



11237  
172  
22

**Universidad Nacional  
Autónoma de México**

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA  
"CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS"**

**T E S I S**

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

**Dr. Alfredo Rodríguez Villalpando**



**I. M. S. S.**

Ciudad Obregón, Sonora

Enero 1990

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

- INDICE -

Título del Trabajo .....	1
Introducción .....	2
Marco teórico .....	3
Justificación .....	34
Objetivo .....	35
Material y Métodos .....	36
Resultados .....	40
Discusión .....	52
Bibliografía .....	56
Agradecimientos .....	60

- T I T U L O -

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA  
" CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS "

Realizado en:

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL NOROESTE IMSS  
CD. OBREGON SONORA.

## INTRODUCCION.

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología heredada de una manera autosómica recesiva, caracterizada por una alteración en una de las vías específicas de la biosíntesis de cortisol y que se expresa fenotípicamente, en la mayoría de los casos, como un pseudohermafroditismo femenino o masculino. En 1865 el anatomista napolitano De Crecchio describió el caso de una mujer pseudohermafrodita que adoptó un rol social masculino y quien falleció en una de sus múltiples crisis perdedoras de sal. Pasaron muchos años para determinar la causa de esta entidad, sin embargo, gracias a los espectaculares progresos en bioquímica pudieron determinarse los mecanismos responsables de la esteroidogénesis suprarrenal, así como los defectos enzimáticos responsables de la deficiencia de cortisol. En la última década, debido a los avances en enzimología, química proteica y genética molecular se ha alcanzado prácticamente el entendimiento de cada una de las formas de hiperplasia suprarrenal congénita así como de sus características fenotípicas y bioquímicas. Sin embargo, la literatura también ha generado confusión debido al empleo de términos nuevos, al uso de nuevas pruebas diagnósticas y métodos de control, lo cual dificulta al médico general y al pediatra el decidir qué paciente examinar, qué pruebas usar, cómo interpretar los resultados y cómo llevar a cabo su seguimiento con un asesoramiento familiar en cuanto a las implicaciones genéticas.

## MARCO TEORICO.

### ANTECEDENTES HISTORICOS.

El primer caso compatible con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) fue reportado en 1865 por Luigi de Crecchio, profesor de anatomía en la Universidad de Nápoles. Su reporte detallado describe a un paciente con apariencia de hombre, con presencia de vello púbico de distribución masculina, pene con hipospadias de primer grado y con estructuras de genitales internos de mujer: utero, vagina y trompas de falopio. A pesar de que fueron apareciendo nuevos casos, la etiología de esta enfermedad intersexo continuó siendo un misterio durante muchos años.

A final de los años 30, el avance en la química esteroidea urinaria, permitió la medición de los metabolitos de los andrógenos suprarrenales y así dar lugar al conocimiento de que las glándulas suprarrenales marcadamente hipertrofiadas en los pacientes con esta enfermedad producen un exceso de andrógenos.

En 1937 Rutter y Marrison identificaron el 3,17,20 pregnantriol, un metabolito urinario de la 17-hidroxiprogesterona (17OHP), en orina de mujeres pseudohermafroditas. Y, finalmente, en los años 50 fué detallada la vía necesaria para la biosíntesis del cortisol así como las enzimas bloqueadas y generadoras de este desorden. (1). Durante los últimos 30 años, gracias a la disponibilidad de preparaciones de hormona adrenocorticotropa (ACTH), se hizo posible el estudio del estudio de la historia natural de la enfermedad (2).

Los últimos 20 años han visto la aplicación de técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) para la medición de niveles de hormonas esteroideas en estos pacientes, permitiendo la diferenciación de los defectos enzimáticos basados en el índice del precursor elevado sobre el producto final (2).

Durante la última década, avances en la enzimología, química proteica y genética molecular han delineado la naturaleza química de las enzimas esteroideogénicas y han revelado muchos detalles acerca de las bases moleculares de este síndrome de deficiencia. En la mayoría de los casos la enzima afectada puede estar presente pero funcionando mal (3).

#### ANATOMIA DE LAS GLANDULAS SUPRARRENALES

Las glándulas suprarrenales son dos órganos situados en los polos superiores de ambos riñones, pesan entre 3 y 6.5 gr cada una y están constituidas histológica y fisiológicamente por una corteza y una médula. La suprarrenal humana tiene una estructura arrugada y de forma irregular, en ella la corteza queda limitada al tercio superior. Las venas de la glándula suprarrenal emergen de la cara anterior relativamente plana. En la cara posterior hay una elevación en forma de cresta que da a la glándula una forma triangular. Los estudios histológicos permiten describir tres capas en la corteza: la zona glomerular, la fascicular y la reticular. La vascularización de la corteza suprarrenal merece también algunas reflexiones. Hay un plexo arteriolar muy importante a nivel de la cápsula y eventualmente bajo esta.

Algunas ramas radiales bajan hasta la médula, otras descienden a lo largo de las columnas celulares de la fascicular hacia un rico plexo en la zona reticular. A nivel de la unión-corteza-médula las venas se incorporan al plexo medular, pero, a nivel de su entrada en la médula su pared se agranda y presenta unos haces musculares longitudinales que regulan el caudal del plexo cortical y de esta manera pueden, por -constricción, formar cierto tipo de presas con disminución de la circulación sanguínea favoreciendo la fijación de la -ACTH, por ejemplo en el momento de una agresión.

Las nociones actuales sobre las relaciones entre la morfología histológica y la actividad se basan en el concepto de la existencia de dos zonas: una glomerular y otra fasciculo-reticular. Esta última debe, en efecto, ser considerada como una misma unidad funcional, ya que es capaz de sintetizar to dos los corticosteroides, excepto aldosterona. La parte más activa, aquella donde se fija electivamente la ACTH, es la unión fasciculo-reticular. Bajo la influencia de ACTH las -células claras cercanas a esta zona se vacían de sus lípidos y van tomando los caracteres de las células compactas (4).

#### ESTEROIDOGENESIS SUPRARRENAL

##### MECANISMO DE RETROALIMENTACION.

Un principio general, común a todas las glándulas endócrinas postula el control de la actividad secretora por medio de la existencia de un mecanismo de retroalimentación. Los cambios en la concentración periférica de las hormonas secundarios a la actividad secretora de la glándula son detectados por este mecanismo de control que, en consecuencia, modifican su -



funcionamiento y permite mantener la homeostasis hormonal. La actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal esta controlada por un mecanismo de retroalimentación negativa, el cual es iniciado y bloqueado por neurotransmisores como adrenalina, acetilcolina y serotonina. De tal manera, niveles bajos de cortisol serán captados por ellos y estimularán en el hipotálamo la producción de factor liberador de corticotropina (CRF). El CRF viajará a la hipófisis anterior en donde generará la producción de ACTH, esta activará en las células de la corteza suprarrenal a la adenilciclase, la cual estimulará la producción de esteroides merced a una proteína dependiente de AMPc y la colesteroesterasa. La elevación del cortisol sera detectada en el sistema nervioso central por los neurotransmisores que en este caso bloquearán en el hipotálamo la producción de CRF y con ello la producción de ACTH en la hipófisis y consecuentemente la producción de esteroides por las glándulas suprarrenales (5).

#### CONVERSION ENZIMATICA

El esquema general (Fig.1) de los esteroides se desprende esencialmente de experimentos animales y particularmente de los trabajos de Hechter y Pincus. Este esquema puede ser considerado como base de la esteroidogénesis en las diversas glándulas endócrinas animales y humanas (4).

#### COLESTEROL.

El colesterol es el precursor biosintético principal, si no el único, para todas las hormonas esteroides. Este puede tener 3 orígenes: a) síntesis intracelular, b) origen extra -

BIOSINTESIS DE ESTEROIDES SUPRARRENALES.

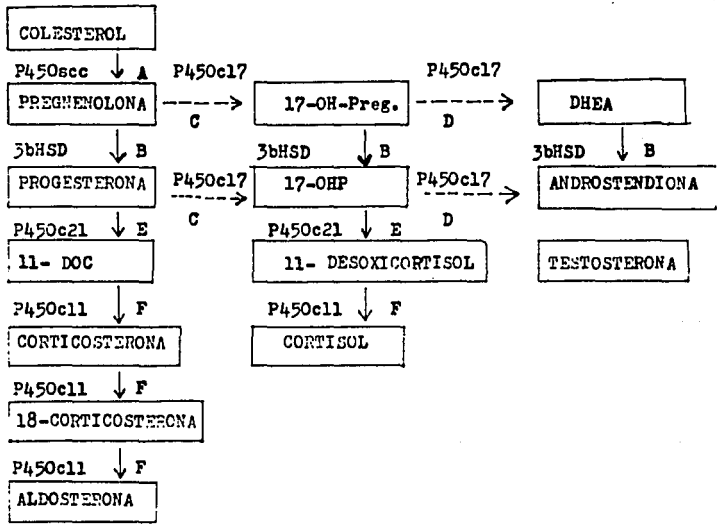


Fig. 1.- Esquema general de la esteroidogénesis suprarrenal  
 A. 20-22 desmolasa, B. 3 beta hidroxiesteroideo-deshidrogenasa  
 C. 17-hidroxiilasa, D. 17-20 liasa, E. 21-hidroxiilasa, F. 11-hidroxiilasa.

- 17-hidroxiprogesterona ( 17-OH-P. . . )
- 17-hidroxipregnenolona ( 17-OH-Preg )
- 11-Desoxicorticosterona ( 11-DOC )

Referencia bibliográfica No. 4 pag.425.

celular y c) movilización a partir de reservas intracelulares. Así, el colesterol plasmático y los ésteres de colesterol son atrapados por proteínas de baja densidad (proteínas) las cuales reaccionarán con receptores de membrana citoplasmática de las células de la corteza suprarrenal, consiguiendo su internalización y dejándolo como reserva o para utilizar en la biosíntesis esteroidea (4).

