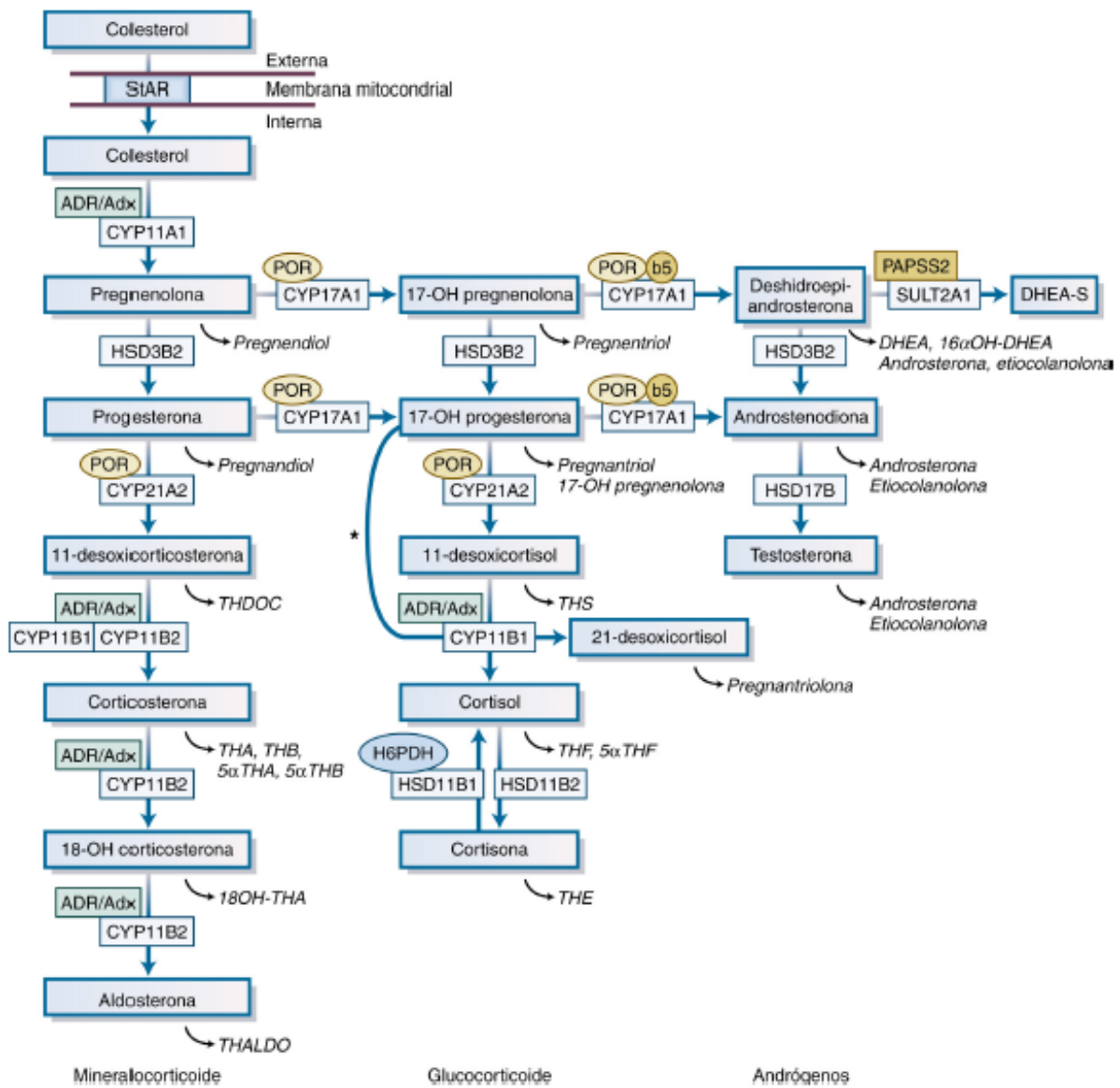


Imagen 2. Esteroidogénesis suprarrenal obtenida de Melmed S et al. 2016.⁽¹⁰⁾

2.2.2 Esteroidogénesis gonadal

En el sexo masculino, la esteroidogénesis comienza en el periodo prenatal en las células de Leydig, que producen testosterona y son estimuladas por la gonadotropina coriónica humana (hCG) y por la hormona luteinizante (LH)⁽¹⁸⁾. Este estímulo ocasiona la síntesis de DHEA que se convierte en androstenediona, y ésta, en testosterona⁽¹⁴⁾.

En el sexo femenino, la esteroidogénesis ovárica comienza a producirse en la pubertad ocasionando el inicio de la menarquia. Los pasos enzimáticos se dividen entre las células de la granulosa y las de la theca. Los patrones hormonales varían durante el ciclo, produciéndose estradiol en la fase folicular y progesterona en la fase lútea. La esteroidogénesis se inicia en la granulosa, bajo la influencia de LH, y sintetizan pregnenolona y progesterona que difunden a la theca, donde se produce androstenediona. La mayoría de la androstenediona regresa a la granulosa para convertirse en estrona y en estradiol⁽¹⁴⁾. Ambas vías se muestran en la **imagen 3** del anexo.

2.2.3 Esteroidogénesis placentaria:

La esteroidogénesis placentaria se caracteriza principalmente por la producción de progesterona y por la aromatización de los andrógenos. La placenta sintetiza hCG que estimula el cuerpo lúteo para la síntesis de progesterona hasta la 7ª semana de gestación. Es entonces cuando la placenta sustituye al cuerpo lúteo en la síntesis de progesterona, que es esencial para el mantenimiento de la gestación⁽¹⁴⁾ y contribuye a la esteroidogénesis suprarrenal fetal sirviendo de sustrato⁽¹⁹⁾.

Por otra parte, la esteroidogénesis ovárica está inactiva durante la vida fetal, por lo que se requiere de la aromatas placentaria para producir estrógenos a partir de DHEA y DHEAS⁽¹⁸⁾. Esta enzima es clave en la protección de la exposición a andrógenos no deseados tanto del feto como de la madre, ya que si ésta falla, los andrógenos de la madre pueden pasar al feto y los del feto a la madre⁽¹⁸⁾. En el primer trimestre hay una falta de aromatas que permite la diferenciación masculina⁽²⁰⁾.

La placenta también sintetiza hormona liberadora de corticotrofina (CRH) liberándola en la circulación fetal y se sugiere que su aumento al final de la gestación contribuye al proceso del parto al aumentar el cortisol, DHEA y DHEAS⁽²¹⁾.

2.2.4 Vía "puerta trasera" de la esteroidogénesis

Existe una ruta alternativa a la biosíntesis activa de andrógenos (vía de puerta trasera)⁽⁵⁾. Esta vía conduce desde 17OHP a DHT por la acción de diversas enzimas sin pasar por DHEA, androstenediona o testosterona, y en ausencia de citocromo b5⁽²²⁾. Esta vía se produce en tejidos diana tales como piel genital y próstata⁽⁷⁾.

2.3 Regulación hormonal

La esteroidogénesis tiene que estar regulada de una manera muy precisa para que la síntesis hormonal se lleve a cabo de manera adecuada y no se produzcan alteraciones en las funciones hormonales.

2.3.1 Regulación y función hormonal fetal

En la glándula suprarrenal fetal, la esteroidogénesis sucede especialmente en la ZFe⁽¹⁰⁾. La adrenocortina (ACTH) es el estímulo principal en esta zona y juega un papel esencial en el desarrollo de la glándula suprarrenal después de la 15ª semana de gestación⁽²¹⁾. Durante el primer trimestre el estímulo del crecimiento se produce conjuntamente por la hCG y la ACTH⁽¹⁰⁾. La ACTH se regula mediante el **eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS)**⁽⁷⁾ comenzando en el hipotálamo donde estímulos basales del ritmo circadiano y de estrés producen la liberación de la CRH, que estimula la hipófisis anterior para aumentar la síntesis y liberación de ACTH⁽¹⁶⁾. Por un lado, la ACTH estimula la esteroidogénesis mediante una respuesta crónica promoviendo el crecimiento suprarrenal y aumentando las enzimas esteroidogénicas. Por otro lado, la ACTH actúa de manera aguda estimulando la síntesis y activación de StAR. Esta respuesta es necesaria debido a que las células

productoras de esteroides almacenan muy pocas hormonas, por lo que la secreción de esteroides requiere la inducción inmediata de su síntesis⁽²³⁾.

También hay presente en el organismo una forma de esteroidogénesis independiente de StAR en una tasa del 14%, principalmente en la placenta. Esto se produce mediante células que solo expresan SCC, aunque este mecanismo es poco conocido⁽²³⁾. Puede deberse a un producto de escisión de MLN64 con algo de actividad tipo StAR o al uso de hidroxiesteroides solubles como sustrato⁽²⁴⁾.

La esteroidogénesis posee un mecanismo de retroalimentación negativa por el que se regula la síntesis suprarrenal. El cortisol tiene la capacidad de inhibir la secreción y síntesis de ACTH en la hipófisis y la secreción de CRH en el hipotálamo⁽¹⁰⁾.

Los **glucocorticoides** tienen un papel importante la preparación del feto para la supervivencia extrauterina. A término, los estrógenos aumentan indirectamente la síntesis de cortisol mediante la expresión aumentada de 3β HSD2. A su vez, el cortisol aumenta en el hígado y pulmón fetales mediante la conversión local de cortisona. El cortisol ocasiona aumento de la síntesis de surfactante; aumento de la conversión de T4 a T3 hepática que potencia la síntesis de surfactante y aumenta la sensibilidad del tejido adiposo marrón que regula la termogénesis; cierre indirecto del ductus arterioso; y maduración de procesos del intestino delgado y del hígado⁽¹⁰⁾. A su vez, participa en el desarrollo adrenérgico medular y en la regulación de la síntesis de epinefrina, catecolamina dominante postnatal, pudiendo aumentar sus concentraciones⁽²¹⁾.

En la ZFe se producen principalmente **andrógenos** encargados de la virilización en el feto aunque aún se desconocen con seguridad todos los mecanismos implicados⁽¹⁰⁾. En el primer trimestre, se produce una expresión transitoria de 3β HSD2 que ocasiona un aumento de androstenediona y testosterona. La expresión de esta enzima se asocia a un aumento en la síntesis de cortisol necesario para modular, mediante retroalimentación negativa, la biosíntesis de andrógenos. Este mecanismo aparentemente salvaguarda la diferenciación sexual femenina en este periodo de gestación en el que se produce una falta de aromatasas⁽²⁰⁾. También influyen la incapacidad de metabolizar DHT y el aumento de actividad SULT2A1 que disminuye los sustratos para la producción de andrógenos potentes⁽²²⁾.

Desde el segundo trimestre, ante la deficiencia relativa de 3β HSD2 y la alta actividad SULT2A1, los principales productos esteroideogénicos son DHEA y DHEAS⁽¹⁰⁾. La suprarrenal continúa sintetizando cortisol⁽¹⁹⁾. Es debido a la retroalimentación negativa debida al cortisol y a la alta actividad de aromatasas placentaria que el feto femenino está relativamente bien protegido de la virilización⁽¹⁰⁾.

La síntesis de **mineralocorticoides** es baja hasta el final de la gestación que puede aumentar⁽¹⁹⁾. En el feto, la función de la aldosterona y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) no está clara. Aparentemente, la renina y angiotensina mantienen la excreción renal de agua evitando el oligohidramnios. La aldosterona puede inducir la retención de sodio y agua regulada por el sistema RAA a partir de la primera semana de nacimiento. Periodo en el cual se produce una disminución relativa del filtrado glomerular que limita la pérdida de sodio, pero se recupera en la primera semana de vida. Por lo que un déficit de aldosterona podrá ocasionar alteraciones tras la recuperación del filtrado⁽¹⁰⁾.

2.3.2 Regulación y función hormonal en el adulto

La regulación de la esteroidogénesis depende de la zona de la corteza suprarrenal en la que nos encontremos. Mientras que la zona reticular y la fascicular se regulan mediante la ACTH, la zona glomerular se regula principalmente por medio de la angiotensina II y potasio extracelular⁽¹⁰⁾.

El eje HHS es el encargado de mantener los **glucocorticoides suprarrenales** en niveles adecuados cuya regulación ya hemos explicado en el apartado fetal. Los glucocorticoides en el adulto tienen efectos a diversos niveles en el organismo⁽¹⁰⁾. Estos se adjuntan en la **imagen 4** del anexo.

En la síntesis de **esteroides sexuales** hay que diferenciar entre los producidos por las gónadas y los producidos por las suprarrenales. En las **suprarrenales**, la ACTH es el principal regulador, aunque se sugiere la posibilidad de una hormona cortical adicional estimulante de andrógenos⁽¹⁰⁾. De cualquier manera, la zona reticular suprarrenal se mantiene poco activa hasta los 6-8 años de edad en las mujeres y 7-9 años de edad en los hombres, edades en la que aparece un aumento de DHEA y DHEAS suprarrenales que se denomina **adrenarquia**; y empiezan a disminuir de nuevo a los 30 años de edad⁽²¹⁾. Clínicamente produce la aparición de vello axilar y púbico, es decir, la pubarquia⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, los **esteroides sexuales gonadales** son producidos mediante el estímulo de las gonadotropinas reguladas por el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG) por medio de diversos mecanismos que no vamos a explicar ya que exceden el contenido de este trabajo. Esta producción esteroidea aumenta 2 años después de la adrenarquia por el fenómeno de la **gonadarquia**, que es la activación del eje HHG⁽¹⁰⁾. Mientras que en hombres, predominan la testosterona y DHT, junto con andrógenos suprarrenales y estradiol; en mujeres son el estradiol, la progesterona y precursores androgénicos suprarrenales⁽¹⁴⁾. En ambos, la gonadarquia ocasiona aumento en el crecimiento, desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y de la fertilidad, y cambios psicosociales⁽¹⁰⁾.

