



DOMEcq & LAFAGE
Laboratorios Clínicos

Cuáles son las recomendaciones del laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de la **hiperplasia adrenal congénita (CAH)**?

Referencia

FPhyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni, Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg, Walter L. Miller, Victor M. Montori, Sharon E. Oberfield, Martin Ritzen, and Perrin C. White.

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, September 2010, Vol. 95(9):4133–4160.

Tipo de estudio: Guía de Práctica Clínica

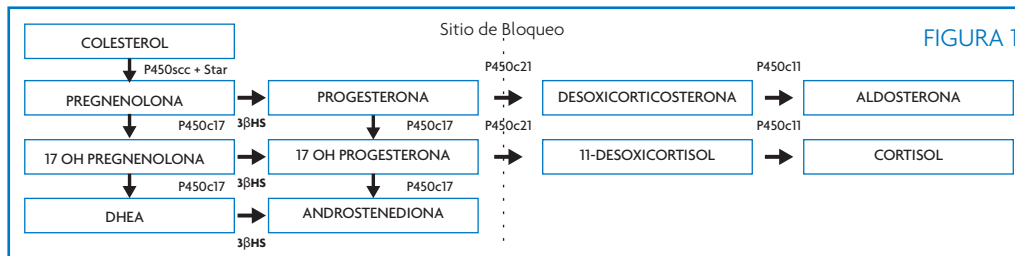
Población: Neonatal, Pediátrica y Adulta

Autores:

- Dra. Patricia Pagano: ppagano@labdl.com.ar
- Dra. Marcela Blanco: mblanco@labdl.com.ar
- Dra. Magdalena Meneses: mmeneses@labdl.com.ar
- Dra. Paula Esteban: pesteban@labdl.com.ar

Introducción

La Hiperplasia Adrenal Congénita (CAH) engloba a un grupo de desórdenes autosómicos recesivos caracterizados por una síntesis de Cortisol inadecuada. La forma mas frecuente de la CAH es la causada por la mutación del gen CYP21A2, que codifica para la enzima adrenal 21-Hidroxilasa (P450c21) quien cataliza la conversión de 17-OH Progesterona en 11-Desoxicortisol, y de Progesterona a Desoxicorticosterona, precursores respectivos de Cortisol y Aldosterona. El bloqueo en la síntesis de Cortisol produce un aumento del estímulo de la ACTH en la corteza adrenal con la consecuente acumulación de sus precursores, los cuales son derivados a la biosíntesis de las hormonas sexuales (Figura 1: Esteroidogénesis y sitio de bloqueo)



Si la CAH no es diagnosticada y tratada luego del nacimiento, tanto niños como niñas tendrán crecimiento acelerado y precocidad sexual; y en los casos de deficiencia severa de la enzima, pérdida salina y muerte. La CAH puede presentarse en dos formas, la Clásica (Virilizante simple con o sin pérdida salina) y la No Clásica (NCAH). Cerca del 75% de la forma clásica presenta deficiencia en la síntesis de Aldosterona con pérdida de sal, hipotensión y potencial shock hipovolémico, el 25% restante presenta virilización simple y genitales ambiguos en neonatos femeninos. En la forma NCAH se observa distintos grados de virilización. Es por lo general asintomática, sin episodios de crisis addisonianas y con mayor incidencia en la población caucásica y en judíos Ashkenazi. La severidad de la enfermedad se correlaciona con la variante alélica del gen de CYP21A2.

Recomendaciones sobre las pruebas de laboratorio:

A. Screening neonatal: Tiene como objetivo disminuir la morbilidad y mortalidad de las crisis perdedoras de sal.

1- Incluir la detección de la deficiencia de 21 Hidroxilasa en los programas de screening neonatal utilizando un protocolo de dos pasos: un screening inicial con un método Inmunométrico con el posterior análisis de los casos positivos mediante Cromatografía líquida con análisis por espectrometría de masa en tándem (HPLC/EM).

2- **Test de screening:** Determinan los niveles de 17 OH Progesterona en muestras de sangre entera obtenidas en papel de filtro. Son métodos muy sensibles. Pueden aparecer falsos positivos en neonatos prematuros, con nacimientos traumáticos, enfermos o tratados con corticoides. Para una mejor exactitud y especificidad diagnóstica se deberán reensayar en todos los casos anteriormente mencionados y cuando los niños prematuros hayan cumplido las 38 semanas desde su gestación. Los métodos deben ser estandarizados y ser tecnológicamente simples, el valor de corte debe establecerlo cada laboratorio y ser estratificado según la edad gestacional.

