

Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita

J.I. Labarta^a, E. Bello^a, M. Ruiz-Echarri^b, C. Rueda^b, P. Martul^c, E. Mayayo^a y A. Ferrández Longás^a

^aUnidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ^bCentro Andrea Prader. Gobierno de Aragón. ^cUnidad de Endocrinología. Hospital de Cruces. Bilbao. Vizcaya.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las endocrinopatías más frecuentes en la infancia. Engloba los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol y se heredan de forma autosómica recesiva. El déficit de cortisol, que es el hecho común a todas las HSC, por un mecanismo de retroalimentación negativa, produce un aumento de la producción de ACTH y secundariamente una hiperestimulación del córtex adrenal, motivando la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La HSC puede estar causada por el defecto de algunas de las siguientes enzimas o proteínas que por orden de frecuencia son (fig. 1): *a*) 21-hidroxilasa (21-OH), necesaria para la conversión de progesterona en desoxicorticosterona

y de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol y *b*) 11 β -hidroxilasa (11 β -OH), necesaria para la conversión de desoxicorticosterona en corticosterona y de 11-desoxicortisol en cortisol, *c*) 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/ Δ 5- Δ 4 isomerasa (3-HSD), enzima necesaria para la transformación de los Δ 5-3 β -hidroxiesteroides en Δ 4-3 β -cetosteroides, *d*) 17 α -hidroxilasa (17 α -OH), necesaria para la conversión de los 17-desoxiesteroides en 17-hidroxiesteroides, y *e*) *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona. Si el defecto afecta a la StAR, 3 β -HSD, o a la 17 α -OH el trastorno afectará también a la esteroidogénesis gonadal. Los estudios clínicos y genéticos

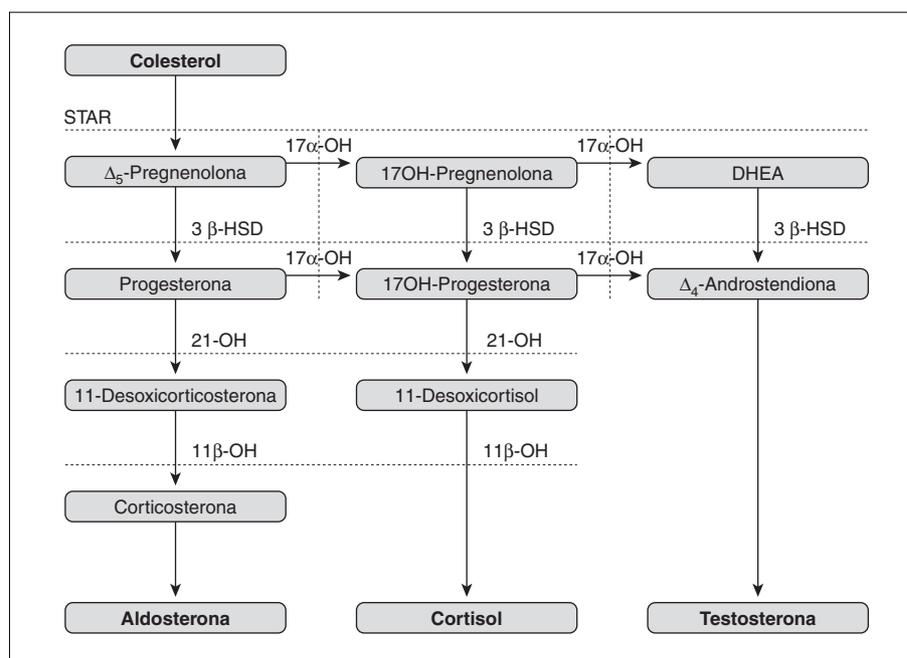


Figura 1. Esteroidogénesis suprarrenal.

han demostrado la existencia de formas severas y moderadas en función del grado de afectación de la actividad enzimática. Las formas severas o clásicas inician ya sus manifestaciones en la época fetal, mientras que las formas moderadas o no clásicas inician sus manifestaciones clínicas en la época postnatal^{1,2}.

El déficit de 21-hidroxilasa es con mucho la forma más frecuente de HSC y supone el 90-95% de las mismas; por ello, a menudo se le considera sinónimo de HSC y en este trabajo nos vamos a referir a esta forma clínica salvo que se especifique lo contrario. El defecto fundamental radica en la incapacidad de estos pacientes para sintetizar cortisol que a su vez produce por retrocontrol negativo un incremento de la producción de CRH y de ACTH. Secundariamente, las glándulas adrenales se hipertrofian e hiperplasian y producen cantidades elevadas de los precursores esteroideos que no requieren la 21-hidroxilación para su síntesis, especialmente de 17OHP. Una vez sintetizados, estos precursores son posteriormente metabolizados hacia andrógenos activos biológicamente como androstendiona, testosterona y dihidrotestosterona y en menor grado hacia estrógenos como estrona y estradiol³.

La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas. Esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al tipo de afectación de los alelos del gen CYP21. Clásicamente se distinguen 3 formas clínicas en el déficit de 21-hidroxilasa que reflejan el espectro clínico de la enfermedad: clásica con pérdida salina (PS), representa la forma más severa de presentación, clásica virilizante simple (VS), que representa una forma severa-moderada, y la forma llamada no clásica o de aparición tardía, que es la forma leve de la enfermedad^{4,5}. El citocromo P450c21, enzima con actividad 21-hidroxilasa, cataliza la tercera etapa de la biosíntesis del cortisol a nivel de las capas fascicular y reticular, y también de la aldosterona a nivel de la capa glomerular. Las formas clínicas se correlacionan con el grado de actividad enzimática; así en las formas clásicas con pérdida salina hay una ausencia de actividad 21-OH, en las formas clásicas virilizantes simples hay un 1-2% de actividad y, en las formas no clásicas la actividad es variable, superior al 2% y en ocasiones hasta el 50%. Debido a que existe una única proteína suprarrenal citocromo P450c21 con actividad 21-OH, las mutaciones del gen CYP21 afectarán a la síntesis adrenal de todos los esteroideos que requieran ser 21-hidroxilados; por ello, la diferencia entre las formas clásicas y no clásicas son simplemente diferentes grados de afectación enzimática de un mismo gen⁴.

En los últimos 50 años y desde su descripción inicial se han producido avances muy importantes en todos los campos de la enfermedad tanto a nivel diagnóstico-terapéutico como en el seguimiento evolutivo y en los resultados a largo plazo. Todo ello ha motivado, como conse-

cuencia más importante, una significativa disminución de la morbimortalidad asociada. Pero sin duda los principales avances se han producido en el campo de la genética molecular tras la identificación del gen CYP21B como causante de la enfermedad y el conocimiento de las diferentes mutaciones que causan el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la HSC. Las deleciones y diez mutaciones puntuales corresponden a más del 90% de los defectos moleculares del déficit de 21-OH y desde el punto de vista molecular se explican los diferentes grados de severidad clínica en función del grado de actividad enzimática que presente cada uno de ellos. Por ello, en la actualidad sería de enorme interés clasificar a los pacientes además de por su forma clínica, por su genotipo, ya que existe una buena correlación entre el genotipo y el fenotipo⁶.

Las cifras publicadas de prevalencia del déficit clásico de 21-OH varían considerablemente en función de si el diagnóstico se hizo por sospecha clínica o si fue por *screening* neonatal. Trabajos realizados retrospectivamente a partir de pacientes diagnosticados clínicamente encuentran una frecuencia de 1/15.500 y de 1/23.044^{7,8}. La incidencia mundial del déficit de 21-OH, determinada por estos programas de *screening* es de 1 por 14.554 nacidos vivos, de los cuales aproximadamente el 75% pertenecen al fenotipo con pérdida salina. La frecuencia de portadores o heterocigotos simples es de 1/50-1/60, aproximadamente el 1-2% de la población general, con variaciones según las zonas geográficas⁹. El déficit no clásico es mucho más frecuente que la forma clásica y de hecho se le considera la enfermedad o trastorno autosómico recesivo más frecuente en la raza caucásica. Se estima una frecuencia para la población general del 0,1% (1/1.000) y aproximadamente 1/15 serían heterocigotos o portadores del déficit no clásico¹⁰.

Sin embargo y a pesar de todos estos avances los pacientes continúan planteando problemas a nivel diagnóstico, ya que en ocasiones es difícil diferenciar si se trata de un portador de una forma clásica o si se trata de un afecto de forma no clásica e incluso en varones, las formas virilizantes simples son difíciles de delimitar con algunas formas no clásicas. También existen interrogantes sobre la actitud terapéutica, en lo que se refiere a optimización de la dosis de glucocorticoides, a mejoría de las técnicas quirúrgicas en la reconstrucción de los genitales ambiguos, y de los resultados a largo plazo. Estos pacientes están sometidos a tratamiento corticoideo a largo plazo y a pesar de que se usan dosis lo más fisiológicas posibles son inevitables los períodos de hiperdosificación y de hipodosificación. Uno de los aspectos más complejos de la enfermedad es el control y seguimiento de estos pacientes ya que se plantean diferentes preguntas: ¿es necesario la realización de una amplia batería de determinaciones hormonales? ¿con qué frecuencia? ¿qué marcador hormonal tiene una mejor correlación con un

crecimiento y desarrollo normales? ¿bastaría con la realización de controles clínicos? ¿existen nuevas pautas terapéuticas que permitan reducir las dosis de glucocorticoides? ¿está el adulto con HSC, hombre o mujer, plenamente adaptado personal y socialmente? ¿qué consecuencias tiene un tratamiento corticoideo prolongado con episodios inevitables de hiperdosificación sobre el desarrollo psicoemocional del paciente? En esta presentación se abordan temas en relación a la talla adulta, composición corporal en relación a la masa grasa y a la densidad mineral ósea, fertilidad y función gonadal, aspectos psicológicos del paciente HSC y otros problemas que se pueden plantear en la edad adulta. Igualmente se hace una revisión del tema en relación a la optimización del tratamiento^{11,12}.

ESTADO EN LA EDAD ADULTA

Crecimiento: talla adulta

Formas clásicas

Uno de los objetivos más importantes del tratamiento es conseguir un crecimiento adecuado que permita alcanzar una talla adulta normal para la población de referencia y para el potencial genético del individuo. Existen pocos trabajos que analicen la talla adulta espontánea de estos pacientes. Brook et al encuentran una talla adulta espontánea de 148,9 cm en mujeres afectas de HSC (n = 10) y de 154,8 cm en varones afectos sin tratamiento (n = 2)¹³. Otros autores encuentran una talla adulta espontánea en la mujeres de $150,9 \pm 4,3$ cm (n = 23)¹⁴ o de $145,6 \pm 8,6$ cm (n = 10) y de $160,1 \pm 4,7$ cm (n = 5) en los varones¹⁵. New et al reportan una talla adulta media en dos pacientes con HSC forma virilizante simple de $-2,9$ y $-1,2$ SDS¹⁶. Di Martino-Nardi et al encuentran una talla adulta espontánea de 157,5 en dos varones y de 151, 155,8 y 159,0 en tres mujeres con HSC clásica que no recibieron tratamiento¹⁷.

A pesar del cuidadoso control médico y del buen cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes, la talla final media reportada en diferentes trabajos se sitúa entre -1 y -2 SDS en relación a la media poblacional e inferior a la talla genética, aproximadamente a -1 SDS^{16-19,20-25}. Es importante destacar que no todos los trabajos encuentran los mismos resultados, de manera que hay series con talla final por debajo de -2 SDS^{21,26,27}, otros entre $-1,5$ y -2 SDS^{17,25}, entre -1 y $-1,5$ SDS^{15,19,22} y otros con talla final por encima de -1 SDS^{14,28} habiendo mejorado la talla final al ir optimizando el tratamiento^{18,19}. Un reciente meta-análisis¹⁸ de 18 trabajos publicados en los últimos 22 años en revistas de impacto ha conseguido reunir las tallas finales de 561 pacientes: la talla adulta media fue de $-1,37$ SDS mientras que la talla final media para la talla genética fue de $-1,21$ SDS. La talla adulta de un estudio multicéntrico europeo sobre 124 pacientes se sitúa significativamente por debajo de la media poblacional; la talla adulta de los varones fue de 166,4 cms ($-1,55$ SDS),

10 cms por debajo de la media poblacional y 9 cms por debajo de su talla genética, mientras que en las mujeres la talla adulta fue de 156,9 ($-1,25$ SDS), 8 cms por debajo de la media y 5,6 cms por debajo de su talla genética. Hasta un 33% de los pacientes presentaron una talla adulta por debajo del percentil 3²⁹.

Se han descrito diferentes *factores responsables de la afectación de la talla adulta* entre los que destacan los siguientes: diagnóstico tardío, dosis insuficientes de glucocorticoides que producen un hiperandrogenismo mantenido con aceleración de la edad ósea, dosis altas de glucocorticoides con el consiguiente hiperandrogenismo, la diferente severidad clínica y otros factores genéticos. Sin embargo los intentos de correlacionar los resultados finales con factores dependientes de la enfermedad han sido muchas veces frustrantes y no siempre con resultados concordantes. Para algunos autores la dosis de glucocorticoides utilizada, el grado de control hormonal y la edad de inicio de tratamiento ejercen muy poca influencia sobre la talla adulta^{13,17,25}. Si bien muchos autores han encontrado unos peores resultados cuando se usaban dosis altas durante la infancia³⁰ o en relación con la severidad clínica otros no han encontrado los mismos resultados^{13,17}. Igualmente a pesar de que existe unanimidad en relación al uso de hidrocortisona debido a su menor efecto supresor del crecimiento existen trabajos, una minoría, que encuentran resultados semejantes con corticoides más potentes como la dexametasona³¹. El hecho de que no todos los trabajos encuentren resultados semejantes tiene mucho que ver con la heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad y con la diferente metodología de estudio.