Tanto la adrenarquia como la gonadarquia son diferentes entre mujeres y hombres porque se producen a diferentes edades, las hormonas sexuales predominantes sintetizadas son diferentes y se encuentran a distintas concentraciones. Esto implica que alteraciones en las concentraciones de hormonas sexuales, producidas tanto por la gónada como por las suprarrenales, pueden ocasionar anomalías en el crecimiento, el desarrollo puberal y en la fertilidad.

El eje RAA es el principal regulador de la síntesis de **mineralocorticoides** en la zona glomerular suprarrenal. La angiotensina II y el potasio estimulan la secreción de aldosterona⁽⁷⁾. En la inhibición de la aldosterona influyen muchos factores, entre ellos, la síntesis aumentada de cortisol, desoxicorticoesterona (DOCA) y corticosterona. Mediante el sistema RAA, la disminución de la tensión arterial y la baja concentración de sodio estimulan la liberación de renina que estimula la angiotensina II, y ésta a su vez, la aldosterona suprarrenal. La aldosterona induce la reabsorción de sodio y de agua y la secreción de potasio renal aumentando así el volumen circulante y la tensión arterial⁽¹⁰⁾.

3. Estado actual de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita

3.1 Epidemiología

La HSC debida al déficit de 21OH es la más común en alrededor de un 95% de los casos⁽⁶⁾. La incidencia en su forma clásica es de aproximadamente 1/10.000 a 1/20.000 en dependencia de diferencias etno-raciales⁽⁵⁾. En un estudio realizado en Estados Unidos se ha observado que la prevalencia es menor entre los afroamericanos que entre los caucásicos. En Nueva York se estudiaron 2 millones de recién nacidos en los que se observó esta diferencia etno-racial en la incidencia de HSC clásica, siendo mayor en niños asiáticos y blancos, intermedia en niños hispanos, y menor en bebés de raza negra⁽²⁾. También se ha estimado una incidencia menor en Japón y Taiwan⁽¹⁵⁾. Se han descrito

mutaciones específicas en etnias determinadas con mayor incidencia: esquimales Yupik, judíos asquenazíes, iraníes, indios orientales y población francesa en Isla de la Reunión⁽²⁵⁾.

La HSC clásica por déficit de 11 β OH es la segunda forma más frecuente representando el 5-8% de los casos⁽²⁶⁾. Su incidencia es de 1/100.000⁽⁵⁾ siendo superior en judíos marroquíes por efecto fundador⁽²⁶⁾, y en Medio Oriente y África del norte asociado a tasas de matrimonios consanguíneos del 58%⁽²⁷⁾.

Los otros déficits que ocasionan la enfermedad son menos comunes y la incidencia no está definida. Sin embargo, se han observado aumentos de la incidencia en determinadas poblaciones: la deficiencia de 17OH, en la población brasileña, asiática y en descendientes menonitas de Frisia (Holanda); el déficit StAR en las poblaciones japonesa, palestina y coreana; y el de SCC en el este de Turquía⁽²⁸⁾.

Se ha observado que la proporción de mujeres y hombres afectados por el déficit de 21OH y diagnosticados mediante screening es la misma; a diferencia de si se diagnostica por la clínica que ocasiona un infradiagnóstico en los hombres⁽²⁹⁾. La incidencia se ha elevado al instaurar el screening en la población, aumentando la conciencia de esta enfermedad y facilitando el diagnóstico^(30,31).

3.2 Etiología

La HSC tiene una etiología de origen genético. En 1985 se detectaron por primera vez mutaciones en el gen CYP21A2 asociadas al déficit de 21OH. Desde entonces se han encontrado muchas más mutaciones en los distintos déficits⁽⁵⁾.

Es una enfermedad con **herencia monogénica autosómica recesiva** en todos sus déficits. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, esto quiere decir que para un mismo gen presentan una mutación en uno de los alelos y otra mutación distinta en el otro alelo. Solo en el caso de mutaciones frecuentes o en consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación⁽¹⁾. El material genético de ambos alelos codifica una enzima alterada. Sin embargo, se manifiesta en el fenotipo la información codificada del genotipo del alelo con mejor actividad enzimática⁽²⁶⁾. En dependencia del tipo y gravedad de la alteración genética se obtiene un porcentaje determinado de actividad de la enzima que esté afectada, que, a su vez, condiciona el tipo y la severidad de la clínica. Por ello se aprecia que la correlación genotipo-fenotipo es buena^(32,33).

3.2.1 Consanguinidad como factor de riesgo

A pesar de que la etiología está definida genéticamente y los factores ambientales no influyen a la hora de presentar la enfermedad. Hay que tener en cuenta los factores de riesgo derivados de que sea una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, siendo el principal la consanguinidad.

La consanguinidad se define como la unión entre individuos parientes biológicos⁽³⁴⁾. Mundialmente, el porcentaje de matrimonios consanguíneos es de casi 10.4%. Este porcentaje aumenta en dependencia de etnia, religión, cultura, nivel socioeconómico, analfabetización y área de residencia⁽³⁵⁾.

La mayoría de los matrimonios consanguíneos ocurren entre primos de primer grado que comparten más del 12% de los genes⁽³⁵⁾. Los hijos de un matrimonio consanguíneo tienen un riesgo 2 veces mayor de tener un trastorno autosómico recesivo, ya que si comparten genes hay más probabilidad de que las mutaciones recesivas sean las mismas, pudiendo transmitir las a la descendencia⁽³⁴⁾.

Esto explica que las frecuencias más altas de HSC se encuentran en determinadas poblaciones endogámicas. Un ejemplo de ello son los esquimales Yupik del sudoeste de Alaska, cuya frecuencia de la enfermedad es de 1/282⁽²⁵⁾.

A nivel poblacional también se ha observado otra característica derivada de la endogamia que se denomina **efecto fundador**. Este efecto determina una frecuencia elevada de una mutación concreta

debido a que una pequeña población colonizó un área desocupada, uno de los pobladores presentaba esa mutación y la fue transmitiendo a la descendencia. Esto condicionó que alelos mutados que aparecen, se convierten en estables y se transmiten por generaciones⁽³⁶⁾. El efecto fundador se ha descrito en Túnez donde una sola mutación en CYP21A2 tuvo una prevalencia del 35.3%. La consanguinidad fue alta en esta cohorte a pesar de pertenecer a distintas zonas y no tener relación⁽²⁵⁾.

3.2.2 Alteraciones genéticas asociadas a cada déficit enzimático

Déficit 21-hidroxilasa

El gen CYP21A2 es el que codifica la enzima 21OH y se localiza en el cromosoma 6 (6p21.33)⁽⁵⁾ a unos 30kb de distancia de su gen homólogo, CYP21A1P (un pseudogen inactivo)⁽³⁷⁾. Ambos genes están dispuestos en repeticiones en tándem con los genes del complemento C4, que junto con los genes de tenascina y serina treonina nuclear proteín quinasa (TNXB) forman una unidad llamada RCCX. La mayoría de los alelos portan 2 unidades de RCCX en las cuales 1 tiene CYP21A2 y la otra tiene CYP21A1P^(32,38). Además, esta región del DNA pertenece a la clase III del complejo Antígeno leucocitario humano (HLA) encargado de mantener la identidad celular entre individuos. Es por esto que se caracteriza por presentar gran plasticidad génica y son comunes los reordenamientos durante la recombinación meiótica^(2,34). Estos eventos recombinantes, la alta homología y proximidad entre el gen y el pseudogen inactivo, la alta tasa de variabilidad genética en este locus, y la duplicación en tándem de RCCX condicionan una predisposición a que se ocasionen mutaciones variadas⁽²⁵⁾.

Hasta la fecha, se han documentado 245 mutaciones en CYP21A2 registradas en "The Human Gene Mutation Database"⁽³⁹⁾. Aproximadamente el 95-99% de las mutaciones son variantes derivadas de deleciones o de recombinaciones intergenéticas con CYP21A1P⁽²⁶⁾. Se han descrito otro tipo de mutaciones menos frecuentes como duplicaciones o deleciones de RCCX⁽³³⁾, quimera CYP21A1P / CYP21A2, e incluso mutaciones de novo⁽²⁾. Mutaciones asociadas en el gen TNXB pueden ocasionar Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) que se ha relacionado con el déficit 21OH en algunos casos⁽¹⁴⁾.

Los distintos tipos de mutaciones determinan diferentes porcentajes de actividad de la enzima 21OH, y, en dependencia de la actividad enzimática codificada por el alelo con la mutación más leve, se objetiva un fenotipo u otro de la enfermedad. Los pacientes con HSC clásica suelen presentar mutaciones con compromiso casi completo de la actividad enzimática. En su forma de pérdida salina generalmente tienen una pérdida completa de la función en ambos alelos, mientras que en la forma virilizante simple tienen una pérdida completa de la función en un alelo y conservan una ligera función en el otro^(2,26). La alta tasa de concordancia entre el genotipo y fenotipo es evidente, sin embargo, debido a la gran variedad y heterogenicidad de las mutaciones, su genotipificación es compleja, observándose un amplio espectro de genotipos^(32,33).

Otros déficit

La enzima **11βOH** es codificada por el gen CYP11B1 que se encuentra en el cromosoma 8q21-22. Hasta la fecha se han descrito 107 mutaciones en este gen que en su mayoría se asocian al fenotipo clásico⁽³⁹⁾ que se produce por una actividad enzimática mínima o ausente de la enzima 11βOH⁽⁴⁰⁾. Se han ido encontrando distintos tipos de mutaciones, entre ellas una quimera CYP11B2/CYP11B1 debido a que estos dos genes presentan alta homología y se encuentran a poca distancia⁽⁴⁰⁾. Esto puede dar lugar a HSC o a otra enfermedad denominada aldosteronismo remediable con glucocorticoides⁽²⁸⁾.

La relación genotipo-fenotipo en el déficit 11OH sigue sin estar clara debido a la baja frecuencia de la enfermedad⁽²⁶⁾. Sin embargo, se aprecia esta asociación en algunas mutaciones concretas⁽²⁷⁾.

La enzima **17OH** está codificada por el gen CYP17A1 que está situado en el cromosoma 10q24.32⁽³⁷⁾. Actualmente, se han descrito 104 mutaciones en CYP17A1⁽³⁹⁾. La mayoría representan mutaciones esporádicas, pero se han descrito mutaciones con efecto fundador en las poblaciones ya mencionadas, entre ellas, la población brasileña en la que este déficit constituye la segunda causa de HSC clásica⁽⁴¹⁾. A pesar de todas las mutaciones descritas, para algunos pacientes con diagnóstico clínico y hormonal, no se han identificado mutaciones de CYP17A1⁽⁴²⁾.

La enzima **3βHSD** posee dos isoformas, 3βHSD1 y 3βHSD2, codificadas por los genes HSD3B1 y HSD3B2 respectivamente que son altamente homólogos⁽³⁷⁾. Ambos genes formados por 4 exones se encuentran ubicados en el cromosoma 1p13.1 y separados por dos pseudogenes que impiden que compartan elementos promotores comunes. Esta característica explica que en el déficit de 3βHSD2, la enzima 3βHSD1 esté intacta^(28,43). En el gen HSD3B2 se han documentado alrededor de 50 mutaciones hasta el momento⁽³⁹⁾. Existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo. Mutaciones severas eliminan la función enzimática y ocasionan formas de pérdida de sal⁽⁴³⁾. Por el contrario, las mutaciones leves conducen a formas sin pérdida de sal. Sin embargo, hay mutaciones con heterogeneidad fenotípica⁽²⁶⁾.

La proteína **POR** está codificada por el gen POR que posee gran polimorfismo y se encuentra ubicado en el cromosoma 7q11.2⁽⁴⁴⁾. Se han documentado 80 tipos de mutaciones en este gen hasta ahora⁽³⁹⁾. La mayoría de las mutaciones en este gen retienen parte de función enzimática, siendo la pérdida completa de función aparentemente no viable⁽⁵⁾. Las mutaciones en este gen pueden producir en un mismo paciente, además de la HSC, manifestaciones esqueléticas⁽⁴⁵⁾. Mientras que no es posible predecir la gravedad de la deficiencia de glucocorticoides basada en el genotipo⁽⁴⁵⁾; se ha apreciado asociación genotipo-fenotipo para manifestaciones esqueléticas. Los pacientes con malformaciones esqueléticas leves-moderadas suelen deberse a mutaciones leves. En cambio, casi todos los pacientes con malformaciones esqueléticas graves, como puede ser el Síndrome de Antley-Bixler (ABS), son heterocigotos compuestos con pérdida de función en uno de los alelos^(45,46). Si ABS aparece como una entidad aislada no es debida a alteración en el gen POR. La frecuencia global de malformaciones esqueléticas en el déficit de POR es de alrededor del 85%⁽⁴⁷⁾. Algunas mutaciones pueden producir trastornos en el metabolismo de los fármacos⁽⁴⁸⁾ en dependencia del sustrato farmacológico⁽⁴⁷⁾.

La proteína **StAR** está codificada por el gen STAR que se encuentra en el cromosoma 8p11.23 y se ha detectado un pseudogen en el cromosoma 13⁽⁴⁹⁾. Hasta la fecha se han documentado más de 50 mutaciones en el gen STAR⁽³⁹⁾ algunas específicas de poblaciones determinadas donde este déficit es más frecuente: japoneses y coreanos; árabes palestinos^(28,49) y población suiza⁽⁴⁹⁾.

