

Embaràs i Hiperplàsia Adrenal Congènita

Congrés de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició

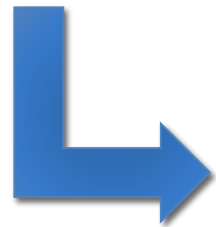
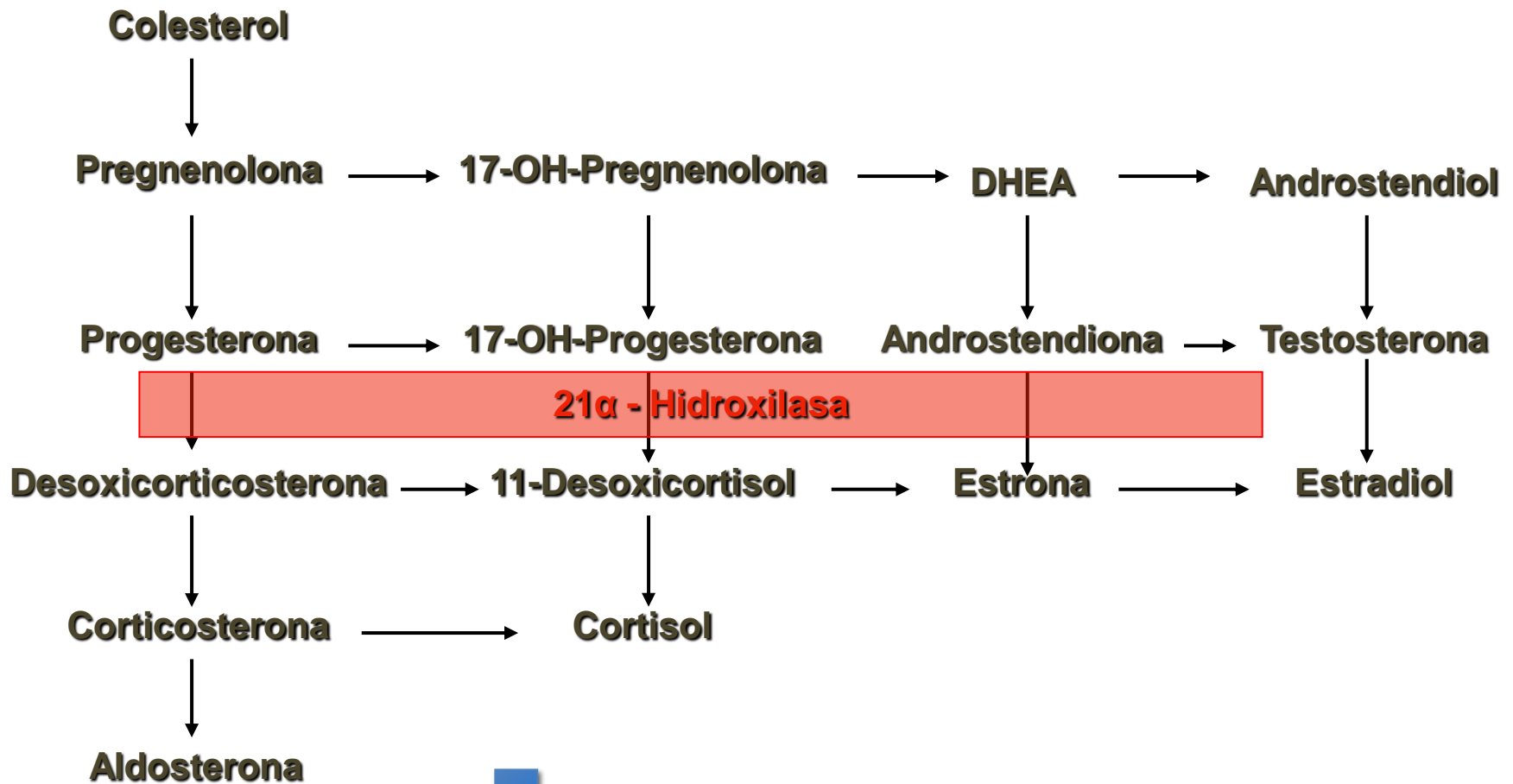
13 Novembre 2015

Dra. Ana Megia Colet

Hospital Universitari Joan XXIII

Hiperplàsia Adrenal Congènita

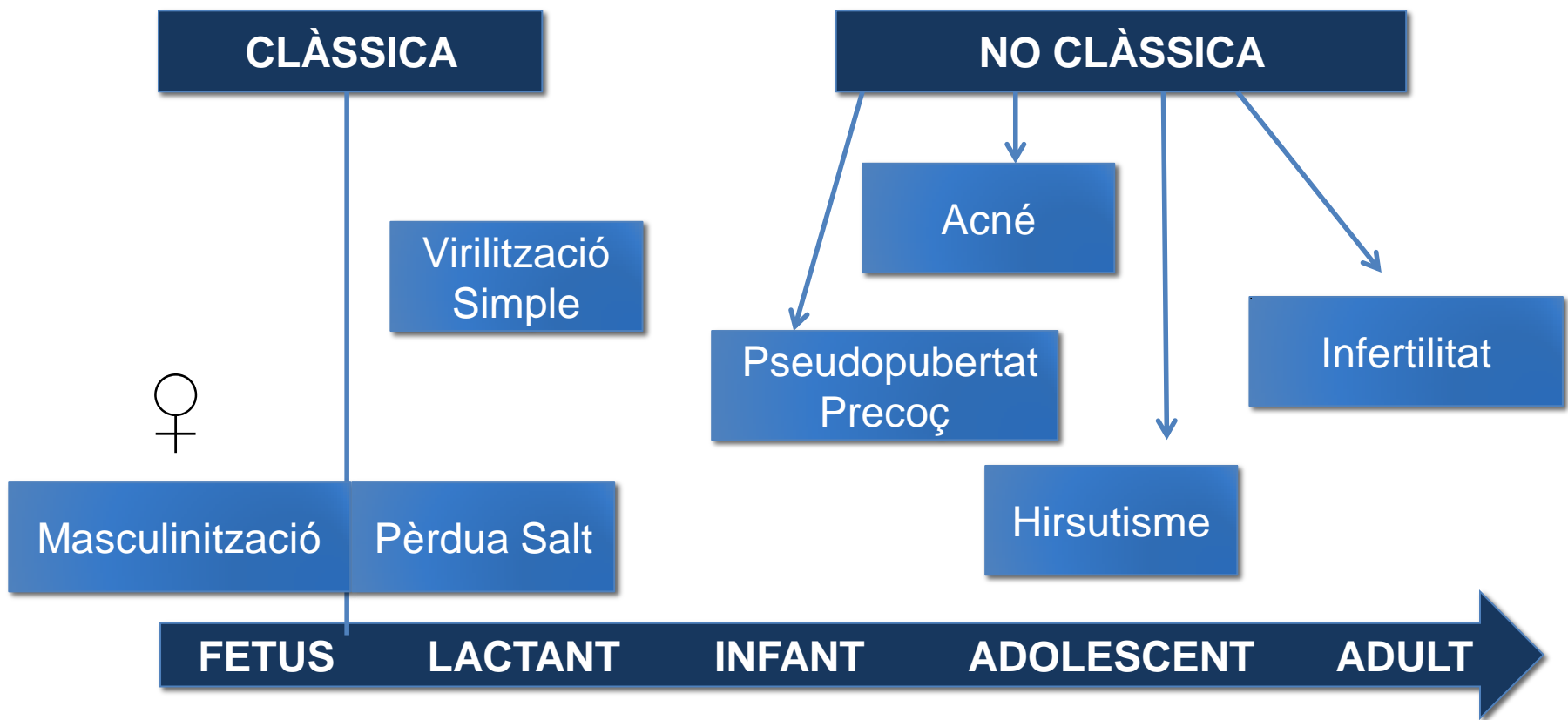
- Grup malalties caracteritzades per defectes en l'esteroidogènesis adrenal implicats en la síntesi de cortisol \pm aldosterona.
- Herència: AR
- Més freqüent: mutació 21-OH-asa (90-95%)



