

109. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Este CSUR va dirigido a la atención de **pacientes pediátricos y adultos**, del territorio nacional, con Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) en sus formas clásicas. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva producida por fallo en la esteroidogénesis suprarrenal. Según la enzima alterada, hay 7 tipos diferentes. El grado de malfunción puede ser variable: hay formas severas o clásicas, con manifestaciones ya en la vida fetal, si la enzima no tiene actividad. Y hay formas moderadas, o no clásicas, si realiza algún tipo de actividad, que se detectan en la infancia, adolescencia o incluso pasan desapercibidas hasta la edad adulta. Estas formas no clásicas no son objeto del CSUR.

- **Déficit del enzima 21-hidroxilasa (21OHD, OMIM#201910):** corresponde al 90-95% de los casos. Se presentan con bloqueo variable en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides y con producción excesiva de andrógenos, originando diversos cuadros clínicos que pueden manifestarse en el periodo neonatal (formas «clásicas pierde sal» y «clásicas virilizantes simples») o durante la infancia, adolescencia o edad adulta (algunas «virilizantes simples» y formas «no clásicas»).

Las formas clínicas más graves se manifiestan en el periodo neonatal por el déficit de cortisol y aldosterona, con pérdida salina potencialmente mortal. El aumento de andrógenos origina virilización y ambigüedad de los genitales externos en las niñas recién nacidas, en grado variable. En los varones origina macrogenitosomía, que suele pasar desapercibida.

Las formas menos graves comienzan en la infancia tardía, adolescencia o edad adulta; se caracterizan por signos de androgenización: pubarquia prematura, aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea, hirsutismo, acné severo y oligomenorrea, sin déficit evidente de aldosterona; pueden pasar desapercibidas, siendo elevado el número de diagnósticos tardíos.

Con frecuencia 21OHD provoca situaciones de gravedad intermedia.

- **Déficit de la enzima 11-B-hidroxilasa:** corresponde al 3% de los casos. Es semejante a la forma clásica virilizante simple, sin pérdida salina, pero con tendencia a la hipertensión.
- **Déficit de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa:** se afecta la síntesis de las 3 cadenas hormonales, con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina muy severa, en la forma clásica. Los niños presentan una masculinización insuficiente, con hipospadias y micropene, y las niñas una virilización moderada.
- **Déficit de 17 α-hidroxilasa:** presenta hipertensión, sin pérdida salina. Los varones son los que presentan genitales ambiguos, o incluso ausencia de virilización, con genitales femeninos, si la afectación es completa. Las mujeres presentarán hipertensión y ausencia de pubertad.
- **Déficit de la proteína StAR, o HSC lipoidea:** es la forma más rara y severa, con un déficit severo de todos los esteroides suprarrenales y gonadales. Los genitales externos son femeninos, independientemente del cariotipo, y presentan un cuadro grave neonatal de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal, de evolución fatal si no se inicia el tratamiento hormonal sustitutivo inmediato.
- **Déficit de la enzima P450 scc (side-chain cleavage) o 20-22 desmolasa:** cataliza el paso de colesterol a pregnenolona dentro de la mitocondria. Clínica y bioquímicamente idéntica a la forma lipoidea, pero, presentan típicamente una atrofia adrenal y gonadal. Se han comunicado muy pocos casos

- **Déficit de la enzima P450 OR (oxidorreductasa):** interviene en la actividad de ciertas enzimas como P450c21, P450c17 y la aromatasas, por lo que su deficiencia produce una insuficiencia múltiple (cortisol y esteroides, pero no de mineralocorticoides). Cuadro clínico variable y asocia anomalías genitales y esqueléticas (craneoestenosis, hipoplasia mediofacial, sinostosis radiohumeral que semejan el síndrome de Antley-Bixler).