La *edad de inicio* del tratamiento juega un papel importante en la talla adulta tal y como se refleja en diversos estudios. En este sentido, Klingensmith et al al estudiar un grupo de mujeres afectas de HSC formas clásicas, encuentran diferencias en la talla adulta, en función de la edad de inicio de tratamiento¹⁴. Las que iniciaron el tratamiento antes del año de edad alcanzaron una talla adulta de $157,4 \pm 7,3$ cm y si lo iniciaron entre el año y los 6 años la talla adulta fue de $155,9 \pm 9,2$ cm. Kirkland et al estudian en varones y mujeres la influencia de la edad de inicio de tratamiento; cuando se inicia precozmente, antes de los 3 años, la talla adulta de los varones fue de $171,9 \pm 2,8$ cm y en las mujeres de $162,5 \pm 1,6$ cm. Si se inició después de los 3 años de edad, la talla adulta fue respectivamente de 166,0 cm y $159,8 \pm 2,5$ cm y si llevaron un tratamiento inadecuado con mal cumplimiento y dosis inadecuadas la talla adulta fue de $160,14 \pm 2,4$ cm y de $145,6 \pm 2,89$ cm en varones y mujeres, respectivamente¹⁵. Jaaskelainen et al encuentran igualmente diferencias en función de la edad de inicio de tratamiento, especialmente en los varones. Cuando se inicia el tratamiento antes del año de edad la talla media de los varones es de 173,6 cm ($-0,8$ SDS), y si se inicia más tarde es de 165,3 ($-2,1$ SDS); en las mujeres la diferencia no es importante, ya que la talla media final es de

159,9 (-1,0 SDS) y de 162,1 (-0,5 SDS) respectivamente²⁸. Otros trabajos encuentran una relación entre la *dosis media* recibida durante los primeros dos años y la talla final, de modo que los pacientes que reciben dosis altas alcanzan una peor talla final y tienen un mayor déficit de talla en relación a la talla genética, además de presentar obesidad con más frecuencia²⁷.

Se han realizado muchos intentos en la literatura para tratar de correlacionar la talla adulta de estos pacientes con la *forma clínica* (pérdida salina frente a virilizante simple) y grado de control hormonal. Cuando se analizan los resultados de la talla final en función del tipo de HSC (pérdida salina frente a virilizante simple) y el grado de control hormonal no siempre se encuentran diferencias²⁹ y para algunos autores la talla final dependería de otros factores^{16,17}. Una reciente revisión de la talla adulta en varones con déficit clásico encuentran una talla media de 165,6 ± 8,4 cms (situada a -1,6 ± 1,07 SDS de la talla genética) sin encontrarse diferencias significativas entre las formas clínicas (pérdida salina versus virilizante simple) ni relación con el grado de control hormonal y maduración ósea³². La serie centroeuropea²⁹ tampoco encuentra diferencias en función de la forma clínica (PS y VS). Estas observaciones indican que a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento la talla adulta no alcanza su potencial genético por lo que han sugerido que la baja talla de estos pacientes sería de origen multifactorial.

La talla adulta inferior a lo esperado para la talla genética se ha explicado por presentar un diferente *patrón de crecimiento postnatal*. En algunos estudios se ha documentado un crecimiento deficiente durante el primer año de vida. Ello podría estar relacionado con las descompensaciones clínicas que presentan en esta época, que hace que requieran dosis sustitutivas más elevadas de glucocorticoides o por la existencia de una deficiencia relativa de mineralocorticoides. Un estudio finlandés demuestra la existencia de un enlentecimiento del crecimiento durante el primer año de vida ya que los pacientes pasan de 0,8 SDS al nacimiento a -1,0 SDS al año de edad demostrando la existencia de una pérdida de talla durante el primer año de vida posiblemente relacionado con las mayores dosis de hidrocortisona utilizadas debido a los frecuentes procesos intercurrentes en esta fase del crecimiento; este estudio encuentra también una correlación negativa entre el peso en infancia y la talla adulta, posiblemente en relación con la sobredosificación durante este período de la vida²⁸. También se ha descrito como hecho explicativo de una talla final disminuida una menor ganancia de talla durante la pubertad en relación a la población control^{24,33-35}. Un estudio retrospectivo multicéntrico canadiense encontró que la velocidad de crecimiento estaba reducida en los dos períodos de máximo crecimiento, como son la primera infancia (primer semestre) y durante la pubertad¹⁹ por lo que destacan la importancia de optimizar las dosis de corticoides en estos períodos.

TABLA 1. Déficit 21-OH formas clásicas (talla adulta vs talla genética)

	Talla adulta	Talla genética	Nivel de significación
Clásicas (toda la muestra)	-1,5 ± 1,4	-1,3 ± 0,7	NS
Clásicas varones	-2,0 ± 1,0	-1,1 ± 0,8	0,02
Clásicas mujeres	-0,7 ± 1,5	-1,6 ± 0,6	NS
Clásicas evolución favorable	-1,2 ± 1,3	-1,5 ± 0,6	NS
Clásicas evolución desfavorable	-2,2 ± 1,2	-0,8 ± 0,8	NS 0,052
Clásicas PS	-1,8 ± 1,3	-1,4 ± 0,8	NS
Clásicas VS	-0,4 ± 1,1	-0,9 ± 0,6	NS
Varones PS favorable	-1,6 ± 0,8	-1,4 ± 0,7	NS
Mujeres PS (todas favorable)	-1,0 ± 0,6	-1,7 ± 0,6	NS
Varones PS desfavorable	-2,9 ± 0,8	-0,8 ± 1,0	0,02
Genotipo "null"	-2,1 ± 0,9	-1,9 ± 0,6	NS
Genotipo "no-null"	-0,5 ± 1,4	-1,1 ± 0,5	NS

Déficit de 21-OH formas clásicas. Comparación de la talla adulta con la talla genética. Experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet en 22 pacientes (18 pérdida salina y 4 virilizante simple) en función del sexo, forma clínica, genotipo y evolución/cumplimiento del tratamiento. PS: pérdida salina. VS: virilizante simple. NS: no significativo.

En general, se puede decir que, además del potencial genético de cada paciente, son dos los factores que van a condicionar el crecimiento: *a)* el hiperandrogenismo previo al inicio del tratamiento o en el curso del tratamiento, por no estar suficientemente frenada la función suprarrenal y *b)* el posible hipercortisolismo secundario al tratamiento. Se puede afirmar que en la actualidad una talla adulta cercana a -1 SDS es un objetivo factible a conseguir con la terapia convencional siempre que se mantengan las premisas de un diagnóstico y tratamiento precoz, buen cumplimiento y dosis optimizadas³⁶. En la tabla 1 se presenta la experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet en 22 pacientes con forma clásica.

Formas no clásicas

Los pacientes con HSC no clásica que no reciben tratamiento se sitúan en una talla final superior a los pacientes con HSC clásica en tratamiento. Hay estudios que refieren una talla inferior a la de la población (-0,99 ± 0,98), aunque no inferior cuando se compara con su talla genética (0,43 ± 0,77)¹⁶ y otros autores no encuentran diferencias entre la talla de los pacientes con la de sus hermanos no afectados³⁷. La talla adulta espontánea se sitúa cercana a -1 SDS y si bien la mayoría están dentro del rango familiar existen casos que no alcanzan su potencial genético. Se puede decir que la HSC no clásica, como grupo, no conlleva una talla adulta baja, aunque existe una variabilidad importante. Ello es lógico ya que la severidad del

hiperandrogenismo es diferente en función de si es una forma sintomática u oligosintomática; en este sentido la talla adulta de las formas sintomáticas se sitúa por debajo de la media poblacional e inferior a su talla genética^{16,38}. Pocos estudios comparan la talla final de los pacientes con HSC no clásica sin tratamiento en relación a los tratados. Existen datos que indican que el tratamiento en estos pacientes hace que mantengan su pronóstico de crecimiento, mientras que los no tratados empeorarían su pronóstico lo que supondría un argumento a favor del tratamiento en las formas no clásicas^{39,40}. La edad de inicio del tratamiento influye en la talla final de manera que los pacientes que iniciaron el tratamiento antes de la pubertad adquieren una talla adulta significativamente superior a la de los pacientes que iniciaron el tratamiento durante la pubertad; ello apoyaría la necesidad de tratamiento precoz en las formas sintomáticas.

Obesidad y metabolismo

Los pacientes con HSC presentan una mayor riesgo de obesidad en la edad adulta ya que están sometidos a un tratamiento crónico con glucocorticoides. Existen trabajos que indican que los niños/as con HSC tienen mayor tendencia a la obesidad ya que comienzan a ganar peso precozmente durante la infancia. Un estudio retrospectivo inglés en pacientes con HSC tratados con unas dosis óptimas (15-25 mgr/m²/día) encuentra un rebote de adiposidad precoz en comparación con la población normal (1,7 años frente a 5,5 años); igualmente en dicho estudio se demuestra un incremento significativo del índice de masa corporal (IMC) a los 5 y 10 años⁴¹. Estas observaciones son particularmente importantes ya que diferentes estudios demuestran una correlación entre la edad del rebote adiposo y obesidad en la edad adulta de manera que cuanto más precoz sea, más riesgo hay de obesidad adulta. Se ha relacionado la obesidad en la edad escolar con la dosis de hidrocortisona recibida durante los primeros dos años de manera que los que reciben dosis superiores a 30 mg/m²/día presentan obesidad hasta en un 75% de los casos frente al 11% en el caso de que reciban dosis inferiores²⁷. Un índice de masa corporal elevado durante la infancia se correlaciona con peor talla final y mayor sobrepeso en la edad adulta y puede ser un buen marcador de hiperdosificación^{28,42}. Se ha demostrado que los niños con HSC forma clásica presenta ya en la prepubertad unos niveles elevados de leptina e insulina así como un estado de insulinoresistencia relacionados con el hiperandrogenismo, el tratamiento crónico con glucocorticoides y una hipofunción de la médula suprarrenal. Estos hallazgos son relevantes en tanto en cuanto los niveles elevados de leptina e insulina pueden estimular y potenciar la secreción de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal, disminuir la eficacia terapéutica de los corticoides y contribuir al posterior desarrollo del síndrome de ovarios poliquísticos y/o del síndrome metabólico del

adulto⁴³. Todos estos estudios indican que el niño/a con HSC tiene un riesgo importante de presentar obesidad y toda la morbilidad asociada en la edad adulta.

Al estudiar el IMC en pacientes adultos con HSC se ha encontrado elevado en la mayoría de los estudios, pero no en todos. Cameron et al estudian una muestra de pacientes con déficit de 21 hidroxilasa con edades comprendidas entre 8 y 32 años y no encuentran diferencias en relación al IMC y únicamente señalan que los varones afectados de déficit de 21 hidroxilasa presentan un cociente masa grasa/masa magra mayor que la población normal⁴⁴. Por el contrario dos estudios demuestran un mayor IMC en las mujeres afectas así como mayor peso y masa grasa^{45,46}. En adultos jóvenes de 17 a 25 años de edad afectados de déficit de 21-hidroxilasa se ha encontrado en ambos sexos una cantidad de masa magra normal, acorde con su talla, pero una mayor cantidad de masa grasa⁴⁷. De la revisión de la literatura se puede concluir que los pacientes con HSC forma clásica presentan una tendencia al sobrepeso en la edad adulta, expresado tanto en IMC como en porcentaje de masa grasa; ello tiene relevancia clínica por la morbilidad asociada tanto a nivel cardiovascular como metabólica que pueden desarrollar. Entre los factores involucrados destacan, además del tratamiento crónico glucocorticoideo, la supresión que los corticoides ejercen sobre la secreción de GH, y también se han implicado el posible hipogonadismo que pueden presentar y la hipofunción de la médula adrenal descrita en estos pacientes⁴⁸. La HSC no clásica se ha asociado en la edad adulta con intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia a la insulina⁴⁹⁻⁵¹.

Masa ósea: osteoporosis

Los pacientes con HSC presentan unas condiciones que pueden interferir con la densidad mineral ósea (DMO). Mientras que el hiperandrogenismo se asocia con un incremento de la densidad mineral ósea, el tratamiento crónico con glucocorticoides, el hipogonadismo por frenación del eje hipotalámico, los trastornos menstruales y ciclos anovulatorios con déficit relativo de estrógenos son factores que pueden actuar negativamente sobre la ganancia de masa ósea. El objetivo del tratamiento debe ser, además de conseguir una normalización del crecimiento, garantizar una adecuada mineralización del esqueleto.

Existen trabajos en la literatura que evalúan la masa ósea en la HSC y la mayoría encuentran valores normales^{44,47,52-55}. Gussinyé et al, al estudiar la DMO a nivel de la columna lumbar por DEXA no encuentran afectación en los pacientes afectados de HSC forma pérdida salina ni en la edad prepuberal ($0,16 \pm 1,01$ SDS) ni en adultos jóvenes ($0,06 \pm 1,02$ SDS)⁵². Cameron et al estudiar la DMO corporal total y a nivel de la columna toracolumbar mediante DEXA en 21 pacientes con edades entre 8 y 32 años no encuentran diferencias en la DMO total en relación a una población control y únicamente señalan una disminución significativa en la DMO toracolumbar en

TABLA 2. Estudio transversal de masa ósea

	Edad	Cortical ^{SDS}	Diámetro ^{SDS}	z-US	z-DEXA
Total n	37	37	37	23	24
CL	18,0 ± 7,4	-0,4 ± 2,1	-0,6 ± 1,4	-0,6 ± 0,8	-1,1 ± 1,5
n	23	23	23	14	18
PS	16,6 ± 5,8	-0,7 ± 2,3	-0,9 ± 1,5	-0,7 ± 0,7	-1,6 ± 0,9
n	18	18	18	12	13
VS	20,6 ± 11,4	0,5 ± 0,6	0,3 ± 0,5	0,6 ± 0,4	0,2 ± 2,0
n	5	5	5	2	5
NC	11,7 ± 4,5	-0,1 ± 1,0	0,04 ± 0,7	0,6 ± 0,8	-0,7 ± 0,3
n	14	14	14	9	6

Estudio de la densidad mineral ósea en el déficit de 21 hidroxilasa. Experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet. CL: formas clásicas. PS: pérdida salina. VS: virilizante simple. NC: formas no clásicas.

los varones. Los resultados de la densitometría corporal total llevan a este grupo a postular que los pacientes con HSC no presentan una mayor incidencia de osteopenia⁴⁴. El estudio de Cameron et al es destacable ya que encuentra mayor afectación a nivel toracolumbar que a nivel corporal total. En este sentido se ha documentado la presencia de osteopenia lumbar en situaciones de hiper-cortisolismo. La osteoporosis de los glucocorticoides afecta a todo el esqueleto pero más a la columna vertebral que al hueso periférico reflejando mayor afectación del hueso trabecular que del cortical; por ello la región lumbar sería la zona más sensible aunque no reflejaría lo que ocurre a nivel corporal total. Ello tiene interés ya que cuando se mide la masa ósea en un paciente con hiper-cortisolismo, el estudio de los huesos periféricos, que refleja sobre todo hueso cortical, podría infraestimar la verdadera afectación ósea.