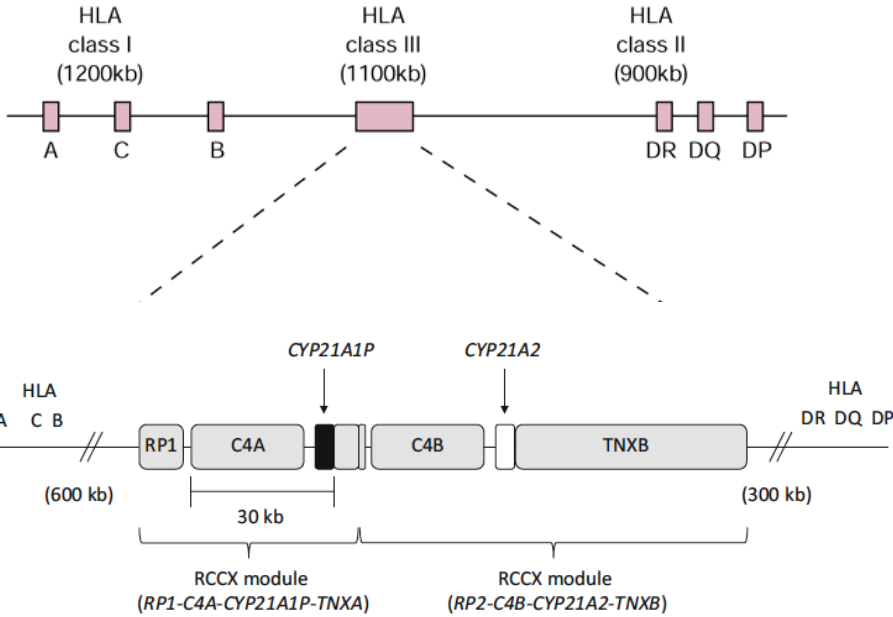
Dèficit de Cortisol i Aldosterona

Hiperandrogenisme

Manifestacions Clíniques de la HAC



HAC Dèficit 21-OH-asa (CYP21A2)



Null:

Deletion

E3 del 8 bp

Cluster E6

Leu307insT

Gln318Stop

Arg356Trp

I2 splice Ile172Asn Pro30Leu Val281Leu Pro453Ser



In vitro activity:

CAH severity:

<1%

SW

2-10%

SV

30-50%

NC

Hiperplàsia Adrenal Congènita i Embaràs

- **Abans de l'Embaràs**
 - Fertilitat
 - Consell Genètic
- **Durant l'Embaràs**
 - Tractament de les pacients amb HSC
 - Tractament i diagnòstic prenatal