#### ACTIVIDAD P450<sub>cc</sub> ( 20-22 DESMOLASA ).

Este es el paso limitante de la acción de ACTH y angiotensina II (A-II). El mecanismo de esta acción de la ACTH y la A-II sobre las células suprarrenales es similar; ambas utilizan una proteínquinasa dependiente de AMPc que activa la -colesterolesterasa, que se encarga de conducir al colesterol hacia la mitocondria en donde sufrirá la acción de la P450<sub>cc</sub> (20-22 desmolasa). Esta enzima tiene sobre el colesterol 3 acciones: 1) hidroxila la posición 20, 2) hidroxila la posición 22 y, 3) corta oxidativamente la unión carbono-carbono 20-22 mediante una adrenoxin reductasa, NADPH y oxígeno en una proporción equivalente, transformándolo a pregnenolona. Esta vía es única y necesaria para la biosíntesis de todos los esteroides suprarrenales (6).

#### ACTIVIDAD 3 BETA HIDROXI-ESTEROIDO-DESHIDROGENASA.

Su acción es deshidrogenar en la posición 3 beta a la pregnenolona, a la 17-hidroxipregnenolona (17OH-Preg.) y a la dehidroepiandrosterona (DHEA) para producir: progesterona, -17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y androstendiona respectivamente.

Para ello utiliza NAD como cofactor.

Como vemos es necesaria para la biosíntesis de cortisol, aldosterona y testosterona. Debemos mencionar que es la única enzima no citocromo-oxigenasa requerida en la esteroidogénesis.(7).

#### ACTIVIDAD P450c17 (17-HIDROXILASA - 17-20 LIASA ).

La P450c17 ( 17-hidroxilasa-17-20 liasa ) es la segunda enzima citocromo-oxigenasa requerida para la biosíntesis de esteroides suprarrenales y que ejecuta su acción a nivel microsomal en el retículo endoplásmico. Tiene una doble función: hidroxila la pregnenolona y progesterona en la posición 17 produciendo: 17-OH-Preg. y 17-OHP. En estas últimas ejerce su segunda función: corta oxidativamente la unión carbono-carbono 17-20, utilizando para ello la misma adrenoxin reductasa, NADPH y oxígeno requeridas por la totalidad de enzimas citocromo-oxigenasas. A esta acción se le conoce también como 17-20 liasa, sus productos son: DHEA y androstendiona respectivamente, dos precursores androgénicos.(8).

#### ACTIVIDAD P450c21 ( 21-HIDROXILASA ).

La P450c21 (21-hidroxilasa) es la tercera enzima citocromo-oxigenasa requerida para la biosíntesis de los esteroides suprarrenales. Su acción es hidroxilar en la posición 21 a la progesterona y a la 17-OHP transformandolas en: 11-desoxicorticosterona (11-DOC) y 11-desoxicortisol respectivamente. Para ello utiliza la misma reductasa, NADPH y oxígeno que las otras P450.

Como vemos esta enzima no es necesaria para la síntesis de andrógenos; sin embargo, en condiciones patológicas, su deficiencia ocasiona la desviación de precursores hacia la vía androgénica (9).

#### ACTIVIDAD P450c11 ( 11-HIDROXILASA ).

La P450c11 (11-hidroxilasa) es la cuarta y última enzima citocromo-oxigenasa requerida para la biosíntesis de los esteroides suprarrenales. Su acción es hidroxilar en la posición 11 la 11-DOC y el 11-desoxicortisol, produciendo: corticosterona y cortisol respectivamente. Nuevamente hidroxilará la corticosterona en la posición 18 produciendo: 18-corticosterona. En esta última oxida el grupo 18-hidroxilo transformándolo en aldehído y así transformándola en aldosterona.

La P450c11 lleva a cabo esta última acción mediante la enzima metil-oxidasa II, la cual anteriormente era considerada responsable de este paso.

Mitocondrias aisladas de la zona glomerular tienen alta actividad enzimática metil-oxidasa II, sin embargo, las mitocondrias de las células fasciculares no; esto es consistente con la habilidad de la zona fascicular para elaborar 11-DOC, pero no aldosterona. Sin embargo recientemente, P450c11 purificada de mitocondrias de la zona fascicular tienen actividad metil-oxidasa II; esto implica que un inhibidor no identificado de la metil-oxidasa II existe en la zona fascicular y que su existencia es dependiente del microambiente mitocondrial en ambas zonas más que a un factor histológico (10).

## VARIETADES DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA.

### DEFICIENCIA DE P450<sub>sc</sub> ( 20-22 DESMOLASA ).

La actividad deficiente de P450<sub>sc</sub> (20-22 desmolasa) afecta principalmente las mitocondrias de las glándulas suprarrenales y gónadas, las cuales fallan en la conversión de colesterol en pregnenolona, dando como resultado una deficiencia de todos los esteroides suprarrenales: glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos.

#### INCIDENCIA.

En la literatura únicamente han sido reportados 32 casos comprobados de esta deficiencia enzimática sobreviviendo solo 11 pacientes ( 3, 12 ).

#### CUADRO CLINICO.

En esta deficiencia enzimática solo existe un cuadro clínico, encontraremos pseudohermafroditismo masculino (PHM) y crisis perdidora de sal, ello condicionado por la ausencia de cortisol, aldosterona y andrógenos. (3).

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO.

Existirán niveles bajos de todas las hormonas esteroideas y su respuesta a la estimulación con ACTH es ausente o disminuida. Así mismo, entre los PHM la respuesta a la estimulación con gonadotropina coriónica (HCG) será ausente o disminuida. La ACTH estará elevada, lo que condicionará la hiperplasia de las glándulas suprarrenales; lo mismo sucederá con la actividad plasmática de la renina (PRA).( 3,12 ).

## GENETICA.

Clonas humanas de DNA que codifican para la P450<sub>sc</sub> han sido aisladas, localizando el gene humano para la P450<sub>sc</sub> sobre el cromosoma 15, por lo que no es esperado que esta variedad de HSC muestre relación con el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC). Todavía no ha sido demostrado que este gen este afectado en la HSC debida a deficiencia de P450<sub>sc</sub>(12).

## TRATAMIENTO

El manejo es substituir los requerimientos fisiológicos de - glucocorticoides y mineralocorticoides desde el nacimiento y los PHM recibirán tratamiento de acuerdo al grado de virilización; mediante substitución androgénica y/o procedimientos quirúrgicos. (3).

## DEFICIENCIA DE P450<sub>c17</sub> ( 17-HIDROXILASA- 17-20 LIASA ).

La actividad deficiente de P450<sub>c17</sub> genera un déficit en la producción de 17-OH-Preg, 17OHP, DHEA y androstendiona. Dañando con ello producción deficiente de cortisol en las glándulas suprarrenales y andrógenos tanto en las glándulas suprarrenales como en las gónadas. Así la biosíntesis se desvía - hacia la producción de aldosterona.

## INCIDENCIA

También es una forma rara de HSC, la cual ha sido reportada - en menos de 40 pacientes ( 12 ).

## CUADRO CLINICO.

Generalmente se presenta como un PHM e infantilismo sexual - en ambos sexos. La hipertensión arterial es secundaria a la elevación de aldosterona, tendremos hipokalemia. (3).

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO

Habrán niveles elevados de 11-DOC, corticosterona, 13-corticosterona y aldosterona. Los niveles de 17-OH-Preg., 17OHP, DHEA y androstendiona estarán bajos y su respuesta a la estimulación con ACTH estará ausente o disminuida. En los pacientes con PHM la respuesta a la estimulación con HCG estará disminuida o ausente. La PRA estará baja y encontraremos hipokalemia.

#### GENETICA.

El DNA que codifica para la P450c17 ha sido localizado sobre el cromosoma 10, con lo que su relación al MHC es nula. Todavía no ha sido demostrado que este gene se encuentre - afectado en esta deficiencia enzimática. ( 3,12 ).

#### TRATAMIENTO.

El manejo es substituir los requerimientos fisiológicos de - glucocorticoides y proporcionar andrógenos en la etapa de adolescencia. La hipertensión puede requerir manejo médico en caso de que los glucocorticoides no logren controlarla. El - manejo del PHM será semejante al mencionado en la deficiencia de P450acc. (3,12).

#### DEFICIENCIA DE 3 BETA HIDROXI-ESTEROIDO-DESHIDROGENASA

La actividad deficiente de 3 beta HSD, generará una biosíntesis disminuida de cortisol, aldosterona y andrógenos distales a la DHEA. (3,12).

#### INCIDENCIA.

Es la forma de HSC más rara pues su frecuencia no va más - allá de 20 casos (3).



### CUADRO CLINICO.

En esta deficiencia enzimática se encuentra una amplia variedad fenotípica lo que la ha llevado a clasificarse en: clásica y no clásica.

**CLASICA.** Se caracteriza por pseudo hermafroditismo femenino (PHF) y PRM, crisis perdedora de sal y adrenarquia precoz en niñas.

**NO CLASICA.** Se manifiesta tardíamente como: adrenarquia precoz, pubertad desordenada, irregularidades menstruales, hirsutismo, acné, o infertilidad. Se ha mencionado en la literatura a dos hermanos con esta deficiencia que no fueron perdedores de sal y en quienes los niveles de aldosterona fueron -- normales. La ausencia de un pseudohermafroditismo visto en la forma no clásica puede explicarse por la capacidad hepática de sintetizar 3 beta HSD. ( 3,12 ).

### HALLAZGOS DE LABORATORIO.

Los niveles basales de progesterona, 17-OHP y androstendiona estarán disminuidos y su respuesta a la estimulación con ACTH será mínima o nula.

Habrán niveles elevados de pregnenolona, 17-OH-Preg. y DHEA. La PRA se encuentra elevada. Tendremos hiperkalemia-hiponatremia. Como en todas las variedades la ACTH estará elevada.

### GENETICA.

El gene que codifica para la 3 beta HSD aún no ha sido identificado, por lo que la deficiencia de esta enzima no se encuentra relacionada con el MHC (3,12 ).

### TRATAMIENTO

Consiste en substituir los requerimientos fisiológicos de glucocorticoides y mineralocorticoides.

La corrección quirúrgica debe realizarse cuando sea considerada conveniente por el cirujano.

Quizá con el tiempo esta deficiencia no vaya a ser tan rara como ahora se considera, debido a que debe de pensarse en ella en aquellos pacientes con adrenarquia precoz, acné, hipotitismo, irregularidades menstruales e infertilidad (3,12).