Aunque los diferentes estudios demuestran que la DMO no está afectada en niños y adultos jóvenes con HSC ello no descarta una posible afectación en edades adultas más avanzadas. En este sentido hay dos trabajos interesantes. Jääskeläinen et al estudian la DMO en 32 pacientes con HSC por déficit de 21-OH (12 con pérdida salina, 18 virilizantes simples y 2 no clásicas) con edades entre 16 y 52 años y encuentran que la DMO lumbar medida por DEXA a nivel femoral y lumbar está disminuída de manera significativa respecto a los controles, aún sin alcanzar rangos de osteopenia, existiendo una correlación negativa con la dosis a partir de 20 mg/m²/día⁵⁶. Igualmente Hagenfeldt et al estudian 13 mujeres adultas afectas de déficit clásico de 21-OH con unas edades entre 20 y 29 años y hallan una disminución significativa de la DMO en comparación con la población control y demuestran una asociación negativa entre la dosis de glucocorticoides y la DMO⁴⁶.

Nuestro grupo ha estudiado la DMO por tres métodos diferentes; *a*) radiogrametría metacarpiana mediante la medición de la cortical y del diámetro, *b*) ultrasonidos a nivel de las falanges de los dedos, y *c*) DEXA a nivel de la columna lumbar (tabla 2). Se debe considerar que los tres

métodos empleados para valorar la DMO estudian diferentes componentes de la masa ósea: la radiogrametría estudia cortical y hueso medular, los ultrasonidos valoran preferentemente hueso cortical periférico y la DEXA lumbar evalúa hueso trabecular o esponjoso. Evaluando todos los pacientes en conjunto, tanto varones como mujeres y tanto formas con pérdida salina como virilizantes simples, mediante un corte transversal a una edad media de 18,04 ± 7,4 años, se observa que la cortical se sitúa a -0,42 ± 2,1 SDS, el diámetro a -0,65 ± 1,4 SDS, la densidad mineral ósea por ultrasonidos está a -0,62 ± 0,8 SDS y por DEXA lumbar a -1,13 ± 1,5 SDS. Los resultados del grupo total de nuestros pacientes en relación con la cortical, diámetro metacarpianos y osteosonografía de las falanges concuerdan con lo encontrado por otros autores, ya que se encuentran dentro de la normalidad. Nuestra experiencia indica una situación de osteopenia en el grupo total de pacientes cuando son estudiados por DEXA lumbar, pero no mediante el resto de métodos y se constata una diferente afectación de la DMO en función de la forma clínica ya que se observa una mayor afectación en las formas con pérdida salina para los tres métodos analizados⁵⁷. Diversos estudios han encontrado una correlación negativa entre DMO y la dosis de glucocorticoides recibida^{44,56}. En nuestros pacientes se ha observado una correlación negativa y significativa con los parámetros que reflejan la dosis recibida: la cortical con los 17 hidroxisteroides durante la pubertad ($r = -0,7$), el diámetro con el índice de cortisol que es un parámetro que refleja la dosis media de hidrocortisona recibida a lo largo de los años de tratamiento ($r = -0,6$) y la DEXA lumbar con el índice de cortisol ($r = -0,67$) y con la media de cortisol en orina ($r = -0,57$)⁵⁷.

Se puede concluir que a pesar de la necesidad de un tratamiento crónico con glucocorticoides la DMO no parece estar comprometida en niños y adultos jóvenes. Incluso algunos autores encuentran un aumento de la densidad mineral ósea en la edad prepuberal que se interpreta como un mecanismo de protección frente a la osteoporosis que pueden desarrollar en la edad adulta⁵⁸. Sin embargo la

observación de que adultos mayores presentan una afectación de la DMO hace necesario monitorizar la densidad mineral ósea en estos pacientes para evitar la aparición de osteopenia^{46,56}. A pesar de que con un tratamiento optimizado los pacientes muestran un correcto crecimiento y mineralización esquelética es importante evitar la hiperdosificación durante la infancia ya que ello puede determinar, además de una baja talla y obesidad, la aparición de una osteopenia⁵³. Todo ello indicaría la necesidad de controlar la DMO en la evolución de estos pacientes ya desde la edad pediátrica para garantizar la mineralización más óptima posible de su esqueleto.

Función gonadal y fertilidad

En la HSC el aumento de los niveles de andrógenos suprarrenales en los pacientes no tratados o mal controlados puede alterar el inicio y/o progresión de la pubertad, y en la edad adulta, determinar una disfunción gonadal y una disminución de la fertilidad. El abordaje de los problemas de la función gonadal varía en función del sexo ya que la mujer presenta con más frecuencia disminución de la fertilidad y disfunción gonadal que el varón⁵⁹.

Mujeres

Déficit clásico. A diferencia de lo que ocurre en el varón, en la mujer la consecución de una función gonadal y fertilidad normal requiere de una adhesión estricta al tratamiento sustitutivo. Los problemas de la función gonadal en las mujeres afectas aparecen ya durante la adolescencia. La edad de la menarquia está retrasada en comparación a los controles y existe un pequeño grupo de mujeres que no presentan la menarquia ya que son incapaces de frenar los niveles elevados de progesterona, incluso a pesar de tener frenados los niveles de 17OHP⁶⁰. En algunas mujeres existe un menor desarrollo de la glándula mamaria que estaría en relación con un exceso de andrógenos; también se especula si el exceso de andrógenos a nivel fetal en la mujer afecta podría inhibir el desarrollo y la proliferación del disco glandular embrionario que produciría un escaso desarrollo mamario durante la adolescencia⁶¹.

Las irregularidades menstruales son frecuentes y pueden llegar hasta el 70% de las pacientes⁶². Las pacientes mal controladas presentan hirsutismo, oligomenorrea, amenorrea, menorragia, acné y una constelación de signos y síntomas propios del síndrome de ovario poliquístico. Otras consecuencias del hiperandrogenismo son la aparición de calvicie androgénica, hábito androide en la distribución grasa y muscular y clitoromegalia. Sin embargo, diversos estudios parecen demostrar que aún en ausencia de mal control metabólico y a pesar de un tratamiento adecuado estas pacientes presentan una alta incidencia de hiperandrogenismo ovárico, anovulación e infertilidad⁵⁹. Existen diversas explicaciones fisiopatológicas para esta *disfunción del eje gonadal* en la mujer

afecta de forma clásica. El patrón de secreción de las gonadotropinas a nivel hipotálamo hipofisario puede verse modificado por la aromatización de andrógenos en estrógenos, o más directamente, por una acción directa de la progesterona a cualquier edad. Igualmente los niveles elevados de andrógenos en la edad fetal pueden impregnar el gonadostato hipotalámico y modificar su patrón secretor. Ello ha sido sugerido por la observación de que las mujeres con formas clásicas, pero no en las formas no clásicas, presentan una hipersecreción de LH al estímulo con GnRH que se acompaña de una hiperproducción de andrógenos ováricos; la exposición en la mujer afecta a niveles elevados de andrógenos en el período prenatal y perinatal alteraría la función hipotálamo-hipofisaria reprogramando el eje para un mayor secreción de LH tanto en la infancia⁶³ como en la peripubertad⁶⁴. Ello explicaría la disfunción gonadal y el cuadro similar al síndrome de ovarios poliquísticos que puede aparecer aún en presencia de una adecuada frenación suprarrenal. Igualmente el hiperandrogenismo suprarrenal puede dañar directamente la función ovárica y también es posible que restos embrionarios adrenales localizados en el ovario sean estimulados por la ACTH y puedan potenciar el hiperandrogenismo⁶⁵.

En las mujeres adultas con déficit clásico de 21-OH clásicamente se describe una *disminución del índice de fertilidad*⁶⁶. Los índices de infertilidad se correlacionan con la severidad de las formas clínicas de modo que las formas con PS son las que presentan menor fertilidad. La hiperproducción androgénica ejerce un *feedback* negativo sobre la secreción del GnRH hipotalámico que conlleva la aparición de un hipogonadismo hipogonadotropo⁵⁹. Han sido propuestos diversos factores como responsables de esta menor fertilidad que quedan reflejados en la tabla 3, siempre más frecuentes en las formas PS que en las VS⁶⁷. Existe un subgrupo de mujeres con amenorrea e infertilidad que presentan un tratamiento correcto y una frenación suprarrenal adecuada, valorada por los niveles de 17OHP, pero con niveles elevados de progesterona durante la fase folicular que no se frenan con el tratamiento con corticoides; en estas pacientes, este aumento de progesterona de origen suprarrenal produciría un efecto contraceptivo o "efecto mini-pill"^{45,60}.

El trabajo de referencia principal es el de Mulaikal et al que estudia 80 mujeres afectas de déficit clásico de 21-OH⁶⁸. Un 40% de las mismas presentaron irregularidades menstruales o amenorrea y un amplio porcentaje de pacientes (35%) referirían, a pesar de la cirugía correctora, un introito vaginal inadecuado; comparativamente las mujeres con introito vaginal adecuado tenían un mayor índice de relaciones heterosexuales que el resto. El 50% de la muestra refería un introito vaginal adecuado y relaciones heterosexuales mantenidas; sobre este grupo de pacientes 15 de 25 formas virilizantes y 1 de 15 formas

pérdida salina quedaron embarazadas lo que da un índice de fertilidad para el déficit clásico de 21-OH del 40%, del 60% para las formas VS y del 7% para las formas PS. Este estudio destaca la importancia de una reconstrucción quirúrgica adecuada, además del seguimiento estricto del tratamiento y de una adecuada supresión adrenal, como elemento importante para conseguir un buen índice de fertilidad. En otros estudios los índices de fertilidad son del 30% para el conjunto de formas clásicas; del 10% para las formas PS y del 40% para las formas VS⁶². Klingensmith et al comunica un índice de fertilidad global del 45% para las pacientes con formas clásicas que aumenta hasta el 63% si se consideran únicamente las pacientes que fueron tratadas precozmente¹⁴. La experiencia inglesa encuentra que hasta el 25% de las pacientes tienen períodos menstruales irregulares, un tercio presentan hirsutismo y una tasa de ovulación del 40%⁶⁹. El índice de fertilidad al considerar únicamente las pacientes con introito vaginal adecuado y relaciones heterosexuales activas fue del 62%. Los estudios actuales indican pues unos mejores índices de fertilidad que se relacionan sobre todo con el tratamiento precoz, los avances en la reconstrucción genital y el mejor cumplimiento del tratamiento^{69,70}. Sin embargo y a pesar de los avances de los últimos años las tasas de fertilidad son bajas cuando se comparan con población control; las mujeres con formas VS presentan una tasa que se corresponde con la mitad de la población control y para las formas PS es mucho más baja^{66,71}. En algunos casos y a pesar de un buen tratamiento y de ciclos ovulatorios normales no se consigue una buena fertilidad por la existencia de hiperandrogenismo persistente adrenal o por la coexistencia de patología ovárica; en estos casos se aconseja tratamientos para inducir la ovulación mediante clomifeno o gonadotropinas o acudir a las técnicas de reproducción asistida⁷².

No existen datos que indiquen que los hijos de las mujeres afectas de HSC tengan una mayor frecuencia de malformaciones. La gran mayoría de los partos son por cesárea por la desproporción pélvico-cefálica^{72,73}. En el manejo de la mujer gestante con HSC se aconseja la utilización de un glucocorticoide que sea metabolizado por la 11 hidroxisteroide deshidrogenasa tipo II placentaria, enzima que metaboliza el cortisol en el compuesto inactivo cortisona, como por ejemplo hidrocortisona, prednisona, prednisolona o metilprednisolona, de manera que se evite el paso transplacentario de corticoides y la posibilidad de una supresión adrenal fetal. Las dosis suelen ser similares al estado pregestacional pero debido al metabolismo especial durante el embarazo en algunas ocasiones las dosis necesitan ser aumentadas sobre todo en las formas PS. Por el contrario, la dexametasona, que es un corticoide más potente, cruza la placenta sin ser metabolizado por ella y no se aconseja su uso en el manejo de la gestante, a no ser que exista riesgo de tener un feto afecto si la pareja es portadora de una mutación severa;

TABLA 3. Factores involucrados en una menor fertilidad en la mujer con hiperplasia suprarrenal congénita

Factores anatómicos relacionados con un introito vaginal inadecuado
Estenosis vaginal
Fallos en la reconstrucción de los genitales externos
Factores hormonales
Ciclos anovulatorios por aumento de andrógenos suprarrenales e inhibición de los pulsos de LH relacionados con un insuficiente control hormonal (mal cumplimiento y/o frenación suprarrenal inadecuada)
Aumento de los niveles progesterona durante la fase folicular del ciclo que pueden ejercer un efecto contraceptivo, como alteración en la producción de moco cervical y/o la proliferación del endometrio, a pesar de una correcta ovulación
Insuficiencia luteínica por tratamiento glucocorticoideo inadecuado
Alteración del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico: disfunción gonadal
Otros factores relacionados
Severidad del defecto enzimático: las formas pérdida salina tienen peor pronóstico
Menor índice de casamientos y menor interés por la maternidad
Menor frecuencia de relaciones heterosexuales
Secundario al hiperandrogenismo fetal ("masculinización cerebral")
Secundario a una menor autosatisfacción con su imagen corporal (baja talla, obesidad, hirsutismo, menor desarrollo mamario)

se debe tener presente que el tratamiento está dirigido a la madre y no al feto⁷¹⁻⁷³.

Déficit no clásico. Los problemas de reproducción en la HSC no clásica son más leves y menos frecuentes que en las formas clásicas. La relativa hipofertilidad de las formas no clásicas se debe a un exceso de andógenos suprarrenales y factores hormonales relacionados fácilmente corregibles con terapia corticoidea. Para aquellas pacientes que continúan con anovulación, a pesar de un tratamiento correcto y frecuentemente como consecuencia de una disfunción ovárica secundaria, se aconseja la utilización de inductores de ovulación. Un estudio francés demuestra que casi la mitad de las pacientes afectas de HSC no clásica se pueden quedar embarazadas antes de realizarse el diagnóstico y sin tratamiento previo con hidrocortisona, la otra mitad lo hacen durante el tratamiento con hidrocortisona y un mínimo porcentaje precisa tratamiento adicional con inductores de la ovulación^{74,75}. En las mujeres que han concebido sin tratamiento con hidrocortisona no es necesario iniciar el tratamiento durante el embarazo ya que el moderado hiperandrogenismo materno será metabolizado por la aromatización placentaria y no repercutirá en el feto. Por el contrario, en aquellas pacientes que se quedaron embarazadas durante el tratamiento con hidrocortisona se aconseja mantener el tratamiento durante la gestación.