El **tratamiento en las formas clásicas** es complejo, individualizado, multidisciplinar y requiere la implantación de un programa estructurado de detección, intervención y seguimiento:

- Por la complejidad del diagnóstico diferencial, debido al gran número de entidades, prácticamente todas ellas pertenecientes al grupo de Enfermedades Raras
- Para llegar al diagnóstico clínico de manera precoz
- Para consensuar los posibles tratamientos médicos y/o quirúrgicos, en caso de ser necesarios, o la no necesidad de tratamiento, de manera multidisciplinar y en consenso con la persona y/o tutores legales
- Para realizar un correcto asesoramiento genético
- Para realizar el acompañamiento físico y psíquico a lo largo de la vida, y
- Para establecer unos canales de diálogo y trabajo común con la Asociación de pacientes que permitan extrapolar conclusiones y avanzar en el conocimiento.

Toda la complejidad referida necesita de la definición de centros de referencia en el SNS, con una atención multidisciplinar que asegure un manejo correcto en las diferentes etapas de la vida.

Todo CSUR que se acredite, más allá de los criterios clínicos y técnicos debe regirse por los siguientes principios generales.

- No patologización
- Respeto a la libre autodeterminación de género
- Autonomía en la toma de decisiones tras una exhaustiva información
- Consentimiento adecuadamente informado
- Acompañamiento psicosexual, sobre todo en niños y jóvenes
- Posibilidad de explorar de forma consensuada vías psicoeducativas alternativas a la medicina
- Atención sanitaria integral y de calidad según los mejores estándares disponibles, garantista, igualitaria y realizada por profesionales con formación específica adecuada, en proximidad y sin segregación.
- Igualdad entre ciudadanos con independencia de su origen y lugar de residencia
- Atención de proximidad cuando sea viable

A. Justificación de la propuesta

► Datos epidemiológicos (incidencia y prevalencia):	Para la Hiperplasia Suprarrenal Congénita 21OHD la incidencia es variable según las poblaciones estudiadas y recogida de datos, extraídos o no de programas de detección precoz: para formas clásicas en recién nacidos es de 1/10.000-1/20.000, siendo en nuestro medio de 1/10.000-1/14.000, lo que implica 1/50-1/60 de portadores de mutación grave. La forma "no clásica" es mucho más frecuente que las formas "clásicas", con una prevalencia de 1/1000, siendo 1/15 portadores de la mutación.
---	---

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados de referencia para la atención de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita

► Experiencia del CSUR: - Actividad: • Número de pacientes que deben atenderse o procedimientos que deben realizarse al año para garantizar una atención adecuada de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita: - Otros datos: investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:	<i>El CSUR debe atender a población pediátrica y adultos en el mismo centro o alianza</i> - 3 pacientes* nuevos (pediátricos y adultos) con Hiperplasia Suprarrenal Congénita forma clásica atendidos en el año en la Unidad de media en los 3 últimos años. - 15 pacientes* en seguimiento (pediátricos y adultos) con Hiperplasia Suprarrenal Congénita forma clásica atendidos en el año en la Unidad de media en los 3 últimos años. - 5 procedimientos endoscópicos o quirúrgicos, diagnósticos o terapéuticos, invasivos bajo anestesia en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita forma clásica, realizados en el centro de media en los 3 últimos años. <i>*No se incluyen las formas no clásicas de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, que se consideran no tributarios de centros de referencia</i> - Docencia postgrado acreditada: el centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para pediatría y sus áreas específicas, endocrinología y nutrición, ginecología y obstetricia, urología, cirugía general, cirugía pediátrica, cirugía plástica, estética y reparadora. - La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. ▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad. - La Unidad participa en publicaciones en este campo sobre diferentes aspectos de la HSC. - La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de las personas con HSC para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos: ▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los casos de la Unidad, en sesión clínica multidisciplinar, quedando reflejado en las correspondientes actas. ▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar. - La Unidad tiene un programa de formación continuada en hiperplasia suprarrenal congénita para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la
--	--