#### DEFICIENCIA DE P450c11 ( 11- HIDROXILASA ).

La actividad deficiente de la P450c11 producirá una biosíntesis disminuida de cortisol y aldosterona. Sin embargo, esta última es compensada por el incremento de 11-DOC, que en condiciones normales tiene un efecto mineralocorticoide muy pobre, pero al acumularse ejerce una importante acción mineralocorticoide. Así mismo, esta deficiencia no afecta la síntesis de andrógenos, por lo que los precursores al paso bloqueado se desviarán hacia esa vía.

#### INCIDENCIA.

La HSC debida deficiencia de P450c11 comprende aproximadamente del 5 al 8% de la totalidad. Ocorre generalmente en 1 de 100,000 nacidos vivos en la población blanca. Sin embargo, - su frecuencia se incrementa entre los judíos originarios del Norte de Africa ( 3, 12, 13 ).

#### CUADRO CLINICO.

Existen dos formas de presentación clínica en esta deficiencia enzimática: clásica y no clásica.

**CLASICA.** Se caracteriza por PHF con virilización postnatal - en ambos sexos; existe hipertensión arterial sistémica moderada, la cual en algunos casos ha generado muerte por encefalopatía hipertensiva.

Algo notable y que se correlaciona con la severidad de los síntomas es el grado de virilización femenina. Así mismo es frecuente que por ello sean asignadas dentro del rol social masculino.

Muy raramente se ha encontrado crisis perdedora de sal, cuando ha ocurrido, se ha relacionado con la deficiencia de metil-oxidasa II en judíos iraníes.

NO CLASICA. Está condicionada al exceso de andrógenos, no hay ambigüedad de genitales y se manifiesta por virilización postnatal: adrenarquía precoz, pubertad desordenada, irregularidades menstruales, acné, hirsutismo e infertilidad (3,12-13).

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO.

CLASICA. Los niveles séricos de 11-DOC y 11 desoxicortisol así como sus metabolitos urinarios se encuentran marcadamente elevados. Sin embargo, el 11-desoxicortisol no es rutinariamente analizado en suero. Las concentraciones urinarias de los 18-hidroxiesteroides están bajas o ausentes.

Los niveles séricos de androstendiona y testosterona (T) se encuentran elevados y la aldosterona y cortisol estarán ausentes. La PRA estará baja y encontraremos hipokalemia.

NO CLASICA. En estado basal no existen anomalías bioquímicas o estas son mínimas. Sin embargo, al estimularles con ACTH, encontraremos cantidades anormales de tetrahidrocortisol (metabolito del desoxicortisol) en la orina. Únicamente el 50% de los pacientes excretan tetrahidrodesoxicortisona (metabolito urinario de el 11-DOC) bajo esa condición.

Los pacientes heterocigotos obligados para la deficiencia de P450c11 no han mostrado anomalías bioquímicas en condiciones basales o después de ser estimulados con ACTH (3,12 y 13 ).

#### GENETICA.

A partir del aislamiento de una clona de DNA bovino, el DNA humano fue utilizado para demostrar que el gene estructural para la P450c11 se encuentra presente en el genoma humano en una sola copia sobre el brazo largo del cromosoma 8.

Sin embargo, en estudios recientes no han podido demostrarse mutaciones ( deleciones o desacomodamientos) del gene P450c11 en ningún paciente con deficiencia de P450c11.

Debido a su localización y que por ende no se relaciona con el MHC, deben de realizarse análisis de uniones para demostrar la participación familiar como patron hereditario y utilizarlo como abordaje para la dección de heterocigotos y diagnóstico. Este análisis es conceptualmente similar al uso de antígenos de superficie leucocitarios (HLA ) como marcadores para la deficiencia de P450c21(21-hidroxilasa). La detección de los polimorfismos de la longitud en el fragmento pueden ser en el futuro los marcadores de deleciones que sigan a la deficiencia de P450c11. (12,13).

#### DIAGNOSTICO PRENATAL.

Este ha sido posible mediante las mediciones urinarias y en líquido amniótico de tetrahidroxicortisol. Ambos deben de ser medidos de una manera conjunta con determinaciones plasmáticas de androstendiona y tomando como referencia los valores normales de 17-OHP. 11-DOC y testosterona, disminuyendo

con ello la posibilidad de falsas positivas que generan las madres heterocigotas, quienes no tienen hijos afectados pero que elevan el tetrahidroxicortisol durante el primer trimestre del embarazo, actualmente es el único recurso con el que se cuenta sin embargo en el futuro, los análisis de DNA de las vellosidades corionicas podran ser utilizados (13).

#### TRATAMIENTO

Consiste en substituir los requerimientos fisiológicos de glucocorticoides. Con ello esperamos suprimir el exceso de andrógenos. Si la hipertensión no cede al manejo glucocorticoide, debe iniciarse manejo médico. El tratamiento quirúrgico debe emplearse en el PHF (3,12).

#### TRATAMIENTO PRENATAL.

La administración de glucocorticoide (dexametasona) ha sido utilizada en gestantes de riesgo para tratar de prevenir la virilización de los fetos femeninos afectados. Sin embargo, aún hace falta más experiencia para mostrar su valor (13).

#### DEFICIENCIA DE P450c21 ( 21 HIDROXILASA ).

La deficiencia de P450c21 constituye la forma más común de HIPEPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA y por ello la más intensamente estudiada.

La actividad deficiente de P450c21 da como resultado una disminución en la biosíntesis de cortisol y en 2/3 partes de los casos aldosterona, con desviación de los precursores al paso bloqueado hacia la vía andrónica.

La biosíntesis disminuida del cortisol generará a nivel hipotalámico CRF que estimulará en la hipófisis la producción de ACTH que a su vez estimulará intermitentemente las glándulas

suprarrenales, condicionando con ello su hiperplasia (2,3,11).

#### INCIDENCIA.

Actualmente se ha establecido que la deficiencia de P450c21 es transmitida como un rasgo autosómico recesivo con afectación igual en masculinos y femeninos. Se presenta en aproximadamente el 90-95% de la totalidad de los casos con HSC. Su frecuencia varía de acuerdo a la presentación clínica: clásica y no clásica.

FORMA CLASICA. La incidencia de esta variedad ha sido determinada mediante tamizaje neonatal y análisis de casos diagnosticados, encontrando una frecuencia que varía de 1 en 5000 a 1 en 15000 nacidos vivos en la población blanca. Sin embargo, su incidencia se incrementa en algunos grupos étnicos como los Esquimales Yupick de Alaska; ahí, diversos estudios han encontrado frecuencias que van de 1 en 232 a 1 en 280 nacidos vivos (1,2,11).

FORMA NO CLASICA. La frecuencia del gene de la deficiencia de P450c21 fué del 19% entre los judíos Ashkenazi, 13.6% en hispanos, 12.5% en yugoslavos y 5.8% en italianos. En otros caucásicos, el 41% de quienes tuvieron ancestros anglosajones la frecuencia del gene fué de 3.2%.

La frecuencia heterocigota fué la siguiente: 1/3 para los judíos Ashkenazi, 1/4 para los hispanos, 1/5 para los yugoslavos, 1/9 para los italianos y 1/14 para los caucásicos.

La frecuencia en la enfermedad (homocigotos) fué así: 1/27 en los judíos Ashkenazi, 1/53 en los hispanos, 1/63 en los yugoslavos, 1/333 en los italianos y 1/1000 para los caucásicos. (1,2).

### CUADRO CLINICO.

Existen dos formas de presentación clínica: la clásica y la no clásica.

**FORMA CLASICA.** Forma clínica clasificada de acuerdo a la capacidad de las glándulas suprarrenales para sintetizar aldosterona: a) virilizante simple y b) perdedora de sal.

**VIRILIZANTE SIMPLE.** Comprende aproximadamente 1/3 de la totalidad clásica. El hallazgo más prominente de esta deficiencia enzimática es la virilización. Así, en el feto femenino, los genitales externos se masculinizan severamente debido al exceso de andrógenos resultando en un PHF. El grado de masculinización es variable, siendo en ocasiones tan severo que el clítoris se constituye en verdadero pene con uretra penegna. Los masculinos no muestran anomalías en sus genitales, sin embargo cierto grado de alargamiento peniano ha sido notado. En ambos existe hiperpigmentación debido al exceso de ACTH. De no ser tratados desarrollaran una pseudo pubertad precoz, isosexual en niños y heterosexual en niñas; - los hallazgos clínicos incluyen: crecimiento somático rápido, maduración ósea acelerada, cierre temprano de las epífisis y finalmente estatura corta. Otros signos de exceso de andrógenos incluyen acné, hirsutismo, adrenarquia precoz, pubertad desordenada, irregularidades menstruales e infertilidad. Las mujeres pueden tener ovarios poliquísticos.

**PERDEDORA DE SAL.** comprende aproximadamente 2/3 de la totalidad clásica. Aquí la síntesis de aldosterona se encuentra afectada. Se ha llamado perdedora de sal debido a que los bajos niveles de aldosterona reducen la reabsorción de sodio en el túbulo renal dando como resultado hiponatremia-hiperkalemia.

Esta variedad, si no es tratada puede resultar en choque hipovolémico y muerte dentro de las primeras semanas de vida. Esta situación ocurre menos frecuente en femeninas debido a la presencia de genitales ambiguos al nacimiento, que obligan a poner atención en estos pacientes. Sin embargo en los masculinos no sucede así y debemos de pensar en esta posibilidad en aquel paciente que se presente con náuseas, vómitos, hipotonía, deshidratación, irritabilidad, diarrea y las características electrolíticas específicas. A este cuadro clínico comúnmente se le conoce como crisis perdedora de sal. Estos pacientes sufren también el exceso de andrógenos desde su vida fetal, por lo que no difieren absolutamente en nada de la virilizante simple en ese sentido; es decir, los hallazgos clínicos son semejantes. (2,11).

**FORMA NO CLASICA.** Es una presentación clínica con extrema diversidad fenotípica, por lo que ha requerido subdivisión, es decir existen dos formas de presentación: inicio tardo y críptica.