Abans de l'Embaràs – Fertilitat Disminuïda



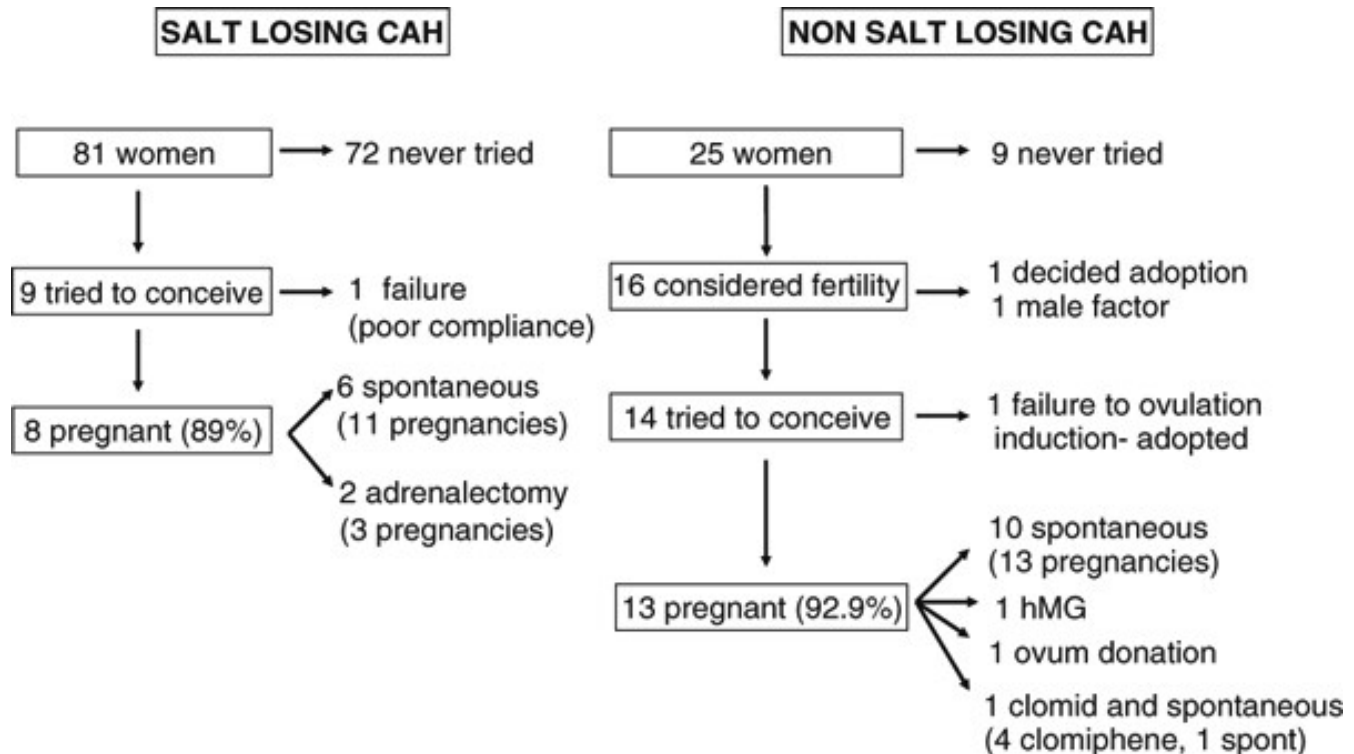
Mulaikal RM et al N Eng J Med 1987

Jaaskeläinen J et al Acta Obstet Scand 2000



Fertilitat en HAC Clàssica
0-10% en SW
≈ 30-60% en SV

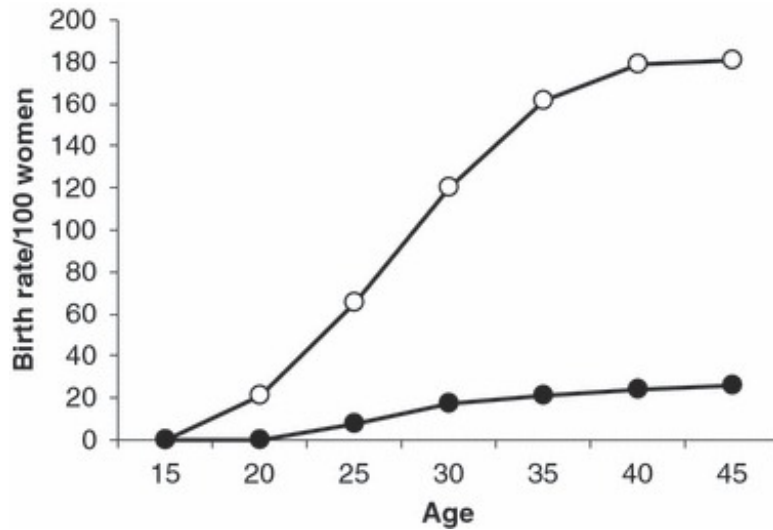
Casteràs A et al Clin Endocrinol 2009



Abans de l'Embaràs



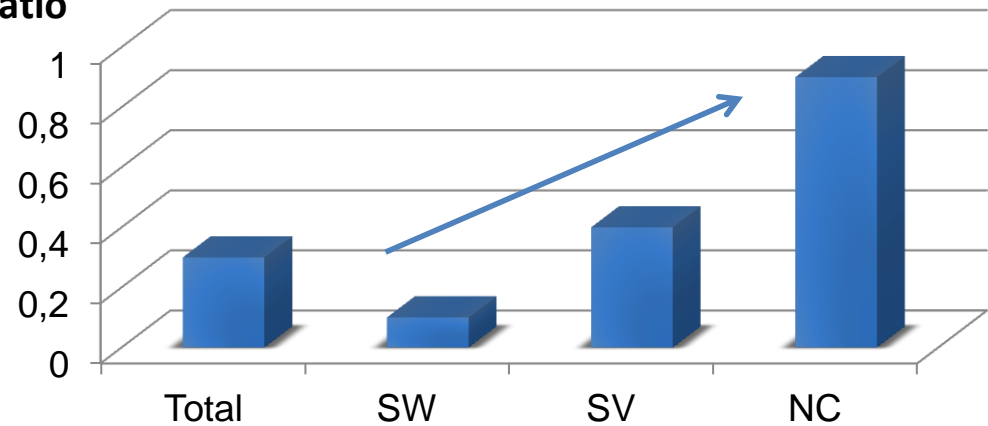
Fertilitat



Casteràs A et al Clin Endocrinol 2009

Odds Ratio

Fills



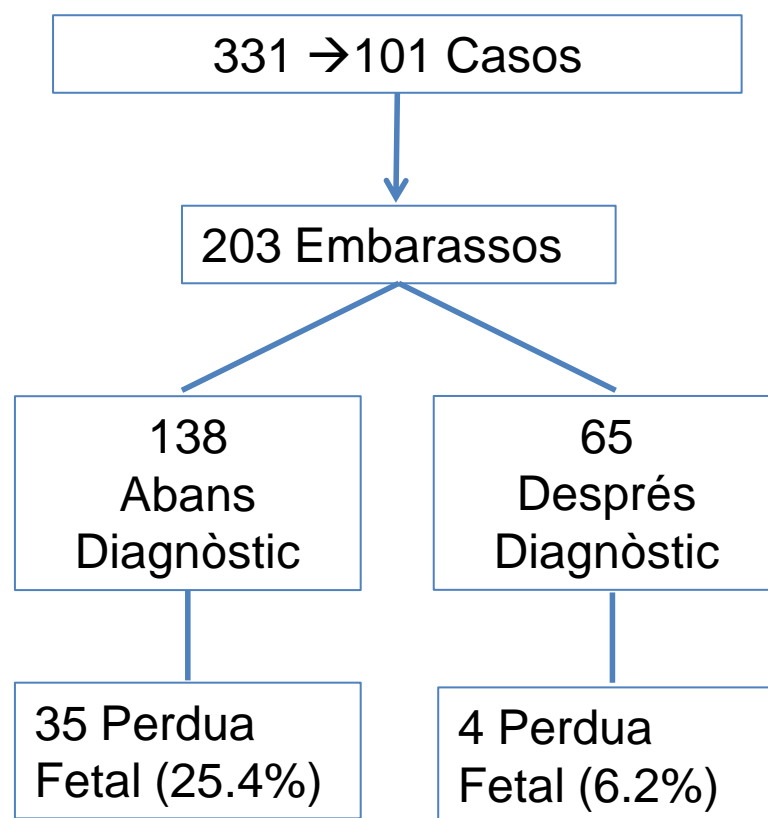
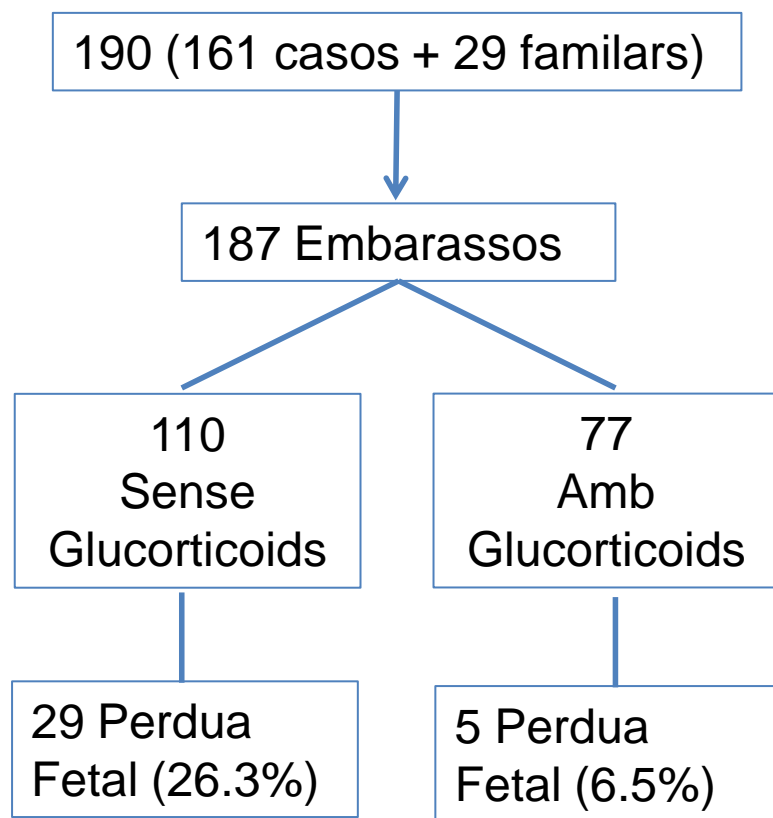
Strandqvist A et al J Clin Endocrinol Metab 2014

