

## Caracterización de una cohorte de pacientes pediátricos con Hiperplasia Suprarrenal Congénita

### Characterization of a cohort of pediatric patients with Congenital Adrenal Hyperplasia

Suárez D.V.<sup>a</sup>, Matorel E.<sup>b</sup>, Niño-Serna L.<sup>c</sup>, Toro-Ramos M.<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Universidad de Antioquia. Hospital Infantil Los Ángeles. San Juan de Pasto, Colombia.

<sup>b</sup>Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>c</sup>Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

<sup>d</sup>IPS Universitaria-Universidad de Antioquia. Fundación Clínica Noel, Medellín Colombia.

Recibido: 16 de agosto de 2021; Aceptado: 3 de marzo de 2022

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración adrenal más común en pediatría e incluye todas aquellas condiciones heredadas donde hay una deficiencia enzimática que altera la síntesis de productos adrenales, sus características clínicas principales varían dependiendo de la variante.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio muestra las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con HSC en Medellín, no bien documentada hasta el momento. La crisis salina es una presentación clínica aún muy frecuente en nuestra población, que podría evitarse con tamización neonatal.

#### Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración adrenal hereditaria más común en la infancia. **Objetivo:** describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes pediátricos con HSC y realizar un análisis exploratorio comparando variables clínicas y paraclínicas según los tipos de HSC. **Pacientes y Método:** Estudio observacional descriptivo longitudinal. Se revisaron historias clínicas de la consulta de endocrinología pediátrica de cuatro instituciones en Medellín-Colombia. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas (tipo de HSC, crisis salina, endocrinopatías asociadas), paraclínicas (17-hidroxiprogesterona, testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, androstenediona, cortisol, hormona adrenocorticotropa). Se realizó un análisis estadístico descriptivo. **Resultados:** Se incluyeron 132 pacientes (65% femenino). La mediana de edad al diagnóstico fue 2 meses, 44,7% diagnóstico neonatal. Se documentaron 79 niños con HSC clásica perdedora de sal, 31 virilizante simple y 22 no clásica. La mediana de 17-OHP al diagnóstico fue 4.820 ng/dl. El 47% presentó desarrollo sexual diferente y el 48% crisis salina (CS) al diagnóstico. La mediana de edad de la primera CS fue 15 días. Noventa y tres pacientes requirieron fludrocortisona y 32 presentaron CS posterior al diagnóstico y tratamiento. Más del 60% presentó androstenediona

#### Palabras clave:

Hiperplasia Adrenal Congénita;  
Cortisol;  
17 Hidroxiprogesterona;  
21 Hidroxilasa;  
Pediatría

y/o testosterona elevada en la última cita. **Conclusiones:** Las características sociodemográficas y clínicas son similares a las reportadas en la literatura. El 48% de pacientes presentaron inicialmente CS. La tamización neonatal es importante ya que permitiría un diagnóstico temprano. Encontramos virilización en el 71% de mujeres de nuestra serie. Se debe sospechar una HSC en un recién nacido con genitales diferentes.

## Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is the most common adrenal disorder in childhood. **Objective:** To describe the clinical and laboratory characteristics of pediatric patients with CAH and perform an exploratory analysis comparing some clinical and laboratory variables according to the types of CAH. **Patients and Method:** Observational descriptive longitudinal study. Medical records from the pediatric endocrinology outpatients from four institutions in Medellín, Colombia were reviewed. Sociodemographic, clinical (type of CAH, salt-wasting crisis, associated endocrinopathies), laboratory (17-hydroxyprogesterone, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, cortisol, and adrenocorticotrophic hormone) variables were analyzed. A descriptive statistical analysis was carried out. **Results:** 132 patients (65% female) were included. The median age at diagnosis was 2 months, 44.7% neonatal diagnosis. Seventy-nine children with classical salt-wasting CAH, 31 with simple virilizing, and 22 with non-classical form were documented. Median 17-OHP at diagnosis was 4820 ng/dl. Sexual differentiation disorder was presented in 47% of patients and 48% presented with adrenal crisis (AC) at diagnosis; the median age of the first AC was 15 days. Ninety-three patients required fludrocortisone and 32 patients presented AC after diagnosis and treatment. Median height/age (last appointment): -0.49 SD, difference between bone and chronological age: 26 months. More than 60% of patients had elevated androstenedione and/or testosterone at the last appointment. **Conclusions:** Sociodemographic and clinical characteristics are similar to those reported in the literature. In 48% of patients, AC was the initial manifestation, making neonatal screening important, as it would allow an early diagnosis. We found virilization in 71% of women in our study. A CAH should be suspected in a newborn with different genitalia.

## Keywords:

Congenital Adrenal Hyperplasia;  
Cortisol;  
17 Hydroxyprogesterone;  
21 Hydroxylase;  
Pediatrics

## Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración adrenal más común en pediatría<sup>1</sup>, incluye todas aquellas condiciones heredadas donde hay una deficiencia enzimática que altera la síntesis de productos adrenales<sup>2-4</sup>. Su herencia es autosómica recesiva<sup>5,6</sup> y el 95% corresponden a deficiencia de 21-hidroxilasa<sup>3,7,8</sup>.