**INICIO TARDIO.** Es una variedad con un espectro clínico que habitualmente se manifiesta por virilización posterior al nacimiento, pudiendo existir: adrenarquia precoz, edad ósea acelerada, crecimiento somático rápido, con estatura pequeña final, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales e incluso infertilidad en ambos sexos.

Estos pacientes normales al nacimiento, pueden presentarse en la niñez, peri o puberalmente con los signos compatibles con exceso de androgenos mencionados arriba.

**CRÍPTICA.** Son individuos que no presentan sintomatología alguna y que solo manifiestan alteraciones al ser estimulados con ACTH.



Dentro de una familia dada, estas dos variedades pueden existir en hijos quienes son bioquímica y genotípicamente iguales. Así mismo, existen pacientes con la variedad críptica - que desarrollan síntomas ( a menudo muy rápido ) y al contrario pacientes con la variedad de inicio tardo quienes presentan mejoría espontánea.

Aún persiste incierto el por qué de la existencia de esta - gran variedad fenotípica, lo más probable es lo que sugiere Kutenn y colaboradores. Otros factores fuera del grado de - mutación genética y deficiencia enzimática y que resultan en la producción excesiva de andrógenos son: a) variabilidad en los requerimientos de cortisol entre los diferentes sujetos, causados por las diferencias en el medio ambiente, b) las - diferencias en la capacidad en la vía biosintética suprarrenal, incluyendo el metabolismo de la 17OHP a andrógenos, y - c) sensibilidad individual a andrógenos ( ejemplificado por el hirsutismo idiopático en cara con niveles de andrógenos normales ) (1,2,3).

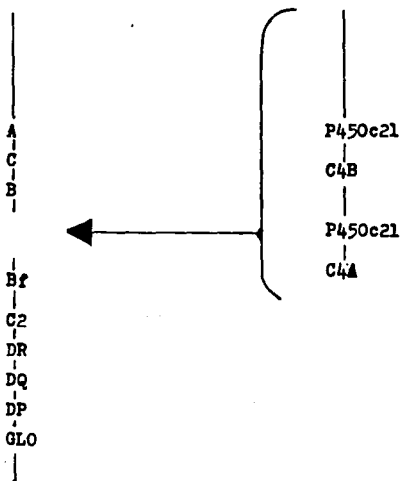
#### GENETICA.

La hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de P450c21 es heredada de una manera autosómica recesiva. Así - los padres de un niño homocigoto (afectado) serán heterocigotos obligados, contribuyendo cada uno con un gene de la deficiencia de P450c21.

El gene de la deficiencia de P450c21 fué identificado sobre el brazo corto del cromosoma 6, en íntima relación con el - complejo de histocompatibilidad mayor.

El MHC comprende tres regiones específicas: región clase I, región clase II y región clase III (Fig. 2 ).

Fig. No. 2.



Esquema de la región III del complejo mayor de --- histocompatibilidad. A la derecha muestra los --- genes de la P450c21 AyB así como C4A y B. En el - lado izquierdo : HLA- A,B,C, - DP,DQ, y finalmente la enzima ertirocitica gloxalasa I.

Referencia bibliográfica No. 3 pagina 7.

La clase I tiene 3 regiones o loci denominados HLA-A, HLA-B, y HLA-C. La clase II comprende HLA-DR. Y, finalmente, la -- clase III que se encuentra localizada entre HLA-B y HLA-DR y que codifica para el 4to. componente del complemento, el pro périda B y para los genes de la P450c21. ( C4A, P450c21A, C4B, P450c21B. Así, un individuo tiene la posibilidad de portar 6 alelos de HLA. A la unión de un alelo de cada región mencionada se le denomina haplotipo; cada individuo porta dos haplotipos, uno heredado de la madre y otro del padre. Debido a esta relación, la deficiencia de P450c21 es frecuentemente asociada con antígenos específicos HLA o combinaciones de antígenos ( haplotipos) los cuales son identificados mediante electroforesis.

Una vez que esta posibilidad de identificación fue abierta, la necesidad de clasificar las variedades clínicas se inició de una manera conjunta, es decir, con determinaciones de homonias y haplotipos específicos, condición que posteriormente fué lograda por algunos investigadores.

De esta manera pudieron identificarse haplotipos específicos con una variedad dada: los haplotipos encontrados en la variedad clásica fueron el HLA-Bw47-DR7, HLA-Bw60 para la perdedora de sal, el HLA-B51 con la virilizante simple y el HLA-B14-DR1 para la variedad no clásica. Así también pudo identificarse que el haplotipo HLA-B8-DR3 es negativamente asociado con la deficiencia de P450c21.

La frecuencia de estos haplotipos varía. En la forma perdedora de sal el haplotipo HLA-Bw47-DR7 se ha reportado de un 30 a 50% en diferentes estudios mientras que el HLA-B14-DR1 para la no clásica hasta en un 67% (1,2,3,11,12,14).

Una vez que el gene para la P450c21 fue identificado en cDNA bovino ejemplos de DNA fueron extraidos de leucocitos obtenidos de personas normales y de pacientes con deficiencia de - P450c21, quienes portaban el haplotipo especifico. HLA-Bw47-DR7.

Así, mediante estos extendidos de DNA pudo identificarse que existen dos genes que codifican para la P450c21, los cuales se encuentran localizados adyacentemente a los genes que codifican para el 4to. componente del complemento (C4A y C4B) así como para el properdin B y que son transcritos en la misma dirección y a los que se les ha denominado P450c21A y - P450c21B. Ambos muestran una conservación de secuencias de bases en las regiones de codificación en el 98% y el 95% de homología en los introns. Sin embargo, parece que la delección en el par de bases 8 en el tercer exon hace diferente - al gene de la P450c21A del gene P450c21B. Esta diferencia - parece ser la causa de la modificación de la síntesis de proteínas que lo hace terminar como un pseudogene. Fué así como se identificó al gene de la P450c21B como el único responsable de las alteraciones inherentes a este desorden.

Posteriormente, nuevos estudios de genética molecular utilizando enzimas restrictivas permitieron identificar mutaciones de los genes P450c21, así como su concordancia con los haplotipos HLA: A-B-C-DR y con C4A y C4B.

Actualmente, siguiendo con los estudios de restricción enzimática, en pacientes con HSC se ha encontrado que las mutaciones corresponden a deleciones, conversiones y duplicaciones de los genes P450c21 y que identifican a las variedades clínicas de HSC .

Así, una delección completa del gene P450c21A fue ligada a 4 haplotipos específicos de HLA pero no a HSC. (Fig.3 línea 2) Los pacientes homocigotos para la delección del gene de la P450c21B invariablemente tendran HSC variedad perdedora de sal ( Fig. 3 línea 5).

Una conversión en las secuencias de bases del gene de la P450c21B a las secuencias de bases del gene P450c21A generará en esos pacientes variedad perdedora de sal severa ( Fig. 3 línea 6.).

La duplicación del gene de la P450c21A y del gene de C4A se identificó como responsable de la HSC variedad no clásica. (Fig. 3 línea 4 ).

Cada una de estas delecciones, conversiones y duplicaciones fueron identificadas con haplotipos específicos (1,2,3,11,12 ,14 ).

#### DIAGNOSTICO.

El recién nacido con genitales ambigüos es una urgencia médica y deben de iniciarse rápidamente las investigaciones para el diagnóstico temprano.

El problema es estresante para los padres y por ello debe de darseles una cuidadosa explicación de que va a hacerse para determinar el sexo del recién nacido y qué tanto va a tardar esto. En este momento no debe de asignarse sexo. Es importante hacer notar que la causa más común de genitales ambigüos es la HSC y de estas la deficiencia de P450c21 la más frecuente. Por lo tanto, la mayoría de recién nacidos con genitales ambigüos y aquellos "masculinos" con criptorquidea bilateral e hipospadias seran niñas portadoras de HSC por deficiencia de P450c21.

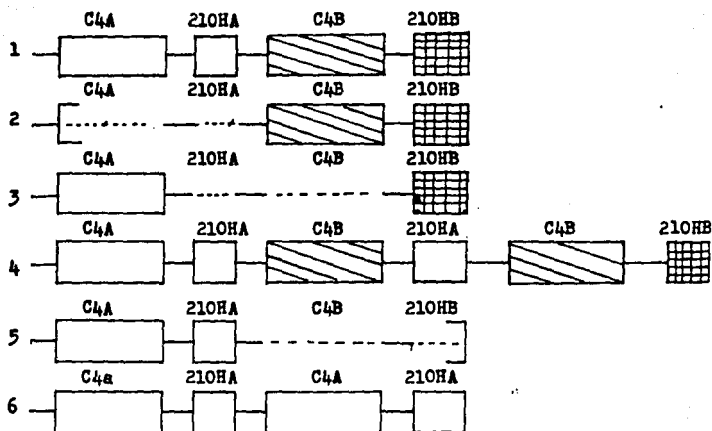


Fig. 3 - HLA y su unión a mutaciones de P450c21(21OH).

- 1.- Gene Normal P450c21 ( 21OH ).
- 2.- Delecion del gene C4A/21OHA.
- 3.- Delecion del gene 21OHA/C4B.
- 4.- Duplicación del gene C4A/21OHA.
- 5.- Delecion del gene C4B/ 21OHB.
- 6.- Conversion del gene C4B/21OHB a C4A/21OHA.

(referencia bibliografica No. 18 ) pag. 318.

Existen muchos auxiliares diagnósticos para confirmar esta patología, pero es suficiente contar con el cuadro clínico, la medición de 17-OHP y la determinación de cariotipo (en linfocitos de sangre periférica) para establecer el diagnóstico de certeza. Este puede ser logrado en 2 a 3 días después del nacimiento, ya que la mayoría de los hospitales de tercer nivel cuentan con los recursos necesarios para ello. Es recomendable retrasar la toma de muestras cuando menos 24 horas después del nacimiento, para permitir la desaparición de 17-OHP producida por la placenta. Así mismo en pacientes críticamente enfermos, especialmente en prematuros las mediciones deben realizarse cuando el paciente se encuentre estable.