Fertilitat i HAC – No clàssica



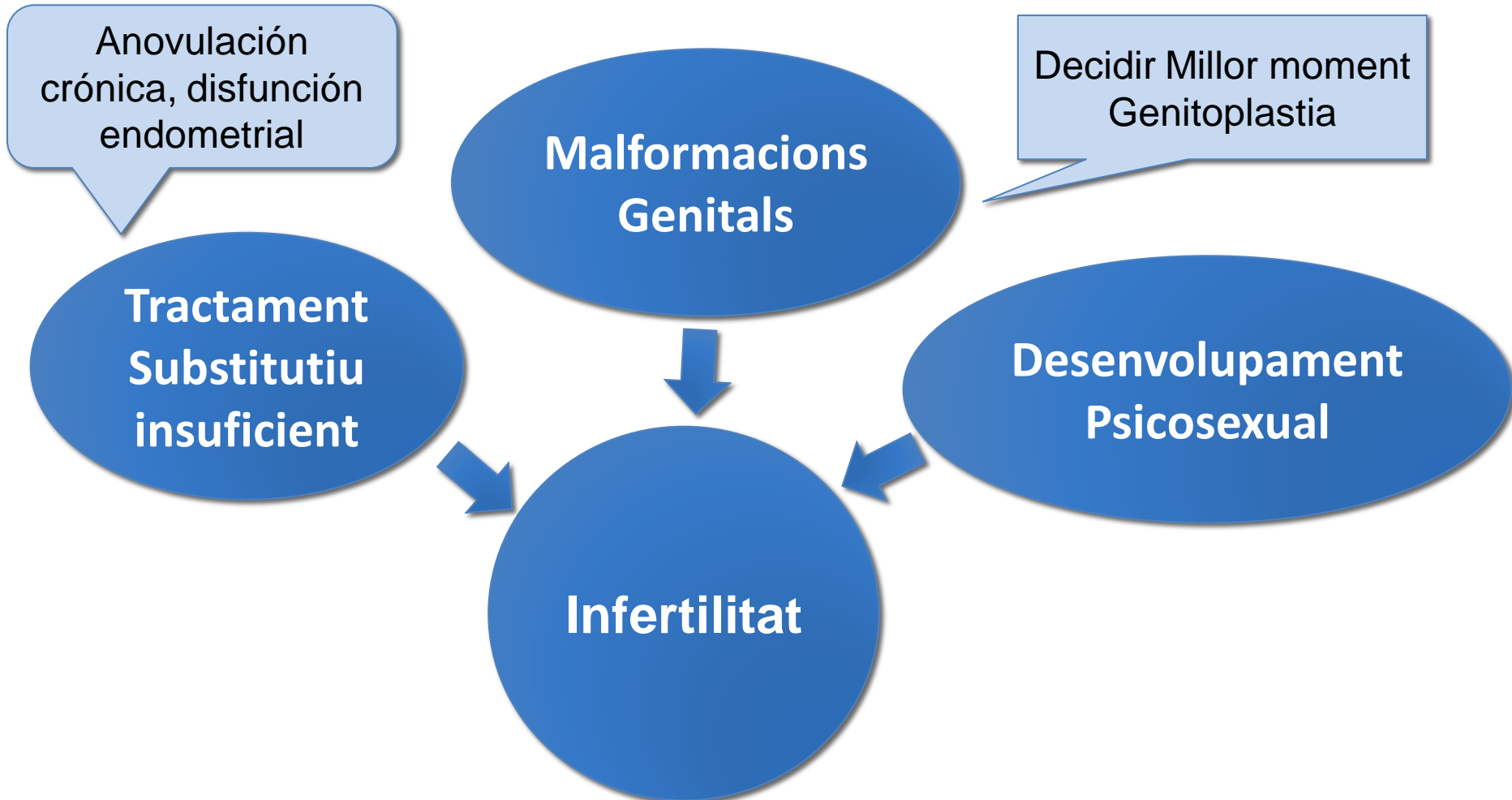
Bidet M et al JCEM 2010; 95: 1182-90

Moran et al JCEM 2006; 91: 3451-56



85/95 (90%) que desitjaven Embaràs

Factors Implicats en la infertilitat - HAC



Abans de la Gestació – Tractament



Forma Clàssica

- Tractament hormonal substitutiu
 - Supresió andrògens
 - Supresió progesterona
- Si insuficient: Suprarrenalectomia?