El déficit de 21-hidroxilasa es causado principalmente por mutaciones del gen CYP21A2, que codifica la enzima 21-hidroxilasa. El fenotipo puede tener una gran variabilidad clínica y depende de la mutación y el nivel de actividad enzimática residual que ésta determina<sup>9</sup>.

La clasificación se basa en las manifestaciones clínicas y la edad de presentación; dividiéndose en dos grandes grupos: clásica y no clásica<sup>10</sup>. La HSC clásica tiene una incidencia de 1:10.000-20.000 nacidos vivos/año<sup>4</sup>, y a su vez se subdivide en 2 formas: HSC clásica perdedora de sal (HSC-PS) e HSC clásica virilizante simple (HSC-VS). La primera caracterizada por crisis salina (CS) y desarrollo sexual diferente (DSD). La forma VS se caracteriza por signos de virilización más sutiles y la ausencia de CS, con un diagnóstico más tar-

dío<sup>11</sup>. La variante no clásica es más frecuente, alcanzando hasta el 1% en poblaciones especiales<sup>3</sup> y cursa con signos y síntomas de hiperandrogenismo más tardíos, manifestándose incluso en la edad adulta.

Dentro de las complicaciones de la HSC se encuentran alteraciones hidroelectrolíticas, DSD, y a más largo plazo: adrenarca precoz, pubertad precoz, virilización, talla baja final, síndrome metabólico, disminución de la fertilidad en mujeres y alteración de la densidad mineral ósea, entre otras<sup>1,9,12,13</sup>.

En Colombia no se realiza de forma rutinaria tamización neonatal de esta patología, por lo que se sospecha cuando hay manifestaciones clínicas o alteraciones en el examen físico, hecho que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento, llevando a comorbilidades, o incluso la muerte en el caso de la identificación tardía de una CS.

A pesar de ser la alteración adrenal más frecuente en pediatría, los estudios en países de bajos o medianos ingresos son escasos, sin datos epidemiológicos que nos informen la realidad de esta patología en nuestra región. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y los parámetros de laboratorio en pacientes pediátricos portadores de HSC en cuatro centros de referencia en Medellín, Colombia.

## Pacientes y Método

Estudio observacional descriptivo longitudinal realizado en 4 centros de referencia para Endocrinología Pediátrica de la ciudad de Medellín (Colombia).

### Población

Se incluyeron menores de 18 años con diagnóstico clínico de HSC, en un periodo entre 2013 y 2018, con resultado de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) > 1.000 ng/dl, o con un test de estimulación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) confirmatorio en aquellos con valores de 17-OHP > 200 ng/dl, o que a pesar de no disponer del reporte inicial de la 17-OHP diagnóstica, el endocrinólogo pediatra tratante tuviera una alta sospecha clínica y así se hubiera consignado en la historia clínica. Se excluyeron pacientes con historia clínica incompleta.

Se revisaron las historias clínicas y se registró la información en un formato de *Google Forms*, obteniendo una base de datos en Excel.

### Recolección de datos

Se revisaron todos los registros de atención en cada centro hospitalario que tuvieran en el diagnóstico uno o más códigos CIE-10 relacionados con HSC (E250, E258, E259). Se verificaron los criterios de inclusión y se evaluaron de forma retrospectiva variables socio-demográficas (edad, sexo, procedencia), clínicas (tipo de HSC, crisis salina, endocrinopatías asociadas, hiperandrogenismo y desarrollo sexual diferente), paraclínicas (17-OHP, testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato –DHEAS–, androstenediona, cortisol, ACTH, renina, sodio, potasio, glicemia y cariotipo) y de tratamiento (hidrocortisona, fludrocortisona y Genitoplastia). Para la evaluación de talla para la edad se calculó la puntuación Z según patrones de crecimiento OMS y se reportaron en desviación estándar (DE)<sup>1</sup>.

El método con que se midió la 17-OHP fue MICROELISA. Los valores de referencia para resultados de 17-OHP fueron obtenidos de Speiser et al.<sup>4</sup>. Los valores de referencia para testosterona, DHEAS, androstenediona, cortisol, ACTH, renina directa, sodio, potasio y glicemia, fueron obtenidos de *Endocrinology Expected Values*<sup>14</sup>, tomando como altos los valores que se encontraran por encima del rango referido como normal, normal, a los valores que estaban dentro del rango referido, y bajos a aquellos que estuvieran por debajo del límite inferior referido.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar –DE– y rango intercuartílico –RIC–) según la normalidad evaluada con

la prueba Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias absolutas y proporciones.