En esta deficiencia enzimática encontraremos niveles bajos de cortisol y en la variedad perdedora de sal de aldosterona. Los niveles séricos de: progesterona, 17-OHP y andrógenos (androstendiona, DHEA y testosterona) así como sus metabolitos urinarios estarán elevados en estado basal y posterior a la estimulación con ACTH. Al menos 2/3 de los pacientes con deficiencia de P450c21 son perdedores de sal, ellos típicamente desarrollaran hiponatremia, hiperkalemia, azoemia, acidosis metabólica temprana, aumento en la excreción urinaria de sodio y ocasionalmente hipoglucemia. La actividad de la renina plasmática se encontrará incrementada desde el nacimiento.

El diagnóstico prenatal en la variedad perdedora de sal puede realizarse mediante mediciones de 17-OHP en líquido amniótico. Sin embargo este debe ser completado mediante tipificaciones de HLA cultivado de células amnióticas y por análisis de DNA aislado de vellocidades corionicas.

La amniocentesis generalmente se recomienda realizar entre la semana 14 y 20 de gestación y la toma de velocidades corionicas en la semana 10. Esto no impide la virilización de fetos femeninos, por lo que se ha implantado la administración de glucocorticoides a las madres gestantes de riesgo. Los medicamentos utilizados a la fecha son la dexametasona y la hidrocortisona, aunque la primera ha mostrado mayor utilidad. Su administración se inicia empíricamente a la quinta semana de gestación a dosis de 0.5 a 1 mg. y se suspende 10 días antes de realizar la amniocentesis, reinstalándose cuando se confirme que el feto es femenino ( 3,11, 15,16,18, 20).

#### TRATAMIENTO.

**MANEJO TEMPRANO.** La crisis perdedora de sal en un lactante con HSC requiere tratamiento con solución salina intravenosa, la cantidad debe ser calculada basados en el déficit de sodio y el grado de deshidratación. La glucosa debe también ser infundida debido al riesgo de hipoglucemia.

Se requiere utilizar mineralocorticoides de remplazo. El acetato de desoxicorticosterona (DOCA) es el mineralocorticoide a utilizarse, la dosis necesaria es de 1 a 2 mg día por vía im. Cuando no se cuenta con este medicamento puede iniciarse la administración de pivalato de desoxicorticosterona (DOCE) al inicio de la crisis a dosis intramuscular de 12.5 a 25mg.

Los glucocorticoides deben ser utilizados hasta tener recolectadas muestras sanguíneas para el análisis de esteroides. El glucocorticoide de elección es la hidrocortisona, la cual debe utilizarse a dosis de reposición "fisiológica" desde el inicio. La dosis substitutiva va de 10 a 25mg M2SC por día.



Y debe administrarse mediante infusión intravenosa continua . El uso de dosis altas inicialmente generalmente es innecesario y puede producir efectos colaterales adversos en la tasa de crecimiento rápido del lactante. Si se usaran dosis altas - durante la crisis, se recomienda incrementar la dosis fisiológica de 3 a 10 veces de acuerdo a la severidad del cuadro. La hiperkalemia habitualmente se corrige al administrar el - mineralocorticoide, pero si ésta es severa teniendo manifestaciones electrocardiográficas, requerirá manejo inmediato - con gluconato de calcio, insulina, resinas de intercambio ca<sup>2+</sup> tiónico e incluso diálisis peritoneal.

Simultáneamente a la crisis, debe prestarse atención a - las interurrencias existentes. ( 3,4,18 ).

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO. El tratamiento de la HSC debe propiciar un crecimiento normal en la infancia la niñez y el desarrollo de una pubertad apropiada y más tardíamente la adquisición del potencial reproductivo del adulto.

Estos objetivos deben ser alcanzados usando la mínima cantidad de glucocorticoides necesaria para suprimir el exceso de la producción de andrógenos. Actualmente aún existe dificultad para lograr el adecuado equilibrio entre los andrógenos (que producen un crecimiento estatural rápido con maduración ósea incrementada) y los glucocorticoides ( que inhiben el crecimiento normal si son utilizados en cantidades excesivas. El patron de crecimiento final no varía importantemente entre las diversas variedades clínicas según ha sido reportado recientemente en algunos trabajos, sin embargo en aquéllos - niños que reciben altas dosis de glucocorticoides y mineralocorticoides se vió afectado.

Generalmente el glucocorticoide más aceptado durante la infancia, niñez y pubertad es la hidrocortisona, es decir hasta que el crecimiento estatural este casi completo. A partir de ahí el uso de dexametasona ha sido considerado mejor. Las dosis de hidrocortisona ya fue mencionada anteriormente, la vía de administración usada es la oral con dosis repartidas cada 6 hrs. Alternativamente pueden usarse otros glucocorticoides como la cortisona, prednisona, metilprednisolona a dosis equivalentes, tomando en cuenta su potencia relativa. El mineralocorticoide que idealmente debe utilizarse es la 9 alfa fludrocortisona, la dosis diaria varía de 0.05mg a 0.2 mg por día, vía oral. Ocasionalmente se requiere adicionar sal en la leche a los lactantes, la dosis es de 2 a 3 gr repartidos en los biberones del día. Alternativamente puede usarse el pivalato de desoxicorticosterona (DOCE) a las dosis ya mencionadas intramuscularmente cada 15 a 30 días.

Como se mencionó anteriormente la determinación del sexo genético es una urgencia y en cuanto se tenga la confirmación del cariotipo deben de ser informados los padres sobre la patología, realizando reasignación sexual femenina en las niñas afectadas. Posteriormente deben de darse varias sesiones de consejo genético.

Debido a lo estresante de la ambigüedad de genitales para los padres, debe existir siempre soporte psicológico a la pareja para la aceptación del paciente y el alivio de las tensiones que habitualmente aparecen en la familia.

Este también es requerido en el paciente identificado tardíamente al que se le reasigna sexo.

**MANEJO QUIRURGICO.** El grado variable de virilización de los genitales externos en las femininas ha sido enfatizado anteriormente, es esencial que el lactante sea visto por un -

cirujano experimentado en las técnicas requeridas para la re construcción de los genitales. Las variadas técnicas usadas para la clitoroplastia y vaginoplastia, escapan a esta revisión. Sin embargo, vale la pena mencionar que en la actualidad existe la tendencia a realizar ambos procedimientos en edad temprana, máxime si existe infección urinaria recurrente condicionada por la fusión labial y el seno urogenital (17,18,19,21).

#### COMO DEBEMOS MONITORIZAR EL CONTROL.

**PARAMETROS CLINICOS.** El paciente portador de HSC deberá mantenerse libre de crisis y con las enfermedades intercurrentes propias de la infancia, además debemos vigilar la velocidad de crecimiento y de la maduración ésquelética, vigilancia de signos de hipercortisolismo y el ciclo menstrual de la mujer adolescente.

**PARAMETROS DE LABORATORIO.** La medición de esteroides es útil para la monitorización del paciente con HSC. La determinación del nivel sérico de 17OHP es el índice más confiable, una medición única y al azar de su concentración no tiene la utilidad esperada, debido a que dicha hormona tiene un ritmo circadiano intrínscico que puede ser influenciado por el estrés. Por lo tanto actualmente las mediciones plasmáticas y saliva les se realizan a las 8:00 hrs. El ritmo circadiano también puede valorarse su desaparición es un signo temprano de so-bretratamiento.

La medición de los niveles séricos y salivales de androstendiona, son también utilizados como un marcador alternativo de control en la HSC. Durante la niñez es útil correlacionar la con la testosterona, ya que ambas hormonas guardan una -

una correlacion constante entre sí que se pierde en la puber  
tad.

El índice más sensible para el buen control mineralocorticoi  
de en la HSC perdedora de sal es la PRA. Los electrolitos no  
tienen la utilidad esperada. ( 15,18,22).

**JUSTIFICACION.**

La hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de P450c21 (21-hidroxilasa) es el desorden autosómico recesivo más frecuente. Es la causa más común de pseudohermafroditismo femenino y hasta 2/3 de los pacientes con la variedad clásica desarrollarán una crisis perdedora de sal en las primeras de vida, misma que pondrá en grave peligro la vida, sobre todo en los pacientes masculinos, en quienes la ausencia de alteraciones en los genitales los hará susceptibles de que el médico piense en otras posibilidades diagnósticas como gastroenteritis o hipertrofia congénita de píloro antes que en hiperplasia suprarrenal congénita.

En nuestro medio, aún en aquellos pacientes con genitales ambigüos, existe un gran retraso en el diagnóstico y tratamiento. Situación que no se da en otros países en donde éstos se realizan desde el nacimiento e incluso prenatalmente, impidiendo con ello crisis y asignaciones incorrectas de sexo.

En base a estas situaciones, nuestro trabajo intenta hacer conciencia de que la hiperplasia suprarrenal congénita debe ser considerada como una urgencia médica y que al momento de observar la presencia de genitales ambigüos en un recién nacido o de un cuadro de deshidratación hiponatremica con hipokalemia inexplicable, debe de iniciarse la búsqueda de esta patología mediante determinaciones de hormonas, cariotipo, electrolitos y actividad plasmática de la renina.

**OBJETIVO.**

Mostrar las características clínicas y epidemiológicas de la hiperplasia suprarrenal congénita variedad perdedora - de sal y su correlación con lo reportado por la literatura mundial. Así mismo sentar las bases para la realización de estudios prospectivos sobre este tema.

## MATERIAL Y METODOS.

El siguiente estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal fué realizado en el Hospital Regional No.1 del Centro Médico Nacional Noroeste del I.M.S.S. en el departamento de Endocrinología Pediátrica, durante el periodo comprendido entre el lro. de marzo de 1987 al 30 de octubre de 1989.

La muestra incluyó a todos los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita controlados en el servicio. El periodo - observacional fue variable de algunos días hasta 24 meses. A todos los pacientes se les realizó historia clínica por médico residente de 2do. año en adiestramiento en pediatría - médica. De ahí se tomaron los datos para llenar el cuestionario referido en la siguiente pagina.

En todos los pacientes fueron tomadas muestras sanguíneas para determinaciones de hormonas esteroideas como: cortisol, - testosterona; así como sus precursores: 17-hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona y androstendiona; también fueron solicitados electrolitos séricos y cariotipo.