Forma no Clàssica

- Regular cicles amb glucocorticoides

Si insuficient

- Inducció ovulació
- Altres formes de Reproducció assistida

Abans de l'Embaràs – Consell Genètic

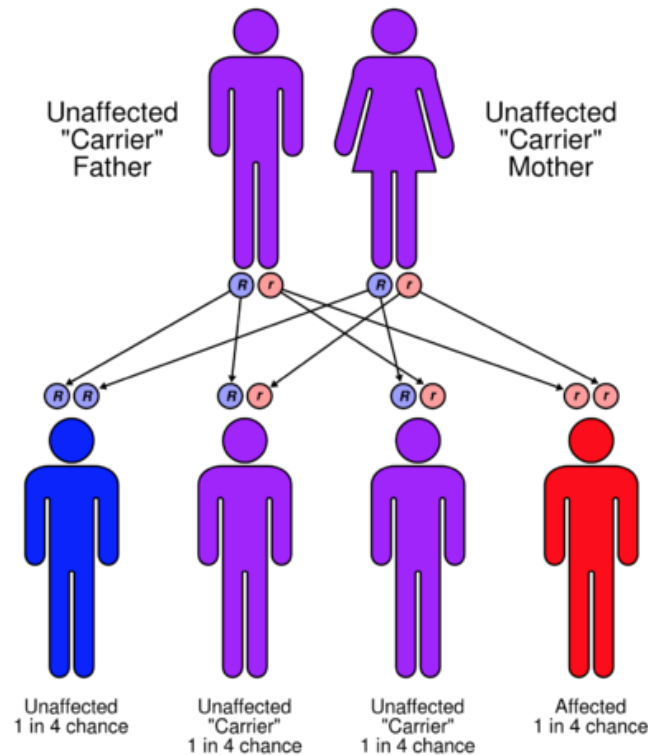
Portadors mutació
Greu 1/60

Portadors mutació
No Clàssica 1/5-1/16
33% Heterozigots compostos

HAC Clàssica

Risc Fill
HAC Clàssica
1/120

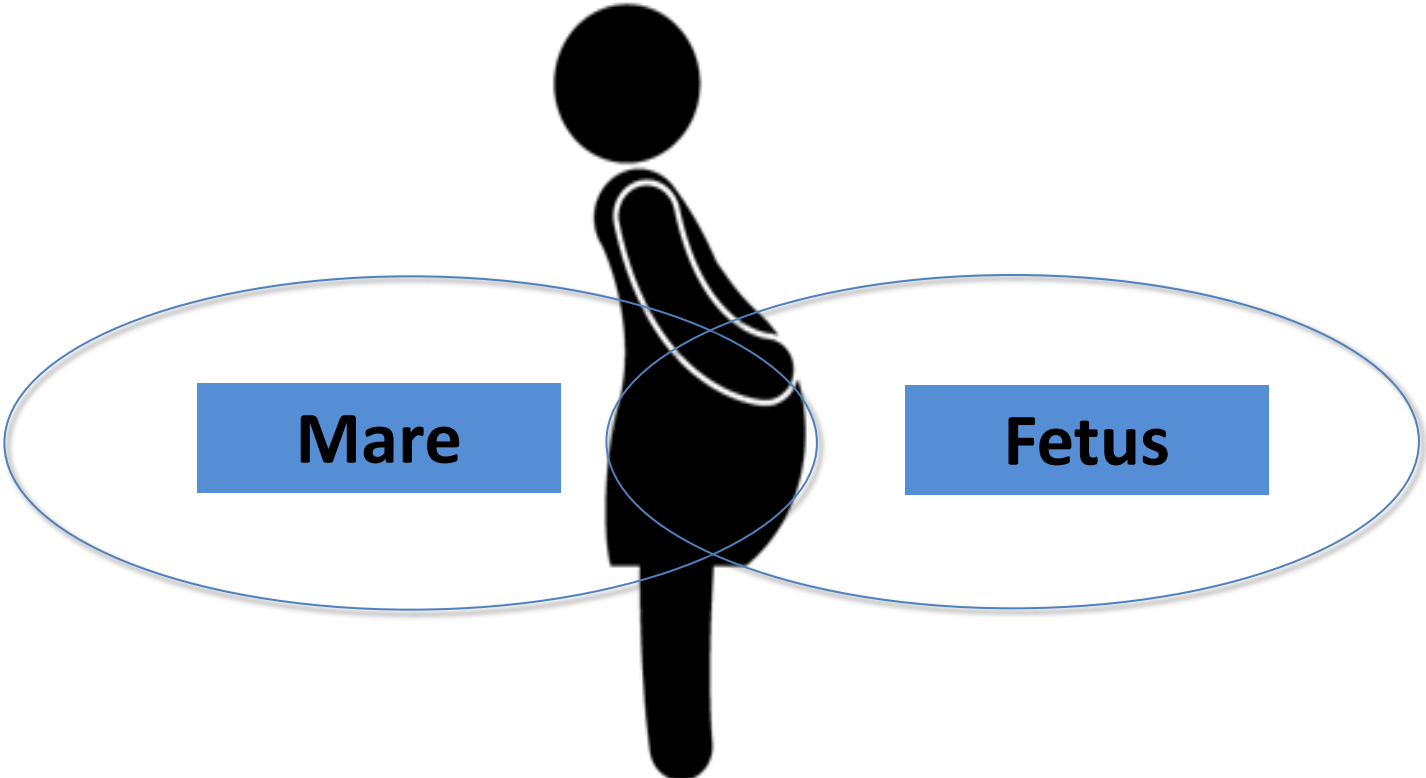
Risc Filla
HAC Clàssica
1/240



HAC No Clàssica

Risc Fill
HAC Clàssica
1/720

Risc Filla
HAC Clàssica
1/1440



Testosterona
Androstendiona

Estradiol
Estrona



CYP19

11-B-OH-Esteroide-dh
Tipus II

Cortisol

Cortisona



Durant la Gestació – Tractament



Selecció Tractament Substituti

- Utilitzar fàrmacs metabolitzats per la 11-B-OH-esteroide-dh tipus II placentària

Forma Clàssica

- Ajustar Tx substituti (Testosterona, ions)
 - Control c/6 s – 1^{er} T; Control c/8 s – 2^o | 3^{er} T
- Evitar Cushing
- Part: ↑ Dosi, Cesàrea freqüent

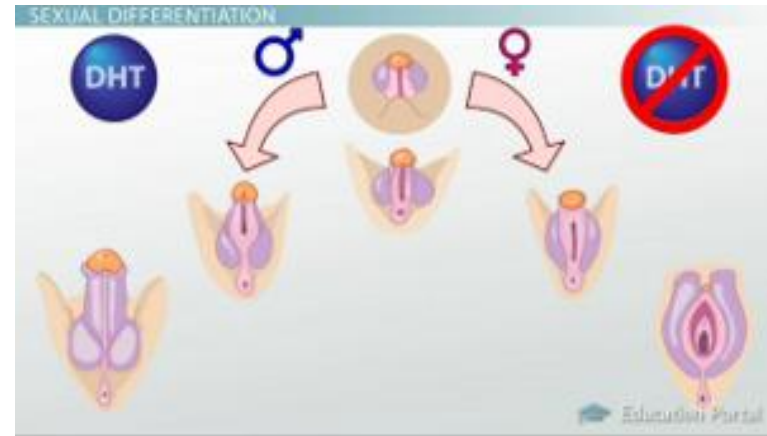
Forma no Clàssica

- Habitualment no requereix tractament

Tractament Prenatal



8-12 setmanes gestacional



Tractament Prenatal



- **Objectiu**

- Suprimir el cortex adrenal fetal per evitar masculinització de genitals externs fetus XX i l'assignació incorrecte de gènere

- **Tractament**

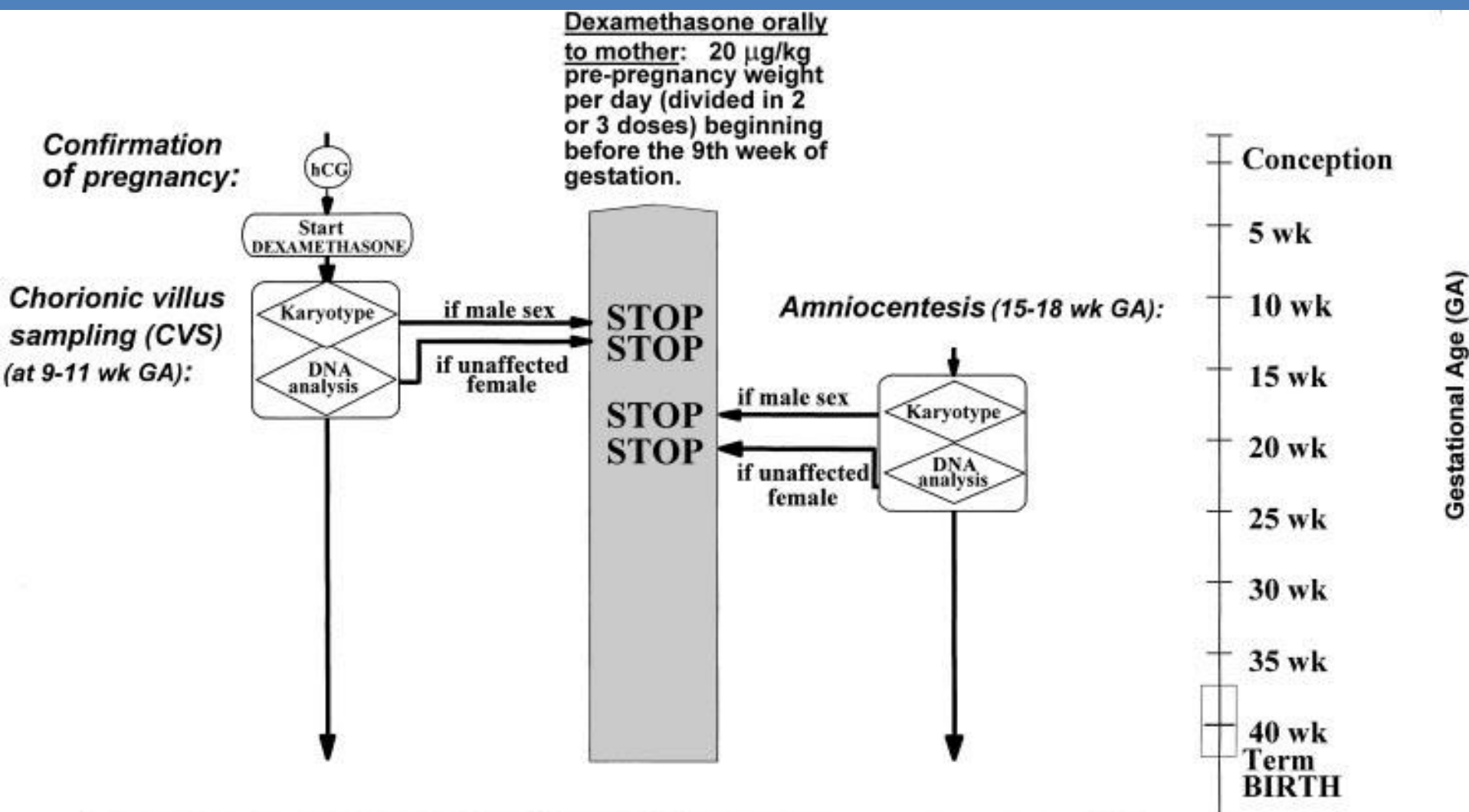
- Dexametasona 20 mcg/kg/dia (màxim 1.5 mg/dia) en 3 dosis