La enzima **SCC** está codificada por el gen CYP11A1 que se encuentra en el cromosoma 15q24.1⁽⁵⁰⁾. Actualmente se han encontrado alrededor de 25 mutaciones del gen CYP11A1⁽³⁹⁾, la mayoría en el este de Turquía y son homocigotos para una mutación⁽²⁸⁾.

3.3 Fisiopatología de la HSC

La fisiopatología es diferente según el déficit enzimático y el porcentaje de actividad enzimática funcionante. A pesar de que los déficits enzimáticos son diferentes entre sí, las manifestaciones pueden ser parecidas ya que se derivan del exceso o defecto de los productos de la esteroidogénesis. En la mayoría se produce déficit de cortisol asociado a un bloqueo de la retroalimentación negativa

que ocasiona aumento ACTH y, por consiguiente, hiperestimulación suprarrenal que puede conducir a hiperplasia suprarrenal. Partiendo de esta base, vamos a analizar los distintos déficits enzimáticos. La **Tabla 1**, en el Anexo, ofrece una comparativa de dichos déficits.

3.3.1 Déficit de 21-hidroxilasa

La 21OH realiza la 21-hidroxilación suprarrenal a dos niveles: convierte la 17OHP en 11-deoxicortisol, precursor del cortisol; y la progesterona en DOCA, precursor de la aldosterona y corticoesterona⁽⁵⁾. Su déficit provoca un bloqueo en la síntesis de cortisol principalmente. Secundariamente se produce un aumento de los precursores del cortisol (17OHP y progesterona) que se acumulan y se desvían a la síntesis en exceso de hormonas sexuales por la vía de la androstenediona, especialmente la DHEA⁽¹⁶⁾. A partir de aquí, en dependencia del porcentaje de actividad de 21OH, la HSC se clasifica en dos subtipos: virilizante simple y pérdida salina⁽³⁸⁾.

El subtipo **virilizante simple** conserva 1-2% de la actividad, con lo que 21OH mantiene la secreción mineralocorticoide normal, pero el exceso de precursores se deriva hacia la formación de andrógenos⁽³²⁾. El exceso androgénico en los pacientes XY no es aparente al nacimiento pero a lo largo del tiempo pueden presentar síndrome adrenogenital⁽¹⁶⁾. Mientras que, si se produce en una niña XX aparecerá una ADS al nacimiento con rápido crecimiento y precocidad sexual⁽³²⁾.

El subtipo de **pérdida salina** tiene una pérdida de función más severa que provoca afectación mineralocorticoidea, es decir, asocia déficit de aldosterona al exceso de hormonas sexuales y al déficit de cortisol⁽³²⁾. El déficit de aldosterona ocasiona una hiponatremia e hiperpotasemia, junto a hiperreninemia⁽¹⁶⁾. Es el subtipo más frecuente de la HSC clásica por 21OH en un 75% de los casos y se manifiesta a las 2 semanas de vida con crisis de pérdida salina, hipovolemia y shock potencialmente fatal si no se diagnostica precozmente⁽³²⁾.

3.3.2 Déficit de 11 β -hidroxilasa

La 11 β OH convierte bajo regulación de ACTH tanto la 11-deoxicortisol en cortisol, como la DOCA a corticosterona en la zona fasciculada suprarrenal⁽²⁷⁾. Por ello, su déficit ocasiona una disminución de corticosterona y cortisol⁽⁵⁾, con aumento de DOCA, desoxicortisol y de precursores esteroideos anteriores. Estos últimos se derivan hacia la producción de andrógenos, al igual que ocurre en el déficit de 21OH^(27,40). El aumento androgénico en el déficit 11 β OH producirá una mayor virilización de los genitales externos que en el déficit de 21OH, ocasionando **ADS** en pacientes **46XX**^(16,27).

Fisiológicamente, la producción de DOCA en la zona fasciculada es mínima, pero bajo influencia de ACTH puede aumentar sustancialmente, como ocurre en este déficit; y en altas concentraciones, posee acción mineralocorticoide. Este exceso mineralocorticoide ocasiona, por un lado, la inhibición del eje RAA, con lo que la aldosterona estará disminuida a pesar de que su síntesis no esté afectada⁽⁴⁰⁾; y por otro lado, se manifiesta en **hipertensión hiporrenineica**⁽⁵¹⁾, en más de la mitad de los casos⁽²⁷⁾.

3.3.3 Déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2

La enzima 3 β HSD2 actúa en la glándula suprarrenal a muchos niveles convirtiendo la pregnenolona, la 17-alfa-OHpregnenolona y la DHEA en progesterona, 17OHP y androstenediona respectivamente. Por lo tanto, se produce una disminución de aldosterona, cortisol y androstenediona, con una acumulación de 17-alfa-OHpregnenolona y DHEA que parte se convierte en DHEAS. A su vez, la 3 β HSD2 se expresa en las gónadas masculinas convirtiendo DHEA en androstenediona, por lo que tampoco se producirá testosterona a este nivel⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, la isoforma 3 β HSD1 no está alterada y actúa en placenta, cerebro, hígado y otros tejidos convirtiendo la DHEA en testosterona por lo que sus niveles no están tan disminuidos. La presencia de esta enzima es la causa de que haya altos niveles de 17OHP que ayudan al diagnóstico y tiene un papel esencial en la producción de progesterona placentaria⁽¹⁴⁾.

Los pacientes con este tipo de HSC presentan **crisis suprarrenal con pérdida salina** debido al déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides; y **ADS**, tanto en pacientes **46XX**, producida por virilización leve de los genitales externos debido a los altos niveles de DHEA y a la producción de andrógenos derivados de 3 β HSD1; como en pacientes **46XY**, produciendo feminización genital, ya que los andrógenos producidos no son suficientes para una adecuada virilización^(5,14).

3.3.4 Déficit de 17 α -hidroxilasa

La enzima 17OH cataliza dos reacciones diferentes: 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. Esta enzima se expresa en las gónadas y en la corteza suprarrenal. Su déficit ocasiona un bloqueo en la síntesis de 17OH-pregnenolona, precursor de DHEA; y de 17OHP, precursor del cortisol y de las hormonas sexuales⁽¹⁶⁾. Los precursores anteriores al bloqueo, pregnenolona y progesterona, se elevan y desvían a la vía de los mineralocorticoides aumentando la DOCA y corticoesterona⁽⁴²⁾.

A nivel clínico, debido al déficit de hormonas sexuales, se produce un fallo en la virilización con **ADS** en pacientes **46XY** y fracaso de la pubertad con amenorrea primaria en pacientes 46XX. En ambos sexos, los genitales externos poseen apariencia femenina al nacimiento y habrá un fallo en la gonadarquia y adrenerquia con hipogonadismo hipergonadotropo en la pubertad⁽¹⁴⁾. Por otra parte, no se producen crisis suprarrenales con pérdida salina por la elevación, de corticoesterona cuyo efecto glucocorticoide sustituye al cortisol⁽⁵⁾; y de DOCA, cuyo efecto mineralocorticoide sustituye a la aldosterona y causa **hipertensión hiporrenineica** al igual que en el déficit de 11 β OH⁽⁵¹⁾.

Este déficit puede ser infradiagnosticado hasta la pubertad ya que la 17OHP que se utiliza en el cribado aparece disminuida y la clínica no es aparente. El hipoandrogenismo no se manifiesta hasta la pubertad en pacientes 46XX, en las que el primer síntoma puede ser la hipertensión asociada a hipopotasemia. En los pacientes 46XY en algunos casos puede diagnosticarse a partir de testículos palpables inguinales y por la falta de útero⁽⁴²⁾.

3.3.5 Déficit de oxidoreductasa P450

La enzima POR actúa en el transporte de electrones en el retículo endoplásmico y de ella depende el funcionamiento de 17OH, 21OH, aromatasintasa fetal y las principales enzimas hepáticas que metabolizan el citocromo P450⁽⁵⁾. Por lo tanto, su déficit ocasiona una deficiencia hormonal múltiple con bloqueo en la síntesis de glucocorticoides y andrógenos, y un aumento de pregnenolona y progesterona que se desvían a la vía mineralocorticoide aumentando la DOCA⁽¹⁴⁾.

La mayoría de los pacientes tienen **insuficiencia suprarrenal** por déficit de cortisol⁽²⁸⁾. Por otro lado, no suelen presentar hipotensión ni pérdida salina ya que la actividad de 21OH no está muy afectada, e incluso pueden padecer **hipertensión hiporrenineica** por aumento de DOCA⁽⁵⁾.

Al nacimiento ambos sexos se presentan con una **ADS grave**. Los pacientes **46XY** presentan subvirilización genital grave, debido a que la actividad de 17,20-liasa es sensible a las perturbaciones en el transporte de electrones lo que ocasiona una disminución de los andrógenos y de la DHEA⁽⁴⁶⁾. Mientras que, los pacientes **46XX** presentan virilización genital cuya patología todavía se desconoce aunque hay dos teorías. Por un lado se sugiere que la vía alternativa "de puerta trasera" de la biosíntesis de andrógenos puede ser la causa de la virilización⁽⁵²⁾. Por otro lado, en algunos embarazos

hay insuficiente aromatización placentaria lo que resulta en una virilización fetal y materna. Por lo que las madre manifiestan síntomas de hiperandrogenismo, pero tras el nacimiento los andrógenos disminuyen y la virilización no progresa⁽⁵²⁾.

A otros niveles, el déficit de POR produce trastornos en el **metabolismo de los fármacos** debido a su papel en el funcionamiento de las enzimas hepáticas citocromo P450. Por consiguiente hay que tener precaución a la hora de administrar fármacos que se metabolizan por esta vía⁽⁴⁸⁾.

También puede producir **malformaciones esqueléticas** leves o graves como son craneosinostosis, sinostosis radiocubital o radiohumeral, hipoplasia del tercio medio facial, entre otras, que pueden aparecer aisladas o dentro del ABS⁽⁴⁸⁾. La patogenia de estas malformaciones aún se desconoce aunque hay evidencias de que la síntesis del colesterol afecta a la formación del hueso^(47,48).

3.3.6 Déficit de proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR)

La enzima StAR regula la transferencia de colesterol desde el citosol a la membrana interna de la mitocondria en las gónadas y en las glándulas suprarrenales⁽⁴⁹⁾. Por otra parte, la placenta posee el mecanismo de esteroideogénesis independiente de StAR. Como resultado se ocasionará déficit de todas las hormonas esteroideas producidas por el feto, que poseerá bajos niveles en sangre debido a la producción placentaria, pero que irán disminuyendo tras el nacimiento^(49,50).

En la fisiopatología de este subtipo de HSC, inicialmente se produce una pérdida de la esteroideogénesis dependiente del déficit de StAR, que causa la falta de colesterol en la mitocondria⁽²⁸⁾. Secundariamente, hay una pérdida de la esteroideogénesis independiente de StAR por daño celular debido a acumulación de lípidos. Este evento se inicia debido a la inhibición de la retroalimentación negativa de ACTH, gonadotropinas y angiotensina II. Estas hormonas estimulan la absorción celular de colesterol, que finalmente ocasionan destrucción celular⁽⁴⁹⁾. Es debido a la acumulación lipídica que el déficit de StAR se denomina **Hiperplasia Suprarrenal Congénita Lipoidea**⁽⁵⁾.

Se ha visto que el daño en la esteroideogénesis independiente de StAR se produce en las glándulas suprarrenales y en las células de Leydig de los testículos en pacientes **46 XY**, durante la embriogénesis. Es por ello que el déficit de hormonas androgénicas causa una **ADS** con fenotipo genital externo femenino en estos pacientes⁽²³⁾. Por otro lado, en pacientes **46XX**, los ovarios comienzan a sintetizar esteroides en la pubertad y, hasta entonces, las células ováricas esteroideogénicas permanecen sin presentar daño celular lipídico. En la menarquia, únicamente se afecta el folículo ovárico que se recluta en cada ciclo y no el ovario completo. El folículo reclutado produce algunos estrógenos a través de esteroideogénesis independiente de StAR hasta que los lípidos acumulados inhiben la síntesis de progesterona al final del ciclo debido al daño celular⁽²⁴⁾. Este evento se manifiesta en ciclos de sangrado por la síntesis de estrógenos; pero anovulatorios, por el bloqueo de la progesterona. El estrógeno producido, ayudado por el déficit androgénico, ocasiona el desarrollo mamario y la feminización progresiva⁽⁴⁹⁾.

En estos pacientes se produce **hipotensión con hiperreniemia** secundaria al déficit de aldosterona, que junto con el déficit de glucocorticoides, ocasiona retraso en el crecimiento y **crisis suprarrenal con pérdida salina** alrededor del primer año de vida⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, las manifestaciones son más tardías debido a que los niveles de esteroides generados en la placenta persisten un tiempo⁽⁴⁹⁾.

3.3.7 Déficit de enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol P450 (SCC)

Se produce disminución de la actividad enzimática de SCC variable que ocasiona los mismos déficits enzimáticos que el déficit de StAR al afectarse el inicio de la vía esteroideogénica. Por ello es clínica y

bioquímicamente idéntico a la HSC Lipoidea excepto por la **atrofia suprarrenal y gonadal**⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, esta enzima se expresa también en la placenta, con lo que su déficit ocasiona disminución en la producción de progesterona y esto puede causar una interrupción del embarazo, ya que es esencial para prevenir la contractilidad uterina⁽⁴⁹⁾. Se han documentado casos de este déficit en fetos a término con mutaciones severas cuya fisiopatología todavía se desconoce⁽²⁴⁾. Parece que la supervivencia inusualmente larga del cuerpo lúteo podría proporcionar una fuente alternativa de progesterona que evita el aborto⁽²⁴⁾.

