

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DEL GRUPO DE SUPRARRENAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA (SEEP)

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA CLÁSICA O SEVERA.

Este documento hace referencia exclusivamente a las formas severas o clásicas de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. No es aplicable a las formas más leves o no-clásicas de aparición tardía.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva producida por un fallo en la síntesis de hormonas de la glándula suprarrenal. En el 90-95% de los casos se debe a un déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. Provoca una deficiencia de diferentes grados en la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides, y un exceso de la producción de andrógenos. Esto último da lugar durante la vida fetal a una virilización mayor o menor de los genitales externos en las recién nacidas (cariotipo 46,XX) con HSC forma severa. Se clasifica por este motivo dentro de las Diferencias del Desarrollo Sexual (DSD).

DIFERENCIAS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

Existen otras muchas entidades que se incluyen en este conjunto de DSD, todas ellas diferentes y con características propias. El criterio común que las define es la discordancia entre los criterios cromosómico (cariotipo 46XX, 46XY y formas mixtas), gonadal (ovario, teste, gónada disgenética* y ovoteste*) y de genitales externos (femeninos, masculinos o “diferentes”) que definen el género (femenino o masculino)¹.

Se subdividen (Consenso de Chicago de 2006²) en tres grupos:

- a. **DSD por alteraciones en los cromosomas sexuales:**
 - i. 1. **45,X** o Síndrome de Turner ;
 - ii. 2. **47,XXY** o Síndrome de Klinefelter, ambos sin anomalías en genitales externos pero con gónada disgenética;
 - iii. 3. **45,X/46,XY** o Disgenesia Gonadal Mixta;
 - iv. 4. **46,XX/46,XY** o Quimera o DSD Ovotesticular.

- b. **46,XX DSD :**
 - i. **1. HSC por deficiencia de 21-Hidroxilasa, que es el grupo mayoritario;**
 - ii. 2. DSD Ovotesticular;
 - iii. 3. DSD Testicular (varones con cariotipo 46,XX);
 - iv. 4. Otros.
 - v.

- c. **46,XY DSD:** grupo heterogéneo que abarca múltiples patologías que se subclasifican en función del tipo de alteración :
 - i. 1. Alteraciones del desarrollo de la gónada (gónada disgenética);

ii. 2. Alteraciones en la síntesis o acción de los andrógenos.

El enfoque, tanto diagnóstico como terapéutico, de cada una de estas entidades es diferente. No todas cursan con genitales “diferentes”, ni todas presentan una frecuencia elevada de disforia de género*, tampoco cursan todas con gónadas disgenéticas.

IDENTIDAD DE GENERO/ROL DE GENERO/ORIENTACIÓN SEXUAL EN HSC

Algunos aspectos que deben diferenciarse en las DSD; y en el contexto de este Documento, en la HSC son la “identidad de género”*, el “rol de género”** y la orientación sexual***³.

- a. *En las niñas con HSC la disforia de género es baja, estimándose en un 5.2%⁴. Se relaciona con la exposición prenatal a andrógenos. En los casos excepcionales de HSC forma clásica 46,XX con asignación al sexo masculino la disforia de género aumenta a un 12.1%. Debemos considerar que en el caso de optar por la asignación masculina se requeriría la gonadectomía y se perdería fertilidad.
- b. **Rol de género: con mayor frecuencia realizan trabajos que desarrollan generalmente varones (30% en HSC vs 13% población control).
- c. ***Orientación sexual: el 19% de las mujeres con HSC presentan orientación homosexual o bisexual; siendo más prevalente en los genotipos con mutaciones más severas, y por ende con mayor grado de androgenización durante la vida fetal⁵.

En general, las mujeres con HSC con alto grado de virilización al nacimiento muestran mayor frecuencia de disforia de género que el resto de pacientes con HSC, así como de rol de género y de orientación sexual. Tienen una mayor afectación de la función ovárica, menor índice de fertilidad y peores resultados estéticos y funcionales de la cirugía.

CIRUGÍA

En el conjunto global de todas las DSD, una de las decisiones más complejas y críticas del tratamiento es “determinar” el sexo en etapas precoces de la vida. La decisión final la van a tomar los padres asesorados por un equipo médico multidisciplinar con experiencia (pediatras endocrinólogos, cirujanos, urólogos pediátricos, ginecólogos, neonatólogos, genetistas, psicólogos, asistentes sociales, etc.), que les informarán de las ventajas y desventajas de las diferentes opciones de tratamiento.

En el caso concreto de las formas severas o clásicas de HSC, las gónadas son normales en ambos sexos. En los varones también lo son los genitales externos. Las mujeres poseen ovarios, útero y trompas normales, pero presentan virilización de los genitales externos en mayor o menor grado.

En mujeres 46,XX con HSC y genitales externos virilizados, la recomendación general – y también la del Grupo de Trabajo de Suprarrenales de la SEEP- es asignar el sexo femenino cuando el diagnóstico se realiza en el periodo neonatal y primeros meses de la vida.