Formación básica de los miembros del equipo ^a: - Equipamiento específico necesario para la adecuada atención de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita: ► Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita ^a:	▪ 1 urólogo ▪ 1 ginecólogo con dedicación preferente a ginecología del adolescente y salud sexual y reproductiva ▪ 1 cirujano general con dedicación preferente a cirugía endocrinológica ▪ Gestor de casos ▪ Personal de enfermería y de quirófano El coordinador asistencial ha de demostrar experiencia en la atención de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de, al menos, 5 años. El resto del equipo básico ha de demostrar una experiencia mínima de 3 años. Para la población pediátrica, el centro ha de disponer de: -Hospitalización pediátrica y neonatal -Consulta multidisciplinar: endocrinología, cirugía pediátrica, neonatología, pediatría, ginecología, genética, psiquiatría/psicología infanto-juvenil. -Área quirúrgica pediátrica (incluyendo neonatos) con: ▪ Monitores y respiradores para pacientes pediátricos ▪ Material quirúrgico para poder desarrollar las técnicas referidas en el punto anterior, desde recién nacidos hasta adolescentes ▪ Medios endoscópicos pediátricos y equipamiento de cirugía mínimamente invasiva Para la atención de adultos, el centro ha de disponer de: -Hospitalización adultos -Consultas multidisciplinar: endocrinología, ginecología/obstetricia, cirugía plástica, psiquiatría/psicología, cirugía general endocrinológica, urología -Area quirúrgica adulto, con toda la tecnología necesaria: medios endoscópicos y equipamiento de cirugía mínimamente invasiva -Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros donde habitualmente tratan al paciente a los recursos de la Unidad, mediante vía telefónica, e-mail o similar. El centro donde esté ubicado el CSUR deberá disponer de los siguientes Servicios o Unidades, todos ellos con experiencia en la atención pediátrica y de adulto con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: - Servicio/Unidad de cuidados intensivos neonatales, en el propio hospital - Servicio/Unidad de cuidados intensivos pediátricos, en el propio hospital - Servicio/Unidad de pediatría - Servicio/Unidad de neonatología - Servicio/Unidad de cuidados intensivos adultos
--	---

	- Servicio/Unidad de anestesiología - Servicio/Unidad de radiodiagnóstico, como soporte al diagnóstico, que disponga de: radiología convencional y con contraste, ecografía, TAC y RM, incluyendo acceso a RM fetal - Servicio/Unidad de endocrino pediátrica para la orientación diagnóstica, el tratamiento hormonal sustitutivo, y el seguimiento durante la infancia y adolescencia. También para un correcto acompañamiento durante el desarrollo puberal, y una correcta transición al seguimiento de adulto - Servicio/Unidad de endocrino, con lo que queda garantizada la transición del paciente pediátrico, que ya es conocido por el especialista, y el correcto manejo hormonal durante esta etapa de la vida - Servicio/Unidad de cirugía pediátrica: con profesionales con experiencia demostrada en cirugía reconstructiva genital, en los casos en que esté indicado - Servicio/Unidad de ginecología y obstetricia: para el seguimiento, tanto a nivel de la salud genital y sexual, como de las gestaciones que se presenten o las posibilidades reproductivas ▪ Cuenta con Unidad de medicina materno-fetal y diagnóstico prenatal - Servicio/Unidad de cirugía plástica: que trabajará de manera conjunta con el Servicio de Ginecología/ Urología en la cirugía reconstructiva genital de adultos, sobre todo en lo que respecta a genitoplastias y vaginoplastias - Servicio/Unidad de psiquiatría y/o psicología clínica, que pueda dar apoyo psicológico/psiquiátrico tanto a padres/tutores que lo precisen, como al niñ@ en desarrollo hasta la edad adulta, así como para valoración de los desórdenes concomitantes que pueda presentar el paciente - Servicio/Unidad de genética: para establecer un diagnóstico genético adecuado, clave para la interpretación de resultados y posterior consejo genético, tanto para el paciente como para los familiares - Unidad que disponga de las técnicas de citogenética (cariotipo convencional, cariotipo de alta resolución, técnicas de hibridación "in situ"), de hibridación genómica comparada para la detección de deleciones e inserciones, secuenciación por Sanger de los genes candidatos conocidos y secuenciación con técnicas de nueva generación (paneles de exoma de genes candidatos, exoma completo) - Laboratorio con capacidad de realización de todas las determinaciones hormonales específicas y necesarias para cada tipo de diagnóstico, tanto en el propio centro como derivaciones específicas a centros externos, si fuera preciso - Servicio/Unidad de cirugía general, que incluye Unidad de cirugía endocrina, para los casos de cirugía sobre la glándula suprarrenal - Servicio/Unidad de medicina nuclear, para los casos de marcaje de tejido adrenal
--	--