- **Qui?**

- Fill previ afecte, pares portadors mutació severa + diagnòstic prenatal

- **Quan?**

- Iniciar abans setmana 6 post-concepció (8 gestacionals) fins:
- Diagnòstic prenatal → si XY o XX no afectat
- Final gestació → si XX afectat



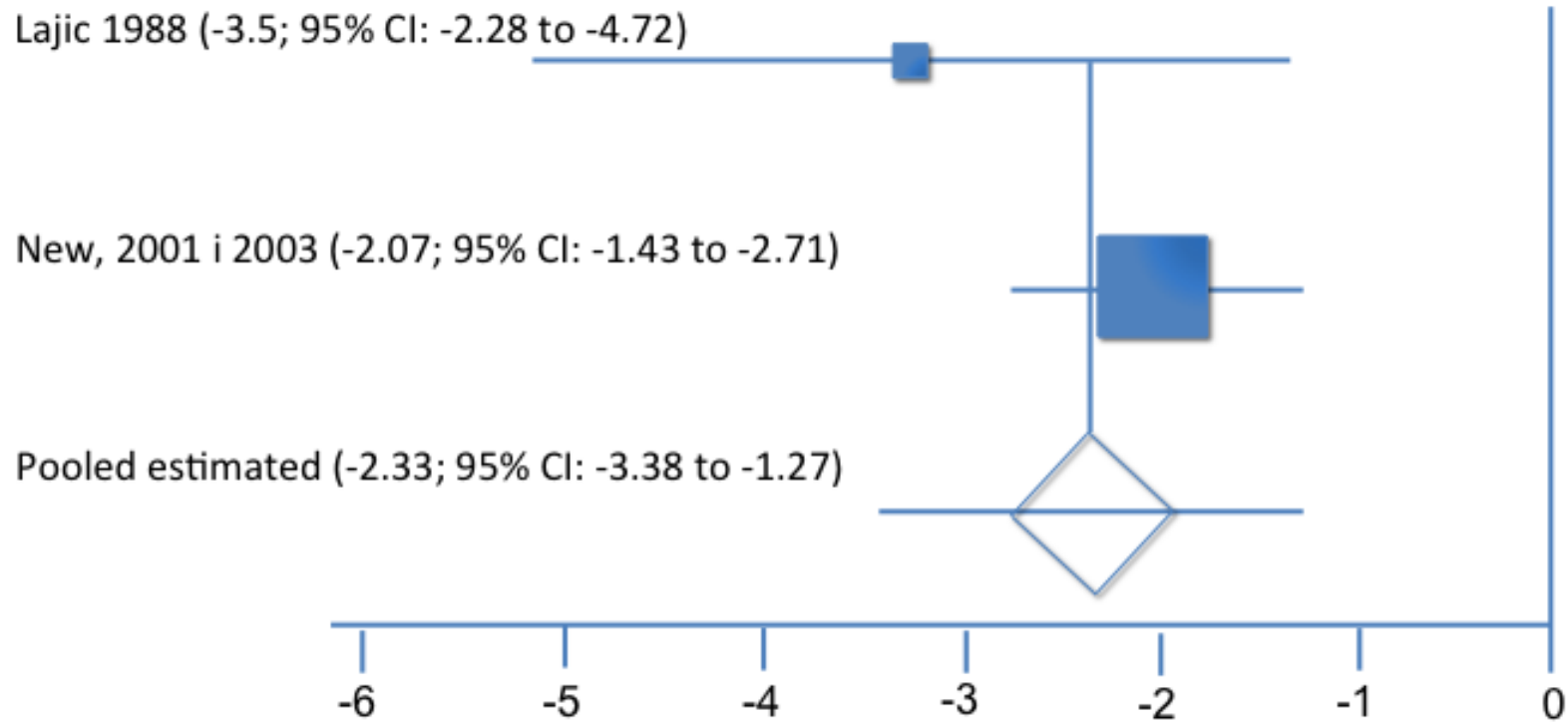
Neonatal confirmation/Postnatal follow-up (all treated and untreated cases):

1. **CLINICAL** - Recording of birth weight, birth length, head circumference, developmental assessment, and other pertinent physical findings.
2. **HORMONAL** - Measurement of 17-hydroxyprogesterone levels (cord blood); post-72 hour blood sample, either dried blood spot on filter paper or whole blood (serum); electrolytes and plasma renin activity (PRA) for affected infants.
3. **MOLECULAR** - Blood sample (peripheral blood) for DNA analysis.