La deficiencia de SCC puede presentarse como **insuficiencia suprarrenal** aguda en cualquier tiempo desde el nacimiento⁽⁴⁹⁾. La edad de inicio clínico se correlaciona con la actividad de la enzima con presentaciones que varían desde trabajo de parto prematuro a la insuficiencia suprarrenal en la infancia tardía⁽²⁴⁾. En todos los casos, la ACTH y renina plasmática están elevadas y los esteroides suprarrenales se encuentran bajos o ausentes. Los pacientes 46 XX tienen genitales externos femeninos normales, pero los pacientes **46XY** presentan genitales que varían de femeninos a masculinos normales, siendo más frecuente la **ADS** por feminización⁽⁴⁹⁾.

3.4 Clínica

3.4.1 Hiperplasia suprarrenal

En la HSC clásica no se produce la disminución fisiológica del tamaño de la corteza suprarrenal tras el nacimiento. Esto es debido a la hiperestimulación continua de la corteza suprarrenal por parte de la ACTH que se encuentra en exceso, ya que el déficit de cortisol inhibe su retroalimentación negativa⁽¹⁵⁾. Por lo que, se continúa sintetizando ACTH ininterrumpidamente durante toda la vida si no se administra tratamiento^(5,16). En el déficit de StAR, además de la hiperplasia suprarrenal, se produce una acumulación lipídica intracelular que provoca hipertrofia en las células de la corteza suprarrenal. Aunque también se han documentado excepcionalmente suprarrenales atróficas^(24,49). En el déficit de SCC las suprarrenales y las gónadas suelen presentarse atróficas o normales, pero nunca se ha documentado hiperplasia en estos pacientes⁽⁵⁰⁾. Por lo tanto, en todos los déficits aparece hiperplasia suprarrenal excepto en el déficit de SCC y, excepcionalmente, en el de StAR.^(5,16)

En los pacientes con hiperplasia se documenta más riesgo de presentar masas suprarrenales, especialmente descritas en el déficit de 21OH por su mayor frecuencia. En su mayoría son masas suprarrenales benignas menores de 2 cm que se manifiestan con dolor abdominal, náuseas y vómitos. También se han notificado mielolipomas gigantes que presentan riesgo de hemorragia o ruptura^(2,7).

3.4.2 Déficit de glucocorticoides

El déficit de glucocorticoides condiciona una función cardíaca deficiente, un aumento en la secreción de ADH y una insuficiente respuesta vascular a catecolaminas y, por consiguiente, a los mecanismos frente al estrés. Además, durante el periodo prenatal, puede afectar al desarrollo medular suprarrenal que se asocia a disminución de epinefrina e hipoglucemia^(2,5). Estos efectos se producen en todos los déficits excepto en el de 17OH ya que la corticoesterona elevada posee función glucocorticoide.

3.4.3 Anomalía de la Diferenciación Sexual

Las ADS constituyen un grupo de patologías debido a anomalías en alguna de las etapas del desarrollo fetal imprescindibles para el desarrollo normal del sexo genético, gonadal, genital interno y/o genital externo⁽⁴⁾. En la HSC clásica se producen ADS de los genitales externos debido a un fallo

en la síntesis androgénica que puede ocasionar tanto un exceso como un defecto. El desarrollo y diferenciación gonadal no se ven afectados por esta patología ya que no dependen de estímulos hormonales, sino de la dotación cromosómica⁽¹¹⁾. A su vez, la hormona AHM no está alterada ya que no depende de células esteroideogénicas lo que permite el desarrollo del conducto mesonéfrico en los pacientes XY y, en su ausencia, del paramesonéfrico en pacientes XX. Estos conductos pueden no ser adecuados debido al déficit de hormonas sexuales que ayudan a su correcta formación. Por otro lado, la diferenciación de los genitales externos y de las características sexuales secundarias pueden aparecer afectados en dependencia del sexo del paciente y del subtipo de HSC que padezca⁽¹⁵⁾.

Hiperandrogenismo

En pacientes con dotación **46XX** se producen **ADS** en los déficits enzimáticos que presentan exceso de andrógenos (21OH y 11 β OH), de DHEA (3 β HSD2) o por los mecanismos de "puerta trasera" y de alteración de aromatasintasa placentaria (POR). En el déficit de 3 β HSD2 la virilización suele ser más leve debido a que la acción androgénica de DHEA es menor y pueden presentarse incluso genitales externos normales⁽⁵²⁾. El déficit de POR tiene la peculiaridad de que la virilización no progresa tras el nacimiento⁽⁵²⁾, con lo que la infertilidad es menos frecuente⁽²⁾.

Los andrógenos durante la diferenciación genital externa ocasionan una virilización patológica que se manifiesta con aumento del tamaño clitoriano, fusión labial y puede intervenir en la tabicación del seno urogenital⁽²⁾. El grado de virilización se clasifica según la escala de Prader que adjuntamos en la **imagen 5**⁽⁷⁾. Se puede producir una alteración de la migración del orificio uretral y vaginal, pudiendo formar una confluencia urogenital debido a su separación incompleta, e incluso persistir la cloaca donde el recto también se une⁽⁵³⁾.

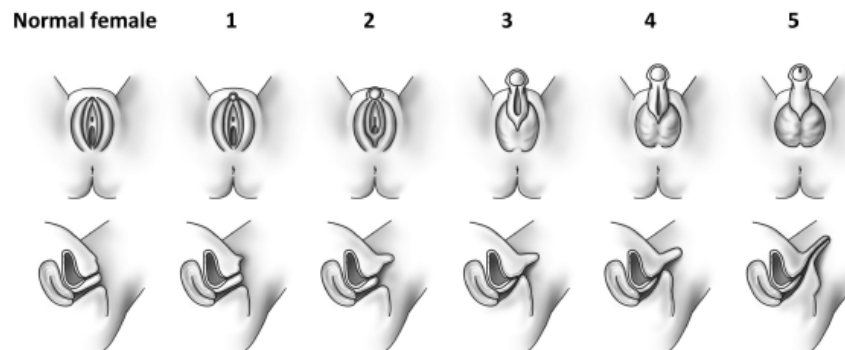


Imagen 5. Escala de Prader del grado de virilización obtenida de Turcu A et al. 2015.⁽⁷⁾

En cuanto a la reproducción en este tipo de pacientes, en general los genitales internos no aparecen afectados con lo que la paciente puede ser fértil⁽¹⁵⁾, aunque tienen tasas de **fertilidad** y embarazos más bajas, lo que se correlaciona inversamente con la gravedad de la enfermedad⁽²⁾. Sin embargo, los hijos de estas pacientes no presentan anomalías si no están afectados por la enfermedad⁽⁵⁴⁾.

Se ha sugerido que los factores hormonales, anatómicos y psicosociales contribuyen a la fertilidad deteriorada⁽²⁾. Entre los factores hormonales influye la sobreproducción de andrógenos suprarrenales que pueden alterar el inicio y progresión de la pubertad. Estas pacientes presentan una incidencia elevada de hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico, ovarios poliquísticos, irregularidades menstruales y anovulación crónica a pesar del tratamiento adecuado con glucocorticoides⁽¹⁾. Además, los altos niveles de progesterona afectan a la calidad del moco cervical, disminuyen la penetración de espermatozoides,

aceleran la maduración endometrial y perjudican la implantación⁽²⁾. Por otro lado, la terapia con glucocorticoides puede producir hipertrofia muscular, acné, hirsutismo, acumulación de grasa y problemas crecimiento⁽⁵⁴⁾. Entre los contribuyentes anatómicos se incluyen la anatomía genital distorsionada⁽⁷⁾ junto con la cirugía reconstructiva, que pueden ocasionar disminución de la sensibilidad genital, falta de lubricación y dolor con la penetración⁽⁵⁴⁾. La sensibilidad genital puede estar afectada tras la cirugía, sin embargo, en las pacientes que no se han sometido a cirugía conservan a sensibilidad clitoriana⁽⁵⁵⁾. Se han realizado estudios sobre la actividad sexual en mujeres tras la cirugía reconstructiva que indican una disminución severa en cada área de la función sexual⁽⁵⁴⁾. Estas pacientes también presentan factores psicológicos de disminución de la fertilidad como son una menor motivación sexual con baja autoestima y un menor interés materno⁽⁷⁾.

En los pacientes **46XY con exceso androgénico** se pueden producir hallazgos sutiles, como la hiperpigmentación del escroto y la macrogenitosomía⁽⁷⁾. Sin embargo, lo más frecuente es que no sea aparente al nacimiento ya que los testículos fetales normales producen testosterona, que es un andrógeno mucho más potente que la DHEA suprarrenal. A largo plazo se sugiere en algunos estudios que la fertilidad en estos pacientes está muy por debajo que en la población normal debido al hipogonadismo hipogonadotropo, por la supresión crónica de la secreción de gonadotropinas causada por la sobreproducción de andrógenos suprarrenales; y a los tumores suprarrenales testiculares (TART)⁽⁵⁶⁾. Estos tumores de tejido ectópico suprarrenal se forman a partir de células remanentes suprarrenales que quedan ubicadas en los testículos, ya que ambos parten de la cresta urogenital embriológica. Estas células al ser hiperestimuladas por la ACTH inadecuadamente suprimida por el tratamiento, forman masas ectópicas de tejido suprarrenal. Por lo tanto, la aparición de TART es un signo de mal control de la enfermedad de CAH⁽⁵⁶⁾. Los TART se identifican como masas bilaterales y algunos regresan tras intensificar el tratamiento con glucocorticoides. Los TART pueden llevar a la obstrucción de los túbulos seminíferos, a la disfunción gonadal e infertilidad⁽²⁾. Estos tumores se han descrito en los déficits de 21OH, 11BOH y 3βHSD2⁽⁵⁾.

En los pacientes con **hiperandrogenismo postnatal**, si no se corrige esta situación tras el nacimiento, se producirá un mayor crecimiento del clítoris en las niñas y una ampliación del falo en los niños; y síndrome adrenogenital con pubarquia prematura, pubertad precoz, piel grasa, hirsutismo, acné y menstruación irregular⁽⁷⁾. Así como un crecimiento acelerado con una maduración ósea temprana, lo que resulta en una altura final por debajo de la media debido al cierre prematuro de la epífisis^(2,7).

Hipoandrogenismo

En los pacientes con dotación **46XX** con hipoandrogenismo los genitales externos se encuentran normales. Sin embargo, durante la pubertad suele aparecer hipogonadismo con amenorrea primaria y ausencia de características sexuales secundarias. Esto no ocurre en los pacientes con la HSC lipoidea por déficit de StAR que pueden presentar telarquia y menarquia anovulatoria⁽²⁾. Varios déficits pueden asociar quistes de ovario junto a torsión del quiste⁽⁵⁾.

En pacientes con dotación **46XY** se produce **ADS** en los déficits con fallo en la síntesis de testosterona, DHT y DHEA como son 17OH, 3βHSD2, StAR, SCC y POR. Estos pacientes tienen diversos grados de afectación en el desarrollo genital, desde una virilización incompleta (micropene, hipospadias, escroto bífido, criptorquidia) hasta genitales externos femeninos. A su vez, no presentan genitales internos femeninos por presencia de AMH, y los conductos genitales masculinos internos no

están adecuadamente desarrollados por la falta de testosterona. Si no se diagnostica, en la pubertad se manifiestan como mujeres con amenorrea primaria por hipogonadismo que no poseen características sexuales secundarias femeninas⁽⁴²⁾.

3.4.4 Alteraciones de los mineralocorticoides

En la mayoría de los subtipos se produce una afectación de la vía de los mineralocorticoides ya sea por exceso o por defecto.

Exceso de mineralocorticoides

El exceso de mineralocorticoides produce principalmente por aumento en la síntesis de DOCA, como ocurre en los déficits 11 β OH, 17OH y, en algunas ocasiones, POR. La DOCA en exceso causa hipertensión por retención salina e hídrica en el riñón. Por lo que se produce hipernatremia asociada a hipopotasemia por eliminación excesiva de potasio. A su vez, este mecanismo suprime el eje RAA⁽⁵¹⁾.

Defecto de mineralocorticoides

El déficit de mineralocorticoides aparece en los déficits de 21OH (subtipo pérdida salina), 3 β HSD2 y StAR. En sangre aparece hiponatremia con depleción de volumen e hiperpotasemia debido a pérdida de la acción de la aldosterona en la nefrona distal. Secundariamente, se produce hiperreninemia que aumenta por el fallo en el estímulo que ejerce sobre el eje RAA⁽¹⁶⁾.

En su mayoría se produce crisis de pérdida salina, que se define como la depleción espontánea de volumen en un niño sano, especialmente en el primer mes. Presentan clínica de pérdida de peso, avidez por el agua, vómitos, decaimiento, deshidratación y, si no se trata precozmente, shock potencialmente mortal⁽³²⁾. En algunos déficits las crisis de pérdida salina pueden tener un inicio más tardío como puede ocurrir en el caso de la HSC lipoidea alrededor del año de edad⁽²⁴⁾.

3.4.5 Alteración psicológica y cognitiva

Se aprecia en algunos estudios que los niños con defectos congénitos parecen tener el doble de riesgo de desarrollar una discapacidad emocional secundaria, así como las malformaciones genitales parecen estar directamente relacionadas con problemas mentales y disfunción psicológica en estos pacientes, especialmente durante la adolescencia. Es en esta etapa en la que se es más vulnerable a estos factores ya que se inician las relaciones interpersonales, la vida emocional y el crecimiento de la autoestima. En varios estudios, estos pacientes muestran pensamientos neuróticos, ego inferior, imagen corporal distorsionada, ansiedad, baja autoestima y menor capacidad para relacionarse⁽⁵⁴⁾.