Varones

Los varones con HSC clásica tienen menos frecuentemente afectación del eje gonadal en comparación con las mujeres^{59,66}. En relación con la afectación de la fertilidad existen resultados contradictorios. El trabajo de Urban et al indica que la mayor parte de los varones con formas virilizantes son capaces de procrear, o por lo menos de tener un número normal de espermatozoides, y señala que la función e integridad testicular puede ser normal en ausencia de tratamiento y/o mal cumplimiento del mismo²⁵. Sin embargo otros trabajos encuentran una función gonadal deficiente en los varones no tratados manifestada por una menor maduración de las espermatogonias, hipoplasia de las células germinales, disminución del tamaño y diámetro de los túbulos seminíferos, hipogonadismo hipogonadotrofo e infertilidad que responde favorablemente al tratamiento⁷⁶⁻⁷⁹. Un estudio reciente finlandés⁸⁰ encuentra que la tasa de fertilidad de varones afectados es significativamente inferior en relación a una población control (0,07 vs 0,34); sin embargo cuando se comparan los niveles de gonadotropinas y de inhibina-B no se encuentran diferencias. Dos estudios recientes encuentran una menor fertilidad: un estudio americano demuestra un 30% de infertilidad en base al estudio del espermiograma³² y paralelamente un trabajo alemán encuentra que los varones afectados tienen un significativo menor número de espermatozoides en el espermiograma en comparación con población control y hasta un tercio de los pacientes presentan resultados por debajo de lo considerado normal⁸¹.

De la revisión de la literatura se puede concluir los siguientes aspectos: *a*) el hiperandrogenismo suprarrenal puede alterar el inicio y/o la progresión de la pubertad y en la edad adulta disminuir la fertilidad por una inhibición del eje GnRH, *b*) la infertilidad puede estar producida así mismo por la presencia de nódulos testiculares correspondientes a tejido ectópico suprarrenal, *c*) la fertilidad en el varón mal controlado puede ser normal (especialmente en las formas VS) o estar disminuida (especialmente en las formas PS), *d*) oligospermia no siempre es igual a infertilidad, *e*) existe una menor afectación en las formas VS que en las formas PS, *f*) comparativamente con la población control las tasas de fertilidad son más bajas⁶⁶ y *g*) a diferencia de las mujeres, en el varón las formas no clásicas son una causa muy poco frecuente de infertilidad a pesar de que existan casos reportados en la literatura⁸².

Nódulos testiculares: tejido ectópico suprarrenal

La asociación entre HSC y tejido ectópico suprarrenal de localización testicular fue descrita por primera vez en 1940 por Wilkins. Posteriormente, fue Prader quien confirmó que estas masas testiculares no eran autónomas sino dependientes de los niveles elevados de ACTH como consecuencia de un tratamiento insuficiente. Según

diversos estudios de autopsias en individuos normales se puede encontrar tejido ectópico suprarrenal en diversas zonas del organismo como ligamento ancho, plexo celíaco, cordón espermático o epidídimo^{59,66}. A diferencia del tejido ectópico suprarrenal hallado en individuos normales, en la HSC se encuentran casi exclusivamente en varones, si bien también se puede presentar, excepcionalmente, en el ovario de una mujer afectada^{65,83}, y tienen casi siempre una localización intratesticular (95%). Clásicamente se les ha denominado tumores testiculares del síndrome adrenogenital.

Se asocian fundamentalmente al déficit de 21-OH forma clásica con pérdida salina (80%); también se han descrito, pero menos frecuentemente, en las formas virilizante simple, en las formas no clásicas⁸⁴ y en otras formas de HSC^{59,85}. Igualmente se han descrito en pacientes con enfermedad de Addison o síndrome de Nelson⁸⁶. Estas observaciones junto a la demostración de ser ACTH-dependientes llevaron a la hipótesis de que un pobre control hormonal, un mal cumplimiento del tratamiento y una supresión inadecuada de ACTH serían los factores fundamentales que determinan la aparición de estos nódulos⁸⁷⁻⁸⁹. Sin embargo la presencia de nódulos testiculares en varones con tratamiento adecuado y buen control hormonal hacen pensar que un tratamiento insuficiente no sea el único factor involucrado^{32,90,91}. La severidad del defecto enzimático puede ser un factor importante ya que son más frecuentes en las formas PS que en las VS y especialmente en aquellos con un genotipo severo (deleción en homocigosis o heterocigosis); en este sentido, dentro de las formas clásicas, se ha demostrado que los pacientes con genotipo severo por deleción presentan mayor incidencia de nódulos y a su vez de mayor tamaño que el resto^{32,91}. Ello significaría que una ausencia completa de actividad enzimática 21-hidroxilasa determinaría ya en la época fetal un aumento de los niveles de ACTH que determinarían una mayor predisposición para desarrollar nódulos testiculares a partir de los restos embrionarios de tejido suprarrenal. Inicialmente se pensó que esos nódulos eran tumores de células de Leydig pero posteriormente se confirmó que eran restos adrenales intratesticulares⁹²; excepcionalmente se ha descrito la asociación de HSC y tumor de células de Leydig⁹³. En función del tamaño pueden comprimir los túbulos seminíferos vecinos que aparecen atróficos e hialinizados e impedir la espermatogénesis^{90,94}. Pueden dañar también la función de la célula de Leydig; un estudio comparativo entre pacientes con nódulos y pacientes sin nódulos demuestra que los primeros tienen tendencia a presentar niveles superiores de LH y FSH e inferiores de testosterona³².

La incidencia verdadera es desconocida ya que la mayoría de los nódulos no son palpables, en algunas series hasta el 83%⁹⁰, y pueden ser detectables únicamente por ecografía; es decir es una complicación infradiagnóstica mientras no se incluya el estudio ecográfico sistemático.

co. Las incidencias varían según los diferentes estudios y oscilan entre un 0% y un 47%^{25,32,90,95} dependiendo de la muestra de pacientes estudiados y del método diagnóstico (palpación vs sonografía). La incidencia pueden aumentar considerablemente cuando se estudian sistemáticamente a todos los varones con forma clásica mediante ecografía especializada; en la serie de Stikkelbroeck et al, 16 de 17 pacientes con edades comprendidas entre 16 y 40 años presentaban nódulos testiculares detectados por ecografía y 6 de 17 tenían nódulos palpables⁹¹. Existen pocos estudios que analicen la evolución natural de estos nódulos una vez son diagnosticados. El estudio de Avila et al⁹⁰ demuestra que estos nódulos pueden permanecer estables, aumentar, disminuir e incluso desaparecer y esta evolución parece ser independiente de los niveles de 17 OHP y de los cambios realizados en las dosis de mantenimiento de hidrocortisona. El crecimiento de estos nódulos es bastante rápido y pueden aparecer en un intervalo tan corto como dos meses. Para asegurar su detección se aconseja realizar estudio ecográfico a intervalos de 6 meses-1 año a partir de la pubertad, si bien se han detectado nódulos en la edad prepuberal^{59,85,90,94}.

Las manifestaciones clínicas aparecen en general después de la pubertad; se pueden presentar como un aumento del volumen testicular, que coincide con períodos de ausencia de tratamiento o de mal control, en ocasiones doloroso y en el 83% de los casos la afectación es bilateral. En función del tamaño habrá oligospermia, azoospermia o recuento normal. La ecografía es la técnica más utilizada para el diagnóstico ya que la RMN no aporta ningún valor añadido⁹⁶. La imagen suele ser hipoeoica, heterogénea, multifocal y de localización intratesticular en la zona mediastínica. La repercusión de estas lesiones sobre la fertilidad es difícil de valorar ya que no se disponen de series amplias; la reversibilidad de la oligozoospermia y de la afectación endocrina testicular varía en función del tamaño y del tiempo de evolución del nódulo.

El tratamiento consiste en la reinstauración u optimización de la terapia glucocorticoidea; se prefiere la utilización de dexametasona (0,5-1 mg/día) con objeto de conseguir frenar la ACTH y conseguir la involución de los nódulos^{85,89,91,97,98}. Es importante considerar el ritmo circadiano de la secreción de ACTH; los niveles son bajos durante la tarde y aumentan durante la noche y la madrugada alcanzado un pico a las 6:00 am-8:00 am y para conseguir frenar este pico de ACTH es necesario tomar una dosis nocturna adecuada. La respuesta a la dexametasona es variable habiéndose descrito involuciones completas, parciales, que pueden ir o no seguidas de una recuperación de la función testicular y de la fertilidad⁹⁹, y ausencia de respuesta. Se describe que hasta el 75% responden favorablemente al tratamiento. En los casos que no responden al tratamiento se pueden hacer autónomos. En esos casos clásicamente se indicaba la orquiectomía pero en la actualidad y si el resto del parén-

quima testicular está sano se indica una tumorectomía selectiva que permita conservar la función del resto del parénquima testicular, no habiéndose descrito ningún caso de recurrencia¹⁰⁰. Si a pesar del tratamiento persiste la oligozoospermia se debe considerar la posibilidad de otras opciones como la inyección intracitoplásmica de esperma¹⁰¹.

Incidentalomas suprarrenales

La incidencia de incidentalomas suprarrenales, masas adrenales silentes descubiertas de manera casual, aumenta con la edad. Aproximadamente el 60% de los pacientes con incidentalomas tienen respuestas exageradas de 17OHP en el test de ACTH y el grado de respuesta es mayor en caso de incidentaloma bilateral¹⁰². Se ha querido asociar la presencia de incidentalomas con la HSC. La incidencia de masas adrenales parece ser más alta en los pacientes con déficit de 21-OH y en los heterocigotos que en la población general; se ha descrito una asociación positiva entre tamaño del incidentaloma, edad y severidad del defecto enzimático^{103,104}. La presencia de una masa suprarrenal respondedora al tratamiento con corticoides puede ser el primer signo de una HSC no diagnosticada y puede ser confundido con un adenoma suprarrenal virilizante¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. La mayoría de las masas detectadas en la infancia son benignas y raramente se ha descrito un carcinoma suprarrenal en pacientes con HSC¹⁰⁸. Ante un incidentaloma descubierto en la edad pediátrica de manera casual el primer diagnóstico a descartar es la presencia de una HSC. Estas masas deben ser seguidas y controladas por imagen y pueden responder al tratamiento con corticoides. El tratamiento con cirugía está en relación con el tamaño y su evolución. Dentro del programa de seguimiento del paciente con HSC estaría indicado en la edad adulta la realización de un TAC suprarrenal para su detección.

Aspectos neuropsicológicos

El cerebro fetal, al igual que los genitales externos, es bipotencial en su respuesta a los esteroides sexuales ya que las neuronas, al igual que las células genitales, tienen receptores para andrógenos y estrógenos y además tienen 5 α -reductasa, enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, y aromatasa, enzima que convierte la testosterona en estradiol. De esta manera, se entiende la plasticidad del cerebro y su bipotencialidad en la edad fetal. En este sentido se ha especulado que los niveles altos de andrógenos en el feto mujer con HSC podrían crear una neuropsicología "masculinizada"¹⁰⁹.

Desarrollo cognitivo

La HSC se asocia con un desarrollo cognitivo normal salvo en los casos de morbilidad neonatal por la pérdida salina; los pacientes que sufrieron episodios de shock e insuficiencia suprarrenal severa pueden presentar menor

rendimiento intelectual, debido al daño cerebral producido por la hiponatremia, acidosis e hipoglucemia. Determinadas capacidades cognitivas pueden estar más potenciadas en las mujeres con HSC que en mujeres control como es el caso de las habilidades espaciales. Otros estudios han sugerido la existencia de trastornos de aprendizaje como discalculia. Todo ello se ha querido relacionar con la exposición prenatal a andrógenos pero es un tema que permanece en discusión. Se ha demostrado experimentalmente que dosis excesivas de glucocorticoides interfieren con la mielinización y ello podría tener consecuencias a nivel cognitivo. Se hipotetiza sobre los efectos que pueden ejercer sobre el desarrollo cognitivo, como memoria o capacidad de atención, otros trastornos hormonales presentes en estos pacientes como la hiperactividad e hipersecreción de CRH y ACTH así como los efectos del tratamiento crónico con corticoides. Estudios de neuroimagen en pacientes con formas severas reflejan zonas de anormalidad de la sustancia blanca con mayor frecuencia que en los controles; la demostración de anomalías en la sustancia blanca y de una moderada atrofia del lóbulo temporal en niños y adultos tratados indica que los efectos a largo plazo del tratamiento con corticoides sobre el SNC son todavía desconocidos^{110,111}.

Desarrollo psicosexual

La influencia de la exposición prenatal a los esteroides sexuales sobre la personalidad e identidad sexual es un tema de controversia, todavía en investigación, en la neuropsicología de la HSC¹¹²⁻¹¹⁴. La severidad enzimática también se manifiesta en esta área ya que las formas PS tienen un mayor grado de afectación que las formas VS. Hay autores que describen cómo las niñas con HSC tienen menos interés por los juegos femeninos durante la primera infancia y más predisposición hacia comportamientos característicos de los estereotipos masculinos con preferencias por juegos y deportes de chicos¹¹⁵. Otros autores al analizar la psicopatología (personalidad y carácter) de estas pacientes no encuentran diferencias significativas entre las mujeres afectas y los controles. El comportamiento sexual está determinado en gran parte por el sexo asignado en el nacimiento y por la estimulación, familiar, social y cultural del entorno. En cuanto a la orientación sexual existen diversos estudios que encuentran que un escaso, pero significativo, porcentaje de mujeres con HSC presentan una tendencia homosexual o bisexual e inclinaciones homosexuales en sueños y fantasías^{116,117} siendo estos hallazgos más frecuentes en las formas PS que en las VS. Sin embargo, otros autores no encuentran tal tendencia. Todos los estudios destacan que estas pacientes presentan un menor índice de casamientos y de maternidad así como una menor frecuencia de actividad sexual, sobre todo en las formas PS^{66,113,118}. Se ha estimado una tasa de casamiento del 31 % para el conjunto de pacientes con HSC siendo significativamente mayor en las

formas VS que en las formas PS⁶⁸. Un estudio alemán reporta una tasa de matrimonios del 30% en las formas VS y del 21 % en las formas PS, mientras que en la población control fue del 41 %¹¹⁹. Es difícil en estas mujeres identificar la causa de estos hallazgos que pueden estar en relación con múltiples factores, además de la androgenización prenatal, como son el trauma psicológico de la cirugía genital y de las repetidas exploraciones genitales, la influencia de unos padres mal orientados y “confundidos” con dudas sobre la verdadera identidad sexual de su hija y una defectuosa corrección de los genitales externos con introito vaginal inadecuado que dificulta las relaciones heterosexuales produciendo dispareunia.