Tx Prenatal i masculinització intraúter



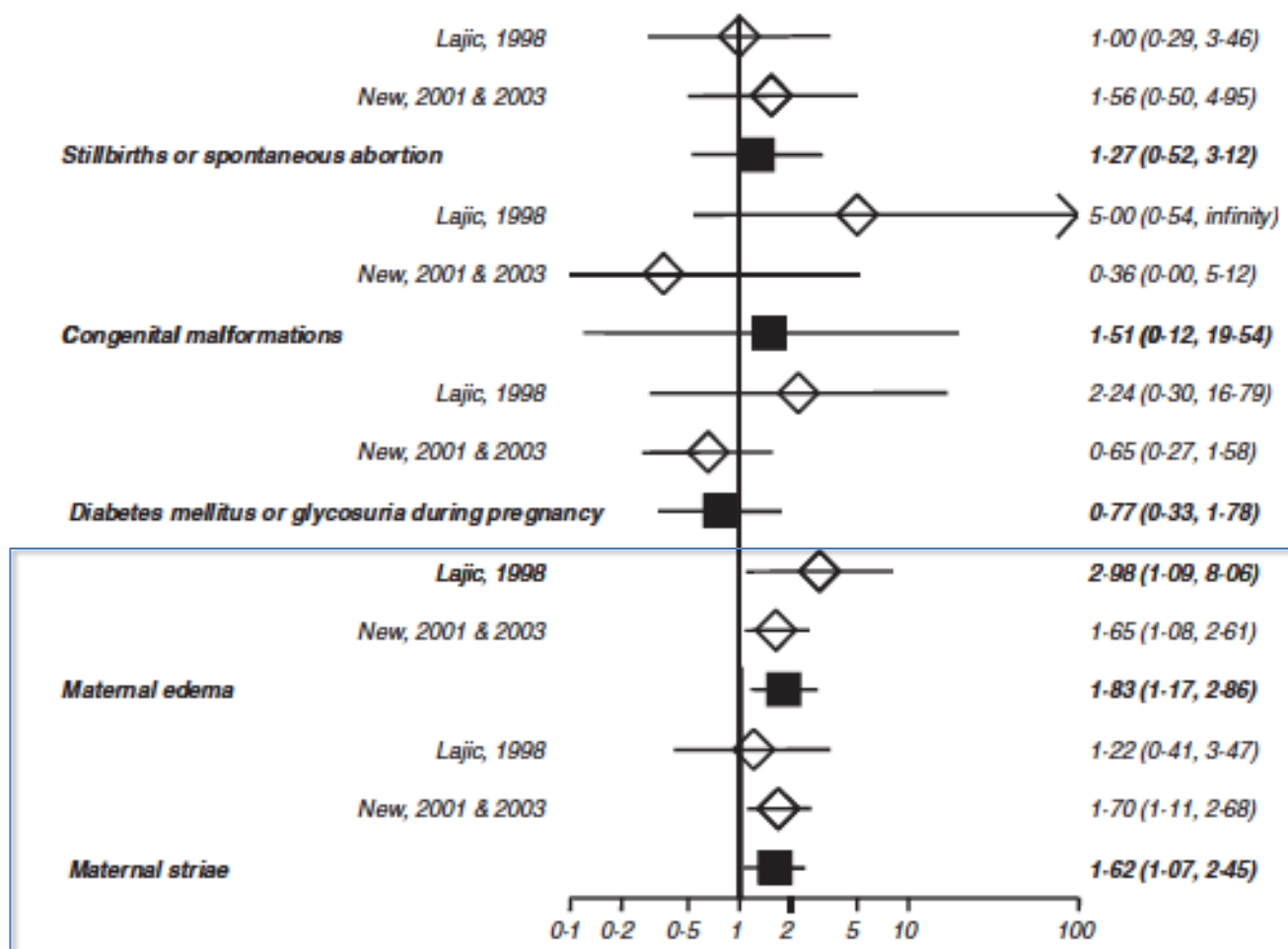
PRADER SCORE



Tractament Prenatal – Efectes en la Mare



Outcomes





Efectes a llarg Termini dels Glucocorticoids

(Restricció del creixement, maduració precoç, defectes orofacials, alteracions en desenvolupament SNC i en el comportament, programació eix hipotàlam-hipòfiso adrenal i augment risc HTA, Hiperinsulinèmia e hiperglucèmia)

Només 1/8 es beneficien del tractament

Somatometria



New et al JCEM 2001

	Dex treated		Untreated	
	Affected (n = 73)	Not affected (n = 158)	Affected (n = 22)	Not affected (n = 135)
Birth weight (mean kg)	3.17	3.41	3.59	3.40

$P = 0.167.$

Tardy-Guidollet et al JCEM 2014

7/15 ♀ tractades durant gestació CIR

Lajic et al JCEM 1998

No diferències en somatometria al naixement ni fins 5 a

Desenvolupament Neuropsicològic i comportament



> Timidesa
No diferències o >
competències en Tx curt termini
Però possible afectació en Tx
perllongats

Percepció de Competència
Escolar ↓
↓ Memòria verbal immediata
↑ Ansietat Social
↑ Neutralitat en conducta de
gènere en 🖐️



Tractament Prenatal amb Dexametsona



- Masculinització de genitals externs en fetus XX
- Assignació incorrecte de sexe
- Androgenització de la conducta dels fetus XX
- Necessitat de Genitoplàstia
- Exposició → 7/8 fetus no afectats
- Necessitat Proves invasives
- Alteracions Desenvolupament neuropsicològic i metabòlics a llarg termini
- Fracassos no ben explicats

Tractament Experimental



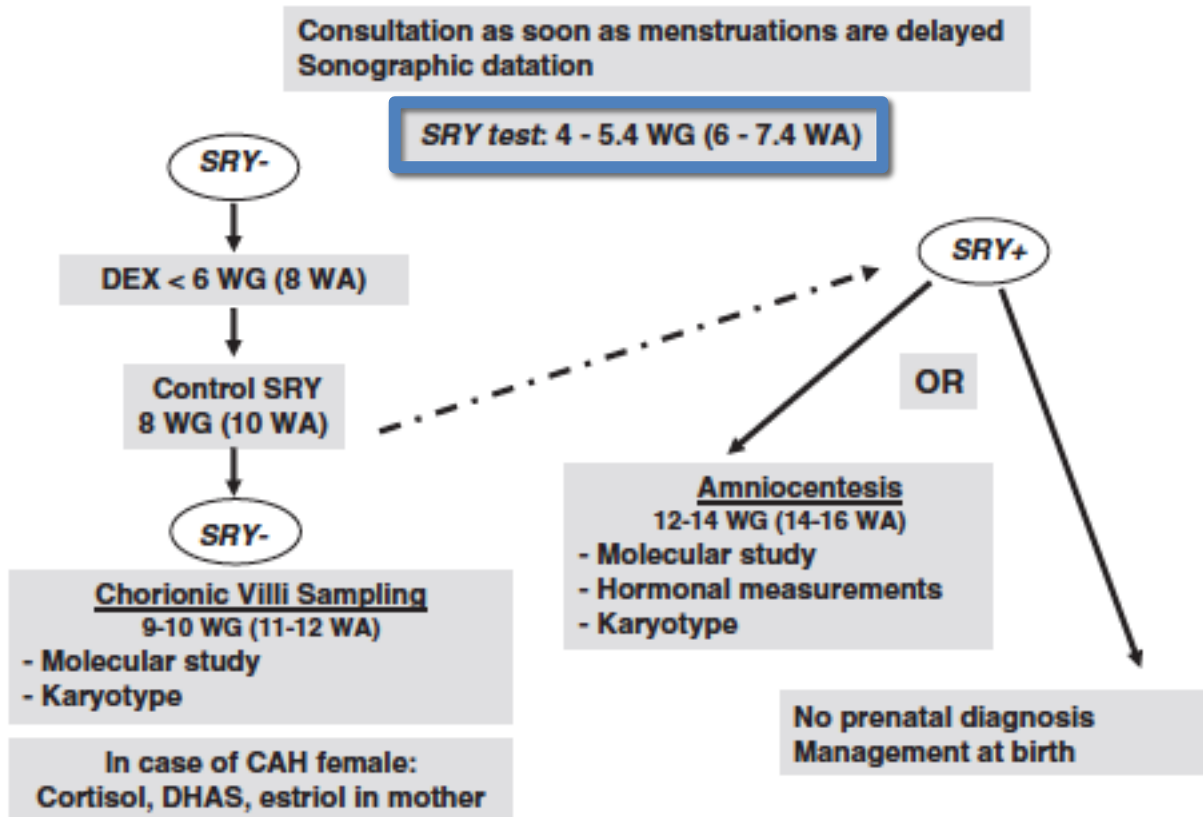
**Evitar Tractar Fetus No afectats
Evitar Proves Invasives**



ADN fetal lliure en sang materna



New Management Strategy of Pregnancies at Risk of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Fetal Sex Determination in Maternal Serum: French Cohort of 258 Cases (2002–2011) → Gen SRY