Se compararon variables de laboratorio (andrógenos) y de tratamiento al momento del diagnóstico con la última consulta. Se realizó un análisis exploratorio comparando el tipo de HSC con algunas variables clínicamente relevantes. Lo anterior se realizó con la prueba de Kruskal-Wallis. La significancia estadística se definió con valor de  $p < 0,05$ . La información se analizó con el software SPSS versión 20.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de 3 instituciones del estudio (IPS universitaria, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF). La Fundación Clínica Noel acogió estos avales.

## Resultados

Se revisaron 437 historias clínicas, de las cuales 162 cumplían los criterios de inclusión; de éstas se excluyeron 30 por información incompleta, incluyendo en el estudio un total de 132 pacientes. Todos los pacientes tenían déficit de 21-hidroxilasa.

No se encontraron reportes de diagnóstico prenatal. La mediana de edad al diagnóstico fue 2 meses, con un rango entre el primer día de vida y los 13 años (tabla 1).

Diez pacientes (8%) tenían antecedente de consanguinidad y 12/132 (9%) HSC en familiares de primer grado. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 65 meses (RIC 21,5 y 140 meses). Los pacientes con variante HSC-PS, tuvieron una mediana de seguimiento de 70 meses, los pacientes con HSC-VS, 84 meses y los pacientes con HSC-NC de 29,5 meses.

**Tabla 1. Características sociodemográficas de la población estudiada**

	n (%)
Sexo	
Femenino	87 (66)
Masculino	45 (34)
Edad al diagnóstico	
Menor a 30 días	46 (35)
Entre 1 - 12 meses	42 (32)
Mayor de 12 meses	44 (33)
Procedencia	
Urbana	92 (70)
Rural	40 (30)

**Tabla 2. Características clínicas de la población**

Característica	n = 132
Variante clínica, n (%)	
Clásica perdedora de sal	79 (60)
Clásica virilizante simple	31 (23)
No clásica	22 (17)
Edad primera crisis salina (Mediana, RIC)	15 días (10,25-24,25)
Hiperandrogenismo clínico, n (%)	82 (62)
Desarrollo sexual diferente en mujeres, n (%)	62 (71)
Escala de Prader, n (%)	
Completamente femenino	22 (17)
1	7 (5)
2	4 (3)
3	25 (19)
4	18 (13)
5	2 (2)
Completamente masculino	32 (24)
No reportado	22 (17)
17-OHP (ng/dL) al diagnóstico (Mediana, RIC)	4.820 (2.300-13.900)
Diagnóstico de HSC según valor de 17-OHP, n (%)	
HSC (17-OHP > 1.000 ng/dL)	74/79 (94)
Sospecha de HSC (17-OHP 200 -1.000 ng/dL)	5/79 (6)
Endocrinopatías asociadas, n (%)	
Talla baja	33/117 (28)
Pubertad precoz	28/132 (21)
Obesidad	6/132 (4)
Hipotiroidismo	3/132 (2)
Cushing exógeno	1/132 (1)

RIC: Rango Intercuartílico, ng: nanogramo, OHP: hidroxiprogesterona.  
HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

En la tabla 2 se reportan las características clínicas de la población. Se presentó DSD en 62 (71%) pacientes femeninas. La mediana del puntaje Z de talla para la edad al diagnóstico fue de 0,27 DE (RIC -1,49 a 1,34); con respecto a esta variable, 11/64 pacientes (17%) presentaron una puntuación  $Z \leq -2$  DE (talla baja) y 11/64 pacientes (17%) una puntuación  $Z \geq +2$  DE (talla alta).

Se presentó hipertensión arterial al diagnóstico en 2/132 pacientes (2%). En la tabla 3 se presentan algunas características clínicamente relevantes y los parámetros al diagnóstico y en la última consulta según la variante clínica de HSC. La mediana de ACTH fue de 58 pg/ml (RIC 11-304), de renina directa en la primera consulta fue de 77 ng/L (RIC 1.4-975) y de glicemia 77 mg/dl (RIC 69-93).

En 14/132 pacientes (11%) se realizó prueba molecular del gen CYP21A2, la mutación más común fue en el exón 7, Val281Leu (c.844G>T (p.Val282Leu).

En 7/132 pacientes (5%) tenían ultrasonografía confirmando la hiperplasia adrenal.

Al momento del diagnóstico, 129/132 pacientes (97%) recibieron glucocorticoide. La mediana de la dosis de glucocorticoide equivalente en hidrocortisona al inicio fue de 15,7 mg/m<sup>2</sup>/día (RIC 12-20), similar a la dosis de la última cita, con una mediana de 15 (RIC 8,8-28,3).

Noventa y tres pacientes (70%) recibieron fludrocortisona en algún momento del seguimiento. La dosis inicial fue 0.1 mg/día en 62 pacientes (70%), 14 (16%) recibieron menor dosis, y 12 (14%) requirieron más de 0.1 mg/día. La dosis de fludrocortisona reportada en la última cita fue de 0.1 mg/día en 52 pacientes (56%), < 0,1 mg/día en 34 pacientes (37%) y 0,2 mg/día o mayor en 7 pacientes (7%). En 81 pacientes (61%) no hubo cambio de dosis de fludrocortisona, en 33 (25%) esta se disminuyó, y en 19 (14%) se aumentó en la última consulta con respecto a la dosis inicial. Dos pacientes presentaron hipertensión arterial secundaria al uso de fludrocortisona en algún momento de su tratamiento.