	ectópico hiperfuncionante
► Seguridad del paciente:	- La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas. - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño. - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).
► Existencia de un sistema de información adecuado:	- El hospital, incluida la Unidad de referencia, codifica con la CIE.10.ES y recoge los datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD): ▪ La Unidad tiene codificado el RAE-CMBD de alta hospitalaria en el 100% de los casos. - La Unidad dispone de un registro de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, que al menos cuenta con los datos recogidos en el RAE-CMBD.

	<i>La Unidad dispone de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia</i>
► Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR ^b:	Los indicadores se concretarán con las Unidades designadas: La Unidad cuenta con protocolos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos accesibles, actualizados y conocidos por todos los profesionales de la Unidad. La Unidad mide los siguientes indicadores: - % pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita reingresados antes de los 7 días después del alta respecto al total de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita ingresados en el año - % pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita reintervenidos antes de 72 horas respecto al total de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita intervenidos en el año - Mortalidad hospitalaria* (x 100) en personas con Hiperplasia Suprarrenal Congénita a los que se ha realizado cirugía respecto al total de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita intervenidos - % pacientes con infección herida quirúrgica tras cirugía: pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita con infección herida tras cirugía realizada en el año respecto al total de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita intervenidos en el año <i>*Mortalidad hospitalaria: Mortalidad dentro de los 30 días postoperatorios o hasta el alta hospitalaria</i>

^a Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.

^b Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad Asistencial.

Bibliografía

1. Rodriguez A, Ezquieira B, Labarta, JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. An Pediatr2017;87(2):116.e1-116.e10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.12.002>
2. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4133-60.

3. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, 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.
4. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:341-52.
5. Krege S, Falhammar H, Lax H, Roehle R, Claahsen-van der Grinten H, Kortmann B, Duranteau L, Nordenskjöld A, on behalf of the dsd-LIFE group. Long-Term Results of Surgical Treatment and Patient-Reported Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia—A Multicenter European Registry Study. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 4629. <https://doi.org/10.3390/jcm11154629>
6. Daae, E, Billaud Feragen K, Nermoen I, Falhammar H. Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. *Endocrine* (2018) 62:3–13
7. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1723-0>
8. Hindmarsh P, Honour J. Would Cortisol Measurements Be a Better Gauge of Hydrocortisone Replacement Therapy? Congenital Adrenal Hyperplasia as an Exemplar. *Int J Endocrinol* 2020; ID 2470956, <https://doi.org/10.1155/2020/2470956>
9. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Baratz Dalke K, Liao LM, Lin-Su K, Looijenga LH 3rd, Mazur T, Meyer-Bahlburg HF, Mouriquand P, Quigley CA, Sandberg DE, Vilain E, Witchel S; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158-180.
10. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, Arlt W, Audi L, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Darendeliler F, Drop S, Ellaithi M, Guran T, Hiort O, Holterhus PM, Hughes I, Krone N, Lisa L, Morel Y, Soder O, Wieacker P, Ahmed SF. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):E348-355.
11. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006;91:554-563.
12. Baronio F, Ortolano R, Menabò S, Cassio A, Baldazzi L, Di Natale V, Tonti G, Vestrucci B, Balsamo A. 46,XX DSD due to Androgen Excess in Monogenic Disorders of Steroidogenesis: Genetic, Biochemical, and Clinical Features. *Int J Mol Sci.* 2019 17;20:4605.