En general se puede decir que la mayoría de las mujeres con HSC presentan un desarrollo neuropsicológico normal y, a pesar de tener una tendencia hacia un comportamiento con estereotipos más masculinos, la mayor parte de las mujeres se identifican satisfactoriamente como mujeres y tienen un comportamiento heterosexual. En el futuro será interesante conocer la neuropsicología de las pacientes afectas tratadas prenatalmente con dexametasona para comprobar el verdadero grado de implicación de la “masculinización” cerebral por los andrógenos, que en este grupo de pacientes estaría ausente, frente al resto de factores.

Calidad de vida

A pesar de las complicaciones que estos pacientes pueden presentar a largo plazo como baja talla, obesidad y menores índices de casamientos y de fertilidad, los estudios sobre calidad de vida demuestran unos índices satisfactorios y en algunos casos incluso mejores que la población control^{119,120}. Ello sugiere que estos pacientes son capaces de adaptarse a su realidad y de desarrollar compensatoriamente actitudes y mecanismos que les hacen sentirse satisfechos. Estos estudios tienen la limitación que se basan en cuestionarios donde no todos los pacientes acceden a participar por lo que puede haber un sesgo en la selección de la muestra en el sentido de que tienden a no participar aquellos que se sienten más aislados o menos satisfechos.

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Tratamiento convencional

Glucocorticoides

El tratamiento debe corregir la fisiopatología subyacente del trastorno, que es un déficit de cortisol y un exceso de secreción de ACTH que estimula la producción de andrógenos suprarrenales motivando la sintomatología clínica; es decir el objetivo es doble, por un lado evitar las crisis de insuficiencia suprarrenal y por otro lado frenar la hiperproducción androgénica suprarrenal. Ello se consigue con la administración de un glucocorticoide

y si el defecto enzimático lleva asociado un déficit significativo en la síntesis de mineralocorticoides se debe añadir un esteroide retenedor de sal para mantener un balance adecuado de electrolitos¹²¹. En los niños, la terapia de elección es la hidrocortisona ya que es el corticoide más fisiológico y el que menos complicaciones produce por tener una potencia superponible a la del cortisol endógeno; su vida media corta minimiza la afectación sobre el crecimiento así como otros efectos adversos.

La dosis diaria total ha ido variando; antes se preconizaban dosis altas, posteriormente se han ido ajustando de acuerdo a la producción endógena de cortisol que en función de los diferentes estudios se sitúa entre 5,7 y 10 mg/m²/día; con métodos de alta precisión se calcula una secreción endógena de cortisol entorno a 5,7 ± 1,5 mg/m²/día en niños y adolescentes³⁶. Actualmente se proponen una dosis de hidrocortisona de 10-15-20 mg/m²/día^{122,123}, variable en función de la edad y estadio puberal del paciente. Los neonatos con HSC son tratados habitualmente con un mínimo de 5 mg/día dividido en 3 dosis, que supone aproximadamente una dosis de 25 mg/m²/día; las dosis suprafiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. Las pautas recomendadas varían, pero la más habitual es fraccionar la dosis en dos o tres tomas con dosis superiores por la mañana. Otros autores, por el contrario, recomiendan usar al mitad de la dosis por la noche al acostarse, ya que así se suprime el pico nocturno de ACTH, si bien no está demostrado su beneficio a largo plazo¹²⁴. Es importante destacar que ninguna de las pautas establecidas consigue reproducir la relación fisiológica temporal entre la secreción de ACTH y los niveles de cortisol^{36,126}. Estudios clínicos y en animales de experimentación han demostrado la existencia de un cierto grado de insensibilidad central al efecto frenador del cortisol sobre el eje CRH-ACTH y una hiperactividad de dicho eje independiente de los niveles circulantes de cortisol. A pesar de que se formulan dosis ideales hay que tener presente la variabilidad clínica, el genotipo y el diferente grado de severidad en el defecto enzimático, además de factores relacionados con el metabolismo y la farmacocinética del cortisol y otros factores desconocidos, por lo que es necesario individualizar la dosis. La dosis necesaria se ve influenciada por la absorción intestinal; es conocida la capacidad de la acidez gástrica para destruir parcialmente el cortisol y por ello la dosis administrada debe superar la producción endógena de cortisol. Por todo ello es necesario concluir que no existe una única dosis correcta sino que debe ser siempre individualizada para cada paciente. Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona o prednisolona (5-7,5 mg/día o 2-5 mg/m²/día, dividido en dos dosis) o dexametasona (0,25 a 0,5 mg/día o 0,25-0,375 mg/m²/día, en dosis nocturna) que no excedan el equivalente de

20 mg/m²/día de hidrocortisona. La prednisona y la dexametasona son análogos de la hidrocortisona pero más potentes y de una acción más duradera por lo que necesitan un ajuste más cuidadoso para evitar la hiperdosificación; igualmente, presentan un efecto supresor sobre el crecimiento cinco y ochenta veces más fuerte que la hidrocortisona respectivamente¹²³. Sin embargo un estudio reciente reporta un crecimiento y desarrollo puberal normal en pacientes tratados con dexametasona¹²⁵. Se debe conocer la farmacocinética de la hidrocortisona para poder ajustar mejor el tratamiento sustitutivo a las necesidades de cada paciente y conseguir los niveles pico en los momentos de más actividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal¹²⁷. La hidrocortisona presenta una biodisponibilidad alta que es mayor durante la noche. Durante la pubertad se producen modificaciones en la farmacocinética de la hidrocortisona como aumento del volumen de distribución y del aclaramiento, sin una alteración concomitante de la vida media, que deben ser tenidas en cuenta. Estas observaciones indicarían la necesidad de fraccionar la dosis diaria en más de dos tomas, especialmente en las mujeres, para así conseguir una mejor frenación suprarrenal^{128,129}. En los pacientes con HSC no clásica está indicado iniciar tratamiento en las formas sintomáticas, con hidrocortisona a dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis. En los niños/as con pubarquia precoz, aceleración de la edad ósea y repercusión sobre la talla final en relación a su talla genética estará indicado el tratamiento³⁹. Otras indicaciones de tratamiento son acné severo, hirsutismo, irregularidades menstruales e infertilidad.

Mineralocorticoides

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9- α -fluorhidrocortisona (9 α -F), habitualmente a una dosis de 0,05-0,2 mg/día, dividido en dos o tres dosis. El recién nacido es parcialmente resistente a los mineralocorticoides por lo que necesita una dosis mayor que puede llegar a 0,3-0,4 mg/día. La dosis de mantenimiento habitual de 9 α -F suele ser de 60-90 μ g/m²/día. El mineralocorticoide sólo es útil si el riñón recibe suficiente sodio y es necesario el suplemento de sal en forma de cloruro de sodio (1-3 g/día o 17-51 mEq/día) durante el primer año de vida. En los niños mayores este suplemento se consigue por su preferencia por las comidas saladas y también a esta edad la dosis de 9 α -F puede disminuirse. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad suficiente de aldosterona que consigue evitar la crisis de pérdida salina presentan niveles elevados de renina, indicando un déficit relativo de mineralocorticoides, por lo que necesitan tratamiento con 9 α -F. El control adecuado de los niveles de renina ayuda a la supresión adrenocortical ya que actúa frenando la secreción de vasopresina y ACTH y ayuda a reducir la dosis de glucocorticoide necesaria para mantener niveles acep-

tables de 17OHP¹²¹. La ARP se utiliza para monitorizar el tratamiento sustitutivo con 9 α -F y el suplemento de sal. Los signos que indican sobredosificación son hipertensión y ARP suprimida. Una dosificación excesiva de 9 α -F también puede retrasar el crecimiento.

Situaciones de estrés

Los pacientes con HSC clásica no pueden afrontar una respuesta suficiente de cortisol al estrés y requieren dosis superiores en situaciones de enfermedades febriles, vómitos, traumatismos, extracciones dentarias y de cirugía mayor. Dicho suplemento debería aproximarse a la secreción endógena de cortisol que se produce en los pacientes críticamente enfermos. Las directrices de dosificación consisten en duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona en función de la situación y del grado de estrés. Si no se tolera la medicación oral debe administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Los pacientes y los padres deberían recibir instrucciones sobre este tipo de situaciones de emergencia y todos los pacientes deberían llevar identificación con información sobre su enfermedad. Para la cirugía mayor es aconsejable administrar hidrocortisona intravenosa a unas dosis aproximadas de 100 mg/m²/día. Generalmente se aconseja inicialmente administrar un bolus de hidrocortisona seguido por la administración de hidrocortisona en perfusión continua de acuerdo a las siguientes directrices: para niños menores de 3 años, bolus de 25 mg seguidos de la administración en perfusión continua de 25-30 mg/día; para niños entre 3 y 12 años, bolus de 50 mg seguidos 50-60 mg/día; para adolescentes y adultos, bolus de 100 mg seguido de 100 mg/día^{123,130}. Los pacientes con HSC no clásica no precisan dosis de estrés de HC, a no ser que presenten una situación de hipoadrenalismo iatrogénico debido a la administración crónica de glucocorticoides¹²⁹.

Tratamiento quirúrgico y apoyo psicológico

La actitud terapéutica se inicia con la asignación precoz del sexo lo que obliga a un diagnóstico precoz ya en el período neonatal. La asignación de sexo recomendada debe ser la del sexo genético/gonadal por la posibilidad de tener una función reproductora normal. La cuestión de cómo y cuándo intervenir quirúrgicamente sigue siendo tema de debate. Los objetivos del tratamiento quirúrgico son *a*) conseguir unos genitales externos de apariencia normal y acordes con el sexo asignado, *b*) conseguir un vaciado urinario sin obstrucciones y sin riesgos de infecciones o incontinencia, y *c*) posibilitar en la edad adulta una función sexual y reproductora normal¹³¹.

En la ginecoplastia feminizante suele ser necesario practicar una clitoroplastia, como tratamiento de la hipertrofia de clítoris manteniendo intacto el aporte neurovascular para garantizar una funcionalidad normal, una vaginoplastia o reconstrucción vaginal, que permita la co-

recepción del seno urogenital y la exteriorización de la vagina, y una reducción y elongación de los labios mayores escrotalizados. Clásicamente se indicaba la realización precoz de la clitoroplastia, generalmente antes de los 18 meses de edad, y demorar hasta la edad puberal la vaginoplastia. En la actualidad, se están obteniendo buenos resultados con la realización precoz de ambas correcciones en un mismo acto quirúrgico hacia los 2-6 meses de edad ya que ofrece ventajas técnicas y de funcionalidad a largo plazo. En cualquier caso se recomienda evitar la cirugía entre los 12 meses y la adolescencia, salvo indicaciones específicas, y realizar revisión y/o dilataciones vaginales en la adolescencia con la conformidad e implicación activa de la propia paciente. Se está de acuerdo en minimizar al máximo las exploraciones genitales para evitar el trauma psicológico que ello supone y sus consencuenias sobre el desarrollo psicosexual a largo plazo. La calidad de la reconstrucción de los genitales externos en una mujer afecta tiene gran trascendencia y repercusión sobre la función sexual y reproductora, de manera que se aconseja realizar dichas intervenciones únicamente en centros de referencia con suficiente experiencia que se cifra en la realización de 3-4 casos por año. Las nuevas técnicas quirúrgicas permiten aventurar buenos resultados a largo plazo^{123,131}.

La ambigüedad genital sigue siendo una causa de trastornos psicológicos para la propia paciente y para su familia por lo que es mandatorio un apoyo especializado en este sentido. Se debería informar periódicamente a las pacientes, de un modo apropiado a su edad, así como a las familias, y hacer un seguimiento psicológico de su adaptación psicoemocional¹²³.

Otras medidas terapéuticas

Farmacológicas

Debido a que las pautas de tratamiento convencional exponen a la mayoría de los pacientes a un hipercortisolismo, a un hiperandrogenismo, o a ambos, se continúan buscando alternativas terapéuticas que mejoren el crecimiento y la evolución clínica de estos pacientes^{11,132}. Una pauta combinada que teóricamente podría restablecer a los pacientes a un estado más fisiológico sería tratar de conseguir una situación de "eucortisolismo", mediante una reducción de la dosis de hidrocortisona, "eueandrogenismo", por medio del bloqueo periférico de la acción de los andrógenos con flutamida, y "euestrogenismo", mediante el bloqueo de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos con testolactona. Un estudio preliminar de dos años de evolución ha mostrado que los niños que recibieron flutamida, testolactona y dosis reducidas de hidrocortisona presentaron una velocidad de crecimiento y maduración ósea normales a pesar de mostrar unos niveles más elevados de andrógenos suprarrenales¹³³. Es necesario realizar ensayos clínicos a largo plazo para deter-

minar si tal estrategia es efectiva y permite conseguir una talla adulta normal y acorde a su talla genética, así como una función gonadal normal. Hasta que los resultados de tales ensayos no estén disponibles no se recomienda su uso excepto en el marco de ensayo clínicos de investigación. El bloqueo periférico de los andrógenos puede también ser útil en mujeres adultas para el manejo y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico asociado a la HSC, siempre informando sobre la necesidad de llevar un tratamiento contraceptivo por los potenciales riesgos de teratogenicidad de los antiandrógenos^{132,133}.

Otra pauta experimental a considerar es la adición de carbenoxolona, un inhibidor de la 11 β -HSD. Esta enzima interviene en la inactivación del cortisol en cortisona y el razonamiento sería que la inhibición de la 11 β -HSD generaría mayores niveles de cortisol endógeno y disminuiría la necesidad de administrar dosis altas de esteroides. A pesar de los buenos resultados de un estudio preliminar se necesitan más estudios antes de recomendar su utilización^{122,134}. Otras líneas de investigación terapéuticas que buscan disminuir las necesidades sustitutivas de glucocorticoides son las relacionadas con el empleo de fármacos que bloqueen la producción intradrenal de esteroides, ketokonazol, inhibidores de la 17-20 liasa, presentaciones de hidrocortisona de liberación retardada y antagonistas de CRH que permitan frenar la intrínseca hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario observada en estos pacientes. Una cuestión importante es como conseguir una mejor frenación del pulso matutino de ACTH y para ello se han ideado diferentes pautas de fraccionamiento de dosis o la posibilidad de añadir una dosis mínima nocturna de un glucocorticoide de acción más potente, como prednisona o dexametasona, vigilando siempre el crecimiento¹³².