El manejo quirúrgico para modificación de genitales mal diferenciados fue reportado en 36 de 87 pacientes femeninas (41%).

Luego de haberse realizado el diagnóstico e iniciado tratamiento, 32/79 pacientes (40%) presentaron CS.

La talla para la edad en la última cita tuvo una mediana de puntuación Z de -0,49 DE, (RIC -2,2-1,04 DE); presentaron talla baja 33/116 (28%) pacientes, 11/116 (10%) talla alta ( $Z \geq +2$  DE) y 72/116 (62%) talla normal. En cuanto a la velocidad de crecimiento en la última cita, se obtuvo una mediana de 6.4 cm/año (RIC 1,59-10 cm/año). Se realizó un análisis de los pacientes en edad prepuberal (niñas entre 5 y 8 años, varones entre 5 y 9 años), encontrando que 6/53 mujeres (11%) y 5/29 hombres (17%) tenían una velocidad de crecimiento acelerada. En algún momento del seguimiento, 49/132 pacientes (37%) presentaron edad ósea acelerada.

### Análisis Exploratorio

Al comparar la edad de diagnóstico según la variante clínica, encontramos que en los pacientes con HSC-PS la mediana fue significativamente menor ( $p = 0,001$ ) (tabla 3).

Se realizó un análisis bivariado comparando la variante clínica con algunas variables de interés; en HSC-PS se encontró valores mayores de androstenediona en la última cita ( $p = 0,02$ ) (tabla 3). Al comparar la talla de la última cita, se encontró menor puntuación Z en los pacientes con HSC-PS (-1,3 DE) y mejores

**Tabla 3. Comparación entre las variantes clínicas**

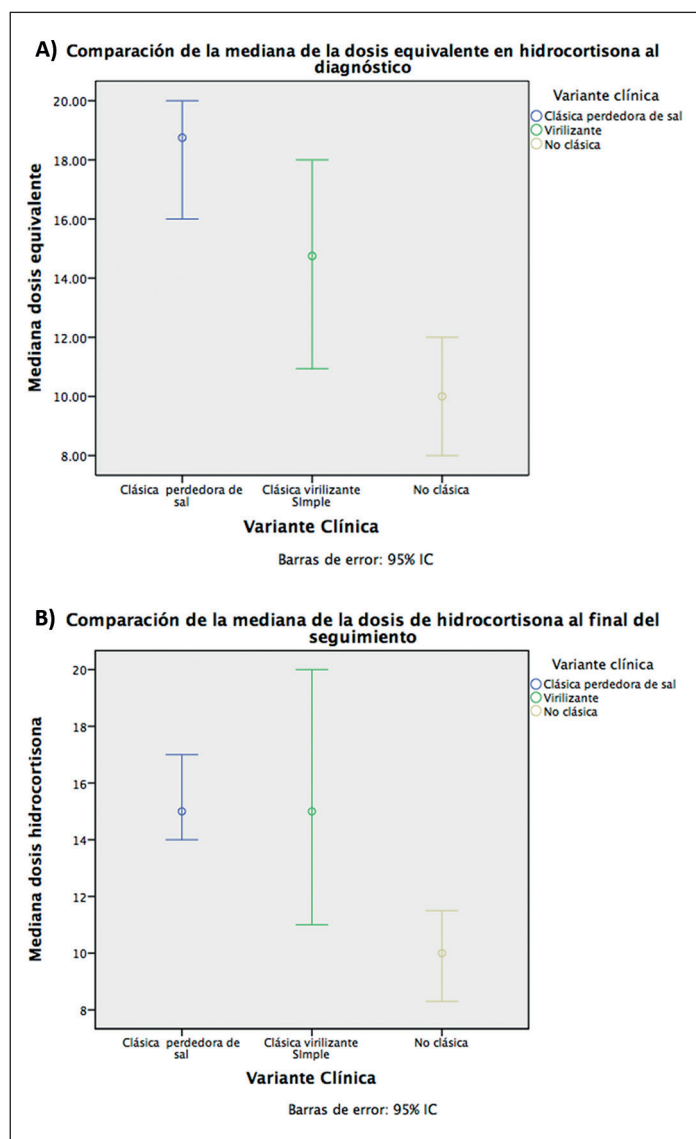
Característica	Clásica perdedora de sal (n = 79)	Virilizante simple (n = 31)	No clásica (n = 22)
Al diagnóstico			
Edad en meses, (Mediana, RIC)	0,5 (0,1-0,2)	22 (2-60)	89,5 (83,75-105)
Endocrinopatía asociada, n (%)	39/79 (49)	25/31 (81)	7/22 (32)
Desarrollo sexual diferente, n (%)	44/79 (56)	18/31 (58)	0
Hiperandrogenismo clínico, n (%)	46/79 (58)	23/31 (74)	13/22 (59)
Crisis salina, n (%)	64/79 (81)	0	0
17-OHP (ng/dL), (Mediana, RIC)	6.860 (4.260-27.710)	3.010 (1.291-5.236)	2.350 (1.170-4.708)
Testosterona total*, n (%)	n = 23	n = 6	n = 11
Alta	10 (43)	4 (67)	10 (90)
Normal	6 (26)	3 (33)	1 (10)
Baja	7 (31)	0	0
Cortisol (µ/dL), (Mediana, RIC)	4,2 (2,5-6,6)	4,5 (3,8-6,6)	14,6 (9,2-110)
DHEAS*, (µg/dL), n (%)	n = 22	n = 12	n = 14
Alta	13 (59)	8 (67)	7 (50)
Normal	8 (36)	4 (33)	7 (50)
Baja	1 (5)	0	0
Androstenediona*, (ng/dL), n (%)	n = 10	n = 7	n = 10
Alta	5 (50)	6 (86)	8 (80)
Normal	5 (50)	1 (14)	2 (20)
Sodio (mEq/L), (Mediana, RIC)	125 (119-139)	140 (139-146)	138 (121 a 140)
Hiponatremia	21/79	0	0
Potasio (mEq/L), (Media, DE)	6,57 (1,48)	4,56 (0,66)	4,14 (0,81)
Hiperkalemia	65/79	3/31	0
Cariotipo, n (%)			
46XX	32 (41)	8 (26)	
46XY	1 (1)	3 (10)	
(27) 46xx/ (23) 46x del q24 q27	1 (1)		
Sin datos	45 (57)	20 (64)	22 (100)
Dosis equivalente de hidrocortisona (mg/m <sup>2</sup> /día), (Mediana, RIC)	18 (15-21)	14,7 (10-19,5)	10 (8-12,3)
En la última cita de seguimiento			
Testosterona*, (ng/dL), n (%)	n = 44	n = 11	n = 11
Alta	28 (64)	11 (100)	9 (81,8)
Normal	16 (36)	0	2 (18)
Androstenediona* (ng/dL), n (%)	n = 44	n = 18	n = 15
Alta	27 (61)	7 (39)	13 (87)
Normal	15 (34)	7 (39)	2 (13)
Baja	2 (5)	4 (22)	0
Renina directa (ng/L), (Mediana, RIC)	54 (22-292)	36 (16-72)	22 (9,3-83)
Uso de Fludrocortisona, n (%)	64/75 (85)	14/15 (93)	1/3 (33)
Dosis equivalente de hidrocortisona (mg/ m <sup>2</sup> /día), (Mediana, RIC)	15,5 (11,65-20)	15 (10,6-20,5)	10 (8,3-11,5)
Genitoplastía, n (%)	23 (29)	13 (42)	0