La influencia de la exposición prenatal a los esteroides sexuales sobre la personalidad e identidad sexual es un tema controvertido. En algunos estudios sobre el desarrollo psicosexual se ha observado que las chicas con HSC debido a 21OH poseen una preferencia aumentada por actividades con patrones masculinos, comportamientos más agresivos y menor impulso materno en comparación con sus hermanos no afectados. Así como, un desarrollo cognitivo similar al masculino, con mayor rendimiento visual y espacial y menor capacidad verbal. Por lo que sugieren que el exceso de andrógenos podría ocasionar una alteración en el comportamiento y en la cognición^(2,7). Sin embargo en otros estudios no se encuentran diferencias significativas en la personalidad si se los compara con controles. En general, la mayoría de estos pacientes presentan un desarrollo neuropsicológico normal y la mayor parte de las mujeres se identifican como mujeres y tienen un comportamiento preferentemente heterosexual.^(1,2)

Los datos con respecto al coeficiente de inteligencia de los pacientes con déficit de 21OH han sido conflictivos y aun no se ha establecido una relación, a pesar de que se ha sugerido que los desequilibrios electrolíticos en la infancia pueden dar lugar a un coeficiente de inteligencia más bajo⁽⁷⁾. En el déficit de POR se han informado retraso mental que se cree se produce por pérdidas auditivas, anomalías esqueléticas y hospitalización prolongada con múltiples intervenciones⁽⁴⁶⁾.

3.5 Diagnóstico prenatal y posnatal

El diagnóstico de la HSC clásica ha ido evolucionando con el tiempo. Anteriormente, se realizaba mediante la clínica, con lo que había asignaciones de sexo incorrectas, tasas muy altas de infra diagnóstico, y mayores tasas de mortalidad. Actualmente, junto a la correcta historia clínica, se utiliza un método de cribado poblacional a las 48 horas de vida que ayuda a diagnosticar especialmente el déficit de 21OH que es el más frecuente. Tras el diagnóstico hormonal se debe proceder al diagnóstico genético del paciente y de la familia.

3.5.1 Cribado y diagnóstico hormonal

En el déficit 21OH el sistema de cribado 17OHP, se basa en que los precursores esteroideos aumentan tras el bloqueo de la vía, lo que se hace manifiesto a las 48 horas de vida, siendo patológicos por encima de 20ng/ml mediante medición de sangre seca en papel de filtro⁽⁵⁾. Aunque hay que tener en cuenta que el estrés o la prematuridad pueden dar un falso positivo. Para disminuirlos se estratifican los niveles de 17OHP en dependencia de la edad gestacional obteniendo mejores resultados^(1,7). Estos niveles reflejan la gravedad y por encima de 100ng/ml son muy sugestivos de enfermedad⁽⁵⁷⁾.

En los casos positivos se debe confirmar el diagnóstico para lo que hay diferentes métodos. Uno es medir posteriormente las concentraciones de esteroides en sangre u orina pudiendo asociar el test de estímulo con cosintropina que ocasiona un aumento característico de las hormonas que preceden al bloqueo⁽⁵⁾. En España se utiliza una segunda determinación de 17OHP, analítica con iones y medición de actividad de renina plasmática (ARP), junto con aldosterona y cortisol en casos de pérdida salina.

En el déficit de 11 β OH, de POR⁽⁵⁾ y de 3 β HSD2⁽⁵⁷⁾ se puede apreciar una moderada elevación de 17OHP en el cribado que puede dar a pensar que se trata de un déficit de 21OH. Sin embargo, con la clínica y la medición del perfil esteroideo del paciente se pueden diferenciar mediante el aumento de los esteroides previos al bloqueo producido, hasta confirmar el déficit con el estudio genético⁽¹⁾.

3.5.2 Diagnóstico genético

El diagnóstico etiológico del déficit se realiza mediante cariotipo y estudio genético molecular⁽⁵⁷⁾. Prácticamente todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en un gen, por lo que la secuenciación del ADN se debería realizar en todos los pacientes y familiares con el fin de confirmar el déficit causal y diagnosticar portadores o formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas^(7,57).

Especialmente se debe realizar en los pacientes con sospecha de HSC lipoidea ya que es similar, clínica y bioquímicamente, al déficit de SCC, por lo que las pruebas de ADN son las únicas definitivas como método diagnóstico, siendo el déficit de StAR más común⁽⁵⁾.

3.5.3 Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal se puede realizar mediante biopsia de las vellosidades coriónicas (semana 10^a-12^a) o amniocentesis (semana 15^a) que nos permiten evaluar si un feto presenta mutaciones específicas. Esto solo se realiza si hay sospechas de que el feto pueda tener HSC buscando las

mutaciones concretas. Es decir, si el feto posee antecedentes familiares de HSC, si se conoce que los padres son portadores de las mutaciones o si la madre ya ha dado a luz a un bebé con HSC⁽¹⁶⁾.

3.6 Tratamiento

3.6.1 Tratamiento médico

El tratamiento médico es imprescindible para la vida de estos pacientes a pesar de que no es curativo. El objetivo de estos tratamientos es reemplazar las acciones de las hormonas deficitarias, permitir una adecuada supresión de la ACTH y disminuir los esteroides secretados en exceso. El buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento correcto, un desarrollo puberal normal y una ausencia de complicaciones a largo plazo.

Tratamiento sustitutivo

El objetivo de este tratamiento es conseguir administrar la mínima dosis eficaz para que el paciente permanezca asintomático con una supresión adecuada de los esteroides en exceso y de la ACTH.

Los pacientes que presentan déficit de **glucocorticoides** deben ser tratados durante toda su vida. La hidrocortisona es el mejor tratamiento en bebés, niños y adolescentes. Esto se debe a que posee una potencia parecida a la del cortisol endógeno y además, por su corta vida biológica, minimiza la afectación sobre el crecimiento y otros efectos adversos⁽¹⁾. Sin embargo, este tratamiento no es el ideal ya que con las pautas actuales no se consigue reproducir la relación entre los pulsos de cortisol y ACTH y, con el tiempo, presenta efectos adversos^(7,57). La prednisona y la dexametasona pueden considerarse en el paciente adulto, ya que presenta una vida media más larga, con lo que necesita una dosificación menos frecuente, aunque pueden aumentar el riesgo de efectos perjudiciales⁽⁷⁾. Algunos adultos están bien controlados con combinaciones de hidrocortisona y prednisona o dexametasona⁽²⁾.

La dosis diaria aumenta en función de muchos parámetros como son la edad, la superficie corporal, el estadio puberal, el tipo de déficit, el genotipo, el porcentaje de actividad enzimática afectada y el metabolismo entre otros, por lo que es necesario individualizar la dosis⁽¹⁾. Además, la acidez gástrica destruye parcialmente el cortisol y, por ello, la dosis debe superar la producción endógena. Sin embargo, un tratamiento excesivo es nocivo para el paciente por lo que requieren seguimiento de por vida⁽⁷⁾. En general, se necesitan más dosis para lograr una supresión adecuada cuando el déficit asocia exceso de andrógenos o de DOCA, que las dosis cuando todos los esteroides son deficientes⁽⁵⁾.

A largo plazo, los glucocorticoides tienen **efectos adversos** pudiendo producir alteraciones en el crecimiento y metabólicas como son obesidad, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, osteopenia y osteoporosis⁽¹⁾. La talla final media de estos pacientes se sitúa por debajo de la talla genética y de la media poblacional, sin embargo el buen control terapéutico junto al diagnóstico precoz parecen mejorar la talla adulta. En los déficits que asocian hipoandrogenismo pueden presentar pubertad tardía y una mayor talla adulta; en cambio, en los déficits con hiperandrogenismo aparece pubertad temprana y fusión epifisaria⁽⁷⁾.

Los pacientes con HSC tienen una mayor tendencia a presentar factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. La obesidad se relaciona con la dosis de hidrocortisona recibida durante los dos primeros años. El tratamiento crónico con glucocorticoides junto con el hipogonadismo, los trastornos menstruales y los ciclos anovulatorios son factores que pueden actuar negativamente sobre la ganancia de masa ósea y ocasionar la aparición de osteoporosis^(1,2).

Los pacientes que presentan déficit de **mineralocorticoides** requieren tratamiento sustitutivo, siendo el más empleado la fluorhidrocortisona⁽¹⁾ junto con suplementos de cloruro sódico durante el primer año de vida^(2,5). Además durante los primeros meses requieren mayor dosis de reemplazo debido a su dieta pobre en sal, el pseudohipoaldosteronismo transitorio y la inmadurez renal^(2,5). En los pacientes con déficits que secretan una adecuada cantidad de mineralocorticoides, se puede requerir este tratamiento para mantener un control adecuado de los niveles de renina que ayuden a la supresión ACTH y a reducir la dosis diaria de glucocorticoides^(1,5). La sobredosificación provoca hipertensión, taquicardia, actividad de renina suprimida y, a largo plazo, puede retrasar el crecimiento⁽¹⁾.

Los pacientes que presentan déficits de **esteroides sexuales** requieren reemplazo durante la pubertad, de andrógenos en los hombres y de estrógenos, para la feminización en mujeres, y progestina (progestágeno) para inducir los ciclos menstruales si el útero está presente⁽⁵⁾. Los estrógenos no son necesarios en la HSC lipoidea, aunque se precisa de progesterona para inducir la ovulación⁽²⁾.

Tratamiento de crisis de pérdida salina y situaciones de estrés

Las crisis de pérdida salina requieren un rápido tratamiento para estabilizar al paciente ya que pueden ser potencialmente mortales. Se requiere de monitorización, aumento de la dosis de hidrocortisona debiendo ser administrada por vía intravenosa y reposición hidroelectrolítica⁽¹⁾.

En situaciones de estrés se debe duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona durante el periodo estresante ya que los pacientes con HSC clásica no pueden afrontar una respuesta suficiente de cortisol al estrés^(1,2). Si no se tolera la medicación oral debe administrarse intramuscular o intravenosa. Es necesario instruir a los pacientes y la familia sobre estas situaciones de emergencia y los pacientes deben usar insignias de identificación de alerta médica^(5,7).

Tratamiento del hiperandrogenismo

Las dosis de glucocorticoides pueden no ser suficientes para normalizar la producción de CRH y ACTH. Las terapias alternativas que obvian la necesidad de glucocorticoides suprafisiológicos exógenos se recomiendan utilizar en todos los pacientes. Otras terapias alternativas incluyen antiandrógenos (espironolactona) y anticonceptivos orales⁽⁷⁾. Para el tratamiento de la pubertad precoz y la talla baja se pueden usar antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)⁽⁷⁾.

Se están estudiando varias terapias como son el acetato de abiraterona, un inhibidor de 17OH que disminuye profundamente la testosterona sérica y que se limita a niños prepúberes y pacientes que no desean la fertilidad. Así como, NBI-77860, antagonista del receptor de CRH, que ha logrado reducciones de ACTH, 17OHP, androstenediona y testosterona⁽⁵⁸⁾.

Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento antihipertensivo se administra en los déficits con exceso de mineralocorticoides cuyas dosis de glucocorticoides no los disminuyen adecuadamente⁽⁴²⁾. En estos casos de hipertensión se puede administrar antagonistas del receptor mineralocorticoide o antagonistas del canal de calcio⁽⁵⁾.

Tratamiento prenatal

Este tratamiento se puede realizar únicamente en las gestaciones con riesgo de tener un hijo afecto de hiperplasia suprarrenal virilizante con el fin de frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital. Esto se realiza administrando dexametasona a la madre antes de la 6^a-8^a semanas de gestación. El diagnóstico genético prenatal se realiza a partir de la

semana 10^a. Sin embargo, se está estudiando la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal mediante la secuenciación del ADN fetal libre que circula en el plasma materno a la 5^a semana que evite el sobretratamiento, tratando únicamente a los fetos que vayan a presentar ADS^(5,7). La mayoría de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o mínimamente virilizados que evitan la necesidad de cirugía reconstructora^(7,16). Sin embargo, los glucocorticoides prenatales tienen riesgo de menor peso al nacimiento y de afectar negativamente las funciones cognitivas y neuropsiquiátricas de los pacientes^(2,5). También pueden ocasionar síndrome de Cushing en la madre⁽¹⁶⁾. En definitiva, se ha declarado que la terapia prenatal solo debe considerarse en un entorno de investigación con la divulgación completa de los riesgos y beneficios⁽⁵⁾.

Tratamiento de TART

El tratamiento de los TART consiste en la optimización de la terapia glucocorticoidea como medida principal cuyo objetivo es tener un buen control del crecimiento tumoral, restaurar la fertilidad y la producción de testosterona testicular⁽⁷⁾. En general, se emplea la dexametasona en estos pacientes. En los casos en los que no se revierte la infertilidad se puede optar por inyección intracitoplasmática de esperma para la fertilidad y cirugía conservadora mediante tumorectomía selectiva para la reducción tumoral⁽⁵⁾. La cirugía se emplea como última opción por el mayor riesgo de afectar a la fertilidad⁽¹⁾. El mitotano, que inhibe 11 β OH y SCC, puede reducir el TART y restablecer la fertilidad. Sin embargo, no se utiliza debido a sus múltiples efectos tóxicos⁽⁵⁸⁾.