Una pubertad precoz central puede ocurrir en el marco de un exceso de andrógenos suprarrenales al producir un avance de la edad ósea y una maduración precoz hipotálamo-hipofisaria. Aunque se ha publicado la resolución espontánea, habitualmente requiere tratamiento frenador con análogos de LHRH¹³⁵. Debido a la baja talla adulta que presentan estos pacientes se ha sugerido utilizar la hormona de crecimiento. En este sentido el uso de hormona de crecimiento, bien aisladamente o asociada a análogos de LHRH, en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa en tratamiento convencional ha conseguido incrementar significativamente la talla y el pronóstico de crecimiento tras dos años de tratamiento¹³⁶.

Adrenalectomía

La adrenalectomía bilateral por laparoscopia puede representar una alternativa al tratamiento médico en determinados pacientes¹³⁷. Las formas severas, especialmente las mujeres, y cuando son resistentes al tratamiento convencional, podrían ser manejadas más fácilmente como si fuesen pacientes addisonianas, con sustitutivas bajas de glucocorticoides y mineralocorticoides. Estas pacientes es-

tán en situación de riesgo de desarrollar un hipercortisolismo iatrogénico y presentan una hiperproducción androgénica suprarrenal casi permanente. En estas pacientes refractarias al tratamiento médico se piensa que la presencia de la glándula suprarrenal únicamente sirve para empeorar la situación. Las opiniones en contra de este tratamiento argumentan que es una medida muy radical con los riesgos del procedimiento quirúrgico, más el riesgo de una insuficiencia suprarrenal iatrogénica; sin embargo, en la actualidad esta posibilidad se puede considerar muy remota. Los efectos beneficiosos de la adrenalectomía pueden ser enmascarados por el desarrollo de restos adrenales a nivel gonadal secretores de precursores androgénicos¹³⁸. Finalmente, hay que considerar que los efectos beneficiosos de la secreción endógena de DHEA sobre el perfil lipídico, la libido y la calidad de vida se perderían con la adrenalectomía. A pesar de la radicalidad del tratamiento es una opción a considerar. Debido a los resultados poco satisfactorios a largo plazo en las mujeres adultas (baja talla, tendencia a la obesidad e infertilidad) algunos autores incluso recomendarían la adrenalectomía profiláctica para aquellas pacientes con genotipo severo (mutaciones con ausencia de actividad enzimática) en el primer año de edad y coincidiendo con la intervención quirúrgica genital. Las pacientes deben ser controladas en el marco de protocolos multicéntricos de investigación que definan bien los criterios de indicación y el seguimiento a largo plazo de estas pacientes. Los resultados publicados hasta la fecha, aún limitados, se pueden considerar satisfactorios¹³⁹⁻¹⁴¹ y es necesario disponer de más datos antes de generalizar su uso.

Terapia génica

El déficit de 21-hidroxilasa, al tratarse de una enfermedad monogénica, ha suscitado la posibilidad de su terapia génica¹¹. Se han obtenido resultados esperanzadores en un modelo de ratas con déficit de 21-hidroxilasa tratadas por transgénesis con un gen Cyp21 murino¹⁴³. Sin embargo, y a pesar de los prometedores resultados obtenidos en modelos animales, la terapia génica no se muestra prometedora en un futuro próximo para el tratamiento de esta enfermedad ya que por un lado, el tratamiento médico, aunque lejos de ser perfecto, es eficaz, y por otro lado, como el objetivo terapéutico más difícil de alcanzar es una supresión adecuada de los andrógenos adrenales, la expresión del gen transferido debería ser lo suficientemente alta, como para permitir una biosíntesis normal de cortisol tanto en situación basal como en condiciones de estrés, y, además, dichos niveles de expresión deberían ser mantenidos de modo indefinido^{11,132}.

Seguimiento del paciente con déficit de 21-Hidroxilasa

El buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento correcto, una maduración sexual normal y una ausencia de complicacio-

nes a largo plazo. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice un buen crecimiento y una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales^{14,121,123}. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos, como edad ósea, peso, talla y velocidad de crecimiento, o la aparición de signos de virilización como clitoromegalia, y hormonales, como determinación de 17-OHP, testosterona, Δ_4 -androstendiona y ARP, fundamentalmente^{143,144}. Los pacientes deben ser rigurosamente controlados en busca de signos de hipercortisolismo, como ganancia excesiva de peso, velocidad de crecimiento lenta, estrías y osteopenia, entre otros. Un índice de masa corporal elevado durante la infancia se correlaciona con peor talla final y puede ser un buen marcador de hiperdosificación³⁶.

La adaptación del tratamiento a las necesidades del niño se recomienda en base a tres reglas: *a)* hacer la analítica sin ningún estrés y/o enfermedad intercurrente; *b)* no modificar simultáneamente las dosis de glucocorticoides y mineralocorticoides, y *c)* asegurarse de que la dosis de mineralocorticoides es la correcta, con niveles de renina normales, antes de aumentar la dosis de glucocorticoides. Las hormonas deberían ser medidas a una hora adecuada en relación a la pauta utilizada, preferiblemente a las 8 de la mañana, coincidente con el momento del pico fisiológico de ACTH o al menos en el momento en el cual los niveles de hidrocortisona en sangre son los más bajos, es decir, justo antes de la siguiente dosis. Se recomienda realizar los controles cada tres meses en el niño pequeño y a intervalos de 3 a 6 meses después de los 3-4 años. Si el control no parece correcto, algunos autores recomiendan volver a hacer un balance dos semanas después de la modificación terapéutica.

La búsqueda de parámetros hormonales indicativos de frenación del hiperandrogenismo suprarrenal ha sido una constante en la historia de la HSC. Hay gran cantidad de trabajos publicados sobre este tema, pero las opiniones son contradictorias¹⁴³. En la elección de un marcador habrá que tener en cuenta su comportamiento biológico en la HSC. La DHEA es un andrógeno con una débil afinidad por los receptores androgénicos y sus niveles en los pacientes afectos de HSC son siempre normales o inferiores a la normalidad sin que haya, pues, una relación con el grado de control. La 17OHP es el marcador clásico del déficit de 21-OH. Los niveles de 17OHP presentan variaciones circadianas y se está de acuerdo en que la 17OHP no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico. La Δ_4 -androstendiona es el precursor de los dos andrógenos principales, testosterona y dihidrotestosterona. Presenta una variación circadiana menos importante que la 17OHP y parece ser que es el esteroide sérico que presenta la mejor correlación con los criterios de control clínico, incluso sin tener en cuenta el sexo y el grado de desarrollo puberal. La testosterona es uno de los esteroides finales y efectores de la acción androgénica suprarrenal. Los tra-

bajos que han establecido su correlación con los criterios de control clínico han mostrado su fiabilidad para el control terapéutico de la HSC en el período prepuberal en ambos sexos, y durante la pubertad en el sexo femenino, ya que en el sexo masculino hay una secreción testicular muy importante durante este período. Habrá que tener en cuenta, sin embargo, la transformación periférica de androstendiona en testosterona. La normalización de ACTH, por su importante variabilidad y pulsatilidad, no se considera un objetivo terapéutico, si bien unas cifras elevadas indicarán hipodosificación. La ARP está elevada en los niños que presentan un déficit clásico de la 21-OH, tanto en las formas con pérdida salina como en las virilizantes simples; su determinación es fundamental para un equilibrio correcto del tratamiento mineralocorticoide y también para el control glucocorticoide¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Debido a los efectos adversos de la hiperdosificación no es deseable una supresión completa de la secreción endógena de los precursores adrenales¹⁴⁶. Un objetivo adecuado sería el de mantener la 17OHP en el rango entre 100 y 1000 ng/dl, junto con unos niveles apropiados de andrógenos para la edad y sexo. Por el contrario, pretender conseguir unos niveles de 17OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación. Hay experiencia de que niveles de 17OHP por la mañana inferiores a 3 nmol/l (100 ng/dl) indican sobredosificación y superiores a > 25 nmol/l (800 ng/dl) una subdosificación. La monitorización hormonal del tratamiento de la HSC puede realizarse por medio de la determinación de 17OHP en saliva, o en sangre capilar obtenida en papel de filtro como se utiliza en el *screening* neonatal^{147,148}. Aunque estas medidas bioquímicas pueden ayudar a identificar los niños que están sobretrotados o infratrotados no hay consenso sobre su coste/efectividad. Algunos autores dudan de la eficacia de los marcadores hormonales como índice de control del tratamiento de la HSC, ya que no obtienen buena correlación con los hallazgos clínicos, y defienden que sólo el control clínico es útil para el seguimiento de estos niños, debiendo mantener la velocidad de crecimiento y la maduración ósea normales para la edad y sexo. En la tabla 4 se presenta la experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet en relación al seguimiento clínico-hormonal-terapéutico de 23 pacientes con formas clásicas en función de la velocidad de crecimiento. Se observa que los períodos de velocidad de crecimiento baja se asocian con una dosis de hidrocortisona significativamente más elevada y diferentes niveles de 17OHP, androstendiona, testosterona y ARP.

Tratamiento prenatal

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

tisona, la dexametasona no tiene actividad retenedora de sal y puede cruzar la placenta, ya que no es metabolizada de manera significativa por la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa placentaria. La dosis que se recomienda es 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, dividido preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 mg/día y comenzando siempre antes de la 7.^a-8.^a semana de gestación. Aproximadamente el 85% de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o minimamente virilizados. Sin embargo, se han descrito fallos en los resultados del tratamiento en pacientes afectas que han precisado reconstrucción quirúrgica y que han sido atribuidos a un inicio tardío, a la interrupción del tratamiento en mitad de la gestación, al incumplimiento terapéutico o al empleo de dosis subóptimas, pero en algunos casos no se ha encontrado una explicación al fallo terapéutico. Un paso previo al tratamiento prenatal es el consejo genético preconcepcional. El tratamiento prenatal debe ir acompañado siempre de un adecuado diagnóstico genético prenatal mediante amniocentesis (hacia la 15 semana) o biopsia de vellosidades coriales (10 semana) que asocie la determinación del sexo fetal. Si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto no es afecto, se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad; por el contrario si el feto es mujer y es afecta se continúa el tratamiento hasta el final de la gestación^{149,150}.

Debido a que en las parejas de riesgo la probabilidad de ser un feto femenino afecto es de 1 entre 8, 7 de cada 8 gestaciones serán innecesariamente tratadas durante al menos varias semanas con dexametasona antes de que el sexo y el diagnóstico genético se conozcan. Esta aproximación probabilística del tratamiento hace que algunos autores planteen dudas en la relación riesgo/beneficio y cuestionen la ética del tratamiento^{151,152}. No se han comunicado efectos secundarios, el crecimiento prenatal y postnatal es normal, al igual que el desarrollo psicomotor, y la incidencia de complicaciones en la gestación es igual que en las gestantes no tratadas. Sin embargo, todavía no se dispone de resultados a largo plazo con aplicación de tests neuropsicológicos y con población control. Algunas publicaciones llaman la atención sobre las consecuencias a largo plazo, basándose en estudios con modelos animales que muestran los riesgos de la exposición prenatal a los glucocorticoides en relación con afectación del crecimiento somático, desarrollo cerebral y regulación de la tensión arterial^{153,154}. La incidencia de complicaciones maternas ocurre en alrededor del 10% de los casos. Al evaluar los datos es importante ver la correlación entre los efectos adversos y la duración del tratamiento ya que se encuentran mayor incidencia de efectos adversos en las gestantes tratadas durante toda la gestación que en las tratadas menos tiempo, si bien los síntomas suelen desaparecer al retirar el tratamiento. El síntoma más frecuente es la ganancia excesiva peso; otros síntomas pueden ser la aparición de estrías, hipertensión o hiperglucemia. Es ne-

TABLA 4. Seguimiento clínico-hormonal-terapéutico

	VC baja	VC normal	VC elevada
Número	97	174	51
VC (SDS)*	-1,8 \pm 0,8	-0,1 \pm 0,5	2,1 \pm 1,0
170HP (ng/ml)*	3,1 \pm 2,6	3,5 \pm 4,5	9,6 \pm 7,9
ARP (ng/ml/h)*	4,6 \pm 3,7	5,4 \pm 6,0	7,3 \pm 5,1
ACTH (pg/ml)	78,1 \pm 82	120,1 \pm 148	142,5 \pm 137
s-DHEA ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,1 \pm 1,8	0,9 \pm 1,3	0,3 \pm 0,2
$\Delta 4\text{-A}$ (ng/ml)*	0,6 \pm 0,5	1,8 \pm 1,9	3,9 \pm 2,6
T varones prepuberal (ng/ml)	0,2 \pm 0,2	0,3 \pm 0,5	0,6 \pm 0,6
T varones puberal (ng/ml)*	2,5 \pm 2,0	2,7 \pm 1,2	4,3 \pm 2,1
T mujeres (ng/ml)*	0,1 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,5 \pm 0,6
Dosis HC (mg/m ² /día)*	27,4 \pm 5,8	24,5 \pm 6,3	22,1 \pm 8,7

Experiencia del Hospital Miguel Servet: comparación de períodos anuales de seguimiento en 23 pacientes afectos de déficit de 21-OH forma clásica en función de la velocidad de crecimiento (baja, normal o elevada).

*Diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$.

322 medias anuales (x3) de pacientes HSC-CL (19 PS, 4 VS).

VC: velocidad de crecimiento.

cesaria una monitorización exhaustiva de la gestante en tratamiento. A pesar de que se necesitan más estudios a largo plazo, con la experiencia acumulada hasta la actualidad, se considera que el tratamiento prenatal es seguro tanto para el feto como para la madre^{149,150,155}. Según el consenso actual, la relación riesgo/beneficio es ampliamente positiva y se está a favor de este tratamiento ya que reduce significativamente el grado de virilización hasta tal punto de hacer innecesaria la genitoplastia. Sin embargo se recomienda una farmacovigilancia y un seguimiento estrecho de estos embarazos por un equipo especializado y que aquellos casos tratados prenatalmente sean incluidos en estudios multicéntricos con seguimiento a largo plazo. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en el déficit de 11 β -hidroxilasa¹⁵⁰.