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona, DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato, RIC: Rango Intercuartílico, DE: desviación estándar. \*Valor según sexo, edad y Tanner tomado de: Labcorp. 2021. Endocrinology. Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables; <https://specialtytesting.labcorp.com/sites/default/files/2021-07/L5167-0421->



puntuaciones en la no clásica (0,2 DE) ( $p = 0,04$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la variante clínica con: 17-OHP al diagnóstico ( $p = 0,5$ ), androstenediona al diagnóstico ( $p = 0,5$ ), frecuencia de pubertad precoz ( $p = 0,1$ ), talla al diagnóstico ( $p = 0,1$ ) y maduración ósea acelerada ( $p = 0,9$ ).

Con relación a los glucocorticoides, la mediana de la dosis equivalente de hidrocortisona al diagnóstico fue mayor en HSC-PS (18,65 mg/m<sup>2</sup>/día) y menor en la no clásica (10,54 mg/m<sup>2</sup>/día) ( $p = 0,001$ ) (figura 1A). En la HSC no clásica, 19 pacientes (86%) recibieron esteroides inicialmente. La dosis de hidrocortisona al final del seguimiento fue menor en los pacientes con variante no clásica (10,6 mg/m<sup>2</sup>/día) y mayor en HSC-VS (17,09 mg/m<sup>2</sup>/día) ( $p = 0,003$ ) (figura 1B).



**Figura 1.** Relación entre Variante Clínica con mediana de la Dosis de glucocorticoide al diagnóstico (A) y al final (B).

## Discusión

La totalidad de los pacientes reportados en este estudio correspondieron a déficit de 21 hidroxilasa por clínica, en la literatura se reporta que el 95% de las HSC corresponde al déficit de esta enzima<sup>15</sup>.

Las variables sociodemográficas, edad de presentación, características clínicas de las variantes de HSC, fueron similares a los reportado en la literatura.