Tratamiento en el embarazo

Las mujeres embarazadas que padecen HSC deben ser tratadas con esteroides inactivados por la placenta para prevenir exposición fetal a glucocorticoides y requieren de mayores dosis, controladas por las concentraciones de testosterona y androstenediona en el rango encontrado en embarazos normales⁽⁷⁾. Estos glucocorticoides son prednisona, prednisolona o hidrocortisona⁽⁵⁾ y deben aumentarse a dosis de estrés al comenzar el inicio del trabajo de parto y después de éste. Debido a que el riesgo de diabetes gestacional es mayor en estas pacientes, la glucemia debe vigilarse con mayores controles. Se prefiere la cesárea en pacientes sometidas a genitoplastia feminizante⁽²⁾.

Medidas terapéuticas en estudio

La necesidad de avances en el tratamiento sustitutivo que permitan unas características más fisiológicas está impulsando diferentes ensayos clínicos, sin embargo todavía no hay datos de seguridad de estos tratamientos.

Se están realizando estudios para **disminuir las dosis** de glucocorticoides y mineralocorticoides pero sin resultados concluyentes por el momento^(2,7). Algunos de estas terapias son la adición de flutamida y el inhibidor de la aromataasa, testolactona; o la adición de carbenoxolona, un inhibidor de la enzima que inactiva el cortisol⁽¹⁾. Con respecto a la **dosificación**, se han realizado estudios con una preparación de glucocorticoides liberados en el tiempo⁽²⁾ y otros mediante bomba subcutánea⁽⁵⁸⁾.

Otras **futuras líneas** de estudio incluyen la terapia génica con tecnologías basadas en edición de genes, que podría restaurar los defectos en la esteroidogénesis⁽⁵⁾; o el trasplante suprarrenal, que en células corticales bovinas ha tenido éxito en modelos animales de insuficiencia suprarrenal. Es por ello que los avances tecnológicos podrían permitir la curación de la HSC⁽⁵⁾.

3.6.2 Tratamiento quirúrgico

Adrenalectomía

La adrenalectomía bilateral es una alternativa al tratamiento médico en formas severas de la enfermedad resistentes al tratamiento convencional^(1,7). Esta técnica se ha utilizado con éxito en casos de hipertensión no controlada en déficit 11 β OH⁽⁵⁾ y de infertilidad femenina por hiperandrogenismo incontrolado en deficiencia 21OH⁽⁵³⁾. Sin embargo, es una técnica poco utilizada ya que se considera una medida muy radical por los riesgos quirúrgicos y el mayor riesgo de crisis suprarrenales⁽⁵⁸⁾.

Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos

El tratamiento quirúrgico genital en las ADS es un tema muy controvertido debido a la asignación del sexo del paciente, las implicaciones psicológicas y los riesgos quirúrgicos.

Asignación del sexo del paciente

La asignación del sexo del paciente es uno de los aspectos más complicados en la gestión de las ADS, existiendo un considerable desacuerdo con respecto a la elección, el momento y el método de asignación de sexo⁽⁵⁵⁾. Entre las ventajas de realizarlo precozmente se encuentran la maleabilidad del tejido para la reconstrucción quirúrgica y la reducción del impacto psicológico tanto en el paciente como en la familia⁽⁷⁾, a pesar de que no hay evidencia del efecto psicológico que produciría la no reconstrucción anatómica^(54,59). Por otro lado, se plantea la posibilidad de asignar el sexo tardíamente debido a que la reconstrucción quirúrgica es un procedimiento mutilante, irreversible y que no respeta la autonomía del paciente pudiendo ocasionar en el futuro la no correspondencia entre la identidad de género y el sexo asignado⁽¹⁾. Como resultado, algunos médicos prefieren esperar a que el paciente presente suficiente autonomía⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, testimonios de pacientes 46XX sometidas a cirugía feminizante afirman que la cirugía temprana es más preferible⁽⁵⁹⁾.

Debido a su importancia, en 2006 tras el consenso internacional sobre ADS, se emitió una declaración dentro de la cual se reconoce que la asignación del sexo no puede basarse únicamente en la apariencia de los genitales externos, sino que debe incluirse el diagnóstico realizado, las opciones quirúrgicas de reconstrucción, la necesidad de terapia sustitutiva, la posibilidad de fertilidad, los puntos de vistas familiares y las circunstancias relacionadas a las prácticas culturales⁽⁹⁾. A pesar de ello, no se ha unificado una política de actuación generalizada⁽⁶⁰⁾.

La legislación española no contempla una normativa a seguir frente a estas situaciones de asignación de sexo en casos de genitales ambiguos. Según las guías de práctica clínica españolas la asignación precoz debe ser la del sexo gonadal por la posibilidad de mantener la función reproductora⁽¹⁾ y, actualmente, se están obteniendo buenos resultados con la realización de la reconstrucción genital en un mismo acto quirúrgico antes de los 18 meses de edad en pacientes 46XX con déficit 21OH⁽¹⁾. Informes publicados sugieren que las pacientes HSC 46XX no suelen optar por cambio de sexo tras la genitoplastia⁽⁵⁴⁾. Lo más importante es que la familia del paciente sea adecuadamente informada de las implicaciones de la asignación de sexo y de la cirugía para brindarles la opción de elegir^(5,55).

Tratamiento quirúrgico de reconstrucción genital masculinizante

La reconstrucción quirúrgica de los pacientes **46XY con ADS** y criados como hombres es compleja. Esta cirugía se basa en los principios de la cirugía de hipospadias. Primero, se evalúa la severidad de la hipospadias, la longitud y posición uretral, y el tamaño y forma del tubérculo genital y glande. Por último, se realiza la remodelación de la uretra y del pene, que son procedimientos complejos que se

suelen realizar en varias intervenciones⁽⁵⁹⁾. La cirugía de hipospadias distales tiene mayores tasas de éxito que la reparación de hipospadias proximales, que posee mayores tasas de complicaciones, como son la estenosis o dehiscencia uretral, la estenosis meatal, la fístula uretrocutánea y la separación de las alas del glande⁽⁵⁾. En estos pacientes se administra testosterona o DHT precozmente para que el tubérculo genital crezca, aunque debe restringirse en duración para evitar efectos no deseados⁽⁵⁹⁾.

Tratamiento quirúrgico de reconstrucción genital feminizante

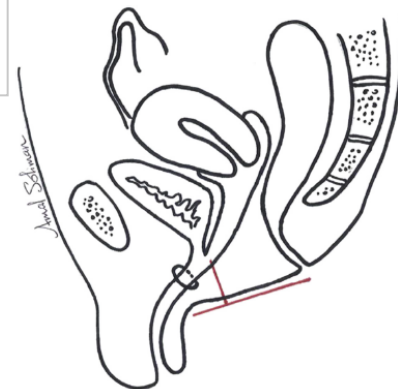
La cirugía reconstructiva feminizante en pacientes **46XX con ADS**, consiste en de dos elementos esenciales: genitoplastia y vaginoplastia⁽⁶¹⁾. Los objetivos de estas cirugías son preservar el glande para minimizar la pérdida de sensación, permitir el flujo menstrual y el coito vaginal, prevenir las infecciones urinarias⁽²⁾ y disminuir las alteraciones psicológicas⁽⁵⁴⁾. Esta es la cirugía reconstructiva más frecuente en las HSC y se suele realizar en edades tempranas.

Cuando el paciente es **46XY con ADS** y se le asigna sexo femenino, se debe considerar una vaginoplastia a la pubertad mediante dilataciones vaginales, si existe hoyuelo vaginal, o sustitución vaginal. En estos casos que hay ausencia completa del tracto genital, se requiere la creación de una nueva vagina utilizando diversas técnicas (intestino, peritoneo, mucosa bucal, etc.) siendo una técnica muy compleja⁽⁵⁹⁾. Se recomienda gonadectomía aunque se desconoce el riesgo de neoplasia gonadal⁽⁵⁾.

Preparación quirúrgica

La preparación quirúrgica para realizar la vaginoplastia requiere de evaluación del aparato genital interno ya que el grado de virilización externa no es predictivo de la anatomía interna. Esta evaluación se realiza con la genitografía que ayuda a aconsejar a las familias sobre las expectativas del resultado y la severidad de la anomalía. En el momento de la cirugía se realiza una cistouretroscopia con la que conseguimos más precisión. Con estas pruebas se estudian dos parámetros importantes: la longitud de la uretra proximal al seno urogenital, de la que depende el resultado de la continencia urinaria; y la profundidad vertical desde el perineo al nivel de entrada vaginal en el seno urogenital, como se muestra en la **imagen 6** indicado con la línea roja, y que dicta la probabilidad de estenosis vaginal⁽⁶¹⁾.

Imagen 6. Profundidad de la entrada vaginal al seno urogenital desde el perineo obtenida de Marei MM et al. 2016.⁽⁶¹⁾



Procedimiento quirúrgico

La cirugía reconstructiva puede realizarse a un tiempo, es decir, genitoplastia y vaginoplastia simultáneamente en la infancia o pubertad; o a dos tiempos con genitoplastia en la infancia y vaginoplastia retrasada hasta la pubertad⁽⁵⁾.

Para la reconstrucción de la **anatomía genital externa** se realiza la genitoplastia. Esta técnica suele incluir clitoroplastia, reconstrucción prepucial de los labios menores y labio-escrotoplastia.

Para la **anatomía interna** hay que mencionar que cuanto más alta es esta confluencia urogenital⁽⁵³⁾ y más profunda es la entrada vaginal en el seno urogenital desde el perineo⁽⁶¹⁾, más compleja es la reconstrucción⁽⁵³⁾. Una confluencia baja, requiere un procedimiento de reducción simple⁽⁵³⁾ con o sin movilización urogenital parcial (PUM)⁽⁶¹⁾; mientras que una alta, requiere una movilización urogenital total (TUM) en la que se moviliza la uretra y vagina como una sola entidad⁽⁵³⁾ con amplia disección profunda y que posee más riesgo de afectar a la continencia⁽⁶¹⁾. Se han descrito complicaciones

posteriores a estas cirugías como son la estenosis vaginal, la fístula uterovaginal y el seno urogenital persistente^(5,7). Los mayoría de los pacientes operados por cloaca terminan presentando dolor abdominal severo y masas abdominales quísticas que requieren resección. Por lo que al nacimiento se valora entre la reparación o la resección de las estructuras⁽⁵⁴⁾.

3.7 Seguimiento

Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos (edad ósea, peso, IMC, talla y velocidad de crecimiento) y hormonales (testosterona, androstenediona y ARP)⁽¹⁾.

La vigilancia de laboratorio incluye evaluar si la androstenediona, la testosterona y la ARP son apropiadas para la edad y sexo y se deben controlar con el tratamiento mineralocorticoideo y glucocorticoideo. La androstenediona parece ser el esteroide sérico que presenta la mejor correlación con los criterios de control clínico^(2,7). Para el exceso de mineralocorticoides los mejores parámetros de medida son la presión arterial, el potasio sérico⁽⁴²⁾ y la ARP⁽¹⁾.

En estos pacientes siempre es necesario un seguimiento clínico, vigilando la altura, la velocidad de crecimiento y el IMC; y un seguimiento radiológico de la edad ósea para vigilar que la maduración ósea sea normal para su edad y sexo⁽¹⁾. La medición de la tensión arterial es necesaria en las formas que afectan a los mineralocorticoides junto con la ARP y potasio para el control del tratamiento. Se aconseja realizar densitometrías para valorar la DMO, que si está afectada, se puede administrar calcio y vitamina D, e incluso bifosfonatos si hay presencia de fracturas. También se aconsejan test cognitivos para valorar el desarrollo psicomotor. En los pacientes varones con hiperandrogenismo se aconseja ecografía y examen testicular para el cribado de TART⁽¹⁾.

Presentación del caso clínico

Presentamos el caso de un recién nacido con ADS en paciente 46XY debido a HSC clásica y severa por déficit de 3βHSD2.

Motivo de ingreso: Recién nacido de 37 semanas con crecimiento intrauterino restringido (CIR) y atresia duodenal.

Antecedentes familiares: Padres consanguíneos (Primos hermanos) sin patologías conocidas. No abortos (G1P1A0).

Antecedentes personales:

- Periodo Prenatal: Atresia Duodenal diagnosticada en Ecografía del 3^{er} trimestre. Polihidramnios.
- Periodo Neonatal: Cesárea urgente a las 37 semanas por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Apgar 8/10. Peso: 1780 grs (CIR).

Exploración:

Microcefalia con dismorfia facial (retromicrognatia, boca en carpa, orejas de implantación baja, hipotelorismo, oblicuidad palpebral antimongoloide, dolicocefalia). Genitales externos femeninos con hipertrofia de clítoris que se adjunta en la **Imagen 7**.

Evolución durante el ingreso:

Al día del nacimiento se interviene a la paciente de atresia duodenal. Postoperatorio en UCI presentando hipertonía, tendencia al opistótonos, hipertransaminasemia y neumonía de base derecha que requiere de antibióticos.



Imagen 7. Genitales externos de la paciente al nacimiento obtenida del HMS

Se realiza estudio cardiológico que diagnostica de polivalvulopatía, ductus permeable y comunicación interauricular tipo ostium secundum restrictivo.

En el **screening neonatal** se aprecia aumento de 17OHP a las 48 horas de vida (118 ng/ml) pero, tras su situación de estrés postquirúrgico, no es valorable, y se repite a las 2 semanas de vida (72 ng/ml), y al mes (202 ng/ml) por lo que se inicia estudio hormonal.

Al mes, presenta anemia, que requiere transfusión de concentrado de hematíes; hipocalcemia, que se trata con Calcio y Vitamina D; y deshidratación hiponatrémica por **crisis de pérdida salina** con hipotonía, tensión arterial normal, hiponatremia (Na: 116 mEq/l), hiperpotasemia (K: 6,5 mEq/l) y acidosis (pH: 7,33) que se trata con perfusión salina, hidrocortisona IV y fludrocortisona.