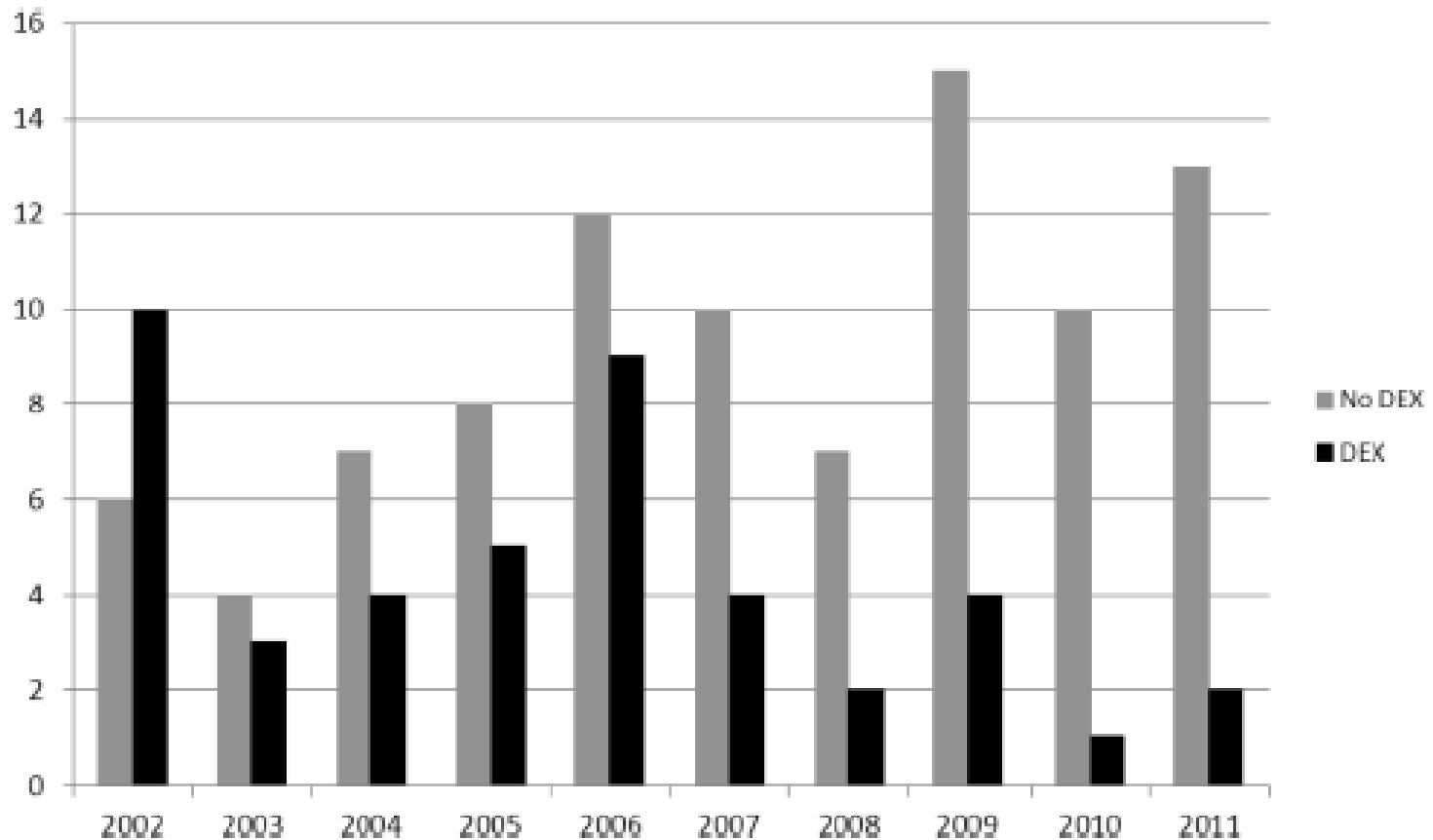
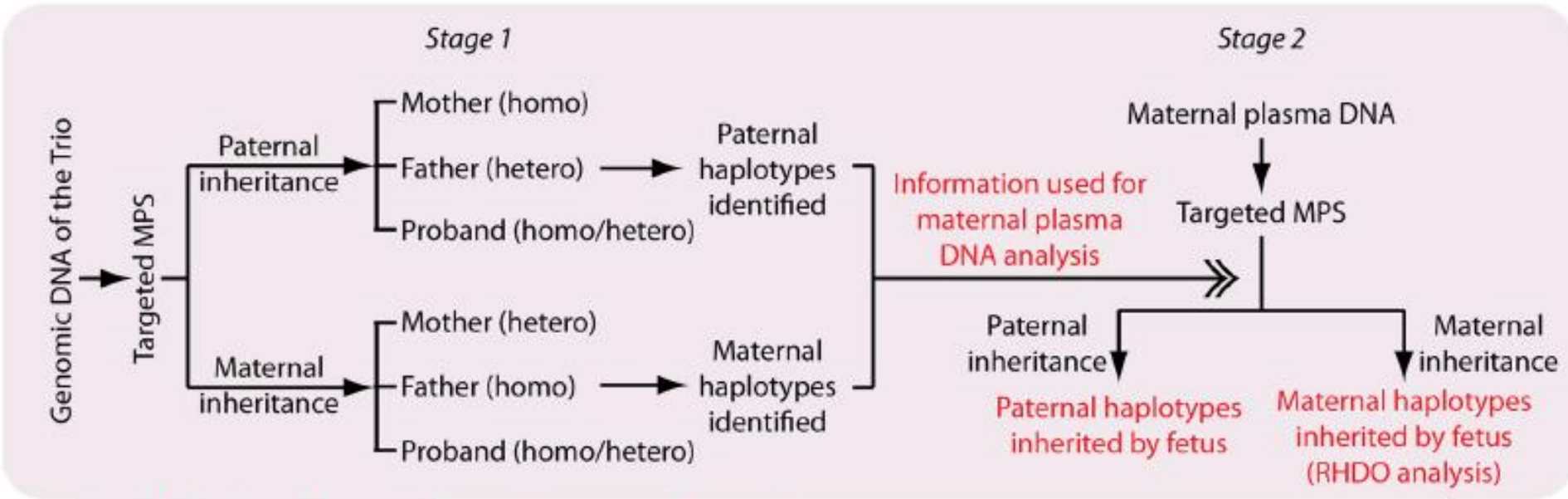


Figure 4. Number of untreated males vs number of treated males per year. The percentage of untreated males increased from 38% in 2002 to 90% in 2010 and 2011.

Noninvasive Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Cell-Free Fetal DNA in Maternal Plasma

→ Secuenciació Paral·lela massiva



Non-invasive prenatal testing

Invasive prenatal testing
CVS Amniocentesis



Conclusions

- Les dones amb HAC que desitgen gestació tenen un 90% de possibilitats d'aconseguir-ho
- El consell genètic és necessari en el casos de pacients afectats per HAC, i sempre que sigui possible s'ha de fer estudi genètic de la parella.
- El tractament substitutiu s'ha de realitzar en glucocorticoides susceptibles de ser metabolitzats per la 11-B-hidroxiesteroide-dh placentària.
- Els efectes del tractament prenatal amb dexametasona a llarg termini no estan ben establerts, motiu per el qual en aquest moment es considera com un tractament experimental.
- L'estudi de l'ADN fetal lliure en sang materna pot evitar el tractament en fetus XY i pot obrir les portes a un diagnòstic precoç no invasiu d'aquesta malaltia.