La HSC-PS constituye el 75% de las formas clásicas<sup>11</sup>, en nuestro estudio se mantuvo una relación cercana a estos porcentajes (71,8%). Aunque según la literatura, la variante no clásica puede ser hasta 10 veces más frecuente que las clásicas<sup>5</sup>, con una incidencia de 1:500-1:1.000 nacidos vivos<sup>15</sup>, en nuestro estudio esta variante fue la menos frecuente, posiblemente debido a que solo se incluyeron pacientes pediátricos, y muchos de estos casos se diagnostican en la adultez<sup>10</sup>. En cuanto a las referencias locales, se encontraron resultados similares al reporte de Montoya et al, realizado en 2007 en un hospital de referencia en Medellín, donde la presentación más frecuente fue la HSC-PS (45,1%) seguida de la HSC-VS (28%) y por último la no clásica (17%)<sup>16</sup>.

El sexo femenino fue el más frecuente, independientemente de la variante clínica, probablemente debido a que la virilización es más llamativa en mujeres<sup>5,7,13</sup>. Este comportamiento es similar al publicado por Montoya et al.<sup>16</sup> en cuanto a la HSC en general, sin embargo, en el grupo de PS ellos encontraron un 64,9% de varones.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad del diagnóstico de cada variante clínica, resultado esperado por la presentación clínica y severidad de éstas, siendo más temprana en PS, debutando usualmente con CS entre la segunda y tercera semana de vida<sup>15</sup>, similar a nuestros datos (15 días). En general la edad de diagnóstico disminuye cuando se ha implementado un sistema de tamización neonatal; Thil'en et al. encontraron una mediana de edad al diagnóstico de 9 días en áreas con tamización y 21 días en áreas sin tamización<sup>17</sup>.

En HSC-VS, la mediana de edad al diagnóstico fue 33 meses, con una diferencia marcada entre sexos, siendo 12 meses en mujeres y 48 meses en hombres; diferencia reportada y explicada por la virilización más evidente en mujeres<sup>7</sup>.

El diagnóstico de la variante no clásica fue más tardío, la mediana fue 7,4 años, tal como está descrito<sup>18</sup>. Berrade et al reportaron una media de edad al diagnóstico de  $8 \pm 2,2$  años<sup>6</sup>. En nuestra serie el diagnóstico en mujeres fue a los 7,2 años y en hombres a los 10 años, encontrando una diferencia con la literatura, que describe usualmente ser más precoz en hombres<sup>7</sup>.

Según la guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología, el diagnóstico de HSC debido a deficiencia de 21-hidroxilasa se confirma cuando el valor de 17-OHP basal o post estímulo con ACTH está por encima de 1.000 ng/dL<sup>4</sup>; usualmente, un valor más alto predice una presentación más grave, como se observa en el normograma de Wilson et al.<sup>19</sup>, y Sanz<sup>20</sup>. Esta relación también fue observada en nuestro estudio, y aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa, posiblemente por el tamaño de la población estudiada, los valores basales de 17-OHP fueron más altos en la HSC-PS y más bajos en HSC no clásica, con una mediana de 2.350 ng/dl, exactamente igual al valor encontrado por Berrade et al. (tabla 3)<sup>6</sup>. Este mismo patrón es descrito por Sanz<sup>20</sup>.

La cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, es el método recomendado para la medición de 17-OHP, dado que aumenta el valor predictivo positivo para la tamización de HSC, sin embargo, en nuestro país no se dispone de esta técnica y los resultados reportados pudieron variar en métodos de medición, siendo el radioinmunoensayo y la ELISA los más usados, pudiendo producir falsos positivos<sup>4</sup>. Se encontró elevación de andrógenos (testosterona total, androstenediona, DHEA-S), corroborando la hiperandrogenemia de estos pacientes<sup>11</sup>.

En el 81% de pacientes con HSC-PS la primera manifestación fue una CS, frecuencia alta con respecto a otras series donde se presenta en el 33%<sup>20</sup> y 36%<sup>17</sup>, posiblemente por no tener disponible la tamización neonatal. La probabilidad de muerte neonatal por crisis adrenal en ausencia de tamización se ha establecido entre 0-4%, incluso en centros de alta complejidad<sup>21</sup>. De los pacientes con HSC-PS, el 40% presentaron CS luego del diagnóstico, dato preocupante, debido probablemente a la falta de adherencia al tratamiento. La mediana de sodio (125 mEq/L) y de potasio (6,4 mEq/L), fueron similares a lo reportado por Sanz<sup>20</sup> y Thil'en et al en pacientes suizos, que reportan un promedio de sodio de 124 mEq/L antes de iniciar tamización y 134 mEq/L después de su implementación<sup>17</sup>.

La hipoglucemia se presenta por alteración en gluconeogénesis por déficit de glucocorticoide<sup>11,15</sup>. La mediana de glicemia fue un poco menor a lo reportado en literatura, para HSC-PS fue 77 mg/dL y en HSC-VS de 76 mg/dL, con reporte en la literatura de 84 y 83 mg/dL respectivamente<sup>20</sup>. En el contexto de CS se presentó hipoglucemia (definida como glicemia < 50 mg/dl) en el 5,4%, un poco menor al reportado, entre el 8-9%<sup>22,23</sup>.