En pacientes con sospecha de infección esta fue confirmada - mediante los exámenes específicos tales como: líquido cefalorraquídeo en sospecha de neuroinfección o coprocultivo-amiba en fresco en diarrea etc. En los pacientes con hiperkalemia superior a 7 mEq./dl fué realizado electrocardiograma para - vigilar alteraciones del ritmo cardíaco; en ningún paciente fué necesario tratamiento para esta complicación fuera de - los mineralocorticoides.

El metodo estadístico fué el propio para un estado descriptivo: porcentajes, medias y rangos.

## CUESTIONARIO.

Nombre del paciente .....

Lugar de origen .....

## ANTECEDENTES FAMILIARES.

1.- Familiar afectado . Si ..... No .....

2.- Endogamia ..... Si ..... No .....

3.- Cosanguinidad ..... Si ..... No .....

## EMBARAZO.

Término ..... Si ..... No .....

Pretérmino ..... Si ..... No .....

Amenaza de aborto ..... Si ..... No .....

Amenaza de parto prematuro ...Si ..... No .....

Exposición a sustancias androgénicas... Si ..... No .....

Tumoración materna..... Si ..... No .....

Infecciones sistémicas durante el embarazo.. Si..... No ....

## PARTO.

Eutócico ..... Si ..... No .....

Distócico ..... Si ..... No .....

Causa de la distocia .....

.....

Asfixia perinatal ..... Si ..... No .....

Leve .....

Moderada.....

Severa .....

Peso al nacimiento ..... Talla al nacimiento .....

Clasificación de acuerdo al peso:

adecuado para la edad gestacional .....

pequeño para la edad gestacional .....

grande para la edad gestacional .....



**Asignación de sexo al nacimiento.**

Masculino ..... Femenino .....

**Sexo genético.**

Masculino ..... Femenino .....

Presencia de genitales ambiguos .... Si ..... No .....

Fecha de Nacimiento .....

Inicio de la sintomatología .....

**CUADRO CLINICO.**

Rechazo al alimento .... Si ..... No .....

Náuseas ..... Si ..... No .....

Vómitos ..... Si ..... No .....

Deshidratación ..... Si ..... No .....

Hipotonía ..... Si ..... No .....

Irritabilidad ..... Si ..... No .....

Diarrea ..... Si ..... No .....

Succión débil ..... Si ..... No .....

Otros .....

**HOSPITALIZACION.**

Requirio hospitalización inicial .... Si ..... No .....

Requirio manejo en terapia intensiva. Si ..... No .....

La causa fué crisis .... Si ..... No .....

**DIAGNOSTICO.**

17-hidroxiprogesterona .....

Dehidroepiandrosterona .....

Androstendiona .....

Testosterona .....

Cortisol .....

Actividad de renina plasmática .....

Electrolitos séricos .....

Na .....

K .....

CARIOTIPO . 46xx ..... 46xy .....

TRATAMIENTO.

Inicial ..... Soluciones iso-osmolares .....

Número de días .....

Glucocorticoides .....

Mineralocorticoides .....

Tardío ..... Glucocorticoides .....

Mineralocorticoides .....

Control. cada 2 meses.

Crisis ..... Sí ..... No .....

Infección ... Sí ..... No .....

Tipo de infección .....

Incremento de dosis ..... Sí ..... No ..... tiempo ..

Peso ..... Talla ..... Superficie corporal .....

Datos clínicos de sobretratamiento .....

.....

Rx para edad ósea .....

## RESULTADOS.

Nuestro estudio comprendió a 12 pacientes, todos provenientes de los estados de Sinaloa y Sonora.

7 pacientes (58.3%) venían del estado de Sinaloa y los 5 restantes (41.6%) del estado de Sonora. (Cuadro No. 1).

El análisis de los pacientes del estado de Sinaloa mostró que 4 pacientes (57.1%) fueron enviados de Los Mochis, 2 (28.5%) de Guasave y solo 1 (14.2%) de El Fuerte. (Gráfica No. 1).

La distribución de los pacientes del estado de Sonora fue la siguiente: 2 pacientes (40%) fueron originarios del municipio de Cajeme, 1 (20%) de Guaymas, 1 (20%) de Hermosillo y 1 (20%) de Nogales. (Gráfica No. 2)

## ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES.

En 5 pacientes (41.6%) hubo un familiar afectado, en 3 (25%) endogamia y en 1 (8.3%) cosanguinidad. (Gráfica No. 3).

## EMBARAZO.

En 11 (91.6%) fue a término y un paciente (8.3%) fué prematuro, siendo este gemelar.

Ningún embarazo estuvo expuesto a substancias androgénicas, ni hubo antecedentes de tumoración materna productora de andrógenos. Así mismo no hubo afección sistémica durante el mismo.

En 3 embarazos (25%) hubo amenaza de aborto y en 2 (16%) -- existió amenaza de parto prematuro (Gráfica No. 4).

## PARTO.

En 10 casos (83%) fue eutócico, en 2 (16.3%) fue distócico y la causa de la distocia fué desproporción cefalo-pelvica y parto prolongado respectivamente. ( Cuadro No. 3 ).

El 100% de los partos tuvo atención intrahospitalaria. No hubo asfixia perinatal en paciente alguno.

## PESO AL NACIMIENTO.

El peso al nacimiento mostró una media de 3.670 con un rango que varió de 1.700 a 4.800 Kgs..

En 7 pacientes (58.3%) presentaron peso adecuado para la edad gestacional, 4 (33.3%) fueron grandes para la edad gestacional y 1 (8.3%) fué pequeño para la edad gestacional, éste último fue prematuro y gemelo. ( Gráfica No. 5 ).

## TALLA AL NACIMIENTO.

Fuó documentada en un solo paciente (8.3%) siendo esta de 50 cm.

## ASIGNACION DE SEXO.

6 pacientes (50%) recibieron al nacimiento la asignación al sexo masculino y los otros 6 (50%) asignación al sexo femenino.

Debemos de mencionar que de 9 pacientes con sexo genético femenino, 3 pacientes (33.3%) fueron asignados erróneamente - masculinos (Gráfica No 6, ).

## SEXO GENETICO Y EXPRESION FENOTIPICA.

Un cariotipo 46xx fue encontrado en 9 pacientes (75%) y un 46xy en los otros 3 pacientes ( 25% ).

Los 9 pacientes genéticamente femeninos mostraron genitales ambigüos, los cuales variaron poco en el grado de virilización. Todas tenían un crecimiento de clítoris el cual en algunas se parecía un pene, tenían un orificio de desembocadura de un probable seno urogenital, así como una fusión labio-escrotal casi completa con escrotalización de los labios mayores en la mayoría.

Ningún paciente masculino presentó macrogenitosomía y solo llamo la atención la hiperpigmentación en 2 de ellos.

#### INICIO DE LA SINTOMATOLOGIA.

El inicio de la sintomatología mostró una media de 19 días, con un rango que varió de 3 a 50 días.

El cuadro clínico encontrado consistió en: vómitos, náuseas, deshidratación, hipotonía, irritabilidad, diarrea, rechazo al alimento y crisis convulsivas en los porcentajes mostrados en la gráfica No. 7.

#### HOSPITALIZACION.

El 100% requirieron hospitalización, 7 pacientes (58%) requirieron manejo en terapia intensiva por estado crítico, de éstos, 3 pacientes (43.2%) presentaron paro cardiorrespiratorio reversible.

Es de mencionar que todos los pacientes masculinos requirieron manejo en terapia intensiva inicialmente e ingresaron a dicho servicio sin la sospecha clínica de HSC ( Gráfica No.8 Cuadro No. 4 ).

#### EDAD AL DIAGNOSTICO.

La edad al diagnóstico tuvo una media de 52 días cuando se analizaron a todos los pacientes (100%).

Esta se redujo a 48 días cuando se analizaron a los portadores de genitales ambigüos y se incrementó a 58 días en los que no mostraron esta característica ( masculinos).

#### DIAGNOSTICO.

Este fué determinado mediante la medición de los niveles sanguíneos de 17OHP, cortisol, testosterona, androstendiona y - DHEA.

Mencionaremos los valores de referencia dados por el laboratorio.

17-hidroxiprogesterona .....	0.5 a	2 ng/ml.
Cortisol .....	50 a	250 ng/ml.
Testosterona .....	0.2 a 0.7	ng/ml.
Androstendiona .....	0.5 a	2 ng/ml.
DHEA .....	1 a	2 ng/ml.

La 17-OHP mostró una media de 12.7 ng/ml con un rango que vario de 1.4 a 22.8. Debemos considerar que el nivel bajo fué en un paciente que tenia manejo previo con glucocorticoides, pero que posteriormente fue confirmado un nivel alto de esta hormona.

El cortisol mostró una media de 64.4 ng/ml teniendo un rango entre 53 y 100 ng/ml.

La testosterona mostró una media de 3.27ng/ml. con un rango que vario de 0.8 a 10ng/ml.

La androstendiona mostró una media de 1.41ng/ml con un rango que vario de 0.9 a 2.7 ng/ml.

La DHEA mostró una media de 1.46 ng/ml con un rango que fué de 0.6 a 2.1 ng/ml.

#### TRATAMIENTO.

Fue dividido en inicial y tardío.

##### Inicial.

El 100% de los pacientes requirió manejo con soluciones intravenosas iso-osmolares de acuerdo al grado de deshidratación - mostrado.

El glucocorticoide utilizado fue el succinato de hidrocortisona en una dosis de 200 a 400 mg por M2SC en infusión intravenosa continua, misma que fué reduciéndose paulatinamente en un 50% diario hasta alcanzar una dosis de sostén que mostró una media de 32.8mg, variando en un rango de 24 a 42 mg/M2SC por día.

El manejo inicial con mineralocorticoides fué en el 100% a base de DOCE intramuscular a dosis de 25 mg al diagnóstico.

##### Tardío.

La dosis media de glucocorticoides fué de 27.49mg /M2SC/día. con un rango que vario de 23 a 37 mg/M2SC/día.

En 11 pacientes el DOCE fue administrado a la dosis de 25mg y en 1 paciente a 50mg. El intervalo entre las dosis tuvo una media de 14 días con un rango de 12 a 21 días.