Se realiza **cariotipo con resultado 46XY** con fenotipo femenino con lo que se realiza una segunda exploración genital en la que se palpan ambas gónadas masculinas en regiones inguinales que se visualizan por ecografía. En la **genitografía** se visualiza un seno urogenital único que da acceso común a uretra y a una estructura ciega de 1 cm de profundidad compatible con vagina hipoplásica y no se identifican estructuras compatibles con cérvix ni útero. Se realiza **estudio hormonal** que se adjunta en la **Tabla 2** siendo el cortisol el único parámetro normal.

Ante los resultados obtenidos y la clínica objetivada, se sospecha un déficit clásico de 3βHSD2 y se prescribe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, fluorhidrocortisona y sal al alta, junto con rehabilitación y estimulación precoz. El **estudio genético** mediante la secuenciación del gen HSD3B2 confirma el diagnóstico indicando la existencia de la mutación Pro222Gln en ambos progenitores al no poder procesar la muestra del caso índice y se confirma con la muestra de la paciente a los doce años del estudio inicial. Se comentó con la familia la reorientación de sexo, que no aceptó por razones culturales; se les brindó consejo genético, que rechazaron; y se realizó diagnóstico prenatal para sus sucesivos hijos. En la actualidad tienen tres hijos más no afectos.

Evolución al alta:

La evolución desde el alta ha sido compleja y ha reingresado en varias ocasiones. En el primer año tuvo que ser ingresada por obstrucción intestinal que se tuvo que intervenir quirúrgicamente y, a este episodio, le han seguido varios reingresos por infecciones. En este periodo, se le diagnosticó de hernias inguinales bilaterales que fueron intervenidas quirúrgicamente junto con **gonadectomía** a los 16 meses del nacimiento. El estado de la paciente ha ido mejorando desde entonces. A pesar de ello, destacan varios cuadros de neumonías que fueron investigados por el servicio de Neumología a sus 9 años. Se le diagnosticó de síndrome de lóbulo medio con bronquiectasias por estenosis de luz bronquial y se derivó a rehabilitación respiratoria.

En el **seguimiento endocrinológico** ha presentado buen control y se aprecia la mejoría en la evolución del crecimiento pondoestatural. Al principio presentó un retraso pondo-estatural, pero alcanza un peso normal a los 4 años y una altura normal a los 3 años, llegando a establecerse en el Percentil 50 en ambos valores. El desarrollo puberal comenzó a los 11 años objetivándose una puntuación de I en la escala Tanner, tanto en telarquía como pubarquía y axilarquia, por lo que se inició el tratamiento con estrógenos. Ha presentado un buen desarrollo puberal.

Tabla 1	Paciente	Normal
17-OHP	11,68 ng/ml	0,7-2,5
DHEA-S	7,69 µg/ml	0,9-1,8
Androstendiona	7,46 ng/ml	0,4-4,5
ACTH	79 pg/ml	0-52
Cortisol	18,65µg/dl	5-30
Testosterona Total	1,6 ng/ml	0,04-0,85
Testosterona Libre	7,37 pg/ml	0,03-2,5
ARP	43,29 ng/ml/h	0,2-5,7
Aldosterona	881 pg/ml	7,5-300

Tabla 2. Estudio hormonal de la paciente

El desarrollo psicomotor de la paciente está enlentecido por lo que requiere de apoyo escolar y estimulación del lenguaje por logopeda. Las densitometrías de control han estado dentro de los límites de la normalidad hasta los 11 años presentando osteopenia de -1,57 desviaciones estándar por debajo de la media con respecto a la población de su misma edad.

Discusión del caso

Este caso presenta un desafío diagnóstico debido a las diversas manifestaciones en distintos órganos y sistemas y a la infrecuente presentación de este déficit enzimático dentro de la HSC.

En primer lugar, la **cosanguinidad** de los padres implica un factor de riesgo tanto para malformaciones congénitas como para enfermedades recesivas. En este caso, ambas manifestaciones estaban presentes. La atresia de duodeno, el fenotipo facial peculiar y la cardiopatía congénita se asociaron a manifestaciones aisladas asociadas a la cosanguinidad. A su vez, la crisis suprarrenal con pérdida salina que, sumado a la ADS, hacía sospechar en una HSC con déficit de mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos.

En un inicio, la determinación de rutina de 17OHP en el **cribado**, a pesar de ser positiva, no era concluyente, debido a que puede presentar falsos positivos al haber sido el paciente sometido a estrés. Por ello, se decidió repetir la determinación a las dos semanas y al mes de vida, que puso de manifiesto un aumento progresivo de sus niveles, lo que podía confundir inicialmente con un déficit de 21OH, por lo que se pidió estudio hormonal completo. Por otro lado, el **cariotipo** resultó ser **46XY**, por lo que el sexo cromosómico era masculino, a pesar de que fenotipo de los genitales externos era femenino, por lo que se diagnosticó de ADS.

La **3βHSD2** conlleva una síntesis disminuida de cortisol, aldosterona, testosterona y DHT, junto al acúmulo de pregnanolona, 17OH-Pregnanolona y DHEA. Sin embargo, en el estudio hormonal de este paciente se apreciaba un aumento tanto de los precursores como de los productos posteriores al bloqueo (17OHP, androstendiona, testosterona y aldosterona) exceptuando el cortisol que estaba en parámetros normales. Esto se debe a la isoenzima 3βHSD1 codificada en placenta y tejidos periféricos (hígado, riñón, piel y tejido adiposo) que suple, en parte, la función de la suprarrenales y las gónadas en estos enfermos, elevando los niveles de las hormonas esteroideogénicas deficitarias.

Finalmente, el **estudio genético** confirmó el diagnóstico de HSC y determinó el déficit 3βHSD2 como el causal. El estudio se realizó en los progenitores hallando la mutación Pro222Gln. Esta mutación de tipo missense (cambio codón 222 que codifica para prolina por glutamina) aparece en homocigosis en la posición 665 (c.665C>A) del exón 4 del gen HSD3B2 en el cromosoma 1p13.1 y se confirmó con la muestra de la paciente a los doce años del estudio inicial. Esta mutación ocasiona la abolición de la actividad catalítica de 3βHSD2 al provocar inestabilidad enzimática severa y deterioro de unión al sustrato^(43,62). y, por consiguiente, una presentación clásica de la enfermedad con severa afectación.

La herencia es **autosómica recesiva** lo que implica que los padres son portadores asintomáticos por lo que sus hijos en un 25% de probabilidades serán sanos, en otro 25% serán enfermos y en un 50% serán portadores asintomáticos. Se le brindó consejo genético a la familia, a pesar del cual tuvieron tres hijos más que fueron sanos.

La **asignación del sexo** fue femenina, lo que implicó la realización de una gonadectomía bilateral para evitar el riesgo de cáncer testicular. En ocasiones en las que la reasignación de sexo no está clara, se mantienen los testículos abdominales hasta que el paciente puede decidir. En esta paciente no se realizó reconstrucción genital debido a la dificultad de la cirugía al no poseer genitales internos

femeninos. Sin embargo, cuando tenga edad para tener relaciones sexuales se le propondrá la reconstrucción genital comunicándole los beneficios y riesgos de la cirugía y poseerá total autonomía para decidir. Por el momento, se identifica como mujer y no ha presentado orientaciones masculinas. La **evolución** de la paciente ha sido buena, con correcta adherencia al tratamiento con Hidrocortisona y Fludrocortisona. El seguimiento ha sido adecuado, tanto hormonal como clínico, alcanzando una altura y peso adecuados para su edad y llegando a la pubertad, en la cual se administró estrógenos para el desarrollo de las características sexuales femeninas. Sin embargo, los efectos adversos del tratamiento se han visto reflejados en la DMO, que ha ido disminuyendo con el tiempo, y si continúa, será necesario tratarla. Es por ello que se requieren más **estudios de investigación** de nuevas terapias o de optimización de las dosis de las actuales para que se reduzcan los efectos adversos y se obtengan niveles hormonales más fisiológicos que permitan un adecuado control a una dosis mínima.

Conclusiones

- La HSC clásica se compone de un conjunto de déficits enzimáticos que ocasionan un exceso o defecto en la síntesis de hormonas esteroideas que pueden provocar una alta morbilidad y mortalidad si no se diagnostican y tratan adecuadamente.
- Las manifestaciones clínicas son diferentes en dependencia del déficit enzimático, el porcentaje de actividad enzimática y el sexo del paciente. La disminución del cortisol y, como resultado, el aumento de la ACTH, es común en todas ellas.
- El método de cribado mediante la determinación de 17OHP ha disminuido sustancialmente la tasa de infra-diagnóstico y de mortalidad por esta enfermedad.
- El descubrimiento y documentación de las mutaciones causales y su relación genotipo-fenotipo ayudan a determinar y catalogar el déficit producido en cada paciente, a realizar el diagnóstico prenatal si se sospecha afectación y a diagnosticar a los pacientes portadores. Por otra parte, ofrecen la oportunidad de investigación en el desarrollo de terapia génica y terapia con células madre que ya están en curso.
- Por el momento, se requieren de terapias sustitutivas de las hormonas deficitarias a la espera de tratamientos con características más fisiológicas en el organismo que mejoren la calidad de vida y reduzcan los efectos adversos. Un adecuado control del tratamiento requiere de un seguimiento continuo junto con la concienciación de la familia sobre la enfermedad. La prevención se realiza mediante consejo genético a las personas afectas o portadoras de las mutaciones causales.
- Las alteraciones hormonales producidas en la embriogénesis ocasionan anomalías de la diferenciación sexual en muchas ocasiones, lo que implica una problemática en la identidad sexual del paciente. En estos pacientes puede requerirse la asignación de sexo y plantearse un tratamiento quirúrgico de reconstrucción genital. Este es un tema difícil y controvertido por la falta de autonomía del paciente y se requieren más estudios sobre la sexualidad y la calidad de vida a lo largo del tiempo.

Bibliografía

1. Labarta JI, de Arriba A, Ferrández A. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatri*. 2011;1:117-28.
2. Witchel S. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):520-534.
3. Delle Piane L, Rinaudo P, Miller W. 150 Years of Congenital Adrenal Hyperplasia: Translation and Commentary of De Crecchio's Classic Paper from 1865. *Endocrinology*. 2015;156(4):1210-1217.
4. Grupo de Trabajo sobre Anomalías de la Diferenciación Sexual de la SEEP. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protoc diagn ter pediatri*. 2011;1:1-12.
5. El-Maouche D, Arlt W, Merke D. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2017;390(10108):2194-2210.
6. Parsa A, New M. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017;165:2-11.
7. Turcu A, Auchus R. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015; 44(2): 275-296.
8. Alonso M, Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congenita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012;3:61-73.
9. Hughes I, Houk C, Ahmed S, Lee P. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006;000:1-10.
10. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. *Williams textbook of endocrinology*. 13ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
11. Carlson B. *Embriología humana y biología del desarrollo*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
12. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica*. 9ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2013.
13. Sadler T. *Langman's medical embryology*. 13ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
14. Jameson JL, De-Groot LJ, De-Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al. *Endocrinology Adult and Pediatric*. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2016.
15. Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for prenatal diagnosis and treatment. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1192:5-11
16. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol*. 2014;4(2): 739-769
17. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1281-1300.
18. Kota S, Krishna SVS, Meher LK, Kota S, Modi KD, Gayatri K, et al. Fetal endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):568-579.
19. Johnston ZC, Bellingham M, Filis P, Soffientini U, Hough D, Bhattacharya S, et al. The human fetal adrenal produces cortisol but no detectable aldosterone throughout the second trimester. *BMC*

Med. 2018;16(23):1-16.

20. Goto M, Hanley KP, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest.* 2006;116(4):953-960.

21. Xing Y, Lerario A, Rainey W, Hammer GD. Development of Adrenal Cortex Zonation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(2):243-274.

22. Savchuk I, Morvan ML, Antignac JP, Gemzell-Danielsson K, Le Bizec B, Söder O, et al. Androgenic potential of human fetal adrenals at the end of the first trimester. *Endocr Connect.* 2017;6:348-359.

23. Miller WL. Steroid hormone synthesis in mitochondria. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;379(1–2):62-73.

24. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2017;165: 18-37.

25. Bashamboo A, McElreavey K. Consanguinity and disorders of sex development. *Hum Hered.* 2014;77:108-117.

26. Turcu AF, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:63-71.

27. Khattab A, Haider S, Kumar A, Dhawan S, Alam D, Romero R, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(10):1933–1940.

28. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):181-192.

29. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: An update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(3):166-170.

30. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: A retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:35-42.

31. Votava F, Novotna D, Kracmar P, Vinohradska H, Stahlova-Hrabincova E, Vrzalova Z, et al. Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance. *Eur J Pediatr.* 2012;171: 935-940

32. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133–4160.

33. Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Van Ryzin C, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):161-172.

34. Oliva Virgili R, Ballesta F, Oriola J, Clària J. *Genética mèdica.* 3^a ed. Barcelona: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona; 2004.