3- **Tests confirmatorios:** Son mas costosos pero se aplican al 1% de los tests de screening positivos y serán establecidos según protocolos regionales específicos. Ejemplos de algunos métodos son:

3.1.1. Determinación de 17 OH Progesterona con extracción orgánica

3.1.2. Determinación por HPLC/EM: es el test con mayor efectividad diagnóstica, con la cuantificación de los radios esteroideos.

3.1.3. Determinación por Genética Molecular: permite determinar las mutaciones al gen CYP21A2 de las mismas muestras utilizadas para el screening primario. Un resultado negativo no descarta CAH, debe ser acompañado con una genotipificación.

Comentarios: El test gold estándar para el diagnóstico es la prueba de estimulación con 0,125- 0,25 mg ACTH con dosaje de 17 OH Progesterona. No podrá realizarse cuando los niños presenten anomalías en el medio interno. Deberá realizarse diagnóstico diferencial con otros defectos enzimáticos que elevan 17 OH Progesterona como por ejemplo la deficiencia de la 11-β Hidroxilasa. En estos casos deberán cuantificarse otros metabolitos: Cortisol, DHEA, 11-Desoxicortisol y Androstenediona. También pueden emplearse tests urinarios para reemplazar al test de estimulación.

B. Diagnóstico y monitoreo de CAH clásica y no clásica durante la infancia

1- Medir 17 OH Progesterona basal en muestras matutinas de individuos sintomáticos.

2- Realizar la prueba de estimulación con ACTH para obtener el perfil adrenal que permita el diagnóstico diferencial entre la deficiencia de 21 Hidroxilasa y otros defectos enzimáticos. (Figura 2: Estrategia diagnóstica)

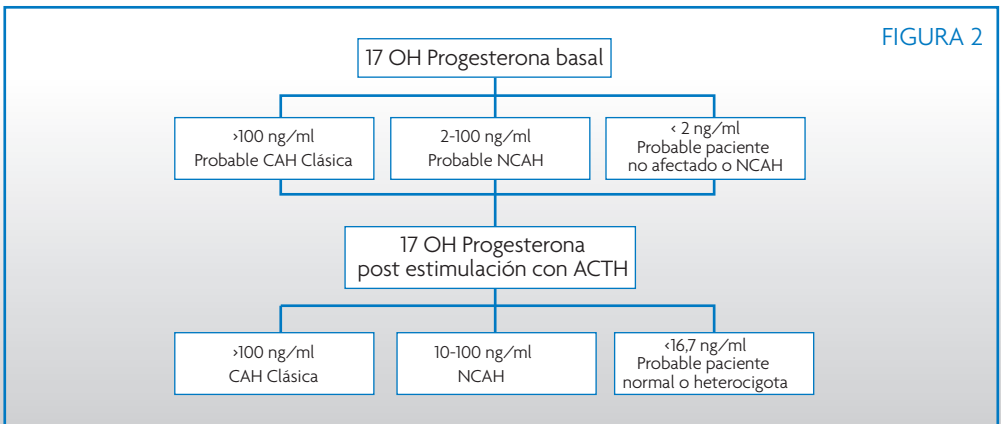
3- Realizar estudios genéticos cuando el test de estimulación no sea concluyente o como asesoramiento.

Comentarios: La actividad de Renina plasmática (APR) aumentada y un índice APR/Aldosterona disminuido indican una síntesis de Aldosterona alterada y permite diferenciar CAH clásico virilizante simple de CAH clásico perdedora de sal luego del período neonatal. La severidad de los niveles séricos anormales depende de la actividad enzimática. Los análisis genéticos permiten la detección de individuos heterocigotos, quienes presentan síntomas moderados de CAH.

4- **Monitoreo del tratamiento:** Mediante el dosaje de hormonas esteroideas.

C. Diagnóstico de CAH en adultos: Se sugiere realizarlo en pacientes que presenten hiperandrogenismo e infertilidad.

1- Se realizará el screening de NCAH mediante el dosaje de 17 OH Progesterona matutina y el test de estimulación con ACTH. (Figura 2: Estrategia diagnóstica). Los valores de corte varían dependiendo del tipo de ensayo empleado.



Hospital Alemán
Pueyrredón 1640
tel. 4827.7000

Recoleta
Paraná 1395
tel. 4811.5566

Villa Devoto
Av. Segurola 2127
tel. 4566.5734

 **DOMECC
& LAFAGE**
Laboratorios Clínicos

Martínez
Pje. Lamarca 383
tel. 4793.3191

Ramos Mejía
Alsina 520
tel. 4654.7120

labdl.com.ar

 **Hospital
Alemán**
Deutsches Hospital