Dentro de los primeros 3 meses de tratamiento observamos datos de hipercortisolismo en el 50% de los pacientes, el cual estuvo manifestado por: acné, cara de luna llena, rubicundez facial, pseudo-obesidad, etc.

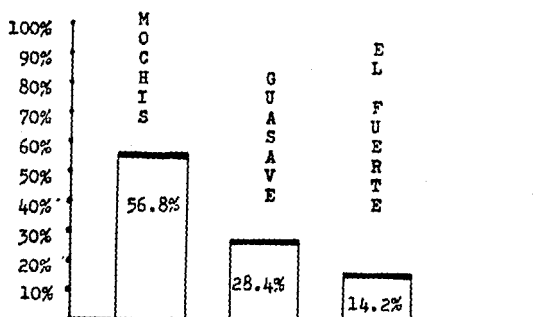
El 100% presentaron crisis suprarrenal al menos una vez durante el periodo de observación. Así mismo, todos tuvieron al menos una intercurrentia predominando las infecciones de vías respiratorias altas y las afecciones dérmicas.

## LUGAR DE PROCEDENCIA. n-12 .

Estado	No. Pacientes	Porcentaje
Sinaloa	7	58.3%
Sonora	5	41.6%
Total	12	100%

Referencia. Expedientes. Cuadro No. 1

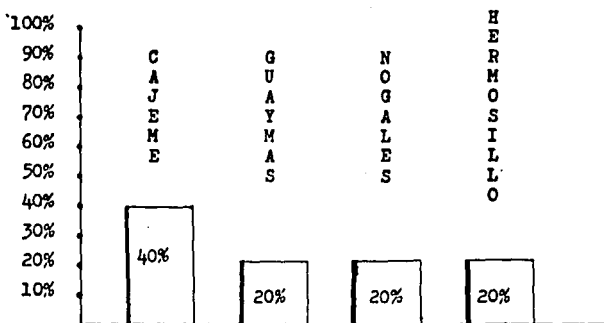
## SINALOA. n- 7



Referencia. Expedientes Gráfica No 1



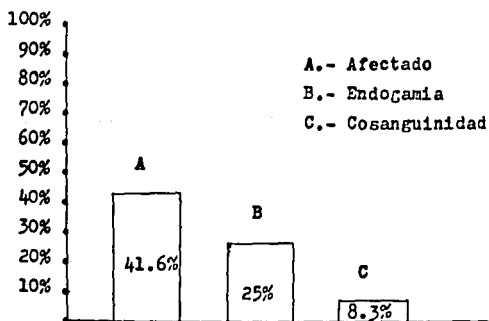
SONORA . n-5



Referencia. Expedientes

Gráfica No. 2.

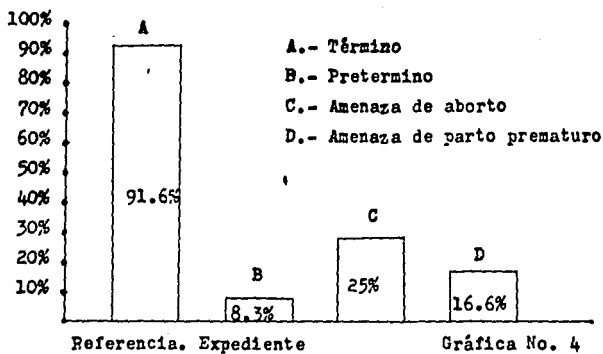
ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES n-12



Referencia. Expedientes

Gráfica No.3

## EMBARAZO n-12



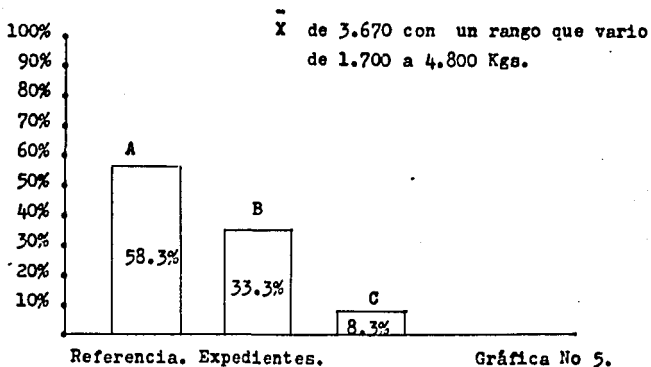
## PARTO n-12

TIPO	NUMERO	PORCENTAJE
Eutócico	10	83.3%
Distócico	2	16.6%
Total	12	100.0%

Referencia. Expediente

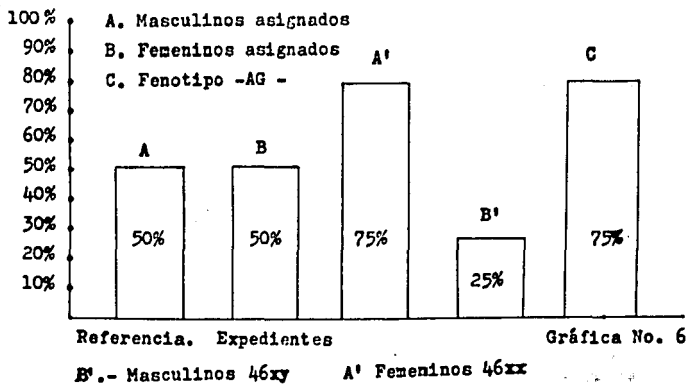
Cuadro No.3

## PESO AL NACIMIENTO n- 12



- A. Peso adecuado para edad gestacional
- B. Peso grande para edad gestacional
- C. Peso bajo para edad gestacional

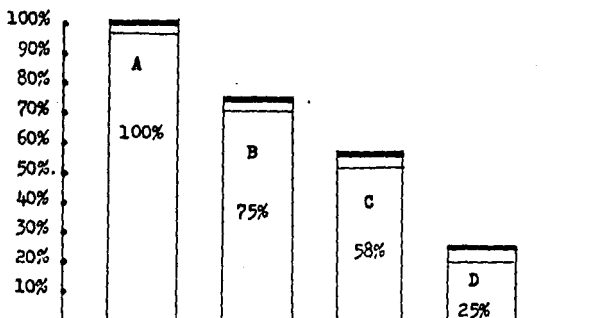
## SEXO n- 12



- A. Masculinos asignados
- B. Femeninos asignados
- C. Fenotipo -AG -

INICIO DE LA SINTOMATOLOGIA n-12

La  $\bar{X}$  fue de 19 días con un rango que fue de 3 a 53 días.



Referencia. Expediente

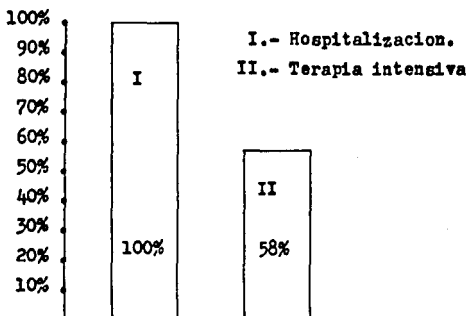
Gráfica No.7

Náusea

- A: Vómito  
 Deshidratación  
 Hipotonía
- B: Irritabilidad  
 Diarrea
- C: Rechazo al alimento
- D: Crisis convulsivas.

ESTA TESIS NO DEBE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

## HOSPITALIZACION n- 12



Referencia. Expediente

Gráfica No.8

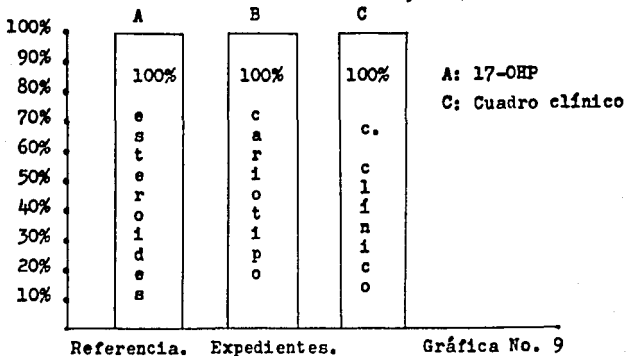
## TERAPIA INTENSIVA DE ACUERDO A SEXO n-7

SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
FEMENINO	4	57.1%
MASCULINO	3	42.8%
TOTAL	7	100.0%

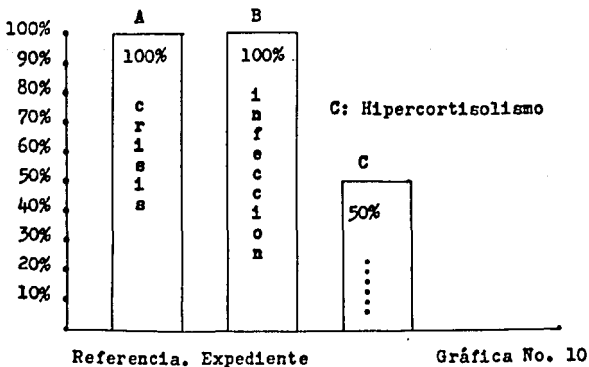
Referencia. Expediente

Cuadro No.4

DIAGNOSTICO. n= 12 La edad media al diagnóstico fue de 52 días



INTERCURRENCIAS n= 12



## DISCUSION.

La hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de P450c21 (21-hidroxilasa) corresponde a la mayoría de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (2,3,12). Su incidencia se incrementa en regiones específicas y en la variedad no clásica (1,2,3,12). Nuestro trabajo muestra el predominio de esta enfermedad en el area de Los Mochis, Guasave y El Fuerte en el estado de Sinaloa.

Su patron hereditario, autosómico recesivo, genera una afectación igual en masculinos y en femeninos (2,11,18). En este trabajo observamos un incremento en la relación femenino/ - masculino 3/1, quizá condicionado por lo pequeño de la muestra o debido a que aún no somos capaces de diagnosticar hiperplasia suprarrenal congénita en el sexo masculino.

2/3 de la variedad clásica son perdedores de sal (2,3,11. - 18). Nuestro trabajo solo incluyó pacientes con esta variedad clínica.