La mutación más común encontrada fue c.844G > T (p.Val282Leu), que conserva 20-50% de la actividad enzimática, siendo una de las más frecuentes en variante no clásica<sup>4</sup> ya previamente reportada en pacientes colombianos<sup>24</sup>. La segunda mutación i2 splice

(c.293-13C > G), describe actividad enzimática residual del 1% y se ha reportado con alta frecuencia en formas clásicas<sup>25</sup>.

El 71% de las pacientes femeninas presentó algún grado de DSD, la mayoría eran HSC-PS, clasificados con puntaje 3-4 de Prader<sup>12</sup>, similar a la literatura, donde describen que la mayoría de mujeres con HSC-PS tiene algún grado de virilización en sus genitales externos<sup>15</sup>. En nuestro reporte, 93% de las pacientes con esta variante tuvo algún grado de virilización, ligeramente mayor que el de series similares, reportando un 77%<sup>1</sup>; en 3 casos fue adjudicado erróneamente sexo masculino, evento reportado en otras series<sup>20</sup>. Por tanto, es de suma importancia reforzar como dato clínico sugestivo de HSC clásica, el hallazgo al examen físico de alteraciones genitales que pueden sugerir hipervirilización en recién nacidos masculinos o virilización en pacientes femeninas, puesto que este puede alertarnos incluso antes de que haya alteraciones electrolíticas o incluso CS.

La pubertad precoz, clasificada como mixta<sup>26</sup>, se presenta especialmente en casos de tratamientos tardíos, con edad ósea avanzada<sup>27</sup>; en nuestro estudio todos los pacientes con pubertad precoz tenían edad ósea adelantada, con una mediana de +3 años, más alta que los +2,16 años encontrados en el total de nuestra población. Lo anterior también puede indicar mala adherencia al tratamiento luego del diagnóstico. El grupo con HSC no clásica fue el de mayor adelanto esquelético, con +2,25 años, dato similar encontrado por Berrade et al, quien refiere adelanto de +2,09 años<sup>6</sup>.

Todos los pacientes con formas clásicas recibieron manejo inicial con glucocorticoide, mientras que en las no clásicas fue de 73%. Esta última en algunos casos no requiere tratamiento<sup>26</sup>. La dosis de glucocorticoides fue más alta en HSC-PS, estando por encima de las), al igual que en los reportes para HSC-VS<sup>7</sup>. Hubo una disminución en la dosis final en la HSC-PS, sin cambios notables en las otras variantes. La administración de dosis exactas de glucocorticoides en neonatos, lactantes y niños pequeños es compleja dado que la hidrocortisona, que es el glucocorticoide de elección, solo está disponible en tabletas, por lo que muchas veces se debe aproximar dosis, fraccionar tabletas o preparar soluciones magistrales, presentaciones que pueden no tener una distribución uniforme e interferir en un tratamiento adecuado.

La 17-OHP, androstenediona y testosterona total son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoide<sup>11</sup>, como el objetivo no es normalizar la 17-OHP, ya que indicaría sobretratamiento, se evaluó el manejo glucocorticoide con androstenediona, encontrando que la mayoría de los pacientes presentaba valor elevado para su sexo y Tanner, indicando mal control. Los valores de an-

drostenediona fueron más altos en HSC-PS, similar a la serie publicada por Finkelstein et al.<sup>7</sup> donde cerca del 40% de pacientes con HSC clásica tenía androstenediona elevada y el 15% tenía testosterona total elevada, sin embargo, en el estudio de Sanz<sup>20</sup>, no se observó diferencia entre la variante clínica y los niveles de andrógenos.

Además del análisis bioquímico, la talla, velocidad de crecimiento y maduración ósea son importantes para el seguimiento del tratamiento glucocorticoide<sup>12</sup>. La mediana de talla estaba dentro del rango normal, pero en HSC-PS fue -1,3 DE, indicando riesgo de talla baja. La literatura reporta que generalmente con un tratamiento adecuado no se presenta talla baja, sin embargo, los pacientes más afectados son las formas clásicas, especialmente PS. La mayoría de los estudios reporta talla final, pero en nuestro caso no es posible porque la mayoría de los pacientes aún se encontraban en edad pediátrica. El metaanálisis en 18 centros realizado por Eugster et al., reportó una puntuación media de talla final en -1,37 DE, resultado significativamente mejor en pacientes identificados tempranamente<sup>28</sup>. Publicaciones más recientes muestran que con un manejo adecuado se puede obtener una talla final dentro del potencial genético<sup>29</sup>.