Se debe realizar el diseño de las cirugías necesarias de forma individualizada y consensuada entre los padres, equipo médico, y también psicólogos, trabajadores sociales y expertos en ética

En la mayoría de los casos la reconstrucción quirúrgica se puede realizar en el primer año de vida, en un solo tiempo.

Cuando el diagnóstico es tardío, debe realizarse un enfoque personalizado en el que se tenga en cuenta las implicaciones médicas, psicológicas, familiares y sociales

En los últimos años, han surgido nuevas propuestas que apuestan por diferir la cirugía electiva (que no requiera atención urgente) para que la paciente pueda participar en la toma de decisiones tanto del sexo asignado como del tipo de cirugía. Debemos ofrecer información completa y precisa de las ventajas y desventajas de las diferentes opciones; una de ellas sería la de no actuar hasta que la paciente pueda tomar esta decisión.

En algunos países como Alemania se han producido cambios en la legislación que evitan la necesidad de designar el estatus de “varón/mujer” al nacimiento.

Debe reseñarse que el manejo quirúrgico y terapéutico de las pacientes con HSC se ha perfeccionado considerablemente durante los últimos años; y que las complicaciones de estas pacientes, ahora adultas, pueden no ser representativas de las que puedan presentar las niñas con HSC nacidas actualmente.

Por ello, sería de interés recoger información de la percepción que tienen las pacientes con HSC nacidas en los últimos años, para definir de forma más precisa las ventajas y desventajas de una cirugía precoz.

Asimismo, aconsejamos que el tratamiento de la HSC se realice en centros especializados, con el objetivo de conseguir mejores resultados a largo plazo y mejor calidad de vida de las personas afectas de HSC⁶.

A modo de resumen, detallamos las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica en HSC de la **Sociedad de Endocrinología** (2018)⁷:

1. En todos los pacientes pediátricos con HSC, y sobre todo en niñas con virilización mínima aconsejan que los padres estén informados sobre todas las opciones quirúrgicas, incluida la cirugía diferida y / o la observación hasta que la niña sea mayor. Además, las cirugías deben realizarse solo en centros especializados con cirujanos / urólogos pediátricos, endocrinólogos pediátricos, anestesiólogos pediátricos, profesionales de salud mental y trabajadores sociales. Deben realizarse discusiones exhaustivas sobre riesgos y beneficios, toma de decisiones compartidas, revisión de

posibles complicaciones y consentimiento informado antes de la cirugía. La opción de renunciar a la cirugía debe ser considerada.

2. En mujeres severamente virilizadas, aconsejan la discusión acerca de la cirugía temprana para reparar el seno urogenital.
3. En el tratamiento de menores con HSC, aconsejan que todas las decisiones quirúrgicas sigan siendo prerrogativa de las familias (padres y con el consentimiento de los niños/as mayores en la toma conjunta de decisiones), que serán asesorados por cirujanos especializados en esta cirugía.
4. En mujeres con HSC para las que se elige la cirugía, sugieren vaginoplastia con movilización urogenital y, en el caso de realizar clitoroplastia por clitoromegalia severa se aconseja la preservación del paquete neurovascular.

Para finalizar, se facilita el acceso a las recomendaciones del Consejo de Europa en relación a la cirugía de las DSD: <http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=24232&lang=en>

TERMINOLOGÍA

- *Gónada disgenética: defecto del desarrollo gonadal
- * Ovoteste: gónada con tejido ovárico y testicular
- * Identidad de Género: percepción básica masculina/femenina que tiene cada uno de sí mismo
- *Disforia de Género: percepción de dificultad o rechazo que tiene una persona respecto a ser hombre o mujer. Se estima que se da en población general en el 0.005-0.014% de los adultos que nacen varones y en el 0.002-0.003% de los adultos que nacen mujer (American Psychiatric Association, 2013)
- *Rol o Comportamiento de Género: comportamiento que adopta una persona respecto a los marcadores culturales de la masculinidad o feminidad (compañeros de juegos, juguetes, juegos de rol, tipo de trabajo, deportes, etc.)
- *Identidad Sexual: propio etiquetaje del individuo como ser heterosexual, homosexual o bisexual (en relación con lo experimentado como eróticamente atractivo). Aparece en la adolescencia
- *Orientación Sexual: patrón de respuesta erótica de una persona (heterosexual, homosexual, bisexual, y otras). Estimación en población general de orientación homosexual en 4.5-10.7% de varones y en 2.1-3.6% de mujeres en USA, Reino Unido y Francia (Sell RL y cols. Arch Sex Behav 1995)

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006;91:554-563
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. Pediatrics 2006;118:e488-500

3. Friséen L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Möller A, Nordenskjöld A. Gender Role Behavior, Sexuality, and Psychosocial Adaptation in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia due to *CYP21A2* Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 3432–3439
4. Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hiperplasia. *Arch Sex Behav* 2005;34:389-397
5. Pasterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini C, Spenser D, Neuleki S, Hines M. Increased Cross-Gender Identificaction independent of Gender Role Behavior in girls with Congenital Adrenal Hyperplasia: results from a standardized assessment of 4-10 years old children. *Arch Sex Behav* 2015;44: 1363-1375
6. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bachega TA, Baker LA et al. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;275213
7. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway Gs, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043–4088