Screening neonatal

Recomendado en 1981 por un comité de expertos del Consejo de Europa, así como por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica¹²³, el programa de detección precoz o *screening* neonatal del déficit de 21-OH persigue los siguientes objetivos: *a*) anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente letal y evitar la morbimortalidad derivada de la pérdida salina; *b*) evitar una incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados; *c*) diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia que determinará una talla final baja, y *d*) en relación a las formas no clásicas, su detección no es motivo de un programa de *screening* neonatal, pero en ocasiones se pueden detectar con el mismo programa¹⁵⁶.

El programa de despistaje neonatal se basa en la determinación de 17OHP en sangre total en papel de filtro. Este método permite utilizar la misma infraestructura y cartu-

linas de papel que el *screening* del hipotiroidismo y la fenicetonuria, lo que implementa su rentabilidad. En los casos positivos se debe medir posteriormente la 17OHP en suero para confirmar o no el diagnóstico y realizar finalmente un diagnóstico genético^{157,158}. Los prematuros y los neonatos con enfermedades concomitantes, por estar sometidos a un estrés adicional, tienden a presentar niveles más altos de 17OHP que los recién nacidos a término y pueden generar resultados falsos positivos. Además, se pueden generar falsos positivos cuando la muestra de sangre total se obtiene en las primeras 24 horas de vida. También se han descrito, pero muy raramente, falsos negativos en casos de formas virilizantes simples que motivaron un retraso en el diagnóstico¹⁵⁹. Se aconseja que cada laboratorio establezca sus propios niveles de corte, preferiblemente ajustados para el peso y edad gestacional. El punto de corte se encuentra en 30 nmol/L, considerando patológicos los valores superiores a 60 nmol/L¹⁵⁶.

A priori, los casos que más se benefician del programa de *screening* son los varones afectados de pérdida salina ya que se detectarán precozmente antes de que se presenten los síntomas. En las series retrospectivas se observa una menor incidencia de varones que de mujeres y ello se debe a que los varones con pérdida salina se diagnostican con mayor retraso y error que las mujeres afectas, ya que carecen de ambigüedad genital, que es el dato clínico que más alerta al pediatra para hacer el diagnóstico. Las mujeres afectas y severamente virilizadas igualmente se benefician, ya que se reduce el tiempo de asignación del sexo definitivo^{157,158}. Es más, los varones con formas virilizantes simples también se beneficiarían del programa, ya que en ocasiones se diagnostican tardíamente cuando se demuestra un rápido crecimiento y aceleración de la maduración ósea en la infancia tardía, momento en el que es posible que ya se haya comprometido la talla final. Sin embargo, es discutible si el beneficio sobre este último grupo de pacientes justifica el coste de un programa de *screening*. Los pacientes con HSC con déficit de 21-OH formas no clásicas son detectados ocasionalmente mediante el *screening* neonatal¹⁶⁰.

Una buena parte del gasto empleado para el seguimiento de los casos detectados como positivos, así como la necesidad de controles periódicos y de estudios hormonales de confirmación para descartar los falsos positivos, podrían ser evitados mediante un segundo nivel de *screening* basado en la detección de las mutaciones conocidas. Esto podría ser llevado a cabo mediante la extracción de ADN, a partir de las mismas muestras de papel de filtro utilizadas para el *screening* hormonal. Debido a que el 90-95% de los alelos mutados tienen una o más de las mutaciones previamente conocidas, en aquellos casos donde no se demuestre ninguna de las mutaciones estudiadas se podrá decir con más del 90-95% de confianza que no son afectados. El genotipo de los casos detectados por *screening* ha demostrado que

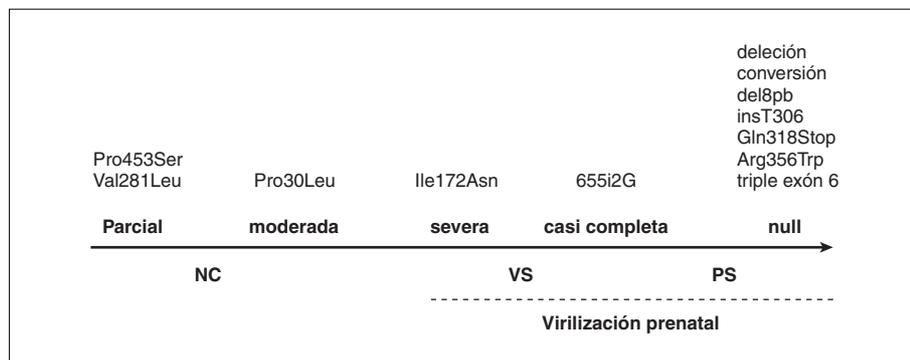
existe una correlación entre la severidad molecular y las cifras de 17OHP obtenidas en la prueba del talón. Los pacientes del grupo más severo (mutación "null") presentan cifras significativamente más elevadas que los pacientes del grupo moderado-severo (intrón 2G) y que las del grupo moderado-leve (Ile172Asn y Val281Leu). La posibilidad de estimar la severidad de la enfermedad con el genotipo, ha hecho que en la actualidad se considere el *screening* genético molecular como una herramienta complementaria de la detección hormonal de la HSC. En cualquier caso, el estudio neonatal del genotipo no evita la necesidad de realizar un seguimiento clínico especializado, incluso en aquellas formas consideradas como leves. En la actualidad existen pocos centros que hayan incluido el *screening* genético pero han demostrado su utilidad como ayuda al *screening* hormonal^{6,161,162}.

Importancia del diagnóstico genético-molecular

Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen CYP21B, por lo que en la actualidad todos los pacientes deberían tener un diagnóstico genético, además del diagnóstico hormonal y clínico. La gran mayoría de las mutaciones que causan deficiencia de 21-OH son el resultado de dos tipos de mecanismos entre el gen activo CYP21B y el pseudogen CYP21A: una recombinación asimétrica durante la meiosis y fenómenos de aparente conversión génica que transfieren mutaciones deletéreas presentes en condiciones normales en el pseudogen CYP21A al gen CYP21B. El peculiar mecanismo de producción de mutaciones en el gen CYP21B hace que el estudio de un número limitado de mutaciones permita caracterizar un elevado porcentaje de alelos; en población española ello supondría aproximadamente el 75% de las formas no clásicas y el 90% de las formas clásicas de acuerdo a estudios de Ezquieta et al¹⁶³. El estudio de las mutaciones más frecuentes permite caracterizar la gran mayoría de alelos mutados pero no su totalidad por lo que en ocasiones se debe recurrir a la secuenciación completa del gen^{1,6,163}.

La clasificación del déficit de 21-OH en pérdida salina, virilizante simple y no clásica es una forma sencilla y simple de clasificar la severidad de la enfermedad y poder así planificar mejor el tratamiento. La importancia de realizar un diagnóstico genético-molecular radica en que la repercusión de estas mutaciones sobre la actividad enzimática es proporcional a su repercusión sobre la severidad clínica. En la figura 2 se exponen las principales mutaciones clasificadas en función de su severidad clínica. Para poder comprender bien las relaciones entre el genotipo y fenotipo hay que recordar que el fenotipo es el resultado de la combinación de las anomalías del gen CYP21B en los dos alelos, uno procedente del padre y otro de la madre; por ello la correlación entre el genotipo y el fenotipo sólo puede hacerse en los pacientes completamente genotipados, es decir, con mutaciones caracterizadas en ambos alelos, paterno y materno¹⁶⁴.

Figura 2. Esquema de las diferentes mutaciones del gen *CYP21B* y su relación con las formas clínicas.



La manera más simple de correlacionar el genotipo con el fenotipo es determinar qué tipo de mutación aparece en el paciente afecto de déficit de 21-OH. Ello se ha mostrado informativo para la mayoría de las mutaciones. Las deleciones y grandes conversiones se encuentran frecuentemente en los pacientes con formas clásicas con pérdida salina; la mutación 656G del intrón 2 se encuentra en formas clásicas con pérdida salina, pero también en las virilizantes simples; la Ile172Asn es característica de las formas virilizantes simples y las mutaciones Val281Leu y Pro30Leu se encuentran en las formas no clásicas. Esta forma de clasificar el fenotipo en función del genotipo es válida si los pacientes son homocigotos para dichas mutaciones. Sin embargo, habitualmente los pacientes son heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, con mutaciones diferentes en los dos alelos; en este caso, y en consonancia con la herencia autosómica recesiva de la enfermedad, la mutación menos severa es la que determina el fenotipo^{1,6,165,166}. A pesar de la buena correlación existente encontrada en diferentes series^{163,167-169} no siempre se puede establecer una correlación perfecta entre el genotipo y el fenotipo ya que algunas mutaciones se han asociado con más de un fenotipo y no todos los trabajos encuentran el mismo grado de correlación^{170,171}. En general, se está de acuerdo en que el estudio genético molecular de los pacientes con déficit de 21-OH permite establecer una estimación de la severidad del déficit y predecir la evolución clínica, si bien en un bajo porcentaje de casos, pueden existir excepciones, especialmente en los pacientes con mutaciones de severidad intermedia como 655i2G, Ile172Asn y Pro30Leu. La fuerte correlación genotipo-fenotipo observada en esta enfermedad ha llevado a algunos autores a considerar al genotipaje de mutaciones como más relevante que la propia categorización clínica de estos pacientes. A pesar de la buena correlación existente, se recomienda que esto sea confirmado por el seguimiento clínico^{165,166}.

El diagnóstico genético molecular ha supuesto un avance importante en el manejo de esta enfermedad^{1-4,6,165,166}. Permite que los pacientes puedan ser diagnosticados y tratados antes de que aparezcan los signos clínicos; es decir realizar un diagnóstico presintomático como es el caso

del diagnóstico prenatal o en el período neonatal, tras el cribado bioquímico. En situaciones borderline el estudio molecular permite orientar el diagnóstico como por ejemplo a la hora de diferenciar el estado de portador de una forma clásica de una forma no clásica o diferenciar en el varón una forma virilizante simple de una forma no clásica. Paralelamente a la realización del diagnóstico genético en el probando, tanto para las formas clásicas como no clásicas, se debe hacer siempre un estudio familiar que permite realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas. El diagnóstico de las formas no clásicas se ha visto favorecido por los estudios moleculares en dos aspectos básicos: delimitar los hiperandrogenismos funcionales y detectar heterocigotos compuestos con mutaciones graves por las implicaciones que ello tiene para el consejo genético. La correlación con el genotipo ayuda igualmente a plantearse las necesidades terapéuticas y abordar mejor el tratamiento sustitutivo y el seguimiento a largo plazo, ya que no es lo mismo una mutación con ausencia de actividad enzimática que otra que tenga una actividad residual del 2-5%, a pesar de que ambas se presenten en pacientes con formas clásicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliver A, Ezquieta B, Gussinyé M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2.ª edición. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Eds. Doyma, Barcelona. 2000;995-1042.
2. Forest MG. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M, ed. Díaz de Santos, Madrid. 1997;901-35.
3. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:31-60.
4. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
5. Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. A continuum of disorders. *Lancet*; 1998;352:752-4.
6. Ezquieta B, Cueva López E, Varela Junquera JM, Jariego Fente C. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr* 2001;59:479-96.

7. Werder E, Siebermann RE, Knormurset G, Zimmermann A, Sizonenko PC, Theints P, et al. The incidence of congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. A survey of patients born in 1960 to 1974. *Helv Paediatr Acta* 1980;35:5-10.
8. Bois E, Mornet E, Chompret A, Feingold H, Hochez J, Boulet V. L'hyperplasie congénitale des surrenales (21-OH) en France. *Arch Fr Pediatr* 1985;42:85-9.
9. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-74.
10. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-67.
11. Merke D, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002;136:320-34.
12. White PC, Speiser PW. Long term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:273-88.
13. Brook CGD, Zachmann M, Prader A, Murset G. Experience with long term therapy in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1974;85:12-9.
14. Klingensmith GJ, García SC, Jones HW, Migeon CJ, Blizzard RM. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation and fertility. *J Pediatr* 1977;90:996-1004.
15. Kirkland RT, Keenan BS, Holcombe JH, Kirkland JL, Clayton GW. The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1320-4.
16. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30[Suppl]:79-88.
17. Dimartino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New MI. The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Acta Endocrinol* 1986;279:305-13.
18. Eugster EA, Di Meglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:26-32.
19. Muirhead S, Sellers EAC, Guyda H. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002;141:247-52.
20. Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989;64:1554-8.
21. David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y. Taille définitive chez 69 sujets atteints d'hyperplasie congénitale des surrenales par déficit en 21-hydroxylase. *Arch Pediatr* 1994;1:363-7.
22. Lim YJ, Batch JA, Warne GL. Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years' experience. *J Paediatr Child Health* 1995;31:222-7.
23. Hauffa BP, Winter A, Stolecke H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. *Klin Padiatr* 1997;209:71-7.
24. Gussinye M, Potau N, Vicens Calvet E, Albisu M, Yeste D, Ibañez L, et al. Talla adulta, patrón de crecimiento y desarrollo puberal en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, forma perdedora de sal. *Med Clin (Barc)* 1997;108:87-90.
25. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1978;299:1392-6.
26. Tanae A, Hibi I. Unresolved problems in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30(suppl):93-8.
27. Knorr D, Hinrichsen de Lienau SGC. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30(suppl):89-92.
28. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997;41:30-3.
29. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21 hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001;55:161-71.
30. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1997;77:214-8.
31. Young MC, Hughes IA. Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1990;65:312-4.
32. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3070-8.
33. Gussinye M, Carrascosa A, Gussinye MP, Potau N, Vicens Calvet E, Albisu MA, et al. Talla final en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. *Endocrinología* 1994;41(suppl 2):35-9.
34. Clayton GW. Patterns of growth from birth to maturity in infants and children with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol* 1986;279:295-304.
35. Bergstrand CG. Growth in congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Scand* 1966;55:463-72.
36. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency: growth, development and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(1):193-206.
37. Cameron FJ, Tebbutt N, Montalto J, Yong AB, Zacharin M, Best JD, et al. Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1996;74:406-11.
38. Cutler GB Jr, Underhill LL. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990;232: 1806-13.
39. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Pertzalan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol* 1997;136:188-95.
40. Oliver A, Ezquieta B, Valera JM, Cueva E, Molina MA, Casado I, et al. Estudio auxológico, bioquímico, clínico y puberal en las formas no clásicas de déficits de 21-hidroxilasa. *Rev Horm Fact Crecim* 1999;4:1-8.
41. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child* 1998;78:261-3.
42. Yu ACM, Grant DB. Adult height in women with early treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. *Acta Paediatr* 1995;84:899-903.
43. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2114-20.

44. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2238-43.
45. Helleday J, Siwers B, Ritzen EM. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:933-6.
46. Hagenfeldt K, Ritzen EM, Ringertz H, Helleday J, Carlström K. Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21 hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment. *Eur J Endocrinol* 2000;143:667-71.
47. Stikkelbroeck N, Oyen W, Van der Wilt G, Hermus AR, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adults patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1036-42.
48. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000;343:1362-8.
49. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56. Non-classical adrenal hiperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-15.
50. Paula FJA, Gouveia LM, Paccola GM, Piccinato CE, Moreira AC, Foss MC. Androgen-related effects on peripheral glucose metabolism in women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Metab Res* 1994;26:552-6.
51. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1421-4.
52. Gussinye M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibañez L, et al. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1997;100:671-4.
53. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3926-9.
54. Mora S, Saggion F, Russo G, Weber G, Bellini A, Prinster C, Chiumello G. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Bone* 1996;18:337-40.
55. Mora S, Weber G, Saggioni F, Russo G, Chiumello G. Effect of long term glucocorticoid therapy on total body bone density in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 1994;41:148.
56. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45: 707-13.
57. Labarta JJ, Ruiz Echarri M, Bello E, Rueda C, Ramirez J, Mayayo E, et al. Estudio transversal y longitudinal de la masa ósea en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. *An Esp Pediatr* 2001;54:120-1.
58. Speiser PW, New MI, Gertner J. Increased bone mineral density in congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Pediatr Res* 1993;33(suppl 5):S81.
59. Ibañez Toda L. Hiperplasia suprarrenal congénita: fertilidad. En: *Corteza suprarrenal. 4º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica*. ISBN:84-922515-9-X. 1999;117-25.
60. Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs HS. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:291-6.
61. Schwarz HP, Jocham A, Kuhnle U. Rapid occurrence of thelar-che and menarche induced by hydrocortisone in a teenage girl with previously untreated congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr* 1995;154:617-20.
62. Jääskeläinen J, Hippeläinen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:687-92.
63. Belgorosky A, Chahin S, Rivarola MA. Elevation of serum luteinizing hormone levels during hydrocortisone treatment in infant girls with 21-hydroxylase deficiency. *Acta Pediatr* 1996;85:1172-5.
64. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrman A, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1328-33.
65. Russo G, Paesano P, Taccagni G, Maschio A, Chiumello G. Ovarian adrenal-like tissue in congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;339:853-4.
66. Jaaskelainen J, Tiitinen A, Voutilainen R. Sexual function and fertility in adult females and males with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2001;56:73-80.
67. Meyer-Bahlburg HFL. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1844-7.
68. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987;316:178-82.
69. Premawardhana LDK, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Long term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:327-32.
70. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:207-29.
71. Zacharin M. Fertility and its complications in a patient with salt losing congenital adrenal hyperplasia. *J Ped Endocr Metab* 1999;12:89-94.
72. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:207-30.
73. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, et al. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:930-6.
74. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kutten F, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:635-9.
75. Laohaprasitporn C, Barbieri RL, Yeh J. Induction of ovulation with the sole use of clomiphene citrate in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41:224-6.
76. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 1987;47:664-70.
77. Kirkland RT, Keenan BS, Holcombe JH, Kirkland JL, Clayton GW. Treatment of congenital adrenal hyperplasia in men. *N Engl J Med* 1979;300:988-9.
78. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Scarpitta MT, Dorato M, Gigante M, et al. Success of glucocorticoid replacement therapy on fertility in two adults males with 21 CAH homzygote classic form. *J Endocrinol Invest* 1997;20: 6909-694.

79. Wischusen J, Baker HWG, Hudson R. Reversible male infertility due to congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;14:571.
80. Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest* 2000;23:23-7.
81. Wusthof AR, Willig RP. Spermatogenesis is impaired in men with congenital adrenal hyperplasia (abstract). *Horm Res* 1998;50:104.
82. Ojeifo JO, Winters SJ, Troen P. Basal and adrenocorticotropic hormone-stimulated serum 17-hydroxyprogesterone in men with idiopathic infertility. *Fertil Steril* 1984;42:97-101.
83. Al-Ahmadie HA, Stanek J, Liu J, Mangu PN, Niemann T, Young RH. Ovarian "tumor" of the adrenogenital syndrome. The first case report. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1443-50.
84. Chrousos GP, Loriaux L, Sherins RJ, Cutler GB. Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. *J Urol* 1981;126:127-8.
85. Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular tumor of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol* 1988;12:503-13.
86. García García E, López Siguero JP, Gracia Bouthelie R, Martínez Aedo MJ. Hiperplasia de restos suprarrenales en el testículo: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Horm Factores Crecim* 1999;4:1-4.
87. Blumberg-Tick J, Bodou P, Nahoul K, Schaison G. Testicular tumors in congenital adrenal hyperplasia: steroid measurements from adrenal and spermatic veins. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1129-33.
88. Combes-Moukhovskiy ME, Kottler ML, Valensi P, Boudou P, Sibony M, Attali JR. Gonadal and adrenal catheterization during adrenal suppression and gonadal stimulation in a patient with bilateral testicular tumors and congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1390-4.
89. Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Fertil Steril* 1983;40:809-13.
90. Ávila NA, Shawker TS, Jones JV, Cutler GB Jr, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *Am J Roentgenol* 1999;172:1235-8.
91. Stikkelbroeck NML, Otten BJ, Pasic A, Jager GT, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis and leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5721-8.
92. Clark RV, Albertson BD, Munabi A, Cassorla F, Aguilera G, Warren DW, et al. Steroidogenic enzyme activities, morphology and receptor studies of a testicular adrenal rest in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1408-13.
93. Davis JM, Woodroof J, Sadavisan R, Stephens R. Case report: congenital adrenal hyperplasia and malignant Leydig cell tumor. *Am J Med Sci* 1995;309:63-5.
94. Srikanth MS, West BR, Ishitani M, Isaacs Jr H, Applebaum H, Costin G. Benign testicular tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg* 1992;27:639-41.
95. Vanzulli A, Del Maschio A, Paesano P, Braggion F, Livieri C, Angeli E, et al. Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: US findings. *Radiology* 1992;183:425-9.
96. Ávila NA, Premkumar A, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings. *Am J Roentgenol* 1999;172:1003-6.
97. Rich MA, Keating MA, Levin HS, Kay R. Tumors of the adrenogenital syndrome: an aggressive conservative approach. *J Urol* 1998;160:1838-41.
98. Orduña Espinosa R, Fernández Soto M, Vilchez Joya R, Perán Mesa M, Escobar Jimenez F. Asociación de hiperplasia adrenal congénita por déficit parcial de 21 hidroxilasa y tumor testicular bilateral. *Med Clin (Barc)* 1986;87:417-20.
99. Mostafid H, Nawrocki J, Fletcher MS, Vaughan NJA, Melcher DH. The testicular tumor of adrenogenital syndrome: an unusual cause of male infertility. *Br J Urol* 1998;81:649-50.
100. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, Canning DA, Tank ES. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1997;157: 1460-3.
101. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes. *Hum Reprod* 2001;16: 263-7.
102. Patocs A, Toth M, Barta C. Hormonal evaluation and mutation screening for steroid 21-hydroxylase deficiency in patients with unilateral and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:349-55.
103. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:685-9.
104. Baumgartner Parzer SM, Pauschenwein S, Waldhausl W, Polzler K, Nowotny P, Vierhapper H. Increased prevalence of heterozygous 21-OH germline mutations in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol* 2002;56:811-6.
105. Bhatia V, Shukla R, Mishra SK, Gupta RK. Adrenal tumor complicating untreated 21-hydroxylase deficiency in a 5 1/2 year-old-boy. *Am J Dis Child* 1993;147:1321-3.
106. Takahashi S, Minowada S, Tomita K, Katumata N, Tanaka T, Kitamura T. Massive adrenocortical adenoma following long-term treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Urol* 2002;167:1390-1.
107. Ravichandran R, Lafferty F, McGinniss MJ, Taylor HC. Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: report of two patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1776-9.
108. Lightner ES, Levine LS. The adrenal incidentaloma. A pediatric perspective. *Am J Dis Child* 1993;147:1274-6.
109. McCauley E. Trastornos de diferenciación y desarrollo sexuales: aspectos psicológicos. *Clin Pediatr North Am* 1990;6: 1465-80.
110. Barenbaum SA. Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:173-92.
111. Nass R, Baker S. Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16: 189-201.
112. Wilson JD. The role of androgens in male gender role behaviour. *Endocr Rev* 1999;20:726-37.
113. Meyer-Bahlburg HFL. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:155-72.
114. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1102-6.
115. Helleday J, Edman G, Ritzen EM, Siwers B. Personality characteristics and platelet MAO activity in women with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18:343-54.

116. Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME, Borger D, Stegner H, Willig RH, et al. Congenital adrenal hyperplasia. I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters". *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:401-20.
117. Dittmann RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behaviour in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:153-70.
118. Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 1997;12:511-5.
119. Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP. The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life. *Eur J Pediatr* 1995;154:708-16.
120. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Long term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr* 2000;89:183-7.
121. Oliver Iguácel A. Hiperplasia suprarrenal congénita. Tratamiento. En: *Corteza Suprarrenal. 4º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica*. ISBN: 84-922515-9-X. 1999;93-104.
122. Speiser PW. Toward better treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 1999;51:273-4.
123. Joint LWPES/ESPE CAH working group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-53.
124. Sandrini R, Jospe N, Migeon CJ. Temporal and individual variations in the dose of glucocorticoid used for the treatment of salt-losing congenital virilizing adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1993;suppl 388:56-60.
125. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics* 2000;106:767-73.
126. Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dobon P, Miguez Navarro S, Rodríguez Arnao MD. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de 21 hidroxilasa. *Acta Pediatr Esp* 2001;59:497-510.
127. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17 hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4679-85.
128. Charmandari E, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol* 2001;169:65-70.
129. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Why is management of patients with classic congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? *Arch Dis Child* 2002;86:266-9.
130. Charmandari E, Lichtarowicz EJ, Hindmarsh PC, Johnston A, Aynsley Green A, Brook CGD. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. *Arch Dis Child* 2001;85:26-8.
131. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:137-54.
132. Merke DP, Cutler GB, Jr. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:121-35.
133. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler Jr GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1114-20.
134. Irony I, Cutler Jr GB. Effect of carbenoxolone on the plasma renin activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 1999;51:285-91.
135. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:857-61.
136. Quintos JBQ, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1511-7.
137. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, Wedell A, Cutler Jr GB, Migeon CJ, New MI. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3180-90.
138. Zachmann M, Manella B, Kempken B, Knorr-Muerset G, Atares M, Prader A. Ovarian steroidogenesis in an adrenalectomized girl with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21:575-82.
139. Gunther DF, Bukowski TP, Ritzen EM, Wedell A, Van Wik JJ. Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre- and postoperative studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3324-7.
140. Bruining J, Bootsma AH, Koper JW, Bonjer J, De Jong F, Lamberts SW. Fertility and body composition after laparoscopic bilateral adrenalectomy in a 30-year old female with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:482-4.
141. Gmyrek GA, New MI, Sosa R, Poppas DP. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency (abstract). *Pediatrics* 2002;109:301.
142. Warinner SA, Zimmerman D, Thompson GB, Grant CS. Study of three patients with congenital adrenal hyperplasia treated by bilateral adrenalectomy. *World J Surg* 2000;24:1347-52.
143. Gotoh H, Kusakabe M, Shiroishi T, Moriwaki K. Survival of steroid 21-hydroxylase-deficient mice without endogenous corticosteroids after neonatal treatment and genetic rescue by transgenesis as a model system for treatment of congenital adrenal hyperplasia in humans. *Endocrinology* 1994;135:1470-6.
144. Hughes IA. Management of congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1988;63:1399-404.
145. Einaudi S, Lala R, Corrias A, Matarazzo P, Pagliardini S, De Sanctis C. Auxological and biochemical parameters in assessing treatment of infants and toddlers with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6:173-8.
146. New MI. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Ann Rev Med* 1998;49:311-28.
147. Bode HH, Rivkees SA, Cowley DM, Pardy K, Johnson S. Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone level in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples. *J Pediatr* 1999;134:185-9.
148. Hughes IA, Read GF. Control in congenital adrenal hyperplasia monitored by frequent saliva 17OH-progesterone measurements. *Horm Res* 1984;19:77-85.
149. Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:284-9.
150. New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. The United States Experience. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:1-13.

151. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2000;106:1511-8.
152. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety. *J Urol* 1999;162:537-40.
153. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera M, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5651-7.
154. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzén EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3872-80.
155. New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: author differs with technical report. *Pediatrics* 2001;107: 804-5.
156. Rodríguez Sánchez A, Moreno Andrés M, Rodríguez Arnao MD. Screening neonatal y detección prenatal de la hiperplasia adrenal congénita. En: Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. Ferrández Longás A, Pombo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matarranz R, eds. SEMFAR, Madrid. 1997;179-85.
157. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:15-30.
158. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 1997;9: 419-23.
159. Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, Piazzi S, Bernardi F, Salarci S, Cicognani A, Pirazzoli P, Zappulla F, Capelli M, Paolini M. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1983;58:803-6.
160. Viridi NK, Rayner PHW, Rudd BT, Green A. Should we screen for congenital adrenal hyperplasia? A review of 117 cases. *Arch Dis Child* 1987;62:659-62.
161. Root AW. Editorial. Neonatal screening for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. The role of CYP21 analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1503-4.
162. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 1505-9.
163. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene in the Spanish population. *Hum Genet* 1995;96:198-204.
164. Wedell A. An update on the molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia: diagnostic and therapeutic aspects. *J Ped Endocrinol Metab* 1998;11:581-9.
165. Ritzén EM, Lajic S, Wedell A. How can molecular biology contribute to the management of congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 2000;53(suppl 1):34-7.
166. Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr* 1998;87:159-64.
167. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1145-52.
168. Jaaskelainen J, Levo A, Voutilainen R, Partanen J. Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: good correlation in a well defined population. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3293-7.
169. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-95.
170. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2322-9.
171. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz P. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from Southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1059-65.