Un total de 93 pacientes requirieron fludrocortisona, la mayoría tuvo dosis de inicio de 0,1 mg/día, más alta que la reportada por Sanz, quien describe dosis de 0,075 mg/día en la forma PS<sup>20</sup>. Al igual que en otras series, la mayoría de los pacientes mantuvo o disminuyó la dosis. El seguimiento mineralocorticoide se define según la tensión arterial y la actividad de renina plasmática (ARP)<sup>7</sup>. La medición de ARP era de difícil acceso en nuestro país, por lo que se utilizaba la medición de concentración de renina directa (CRD), sin embargo, la sociedad de endocrinología ha informado pobre correlación entre CRD y ARP, sobre todo en niveles bajos de renina<sup>30</sup>.

Dentro de las limitaciones del estudio, encontramos sesgo de información dado por la recolección retrospectiva de los datos, con algunas variables incompletas. Además, sesgo de medición ya que se desconoce el método de laboratorio con el que los analitos fueron medidos, siendo probable el uso de diferentes técnicas. Por último, por la naturaleza del estudio, no se pueden controlar variables confusoras, generando sesgo de confusión.

## Conclusión

Este estudio evidencia una frecuencia importante de HSC en pacientes pediátricos. Las variables socio-demográficas, edad de presentación, características clínicas de las variantes de HSC, fueron similares a los reportado en la literatura. El 88% de pacientes tenía una talla normal en la última consulta, aunque el avance de la edad ósea podría comprometer su talla adulta dado que estos pacientes aún están en crecimiento y desarrollo.

Es fundamental sospechar el diagnóstico de HSC en un recién nacido con genitales diferentes, ya que encontramos virilización en el 71% de mujeres de nuestra serie, favoreciendo una detección más temprana, incluso antes de las alteraciones hidroelectrolíticas.

El 48% de los pacientes presentaron inicialmente CS, y un porcentaje importante presentó un segundo evento, acontecimientos graves que podrían disminuir con un diagnóstico temprano mediante la implementación de tamización neonatal en nuestro país. Se encontró elevación de testosterona total y androstenediona durante el seguimiento, lo que hace pensar en una pobre adherencia al tratamiento glucocorticoide.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



## Referencias

- Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, et al. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):101-6.
- El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194-210.
- Latorre S, Garzón C, Manosalva G, et al. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med Cir*. 2016;25(2):79-88.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-88.
- Guarnotta V, Niceta M, Bono M, et al. Clinical and hormonal characteristics in heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105554.
- Berrade S, Grau M, De Arriba A, et al. Características genéticas y fenotípicas de HSC forma no clásica. Estudio multicéntrico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019;10(1):26-9.
- Finkelstain GP, Kim MS, Sinaii N, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4429-38.
- Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165:2-11.
- Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1282-300.
- Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):580-99.
- Rodríguez A, Sanz M, Echeverría M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integr*. 2015;19(7):488-97.
- Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr*. 2017;87(2):116.e1-10.
- Finkelstain GP, Chen W, Mehta SP, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):161-72.
- Labcorp. 2021. Endocrinology. Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables.; [https://specialtytesting.labcorp.com/sites/default/files/2021-07/L5167-0421-18%20Endocrine%20Expected%20Values\\_0.pdf](https://specialtytesting.labcorp.com/sites/default/files/2021-07/L5167-0421-18%20Endocrine%20Expected%20Values_0.pdf)
- Melmed S, Polonsky K, Reed P, Kronenberg H. Williams. Tratado de endocrinología. Elsevier 2017.
- Montoya-Tamayo C, Román-González A, Zapata-Garcés J, et al. Investigación Caracterización clínica y epidemiológica de una cohorte de pacientes con hiperplasia adrenal. *Medicina & Laboratorio*. 2007;19(13):451-60.
- Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, et al. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics*. 1998;101(4):11.
- Sperling MA. 2018. Pediatric endocrinology. Elsevier 5(47):e5-6.
- Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, et al. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(8):2322-29.
- Sanz M. Aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa detectados mediante programa de cribado neonatal de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis de doctorado. Universidad Complutense de Madrid. E-prints Complutense. 2019. Available from: <https://eprints.ucm.es/51519/1/T40915.pdf>
- Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res*. 2007;67(6):284-91.
- Keil MF, Bosmans C, Van Ryzin C, et al. Hypoglycemia during acute illness in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Nurs*. 2010;25(1):18-24.
- Paz-Valiñas LL, Varela-Lema L, Atienza Merino G. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico. 2014;140. Available from: [https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia\\_t201305CribadoHiperplasia.pdf](https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201305CribadoHiperplasia.pdf)
- Fonseca D, Gutiérrez A, Silva C, et al. Identificación de mutaciones puntuales del gen de la 21-hidroxilasa en pacientes afectados con hiperplasia suprarrenal congénita. *Biomedica* 2005;(25):220-30.
- Liu SY, Lee CT, Tung YC, et al. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal screening. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(2):126-31.
- Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Ayalon I, et al. The many faces of non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(5):317-22.
- White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency 1. *Endocr Rev*. 2000;21(3):245-91.
- Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC, et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138(1):26-32.
- Al Shaikh A, AlGhanmi Y, Awidah S, et al. Clinical patterns and linear growth in children with congenital adrenal hyperplasia, an 11-year experience. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(3):298-306.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.