El embarazo y el parto no sufren consecuencias negativas lo mismo puede decirse del peso y la talla al nacimiento. Nuestro trabajo no mostró variaciones en cuanto a este respecto. El cuadro clínico está dado generalmente por náuseas, vómitos, deshidratación, hipotonía, irritabilidad, diarrea, pseudohermafroditismo femenino así como hiperpigmentación (2,3 - 11,18 ). En nuestros pacientes no hubo variabilidad en el - cuadro clínico en relación a lo reportado por la literatura. El inicio de la sintomatología en la variedad perdedora de - sal generalmente ocurre en las primeras semanas de vida (2,3 12,18).

Nuestro trabajo mostró una media de 19 días la cual muestra semejanza con lo reportado por la literatura.

El diagnóstico generalmente se confirma en pocos días en los portadores de genitales ambigüos, y generalmente al mes en quienes no los portan (17,18,19). Nuestros pacientes fueron diagnosticados aproximadamente a los 52 días disminuyendo a 47 cuando hubo la presencia de genitales ambiguos pero incrementandose hasta 57 en quienes no los tuvieron. Con esto confirmamos nuestra dificultad para diagnosticar a estos pacientes a pesar de que son portadores de genitales ambigüos al nacimiento. En los casos en que la sospecha diagnóstica fue realizada al nacimiento, las indicaciones médicas no fueron precisas, por lo que algunos pacientes llegaron en crisis a nuestro hospital.

Existen muchos auxiliares diagnósticos para confirmar esta patología(15,16,18,20,22). Pero es suficiente contar con el cuadro clínico, la medición de 17-OHP y la determinación de cariotipo para establecer el diagnóstico de certeza. Esto puede ser logrado en 2 a 3 días después del nacimiento(18). Es recomendable retrasar la toma de muestra cuando menos 24 horas después del nacimiento y en los pacientes críticamente enfermos hasta que se encuentren estables. En nuestro medio contamos con los recursos mencionados anteriormente, sin embargo, todavía no tenemos los resultados con la prontitud esperada. Por ejemplo los resultados de 17-OHP los obtenemos a los 10 días y el cariotipo en 8.

En nuestro trabajo la prueba más sensible para el diagnóstico fue la 17-OHP, la cual se encontró elevada en el 100% de todos los pacientes.



La testosterona fue el único andrógeno que se correlacionó con el diagnóstico. Sin embargo las determinaciones de cortisol, DHEA y androstendiona no mostraron alteraciones significativas, quizá esto condicionado por mala técnica en la toma de la muestra o por valores de referencia no estandarizados para niños de él laboratorio.

En la actualidad la ACTH, a pesar de su utilidad teórica - para el diagnóstico de esta enfermedad aún en centros de investigación muy especializados no se logra ese objetivo por lo difícil de su técnica de medición. Nosotros no nos escapamos a esto y por ello no determinamos esta hormona en forma rutinaria. Lo mismo sucede con la determinación de la actividad plasmática de la renina en este lugar.

Los electrolitos séricos en la crisis muestran un patrón - de hiperkalemia-hiponatremia ( 18,3,11 ). Nosotros encontramos esa alteración en el 100% de nuestros pacientes.

Diversos autores reportan útil para el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides a la hidrocortisona en dosis que varían de 10-25 mgM2SC/día (18) El consenso actual es utilizar dichas dosis (fisiológicas) aún durante la crisis suprarrenal (18) aunque otros (4) recomiendan incrementar la dosis fisiológica de 3 a 10 veces si la crisis es severa. El principal argumento en contra de la administración de altas dosis de glucocorticoides a los lactantes, es el gran impacto negativo que estos medicamentos pueden tener sobre la tasa de crecimiento (18). Todos nuestros pacientes recibieron hidrocortisona en dosis muy superiores a las mencionadas arriba para el manejo de la crisis suprarrenal, si bien en forma transitoria. Aunque, nos encontramos con que la dosis de mantenimiento también fue en promedio levemente superior a lo recomendado.

Estos hallazgos no dejan de alarmarnos, máxime que en un alto porcentaje de nuestros pacientes hubo signos de hiperkortisolismo dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento. Motivo de un estudio posterior debe ser las posibles repercusiones en la tasa de crecimiento.

Debemos de aclarar que por el hecho de no existir hidrocortisona oral disponible en nuestro país, estamos utilizando la prednisona tabletas de 5mg, haciendo los ajustes necesarios para dar las dosis equivalentes de hidrocortisona. Consideramos la potencia relativa de  $1/4$  .

En otros lugares el mineralocorticoide utilizado es el 9 alfa fludrocortisona ( 3,18 ). Sin embargo en nuestro país no se encuentra disponible en forma comercial, solamente uno de nuestros pacientes se encuentra con este mineralocorticoide. El DOCE es recomendado como uso alternativo (18). Sin embargo en nuestro país es el que se encuentra disponible por lo tanto el utilizado en los 11 restantes pacientes, sin embargo hemos observado que el intervalo entre las dosis es mucho más corto que el reportado por la literatura.

Un estudio posterior debe mostrarnos la diferencia de estos dos mineralocorticoides.

Actualmente el manejo quirúrgico de clitoroplastia se ha realizado en 3 de nuestras pacientes femeninas con buenos resultados, en una de ellas fue realizado en forma conjunta con vaginoplastia.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Beverly L, Brodie M.D., F.R.C.S.C., Anne Colston Wentz M. D. Late onset congenital adrenal hyperplasia: a gynecologist's perspective. *Fertility and Sterility*. 48: 175-188. 1987.
2. New M.I., Speiser P.W. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 7: 331-349. 1986.
3. Miller W.L.M.D.; Levine L.S. M.D. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J.Pediatr*. 111: 1-17. 1987.
4. Bertrand J., Rappaport R., Sizonenko P.C. Hormonas cortice suprarrenales. En *Endocrinología Pediátrica* Ira. ed. Salvat Edit. Barcelona 1987 . pag. 425-429.
5. Bertrand J., Rappaport R., Sizonenko P.C. Conceptos generales de hormonología. En *Endocrinología Pediátrica* Ira. ed. Salvat Edit. Barcelona 1987 pag. 10-11
6. Takikawa O., Gomi T., Suhara K., Itagaki E., Takemori S., Katagiri M., Properties of an adrenal cytochrome P450 (P450<sub>sc</sub>) for the side chain cleavage of cholesterol. *Arch Biochem Biophys*. 190: 300-306. 1978.
7. Ishii-Ohba H., Salki N., Inano H., Tamaoki B-1. Purification and characterization of rat adrenal 3 $\beta$ -hidroxysteroid dehydrogenase with steroid 5-ene-isomerase. *J Steroid Biochem*. 24: 752-760. 1986.
8. Kominami S., Shinzawa K., Takemori S. Purification and some properties of cytochrome P-450 specific for steroid 17 $\alpha$  hydroxylation and C17-C20 bond cleavage from guinea pig adrenal microsomes. *Biochem Biophys Res Commun*. 109: 916-921. 1982.

9. Kominami S., Ochi H., Kobayashi Y., Takemori S. Studies on the steroid hydroxylation system in adrenal cortex microsomes: purification and characterization of cytochrome P-450 specific for steroid C-21 hydroxylation. *J Biol Chem.* 261: 3586-3394. 1986.
10. Yanagibashi R., Haniu M., Shively J.E., Shen W.H., Hall P. The synthesis of aldosterone by the adrenal cortex: - two zones (fasciculata and glomerulosa) possess one enzyme for 11 $\beta$ , 18 hydroxylation, and aldehyde synthesis. *J Biol Chem.* 261: 3556-3562. 1986.
11. White P.C., New M.I., Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. (first of two parts ) *N. Engl. J. Med.* 316:1519-1524. 1987.
12. White P.C., New M.I., Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia ( second of two parts ) *N. Engl. J. Med.* 316:1580-1586. 1987.
13. Rosler A., Weshler N., Leiberman E., Hochberg Z., Weidenfeld J., Sack J. 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency congenital - adrenal hyperplasia: Update of prenatal diagnosis. *J - Clin Endocrinol Metab.* 66: 830-838. 1988.
14. Donohoue P.A., Van Dop C., Jospe N., Migeon J.C. Congenital adrenal hyperplasia: molecular mechanisms resulting in 21-hydroxylase deficiency. *Acta Endocrinol (Suppl) - (Copenh)* 279: 315-320 1986.
15. Young M.C., Robinson J.A., Read G.F., Fahmy-Riad D., - Hughes I.A. 17-OH-progesterona rhythms in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child.* 63: 617-623 1988.

16. Virdi N.K., Rayner P.H.W., Rudd B.T., Green A. Should we screen for congenital adrenal hyperplasia ? A review of 117 cases. Arch Dis Child. 62: 659-662. 1987.
17. Di Marino-Nardi J., Stoner E., O'Connell A., New M.I. - The effect of treatment of final height in classical - adrenal hyperplasia. Acta Endocrinol (Suppl) (Copenh) - 279: 305-314. 1986.
18. Hughes I.A. Management of congenital adrenal hyperplasia Arch. Dis Child. 63: 1399-1404. 1988.
19. Clayton G.W. Patterns of growth from birth to maturity - in infants and children with congenital adrenal hyperplasia. Acta Endocrinol (Suppl) (Copenh) 279: 295-304.1986.
20. Hughes I.A. , Dyas J., Fahmy-Riad D., Laurence K.M. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia: reali ability of amniotic fluid steroid analysis. J Med Genet. 24 (6): 344-347. 1987.
21. Bissada N.K., Sakati N., Woodhouse N.J.Y., Morcos R.R. - One-Stage complete genital reconstruction for patients - with congenital adrenal hyperplasia. J. Urol.137: 703-705. 1987.
22. Young M.C., Walker R.F., Rind-Fahmy D. Hughes I.A. Androstenedione rhythms in saliva in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child. 63: 624-628. 1988.

**AGRADECIMIENTOS.**

A la Dra . Guadalupe Vidal Ochoa, por la paciencia y el interés en que aprendiera más.

Al Dr. Efraín Ortíz Acosta. Por su enseñanza honesta y mostrar como se lucha en esta vida.

Al Dr. Fernando Sánchez Lechuga . Por todas sus enseñanzas

Al servicio de Enfermería de los hospitales:  
Hermosillo Sonora.  
Cd. Obregon Sonora.

A muris .