35. Abbas HA, Yunis K. The effect of consanguinity on neonatal outcomes and health. *Hum Hered.* 2014;77:87–92.
36. Solari AJ. *Genética Humana: fundamentos y aplicaciones en medicina.* 3ª ed. Buenos Aires: Editorial médica panamericana; 2004.
37. Johns Hopkins University. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Omim.org. 1966-2018. Disponible en: <http://omim.org/>
38. Pallan PS, Wang C, Lei L, Yoshimoto FK, Auchus RJ, Waterman MR, et al. Human cytochrome P450 21A2, the major steroid 21-hydroxylase: Structure of the enzyme progesterone substrate complex and rate-limiting C-H bond cleavage. *J Biol Chem.* 2015;290(21):13128–43.
39. Cooper D, Ball E, Stenson P, Phillips A, Evans K, Heywood S et al. HGMD® home page [Internet]. Hgmd.cf.ac.uk. 2007-2018. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
40. Menabò S, Polat S, Baldazzi L, Kulle AE, Holterhus PM, Grötzinger J, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: Functional consequences of four CYP11B1 mutations. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:610–616.
41. Perales JI, Pina B, De Arriba A, Mayayo E, Labarta JI, Loidi L. Hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de 17 α -hidroxilasa: a propósito de una nueva mutación en el gen CYP17A1. *An Pediatr.* 2015;82(1):64-67.
42. Auchus RJ. Steroid 17-Hydroxylase and 17,20-Lyase Deficiencies, Genetic and Pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:71-78.
43. Letícia A, Lusa G, Lemos-marini SHV, Soardi FC, Fabio L, Ferraz C, et al. Structural aspects of the p.P222Q homozygous mutation of. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(8).
44. Pandey AV, Sproll P. Pharmacogenomics of human P450 oxidoreductase. *Front Pharmacol.* 2014;5(103):1–11.
45. Krone N, Reisch N, Idkowiak J, Dhir V, Ivison HE, Hughes BA, et al. Genotype-Phenotype Analysis in Congenital Adrenal Hyperplasia due to P450 Oxidoreductase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):257–267.
46. Idkowiak J, Cragun D, Hopkin R. Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al editores. *GeneReviews®.* Seattle; 1993-2018.
47. Miller WL, Agrawal V, Sandee D, Tee MK, Huang N, Choi JH et al. Consequences of POR mutations and polymorphisms. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;336(0): 174–179.
48. Sahakitrungruang T, Huang N, Tee MK, Agrawal V, Russell WE, Crock P, et al. Clinical, genetic, and enzymatic characterization of P450 oxidoreductase deficiency in four patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4992–5000.
49. Kim CJ. Congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:179-183.
50. Gucev ZS, Tee MK, Chitayat D, Wherrett DK, Miller WL. Distinguishing deficiencies in the steroidogenic acute regulatory protein and the cholesterol side chain cleavage enzyme causing neonatal adrenal failure. *J Pediatr.* 2013;162(4):819–822.
51. Martinez-Aguayo A, Fardella C. Genetics of hypertensive syndrome. *Horm Res.* 2009;71:253-259.

52. Kousta E, Papathanasiou A, Skordis N. Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals. *Hormones*. 2010;9(3):218-231.
53. Laterza RM, De Gennaro M, Tubaro A, Koelbl H. Female pelvic congenital malformations. Part I: Embryology, anatomy and surgical treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;159:26-34.
54. Laterza RM, De Gennaro M, Tubaro A, Koelbl H. Female pelvic congenital malformations Part II: sexuality, reproductive outcomes and psychological impact. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;159:35-39.
55. Raveenthiran V. Neonatal Sex Assignment in Disorders of Sex Development: A Philosophical Introspection. *J Neonatal Surg*. 2017;6(3):58.
56. Marchini GS, Cocuzza M, Pagani R, Torricelli FC, Hallak J, Srougi M. Testicular adrenal rest tumor in infertile man with congenital adrenal hyperplasia: case report and literature review. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(5):346-351.
57. Rodríguez A, Sanz M, Dulín E, Rodríguez-Arno MD. Cribado neonatal en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017;8(Suppl):47-61.
58. Turcu AF, Auchus RJ. Novel Treatment Strategies in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(3):225-232.
59. Mouriquand PDE, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HFL, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol*. 2016;12(3):139-149.
60. Kolesinska Z, Ahmed F, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, et al. Changes Over Time in Sex Assignment for Disorders of Sex Development. *Pediatrics* 2014;134:710-715.
61. Marei MM, Fares AE, Abdelsattar AH, Abdullateef KS, Seif H, Hassan MM, et al. Anatomical measurements of the urogenital sinus in virilized female children due to congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol*. 2016;12(5):282.e1-282.e8.
62. Araújo VGB de, Oliveira RS de, Gameleira KPD, Cruz CB, Lofrano-Porto A. 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II deficiency on newborn screening test. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):650-655.

Anexo

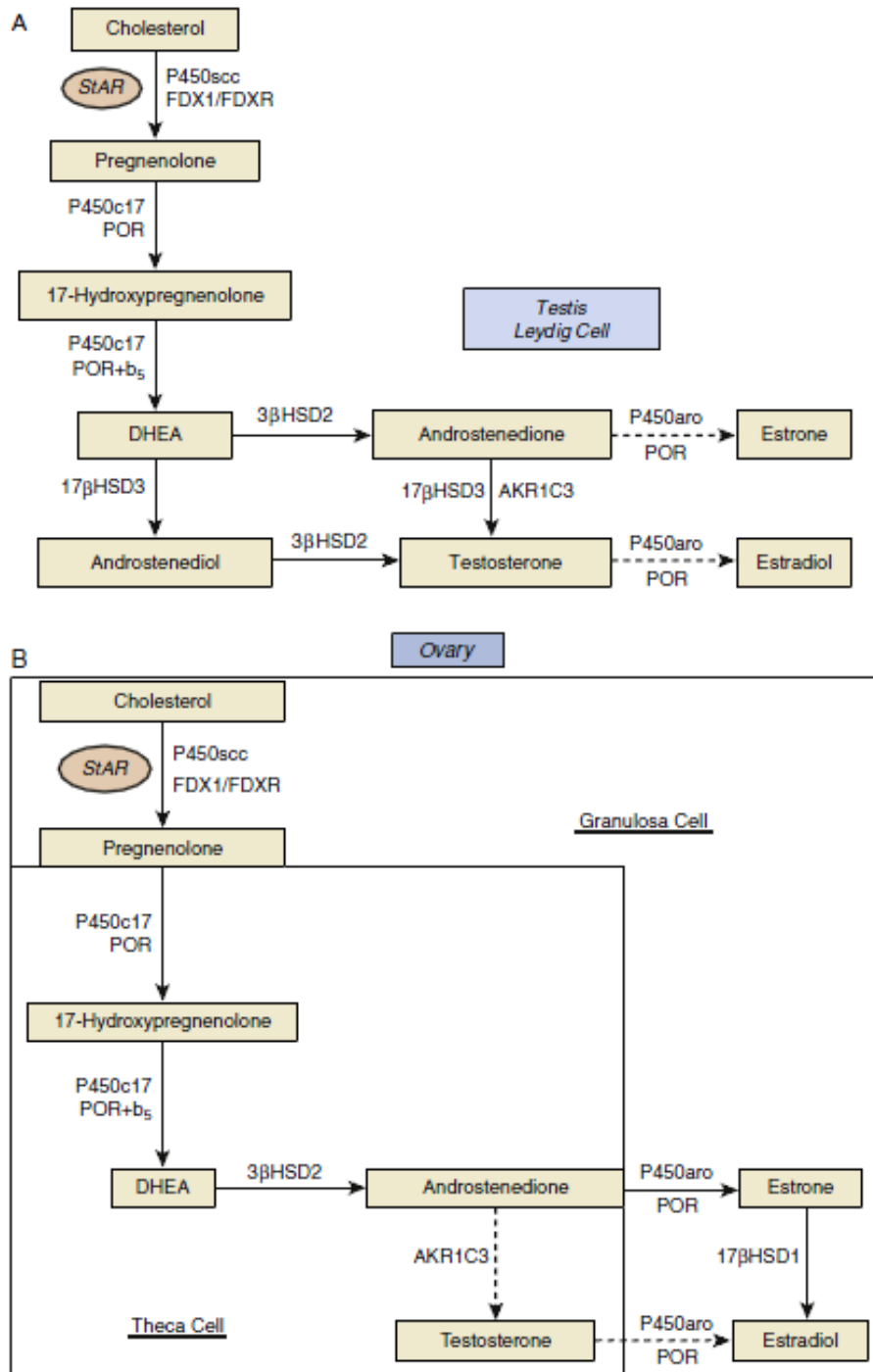


Imagen 3. Esteroidogénesis gonadal. Imagen obtenida de Jameson JL et al. 2016. ⁽¹⁴⁾

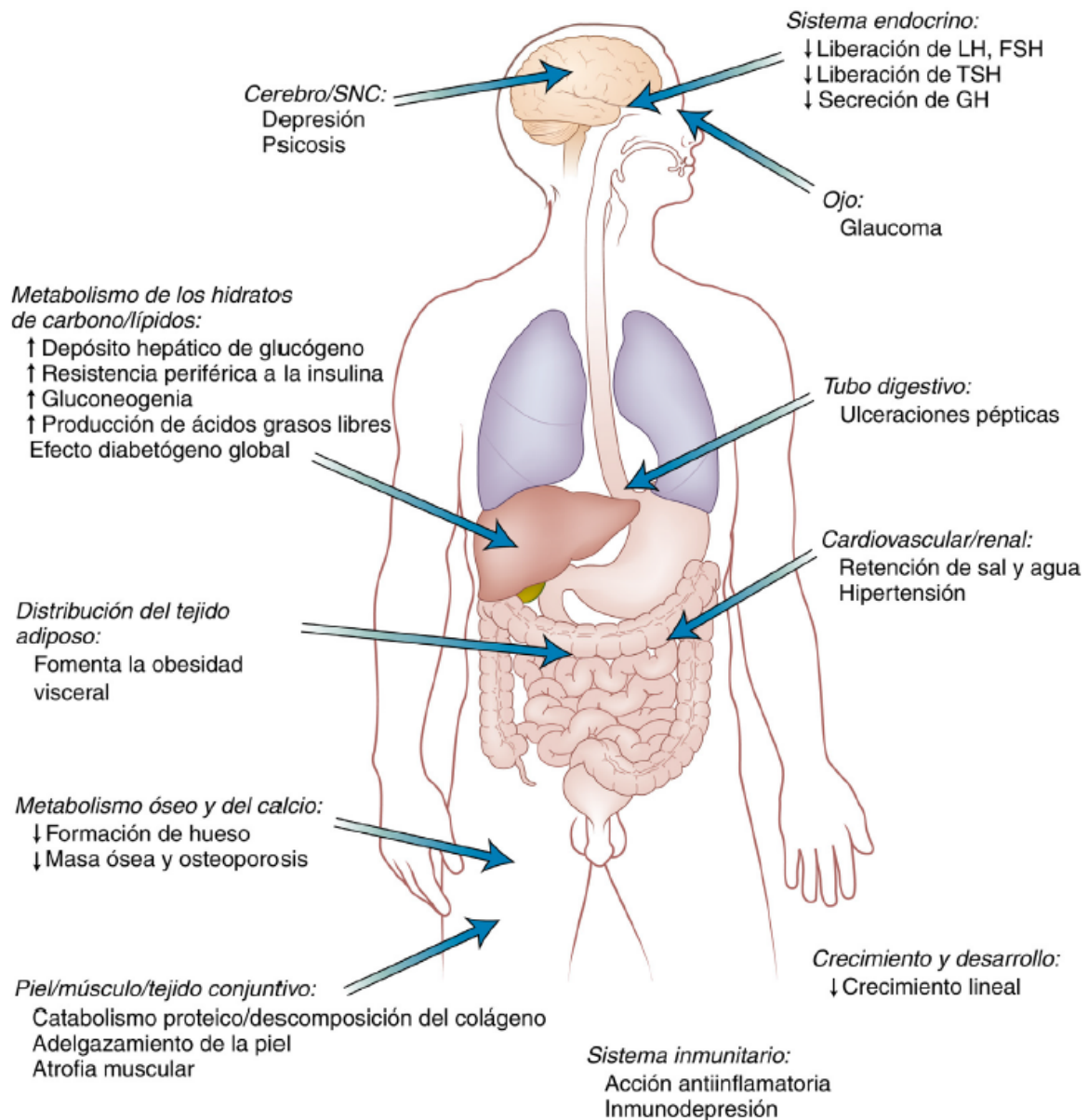


Imagen 4. Funciones de los corticoides en el adulto. Imagen obtenida de Melmed S. 2016. ⁽¹⁰⁾

Déficit enzimático	21OH	11βOH	17OH	3βHSD2	POR	StAR	SCC
Gen / Locus	CYP21A2 6p21.33	CYP11B1 8q21-22	CYP17A1 10q24.32	HSD3B2 1p13.1	POR 7q11.2	StAR 8p11.23	CYP11A1 15q24.1
Epidemiología	1:10.000- 1:20.000	1:100.000	Rara	Rara	Rara	Rara	Rara
Órganos afectados	Suprarrenales	Suprarrenales	Suprarrenales y gónadas	Suprarrenales y gónadas	Suprarrenales, gónadas, hígado y esqueleto	Suprarrenales y gónadas	Suprarrenales y gónadas
ADS	46XX ADS	46XX ADS	46XY ADS	46XX ADS 46XY ADS	46XX ADS 46XY ADS	46XY ADS	46XY ADS
Tensión Arterial	Normal /Baja	Alta	Alta	Baja	Normal/Alta	Baja	Baja
Glucocorticoides	Bajos	Bajos	Normales (Corticoesterona)	Bajos	Normales/Bajos	Bajos	Bajos
Mineralo-corticoides	Normales/ Bajos	Altos (DOCA)	Altos (DOCA)	Bajos	Normales/Altos (DOCA)	Bajos	Bajos
Andrógenos	Altos	Altos	Bajos	Altos 46XX Bajos 46 XY	Altos 46XX Bajos 46 XY	Bajos	Bajos

Tabla 1. Tabla comparativa de los distintos déficits de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita.