

11204

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION

CARACTERISTICAS CLINICAS Y HORMONALES DE VARONES
CON DEFICIENCIA DE 21 - HIDROXILASA

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION HUMANA
P R E S E N T A
DRA. KAREN PATRICIA FUNES HERNANDEZ

TUTORES: DRA. MARIA DEL CARMEN CRAVIOTO GALINDO
DR. FERNANDO LARREA GALLO



MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A LOS DOCTORES

FERNANDO LARREA Y MARÍA DEL CARMEN CRAVIOTO

Por todo el apoyo brindado y el conocimiento académico recibido.

**AL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

Por ser la sede de los conocimientos adquiridos.

**AL PERSONAL DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN, LA
CLÍNICA DE SALUD REPRODUCTIVA Y PERSONAL DEL LABORATORIO.**

Por el apoyo brindado.

**AL PROGRAMA LATINOAMERICANO DE CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN EN
REPRODUCCIÓN HUMANA (PLACIRH)**

Por el apoyo económico brindado para mi entrenamiento en Biología de la
Reproducción Humana. Becario PLC-296/2003



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

Director General de Enseñanza



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Mc. Cravioto S.

DRA. MARIA DEL CARMEN CRAVIOTO GALINDO

Profesora adjunta del curso
Tutora de tesis

DR. FERNANDO LARREA GALLO

Profesor titular del curso
Tutor de tesis

DEDICATORIA

A MIS PADRES ;

Por su apoyo incondicional, comprensión, y estímulo continuo.

A ILSE GLADY HERNÁNDEZ DE FUNES:

Por el Apoyo continuo, e incondicional al cuidar d mi hija para cumplir este objetivo en mi vida.

A TODA MI FAMILIA

Por toda su apoyo motivación y ayuda.

A MI HIJA:

Por comprender y aceptar la ausencia de su madre.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:

Por la amistad y hospitalidad brindada.

Resumen -----	6
Antecedentes-----	8
Objetivos -----	16
Sujetos y métodos-----	17
Resultados-----	20
Discusión-----	30
Bibliografía-----	33

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de 21-hidroxilasa es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un defecto enzimático en la biosíntesis del cortisol con incremento compensatorio de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y consecuente hiperplasia de las glándulas suprarrenales. Debido a la ausencia de alteraciones en diferenciación sexual y limitada sintomatología la función gonadal de los varones afectados ha sido insuficientemente caracterizada.

OBJETIVO: Describir las características clínicas y hormonales en varones con deficiencia de 21- hidroxilasa, con especial atención a las funciones hormonal y gametogénica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 21 pacientes con diagnóstico de deficiencia de 21- hidroxilasa seguidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período 1978-2004, de los cuales se seleccionaron los varones (8). Se realizó valoración clínica, bioquímica y ultrasonográfica. Se cuantificaron en suero las concentraciones de las hormonas folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), prolactina (PRL), testosterona (T) y 17 α -hidroxiprogesterona (17OHP), sin suspensión del tratamiento establecido. Después de tres días de abstinencia sexual se realizó análisis del semen; así mismo se realizó ultrasonido testicular. El análisis estadístico realizado fue de tipo descriptivo de acuerdo con lo datos.

RESULTADOS

La edad media (rango) de los pacientes al momento del presente fue de 26.8 años (16-49). El 35% de los casos presentaron antecedentes de consanguinidad y 75% de los pacientes estudiados tenían antecedente de familiares afectados. El promedio (rango) de la talla e índice de masa corporal fue de 1.54m (1.42-1.71), y de 27.4 kg/m² (20.4 - 44), respectivamente. Todos los pacientes presentaron la forma clásica de la enfermedad (1 perdedor de sal y 7 virilizante simple). El 62.5% de los pacientes presentaron anomalía de los genitales externos consistente en masas testiculares bilaterales (n = 2); atrofia testicular (n = 2) e hipospadia (n = 1). En 6/8 pacientes se cuantificaron los valores

basales de las gonadotropinas, en 5/6 las concentraciones se encontraron alteradas: 3/5 por debajo del rango de normalidad, y 1/5 pacientes con valores normales bajos (paciente 6, perdedor de sal); en 1 paciente las concentraciones estaban dentro de los rangos normales. Se analizaron las concentraciones de T en 7/8 pacientes. En 4/7 pacientes las concentraciones se encontraron en el rango alto de lo normal. En 2/7 pacientes las concentraciones se encontraron alteradas: 1 con valores normales bajos (paciente 6, perdedor de sal) el otro con concentraciones por arriba de límite normal (paciente 4). Las concentraciones de 17OHP fueron analizadas en 6/8 pacientes en todos se observaron significativamente elevadas aún en los pacientes tratados (en dos de los pacientes el estudio no pudo ser actualizado). Uno de los hallazgos más relevantes fue la elevación de la PRL en los 5 casos evaluados para dicha hormona. Un paciente presentó concentraciones de PRL correspondientes a rango tumoral (2,400UI/mL), confirmado el diagnóstico de macroadenoma hipofisario (13 mm) con resonancia magnética. El análisis del semen se realizó en 5 de los pacientes estudiados, siendo anormal en 80% de los casos. Se realizó ultrasonido testicular en el 50% de los pacientes estudiados y en todos ellos se encontraron anomalías a nivel de los genitales, consistentes en: quistes simples de epidídimo (n = 2), microcalcificaciones (n = 1), microlitiasis (n = 1).

CONCLUSIÓN

La función de eje hipotálamo-hipófisis-testículo se modifica a partir de del aumento en la producción de de 17OHP4 suprarrenal. Se propone un modelo en donde el incremento de 17OHP4 conlleva a mayor secreción suprarrenal de Δ^4 A Y T, las cuales ejercerían un efecto inhibitorio de las gonadotropinas hipofisarias. Con nuestros datos no es posible estimar la proporción de T secretada por el testículo en esta situación, pero se deduce que es la necesaria para mantener la espermatogénesis siempre y cuando no haya presencia de tumores. El hallazgo de hiperprolactinemia no ha sido descrito con anterioridad y la alta prevalencia en nuestra serie de casos sugiere una asociación real en donde la disminución de glucocorticoides, el aumento de angiotensina II y posiblemente los opioides endógenos (vía aumento de POMC) pudieran ser parte de los mecanismos causales. Se sugieren otros estudios para confirmar o descartar esta hipótesis.

Palabras claves: Deficiencia de 21- hidroxilasa, variedad perdedora de sal , virilizante simple.

La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la inhabilidad de convertir la 17 α -hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol, precursor del cortisol, con la consecuente deficiencia de la síntesis de glucocorticoides. El déficit de glucocorticoides, principalmente el cortisol, aumenta la producción y secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la hipófisis. El incremento crónico y excesivo de la ACTH estimula la hiperplasia de las glándulas suprarrenales y la actividad de las enzimas esteroideas localizadas antes del defecto, con la consecuente acumulación de los esteroides C-21 no hidroxilados, que se desvian hacia la vía de biosíntesis de los andrógenos provocando un exceso de los mismos. En este defecto enzimático también existe inhabilidad para convertir progesterona a 11-desoxicorticoesterona, precursor de la aldosterona, provocando deficiencia en la producción de mineralocorticoides y aumento variable de la producción de renina ¹(Figura 1).

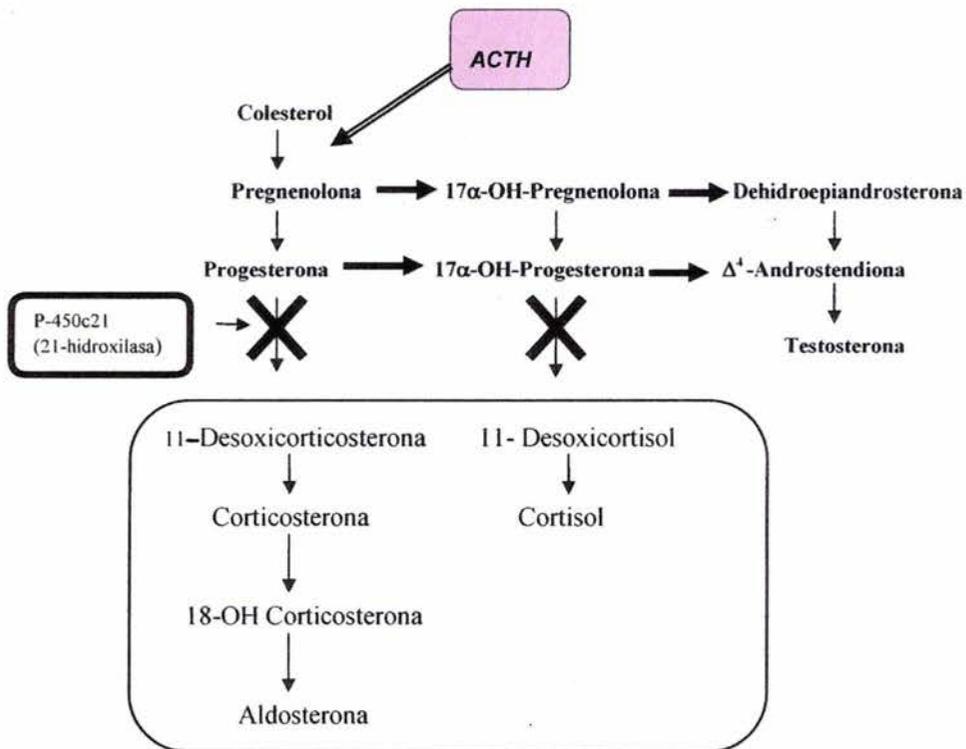


Figura 1. Biosíntesis de esteroides en la deficiencia de 21- hidroxilasa. En la parte superior de la figura se señala con "cruces" la localización del bloqueo de la enzima P-450c21. Por arriba del bloqueo los esteroides precursores y andrógenos suprarrenales producidos en exceso (flechas negras engrosadas) por aumento de la secreción de ACTH. En la parte inferior de la figura, dentro del recuadro, los esteroides producidos deficientemente.

Este desorden tiene carácter autosómico recesivo. La enzima afectada pertenece a la familia de los citocromos P450 y el gen que la codifica se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en el complejo mayor de histocompatibilidad y alterna con el gen que codifica para el factor 4 del complemento (C4B y C4A). Dos genes homólogos resultan de la duplicación ancestral, el CYP21 es el gen activo, y el CYP21P es el gen inactivo o pseudogen. (Figura 2).

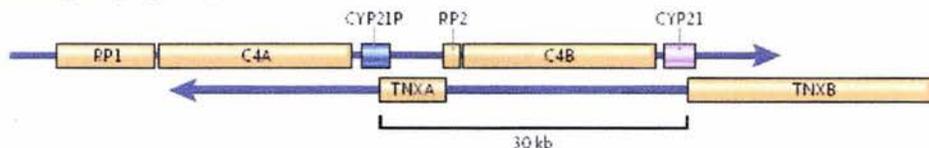


Figura 2 Región del cromosoma 6p21.3 conteniendo el gen activo (CYP21) y el inactivo (CYP21P) de la enzima 21-hidroxilasa, el C4A y C4B que codifican para el cuarto elemento del complemento, el RPI que codifica para una proteína nuclear de función desconocida, RP2 el correspondiente pseudogen truncado. En el lado opuesto de la cadena del cromosoma, el TNXB, que codifica para tenacina-x (metaloproteína) y TNXA es el correspondiente pseudogen truncado. *N Engl J Med* 2003 (referencia 2).

El gen CYP21 comprende 10 exones y 9 intrones y tiene homología del 98% con el pseudogen² (Figura 3). La mayoría de las mutaciones descritas para la deficiencia de 21-hidroxilasa son aparentemente el resultado de dos tipos de recombinación entre el gen y el pseudogen. Estos mecanismos de recombinación son el entrecruzamiento desigual (20%) durante la meiosis, que produce delección incompleta del C4B y una delección completa del gen de la 21- hidroxilasa. El otro mecanismo es la conversión génica (75%); evento en el cual se transfieren mutaciones deletéreas al gen que normalmente se encuentran en el pseudogen.^{1,2} Estas mutaciones incluyen delección de 8 pares de bases en el exon 3, un cambio de lectura de marco en el exon 7, y mutación sin sentido en el exon 8 (Figura 3). Mutaciones adicionales en el CYP21P afectan también el empalme del ARNm o las secuencias de aminoácidos; y para el 5% restante se han descrito más de 60 mutaciones distintas.³⁻⁴ Las mutaciones del CYP21 han sido agrupadas en 3 grupos de acuerdo al nivel de actividad enzimática encontrada en estudios *in vitro* de mutagénesis y expresión enzimática: 1) inactivación completa de la enzima, comprenden delecciones y mutaciones puntuales (mutaciones de sentido equivocado) asociadas con el fenotipo perdedor de sal. 2) actividad de la enzima en al menos un 2%, Ile172Asn (I172N), son mutaciones sin sentido y permiten la síntesis adecuada de la aldosterona, se asocian con la variedad virilizante simple. 3) actividad de la enzima en aproximadamente un 50%

Val281Leu (V281L) y Pro30Leu (P30L) se asocian a la forma no clásica de la enfermedad (Figura 3). Sin embargo el genotipo no siempre predice el fenotipo.⁵⁻⁶

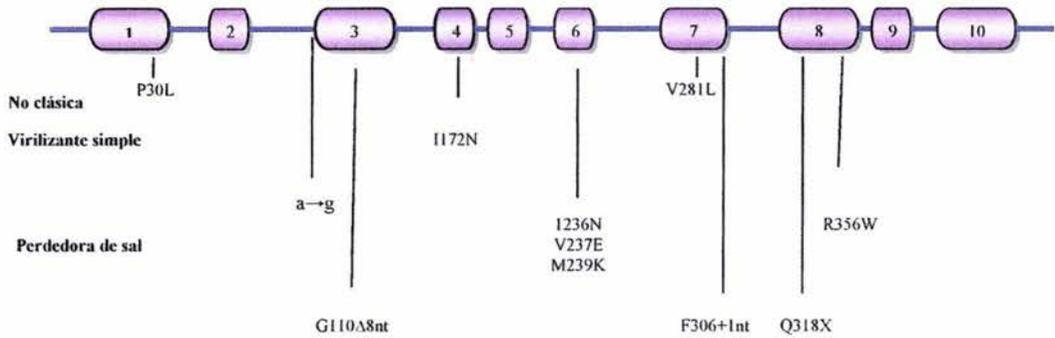


Figura 3. Localización de las mutaciones estudiadas en el CYP21P; cualquiera de las cuales puede ser transferida al CYP21 en eventos de conversión génica. Enzimas recombinantes conteniendo las mutaciones sin sentido han sido expresadas en células cultivadas. Las cajas numeradas representan los exones. El porcentaje de actividad normal vista en cada enzima mutada es denotada por la posición de cada mutación en la escala vertical; las mutaciones que más severamente afectan la actividad causando la variedad perdedora de sal están en la parte inferior de la figura. En el exón 1 la mutación P30L; en el intrón 2 a→g; en el exón 3 G110Δ8nt (delección de 8 pares de bases); en el exón 4 I172N; en el exón 6 grupo de mutaciones heredadas en conjunto casi invariablemente; en el exón 7 V281L; F306+1nt (mutación con inserción de un solo nucleótido); en exon 8 Q318X y R356W. *N Engl J Med* 2003 (referencia 2).

La hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de 21-hidroxilasa es uno de los desórdenes recesivos más conocidos y la frecuencia de la enfermedad es estimada en un 0.1 % de la población general; la frecuencia de portador de la forma clásica o severa es de aproximadamente 1 en 60 personas; la frecuencia de portador de la forma no clásica oscila de 1 en 5 a 1 en 50 individuos dependiendo de la raza. La incidencia de la enfermedad en los nacidos vivos es de 1/20,000 para la variedad perdedora de sal; 1/60,000 en la variedad virilizante simple y 1/1000 para la forma no clásica de la enfermedad. La deficiencia de 21-hidroxilasa se presenta con mayor frecuencia en los Judíos Ashkenazi del Este de Europa, 3-4% y en 1-2% en Hispanos y Yugoslavos.⁶⁻⁷ La enfermedad tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas dependiendo de la alteración genética que presente la enzima, lo cual permite clasificarla en diferentes formas o variedades que van desde las más severas hasta las formas clínicas inaparentes. La enfermedad se clasifica en: 1) Forma clásica la que a su vez se clasifica en variedad perdedora de sal y variedad virilizante simple. La variedad perdedora de sal, se diagnostica entre la primera y la cuarta semana del nacimiento cuando se presenta el primer episodio de crisis de pérdidas

salinas (vómito y deshidratación) que conducen a choque hipovolémico (crisis suprarrenales), causadas por la deficiencia de cortisol y aldosterona produciendo una disminución del gasto cardíaco, del filtrado glomerular así como pérdidas de sal y agua por el riñón, colon y glándulas sudoríparas. Otros síntomas inespecíficos acompañantes son: hiporexia, bajo peso persistente, náuseas, vómitos y letargia.¹¹ Las mujeres debido a la exposición temprana a concentraciones altas de andrógenos presentan ambigüedad genital durante la vida intrauterina.¹²⁻¹³ A diferencia de los varones quienes son fenotípicamente normales, ya que para el desarrollo de sus genitales son necesarias concentraciones altas de andrógenos.¹⁴⁻¹⁶ Se clasifican como virilizante simple los pacientes con presencia de ambigüedad genital al nacimiento (mujeres), que no cursan con crisis suprarrenales debido a que la actividad de la enzima se conserva en al menos un 2%. En los varones el diagnóstico generalmente se realiza entre los 4 y 7 años cuando presentan datos clínicos de pubertad precoz como vello púbico, axilar y facial, crecimiento acelerado, edad ósea mayor para su edad cronológica y compromiso variable de la estatura final con predominio de talla baja.¹⁷⁻¹⁹ 2) En la forma no clásica: Los pacientes pueden cursar sin ninguno de los signos de exceso de andrógenos ya descritos. Las mujeres generalmente nacen con genitales normales o discreta virilización que puede pasar desapercibida.²⁰ La severidad de los signos y síntomas varía extensamente, tienen inicio tardío generalmente durante la pubertad, presentando acné, hirsutismo y alteraciones del ciclo menstrual, especialmente oligomenorrea y/o problemas de fertilidad.²¹⁻²² En los varones el diagnóstico se realiza después de la pubertad cuando se presentan con problemas de acné e infertilidad, aunque son más frecuentemente diagnosticados en el curso de estudios familiares. Esto altera los datos de frecuencia de la enfermedad en los varones y en la población en general.²³⁻²⁵ En la tabla 1 se resumen las principales características de las formas clínicas de la deficiencia de 21-hidroxilasa.

Tabla 1. Características de las diferentes formas clínicas de la deficiencia de 21-hidroxilasa.

Características	Fenotipo		
	Clásica		No clásica
	perdedora de sal	virilizante simple	
Edad en el momento del diagnóstico	Varones: nacimiento a 6 meses Mujeres: nacimiento a 1 mes	Varones: 2 a 4 años Mujeres: nacimiento a 2 años	Varones: adulto Mujeres: adulta
Genitales	Varones: normales Mujeres: ambigüedad	Varones: normales Mujeres: ambigüedad	Varones: normales Mujeres: ± Clitoromegalia
Aldosterona	Disminuida	Normal	Normal
Renina	Aumentada	Podría estar aumentada	Normal
Cortisol	Disminuido	Disminuido	Normal
17 α -hidroxiprogesterona	>200 ng/mL	>100 a 200 ng/mL	15 a 100 ng/mL (Estimulación - ACTH)
Testosterona	Varones: ↑ en la pubertad Mujeres: ↑	Varones: ↑ en la pubertad Mujeres: ↑	Varones: ↑ sólo en la pubertad Mujeres: ↑ variablemente
Tratamiento	Glucocorticoides + mineralocorticoides + (sodio)	Glucocorticoides + mineralocorticoides	Glucocorticoides, si se presentan síntomas
Crecimiento	-2 a -3 DE	-1 a -2 DE	Normal a -1 DE
Incidencia	1:15,000-20,000	1:50,000-60,000	1:1000
Mutaciones Típicas	Delección, Conversión extensa nt 656g (intrón 2 g) G110 Δ 8nt I236N/V237E/M239K Q318X R356W	I172N nt 656 g	V281L P30L
Actividad Enzimática (%)	0	1	20-50

Adaptado de Endocr Rev 2000 (referencia 6).

El diagnóstico de la enfermedad se realiza con un examen físico bien detallado de los genitales externos identificando la anatomía y localización normal o anormal del meato urinario y las gónadas. El diagnóstico bioquímico varía de acuerdo a la forma clínica de la enfermedad, en las mujeres recién nacidas con ambigüedad genital deberá realizarse un perfil completo de las hormonas esteroideas con especial atención en las concentraciones de 17 α -hidroxiprogesterona ya que se considera una de las causas más importante de pseudohermafroditismo. Otros estudios que apoyan el diagnóstico sobre todo en la variedad perdedora de sal, son la prueba de estimulación con la hormona gonadotropina

coriónica humana (descartando 5 α reductasa), concentraciones de sodio, potasio, la actividad de renina y aldosterona y como estudios adicionales, cariotipo y ultrasonido pélvico.²⁶ La forma clásica de la enfermedad se caracteriza por la marcada elevación de las concentraciones en sangre de la 17 α -hidroxiprogesterona, (100 a 1000 veces más que en los sujetos normales) valores basales de 5 a 10 ng/mL confirman el diagnóstico. En la forma no clásica, en las que la enzima tiene buen porcentaje de actividad las concentraciones basales de 17 α - hidroxiprogesterona se encuentran discretamente por arriba de valores normales (2-3 ng/mL) sin ser definitivas para el diagnóstico, por lo que se debe realizar la prueba de estimulación con ACTH descartando así otros defectos enzimáticos como el de la 11 β - hidroxilasa y 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.²⁷⁻²⁹ Los pacientes con la forma clásica de deficiencia de 21-hidroxilasa y los pacientes sintomáticos con la forma no clásica deben ser tratados con glucocorticoides, estos suprimen la excesiva secreción de ACTH disminuyendo la producción excesiva de andrógenos suprarrenales.³⁰⁻³² En niños el tratamiento de elección es la hidrocortisona con dosis que excede los niveles fisiológicos de secreción del cortisol pero aparentemente son las requeridas para una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar insuficiencia suprarrenal. Además la vida media corta de este fármaco disminuye los efectos de supresión en el crecimiento y otros efectos colaterales que provocan glucocorticoides de larga acción y mayor potencia como la dexametasona y la prednisona, usados en adultos.³³⁻³⁵ Los pacientes con la forma clásica perdedora de sal deben ser tratados con terapia mineralocorticoide (fludrocortisona), suplementos de cloruro de sodio. Inclusive pacientes con la forma clásica virilizante simple en quienes por definición secretan adecuadas cantidades de aldosterona algunas veces son tratados con mineralocorticoides.³⁶⁻³⁷ Otro tratamiento propuesto es la adrenalectomía para aquellos pacientes que no responden a la supresión con los tratamientos ya mencionados.³⁸

DEFICIENCIA DE 21- HIDROXILASA EN VARONES

Las gónadas masculinas empiezan a diferenciarse aproximadamente hacia la séptima semana bajo la influencia de una cascada de genes determinantes del testículo y su desarrollo requiere altas concentraciones locales de testosterona. Por tanto en los varones, a excepción de los que presentan la variedad perdedora de sal, el diagnóstico es tardío. En los que presentan las formas no clásicas de la enfermedad el diagnóstico generalmente se realiza al llegar a la pubertad, cuando se presentan talla baja y problemas de fertilidad, sin

embargo en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza en el curso de estudios familiares.^{6,39-40}

TALLA EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA

La estatura en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita debido a deficiencia de 21-hidroxilasa, en general se encuentra por debajo de la talla esperada. La reducción de la talla resulta del exceso suprarrenal de andrógenos que provocan incremento en la velocidad de crecimiento y maduración esquelética en edades tempranas, además de la fusión temprana de las epífisis en edades postpuberales.^{41,42} Estudios realizados han demostrado que a pesar de un buen monitoreo hormonal, los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa no logran alcanzar la talla adulta final esperada. Concluyendo que el efecto de la enfermedad sobre la talla puede ser multifactorial. Entre estos factores se incluyen el tratamiento con glucocorticoides, que actúan inhibiendo el crecimiento lineal, además de provocar disminución de la absorción del calcio intestinal, renal, y ocasionar alteración en la placa de crecimiento.⁴³ En estudios realizados en pacientes que iniciaron tratamiento en edades tempranas se observó que la mayoría estaba por debajo del promedio de la altura esperada y que los glucocorticoides tienen efecto dosis dependiente negativo en el crecimiento lineal en el primer año de vida y entre los 8 y los 14 años.⁴⁴⁻⁴⁵

FERTILIDAD EN VARONES CON DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA

Los varones con deficiencia de 21-hidroxilasa tienen la función gonadal alterada.⁴⁶ Las concentraciones elevadas de andrógenos suprarrenales pueden suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, provocando hipotrofia testicular y disminución de la espermatogénesis. Otros pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa presentan frecuentemente tumores testiculares conocidos como restos suprarrenales ectópicos, El tejido de estos tumores es bioquímicamente idéntico al de la corteza suprarrenal por el mismo origen embriológico que tienen las gónadas y las glándulas suprarrenales. La producción excesiva y continua de ACTH en los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa provocan hipertrofia de estos tumores, ocasionando destrucción del parénquima testicular, alterando su volumen y función convirtiéndose por tanto, en el factor más importante que contribuye a la subfertilidad que presentan estos pacientes.⁴⁷⁻⁴⁹ La presencia de estos restos suprarrenales en las gónadas masculinas puede confundirse con tumores de células de Leydig. Sin embargo, las características como edad temprana, presencia bilateral del tumor, ausencia

de metástasis, disminución del tamaño con terapia glucocorticoide y hallazgos radiográficos específicos de los mismos, pueden ayudar a diferenciarlos. El diagnóstico definitivo es con el estudio histopatológico en el que se observa tejido con características muy parecidas a los tumores de células de Leydig; con la diferencia de que en estos nódulos no se encuentran presentes los cristales de Reinke, patognomónicos de estos tumores.⁵⁰⁻⁵¹ Estos restos suprarrenales se han descrito en más del 50% de los recién nacidos afectados con hiperplasia suprarrenal y la prevalencia de los mismos en estudios publicados es de 0 a 47%.⁵² Clínicamente sólo son palpables en un 24% de los casos y se acompañan de otras manifestaciones clínicas como dolor testicular, malestar abdominal e infertilidad; esta última debida a la oligospermia y en menos frecuencia a la azoospermia producida por la destrucción de los túbulos eferentes, que incapacita el paso de los espermatozoides del tubo espermático al epidídimo. Estos restos suprarrenales en el testículo tienen rasgos ultrasonográficos característicos pero no son patognomónicos. La naturaleza bilateral de estas masas es importante ya que otros tumores testiculares, incluyendo el cáncer testicular, tienden a ser unilaterales. Si se evalúa el flujo sanguíneo en estos tumores con el ultrasonido doppler se observará que no hay alteración a nivel del mismo, mientras que en tumores sólidos como el carcinoma, las estructuras vasculares son dañadas y se observan alteraciones a nivel del flujo. También, pueden apoyar el diagnóstico los estudios de resonancia magnética; pero al ser el ultrasonido más disponible y menos costoso se considera el método de elección en el diagnóstico y seguimiento de estos tumores de tejido suprarrenal en el testículo.⁵³⁻⁵⁵ La deficiencia de 21-hidroxilasa es un enfermedad que debe considerarse importante debido a que es el desorden autosómico recesivo más frecuente. Además de su carácter clínico-genético conocido, tiene otras implicaciones importantes en el orden físico, metabólico, reproductivo, neurológico y social las cuales no han sido caracterizadas en la población Mexicana.

OBJETIVO GENERAL

1. Describir las características clínicas y hormonales de la deficiencia de 21-hidroxilasa en varones, con especial atención a las funciones hormonal y gametogénica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Correlacionar el fenotipo con las características hormonales.
2. Describir alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa.
3. Describir las características anatómicas y ultrasonográficas de las gónadas en los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa.
4. Describir la función testicular espermatogénica, mediante el análisis del semen.

PACIENTES:

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ. A partir de las bases de datos disponibles en el Departamento de Biología de la Reproducción se identificaron los expedientes clínicos de pacientes en quienes se había establecido el diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa durante el periodo comprendido de 1978 a 2004. Se seleccionaron aquéllos que además de la sospecha clínica tenían referencia o evidencia de por lo menos una de las siguientes alteraciones hormonales: aumento de las concentraciones de pregnantriol urinario en condiciones basales y/o post-estimulación con ACTH, aumento de las concentraciones de pregnantriol urinario y/o 17 α -hidroxiprogesterona en suero, disponible en el laboratorio a partir de 1981.

Para propósito de este estudio se eligieron sólo los varones. De los expedientes clínicos se obtuvieron datos generales, edad de inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, edad al ingreso al Instituto, características clínicas de la enfermedad, y las determinaciones hormonales realizadas a lo largo de su seguimiento. Los pacientes fueron contactados a través de sus citas a la consulta externa o por vía telefónica. Una vez que proporcionaron su Consentimiento Informado se le realizó una entrevista directa con el fin de obtener información amplia sobre aspectos familiares relevantes para el padecimiento así como revaloración clínica. Posteriormente se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica, a las 8.00AM, para la cuantificación en suero de las hormonas foliculo estimulante (FSH), luteinizante (LH), prolactina (PRL), testosterona (T) y 17 α -hidroxiprogesterona (17OHP), sin suspensión del tratamiento respectivo. También se obtuvo muestra de sangre periférica para la obtención de linfocitos para aislar el ADN genómico. Además se realizó ultrasonido testicular y después de 3 días de abstinencia sexual se obtuvo muestra para análisis de semen.

ANÁLISIS HORMONALES:

Todas las cuantificaciones hormonales se realizaron en los laboratorios del Departamento de Biología de la Reproducción utilizando estuches comerciales y técnicas utilizadas en el trabajo de rutina. La cuantificación en suero de FSH, LH y PRL se realizó con método de inmunoanálisis enzimático (EIA) (*Inmunometrics [UK] Ltd.*). Los coeficientes de variación (CV) intra-análisis fueron de 9.6%, 8.9% y 8.8%, respectivamente, y los CV interanálisis de 14.9%, 14.4% y 12.6% para FSH, LH y PRL, respectivamente. La cuantificación de T se realizó con método de quimioluminiscencia, utilizando un equipo Inmunilite (*Diagnóstics Products Corporation, Los Angeles CA, USA*). Los CV intra-análisis e inter-análisis en el laboratorio son de 4.79% y 10.8%, respectivamente. Para el análisis de 17OHP se utilizó radioinmunoanálisis en fase sólida con I^{125} (*Diagnóstics Products Corporation, Los Angeles CA, USA*). con CV intra-análisis e inter-análisis de 4.2% y 4.79%, respectivamente.

ANÁLISIS DEL SEMEN:

Se realizó de acuerdo a los procedimientos estandarizados propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁵⁵ Se consideró el análisis normal cuando la muestra de líquido seminal obtenida después de 3 a 4 días de abstinencia cumplía los siguientes parámetros: Volumen ≥ 2.0 mL, licuefacción completa a los 60 minutos de la eyaculación, pH de ≥ 7.0 , concentración espermática $\geq 20 \times 10^6$ espermatozoides/mL, número total de espermatozoides $\geq 40 \times 10^6$ por eyaculado, movilidad $\geq 50\%$ categorías A+B o bien $\geq 25\%$ categoría A, morfología normal $>30\%$.

ULTRASONIDO TESTICULAR:

Los ultrasonidos testiculares se realizaron en el Departamento de Imagenología del INCMNSZ utilizando un equipo Aloka SSD-500 Micrus año 1998, Se evaluó la talla, el volumen testicular, presencia de masas u otras lesiones. El volumen testicular se obtuvo utilizando la fórmula $V = (L \times A \times P) \times 0.52$, En donde V= a volumen testicular (mL), L = diámetro mayor (cm), A = ancho máximo, P = profundidad máxima. El rango de valores para el volumen testicular en varones adultos normales es de 6.0 - 31.8 mL.⁵⁶

ANÁLISIS GENÉTICO:

A partir de linfocitos de sangre venosa se procedió a la amplificación selectiva del gen funcional por la técnica de PCR, empleando oligonucleótidos específicos. El diseño de éstos se realizó con el programa Oligo versión 4.0. Se buscó diseñar los oligonucleótidos en aquellas regiones donde existen diferencias de por lo menos tres bases entre el CYP21 y el pseudogen, en una región de aproximadamente 20 pares de bases. La secuenciación de exones, uniones exon-intron y región promotora (-800pb) se realizó por medio de secuenciación automatizada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó análisis estadístico descriptivo, de acuerdo a los datos.

POBLACIÓN ESTUDIADA

Se revisaron 21 expedientes de pacientes que cumplieron con criterios clínicos y hormonales para el diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa, ingresados y estudiados en el INCMNSZ durante el período de 1978-2004. De estos pacientes 19 fueron referidos de otras instituciones médicas y 2 se diagnosticaron en el INCMNSZ; en uno de ellos el diagnóstico se realizó al hacer el estudio familiar de una hermana afectada. La edad de ingreso a la Institución fue de 4-48 años. Veinte pacientes presentaron la forma clásica de la enfermedad: variedad perdedora de sal $n=2$, virilizante simple $n=18$. Sólo uno de los pacientes presentó la forma no clásica de la enfermedad (Tabla 2).

Los pacientes en estudio fueron captados del servicio de consulta externa, 20 en Biología de la Reproducción y sólo uno en Endocrinología General. Se estudiaron 8 varones (edad de 26.8 ± 9.9 años); 1 con variedad perdedora de sal y 7 con la virilizante y 13 mujeres (edad de 27.1 ± 6.6 años), 1 con la variedad perdedora de sal y 11 con la virilizante simple y 1 mujer con forma no clásica (Figura 4).

Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa estudiados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, durante el periodo 1978-2004.

Nº de paciente	Sexo	Edad al ingreso al INCMNSZ (años)	Edad actual (años)	Institución de referencia	Variedad de la enfermedad	Entidad de origen
1‡	Masculino	4	26	Instituto Nacional de Pediatría	VS	Guerrero
2	Masculino	18	27	Instituto Nacional de Pediatría	VS	Guerrero
3	Masculino	5	29	Institución privada	VS	Sonora
4†	Masculino	17	22	IMSS	VS	DF
5*	Masculino	48	49	INCMNSZ	VS	DF
6	Masculino	19	19	Institución privada	PS	DF
7	Masculino	5	16	IMSS	VS	Veracruz
8	Masculino	27	27	ISSSTE	VS	DF
9	Femenino	8	24	Hospital	VS	DF
10‡	Femenino	8	26	Hospital General de México	VS	Estado de México
11‡	Femenino	11	29	Hospital General de México	VS	Guerrero
12	Femenino	17	16	No Determinado	VS	DF
13	Femenino	16	24	Institución privada	VS	DF
14†	Femenino	17	23	Instituto Nacional de Pediatría	PS	Estado de México
15	Femenino	18	22	Hospital Infantil	VS	Estado de México
16	Femenino	19	27	Institución privada	VS	Estado de México
17*	Femenino	24	41	Hospital Manuel Gea González	VS	Morelos
18	Femenino	25	29	Hospital de Chiapas	VS	Chiapas
19	Femenino	27	28	ISSSTE	VS	Querétaro
20	Femenino	19	37	Desarrollo Integral de la Familia	VS	Estado de México
21	Femenino	26	26	Institución privada	NC	DF

Abreviaturas: INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE: Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado; VS: Variedad virilizante simple; P.S: Variedad perdedora de sal; NC: No clásica; DF: Distrito Federal.

Los hermanos afectados se identifican con el mismo símbolo: * † ‡

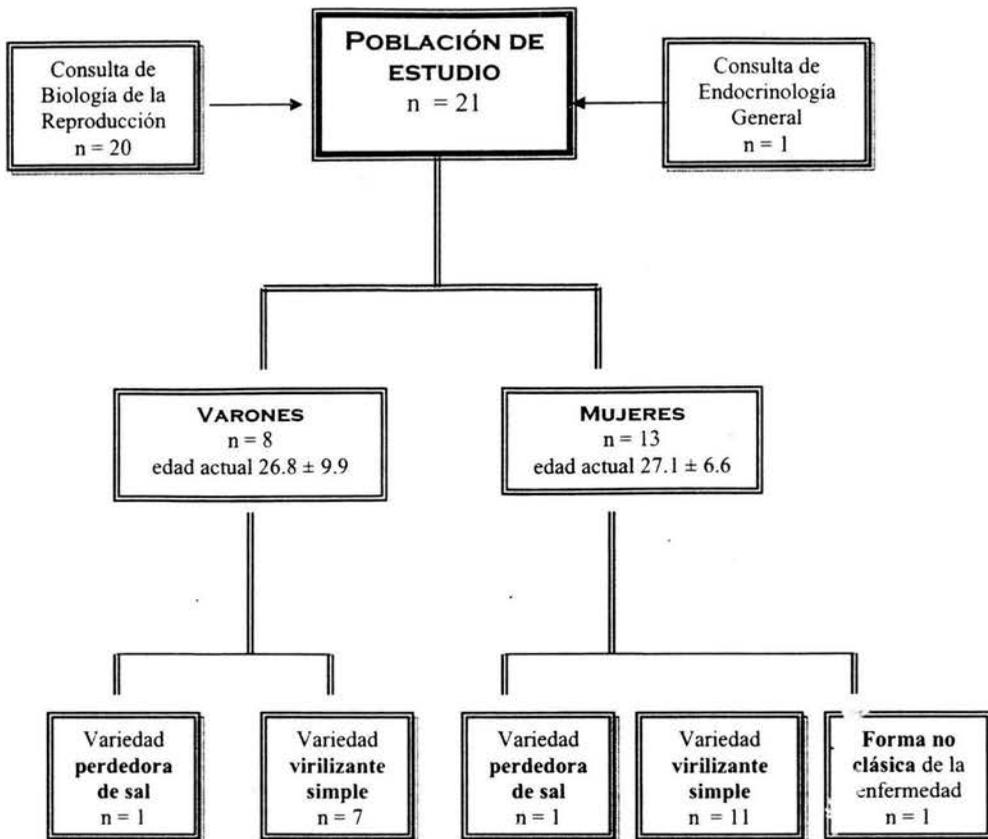


Figura 4. Características generales de 21 pacientes con diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa, estudiados en las consultas de Biología de la Reproducción y Endocrinología General del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, durante el periodo de 1978 a 2004.

Para el propósito del estudio se seleccionaron los varones y se analizaron los datos de cada uno de ellos encontrando los siguientes resultados.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EDAD DE INICIO DEL PADECIMIENTO

El inicio del padecimiento en 7/8 pacientes fue de 3.0 ± 1.82 años, en el paciente 5 no se logró precisar la edad de inicio del padecimiento.

El diagnóstico del padecimiento en 6/8 pacientes fue realizado en edades tempranas (3.5 ± 1.7) años en el paciente 5 el diagnóstico se realizó a los 48 años (Tabla 3).

La edad ósea fue mayor que la cronológica en los 6 pacientes en los que se realizó el diagnóstico temprano. En 1/3 pacientes referidos en etapas prepuberales se confirmó diagnóstico de pubertad precoz.

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Los 8 pacientes presentaron la forma clásica de la enfermedad, uno presentó la variedad perdedora de sal (12.5%) y el resto la variedad virilizante simple (87.5%). En 6/7 pacientes con variedad virilizante simple la característica principal de la enfermedad fue la pubertad precoz y en uno se realizó el diagnóstico en estudio familiar de una hermana afectada. En 1/7 la característica principal de la enfermedad fueron las crisis suprarrenales (en el perdedor de sal) (Tabla 3).

CONSANGUINIDAD Y FAMILIARES AFECTADOS

El 35% (3/8) de los pacientes tenían antecedentes de consanguinidad. 75% (6/8) de los pacientes presentaron datos de familiares afectados (hermanos). Del 75 % de hermanos afectados el 85% son mujeres (Tabla 3).

EDAD AL INICIO DEL ESTUDIO, TALLA, E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El promedio (rango) de la edad y la talla al momento del estudio fueron: 26.8 años (16-49); y 1.54m (1.42-1.71), respectivamente. El promedio (rango) de índice de masa corporal fue de 27.4 kg/m^2 (20.4 - 44) (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los varones con deficiencia de 21-hidroxilasa estudiados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, durante el período 1978-2004.

Nº de paciente	Edad al inicio de los síntomas (años)	Edad al diagnóstico (años)	Edad al estudio (años)	Tiempo de Seguimiento INCMNSZ (años)	Consanguinidad	Hermanos afectados (Nº ♂/♀)	Variedad de la enfermedad	Característica principal de la enfermedad	Talla (m)	IMC (Kg/m ²)
1	3	4	26	22	-	1/2	Virilizante Simple	Pubertad precoz	1.59	26.0
2	2	4	27	9	+	0	Virilizante Simple	Pubertad precoz	1.56	26.8
3	5	5	29	24	-	0	Virilizante Simple	Pubertad precoz	1.71	24.6
4	5	5	22	5	-	0/1	Virilizante Simple	Pubertad precoz	1.55	20.4
5	NE	48	49	1	-	0/3	Virilizante Simple	Estudio familiar	1.43	29.0
6	< 1 †	< 1 ‡	19	< 1	-	1/2	Perdedora de sal	Crisis suprarrenales	1.42	44.0
7*	2	2	16	11	+	0/1	Virilizante Simple	Pubertad precoz	1.50	24.0
8*	4	4	27	<1	+	0/1	Virilizante Simple	Pubertad precoz	1.59	24.4

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal; NE: No especificado; INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

* Información extraída del expediente; † 3 días de nacido; ‡ 2 meses de nacido.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS GENITALES EXTERNOS

El 62.5% (5/8) de los pacientes presentaron anomalía de los genitales externos consistente en masas testiculares bilaterales (n = 2); atrofia testicular (n = 2) e hipospadia (n = 1). En los 3 pacientes restantes el examen fue normal (Tabla 4).

CARACTERÍSTICAS HORMONALES

En 75% (6/8) de los pacientes se cuantificaron los valores basales de las gonadotropinas. En 5/6 pacientes las concentraciones se encontraron alteradas; 3/5 por debajo del rango de normalidad, inclusive hasta valores de FSH no detectables (paciente 5, vasectomizado); en 1/5 pacientes valores normales bajos (paciente 6, perdedor de sal); y en 1 paciente las concentraciones estaban dentro de los rangos normales.

En 88% (7/8) de los pacientes se analizaron las concentraciones de T. En 4/7 pacientes las concentraciones se encontraron en el rango superior normal. En 2/7 pacientes las concentraciones se encontraron alteradas: 1 con valores normales bajos (paciente 6, perdedor de sal) el otro con concentraciones por arriba de límite normal (paciente 4).

Las concentraciones de 17OHP fueron analizadas en 6/8 pacientes presentando todas, concentraciones por arriba del límite superior, aún en los pacientes tratados (en dos pacientes el estudio no pudo ser actualizado).

Uno de los hallazgos más relevantes fue la elevación de la PRL en 5 casos evaluados. En 4/5 la PRL estuvo ligeramente por arriba del límite superior normal, en el paciente 5 las concentraciones circulantes correspondían al rango tumoral (2,400UI/mL). Cabe mencionar que este paciente nunca recibió tratamiento con glucocorticoides ya que el diagnóstico se estableció durante el estudio actual. Se le realizó resonancia magnética para evaluar la hipófisis encontrando macroadenoma hipofisario (13 mm), este paciente se diagnosticó en el estudio familiar de una hermana afectada quien también cursa con microadenoma hipofisario (Tabla 4).

ANÁLISIS DEL SEMEN

El análisis del semen se realizó en 5 de los pacientes estudiados, ya que uno tenía vasectomía y 2 no se contactaron.

Se detectó anomalías en análisis del semen en 4/5 pacientes consistente en: teratoastenozoospermia (n = 1), astenozoospermia (n = 2), azoospermia (n = 1), solo en uno de los pacientes el análisis del semen fue normal (Tabla 5).

CARACTERÍSTICAS ULTRASONOGRÁFICAS DE LOS GENITALES EXTERNOS

En 4/8 pacientes estudiados se realizó ultrasonido testicular y en todos ellos se encontraron anomalías a nivel de los genitales, consistentes en: quistes simples de epidídimo (n = 2), microcalcificaciones (n = 1). En el paciente número 2 que fue uno de los que no regresó para realizar los estudios requeridos se obtuvo la información de un ultrasonido que se realizó a los 17 años cuando fue referido al Instituto en el que se refería el hallazgo de nodulaciones hipoecoicas (Tabla 6).

Tabla 4. Características de los genitales externos, concentraciones hormonales en suero, espermograma de los varones con deficiencia de 21-hidroxilasa estudiados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

Nº de paciente	Edad al estudio (años)	Examen físico de los testículos	Volumen Testicular TD/TI † (mL)	FSH (mUI/mL)	LH (mUI/mL)	T (ng/mL)	17OHP (ng/mL)	PRL (mUI/L)	Espermo-grama
1	26	Normal	20/20	0.24	0.24	14.4	> 72	370	Teratoasteno-zoospermia
2	27	Masas testiculares bilaterales gigantes	>25/>25	NR	NR	NR	NR	NR	NR
3	29	Hipospadia	22/25	3.5	3.2	12.8	> 69	323	Asteno-zoospermia
4	22	Nódulos testiculares bilaterales	>25/>25	ND	ND	16.0	> 69	320	Azoospermia
5	49	Testículos hipotróficos	12/12	ND	0.1	12.8	> 12.5	2,400	NR ‡
6	19	Testículos hipotróficos	5/5	3.9	1.6	2.3	16.5	350	Asteno - zoospermia
7*	16	Normal	20/20	NR	NR	NR	NR	NR	NR
8*	27	Normal	25/25	0.7	0.5	5.3	38.0	NR	Normal
Valores de referencia			20-25	1-8	0.5-0.7	2.86-15.1	0.4-3.5	40-310	

Abreviaturas: NR: No realizado; ND: no detectado; TD/TI: testículo derecho/testículo izquierdo; FSH: Hormona foliculo estimulante; LH: Hormona luteinizante; T: Testosterona; 17OHP: 17 α -hidroxiprogesterona; PRL: Prolactina.

*Información extraída del expediente; † El volumen testicular se determinó con el orquidómetro de Prader; ‡ No se realizó análisis del semen por antecedente de vasectomía.

Tabla 5. Características del semen de varones con deficiencia de 21- hidroxilasa estudiados en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Nº Paciente	Período abstinencia (días)	Licuefacción	Volumen de líquido seminal (mL)	Viscosidad	PH	Concentración espermática (millones/mL)	Nº total de Espermatozoides (millones)	Movilidad Espermática (%)				Viabilidad espermática (%)	Morfología espermática normal (%)
								A	B	C	D		
1	3	Completa	1.5	Normal	7.0	80.3	120.5	11.1	0	8.3	80.6	18	95
3	3	Completa	8.0	Disminuida	7.0	43.0	342.2	33.8	0	11.5	54.7	49	68
4	3	Completa	1.5	Aumentada	7.2	Azoospermia	-	-	-	-	-	-	-
6	NVSA	Completa	1.5	Normal	7.2	91.4	134.1	21.4	0	6.8	71.8	38	100
7	4	Incompleta	3	Aumentada	NE	Azoospermia	-	-	-	-	-	-	-
9*	NE	Completa	3.5	Normal	8.0	95.0	332.5	86	0	0	14	98	81
Valores normales †	-	Completa a los 60 min	≥ 2.0	Normal	≥ 7.2	≥ 20	≥ 40	A + B ≥ 50 ó bien A ≥ 25				≥ 50	≥ 30

Abreviaturas: NR: no realizado; NVSA: No vida sexual activa; NE: No especificado.

*Información extraída del expediente; †Valores normales: Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical (referencia 31).

Tabla 6. Descripción del ultrasonido testicular de varones con deficiencia de 21- hidroxilasa estudiados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Nº de paciente	Talla TD† (cm)	Talla TI† (cm)	Volumen TD (mL)	Volumen TI (mL)	Hallazgos
2*	NE	NE	NE	NE	Múltiples nodulaciones hipoeoicas en epidídimo, cordón espermático e hilio testicular en ambos testículos.
3	4.6 x 2.0 x 3.3	4.3 x 1.8.0 x 3.2	15.7	12.8	Quiste simple de epidídimo en testículo derecho.
5	1.9 x 2.6 x 1.1	1.9 x 2.0 x 1.0	2.8	1.9	Microcalcificaciones en ambos testículos.
6	3.0 x 1.6 x 2.3	2.7 x 1.5 x 2.4	5.7	5.0	Quiste simple en cabeza del epidídimo izquierdo, microlitiasis

Abreviaturas: NR: No realizado; NE: No especificado; TD: Testículo derecho; TI: Testículo izquierdo.

*Información extraída del expediente; † valores normales (referencia 52)

La deficiencia de 21-hidroxilasa es una enfermedad autosómica recesiva muy frecuente sin embargo. En un periodo de 26 años, se identificaron 21 casos en el INCMNSZ. La mayoría de los pacientes en esta serie presentaron la forma clásica de la enfermedad. Contrastando con lo reportado en la literatura, donde las formas no clásicas son las más frecuentes. Este resultado puede ser secundario a sesgo de referencia debido a que la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en centros pediátricos a temprana edad y referidos posteriormente a este Instituto. La forma no clásica se presenta en edades tardías con síntomas sutiles y muy variables, pudiendo ser catalogados en forma errónea con diagnósticos diferentes como síndrome de ovarios poliquísticos; reflejando un subregistro de la enfermedad. En nuestra población de estudio la enfermedad se presentó más frecuentemente en la mujeres (61.9%). Las altas concentraciones de andrógenos en la deficiencia de 21-hidroxilasa in útero, afectan más severamente el fenotipo femenino, favoreciendo el diagnóstico de manera más temprana. Contrariamente en los hombres (38.1%) el desarrollo de los genitales requieren altas concentraciones de andrógenos por lo que las manifestaciones de la enfermedad se presentan en forma tardía y muy variable, retrasando el estudio y diagnóstico de la enfermedad.⁵

La talla promedio en los pacientes de este estudio fue de 1.54 ± 0.094 , ubicándose por debajo de la media \pm 1 desviación estandar de lo reportado en hombres adultos sanos en la población mexicana.⁵⁸ Estos resultados no son comparables con los reportes de talla baja en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa ya que son analizados con la estatura final de los padres, información con la cual no se contaba en este estudio. Cabe mencionar que el paciente perdedor de sal presenta la talla más baja en el estudio concordando con estudios que refieren efecto negativo de los glucocorticoides en el crecimiento cuando se inician en edades tempranas.⁴⁶

En pacientes con deficiencia de 21- hidroxilasa se han descrito alteraciones gonadales variables, las cuales han sido asociadas a riesgo de infertilidad. En este estudio 6/8 (63%) de lo paciente presentaron anomalías gonadales en el examen físico, en 3/5 pacientes se realizó análisis del semen el cual fue anormal en el 100% de los casos. Observando

asociación entre las anomalías físicas de las gónadas. Un paciente con examen físico normal presentó análisis del semen alterado. En cuatro pacientes se realizó ultrasonido testicular siendo anormal en todos los casos. Se observó asociación importante entre las anomalías físicas gonadales e infertilidad, aunque el examen físico normal de los testículos no descarta la presencia de alteraciones en análisis del semen, por lo que debe realizarse ultrasonido testicular en todos los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa.

Se realizó análisis hormonal de FSH Y LH en el 62.5 % de los pacientes evaluados encontrando las concentraciones de estas hormonas en límite normal bajo en 50% de los pacientes (pacientes 1, 6 y 8), concentraciones no detectables en el 33.3% de los pacientes (4 y 5) y valores en rangos normales en el 16.7% de los pacientes (paciente 3). En el paciente 4 y 5 se corroboró el dato haciendo dilución 2:1 de la muestra sanguínea. Se evaluaron las concentraciones de testosterona en el 75% de los pacientes, y de estos el 85% se encontraron dentro de los rangos normales, sólo en un paciente (6, perdedor de sal) estuvieron por debajo del límite normal. Llama la atención que en la mayoría de los pacientes las concentraciones de testosterona fueron normales con gonadotropinas bajas o no detectables. Esto puede ser secundario a que en este bloqueo enzimático se produce un exceso de precursores de hormonas esteroideas que no requieren 21 hidroxilación, y su biosíntesis se desvía hacia la vía de los andrógenos que a su vez son aromatizados a estrógenos provocando retroalimentación negativa en el eje hipotálamo hipófisis con la consecuente disminución de las gonadotropinas. Las concentraciones de 17 α -hidroxiprogesterona se encontraron elevadas en el 100% de los pacientes (6 pacientes) lo cual indica que en estos pacientes a pesar del tratamiento no están bien suprimidos (<10 ng/ml). Según reportes de la literatura los pacientes sin tratamiento y/o mal suprimidos tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones gonadales y descontrol hormonal, siendo doblemente la causa de desarrollar problemas de subfertilidad o infertilidad. Por lo que se recomienda monitorización continua de su estado de supresión.

Como parte de la evaluación de la fertilidad en estos pacientes también se evaluó las concentraciones de prolactina. El estudio se realizó en 5 pacientes y como hallazgo relevante las concentraciones de esta hormona se encontraron siempre por arriba del límite normal alto (Tabla 4), incluso uno de los pacientes (5) presentó concentraciones en rango

tumoral lo cual se confirmó con la resonancia magnética que reportó macroadenoma (13 mm). Es importante mencionar que este paciente fue diagnosticado en el curso del estudio molecular de una hermana afectada con deficiencia de 21-hidroxilasa y que también se le realizó diagnóstico de microprolactinoma. La función de eje hipotálamo-hipófisis-testículo se modifica a partir de del aumento en la producción de de 17OHP4 suprarrenal. Se propone un modelo en donde el incremento de 17OHP4 conlleva a mayor secreción suprarrenal de Δ^4 A Y T, las cuales ejercerían un efecto inhibitorio de las gonadotropinas hipofisarias. Con nuestros datos no es posible estimar la proporción de T secretada por el testículo en esta situación, pero se deduce que es la necesaria para mantener la espermatogénesis siempre y cuando no haya presencia de tumores.

El hallazgo de hiperprolactinemia no ha sido descrito con anterioridad y la alta prevalencia en nuestra serie de casos sugiere una asociación real en donde la disminución de glucocorticoides, el aumento de angiotensina II y posiblemente los opioides endógenos (vía aumento de POMC) pudieran ser parte de los mecanismos causales. Se sugieren otros estudios para confirmar o descartar esta hipótesis. Se pretende continuar el estudio con el análisis molecular-genético de cada paciente y realizar la correlación clínico-genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speiser PW, Dupont JZ, Serrat B, Tusié-Luna MT, Lesser M, New ML, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-95.
2. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;7:349:776-88.
3. Kharrat K, Tardy V, Rad RM, Maazoul F, Jemaa LB, Refai M. Molecular genetic analysis of Tunisian patients with a classic form of 21-hydroxylase deficiency: identification of four novel mutations and high prevalence of Q318X. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:368-74.
4. Torres N, Mello MP, Germano CMR, Elias LLK, Moreira AC, Castro M. Phenotype and genotype correlation of the microconversion from the *CYP21A1P* to the *CYP21A2* gene in congenital adrenal hyperplasia. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1311-8.
5. Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr* 1998;87:159-64.
6. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;2:245-79.
7. Sultan C, Lumbroso S, Paris F, Jeande C, Terouanne B, Bellet C, et al. Disorders of androgen action. *Sem Reprod Med* 2002;20:217-27.
8. Torres N, Mello MP, Germano CMR, Elias LLK, Moreira AC, Castro M. Phenotype and genotype correlation of the microconversion from the *CYP21A1P* to the *CYP21A2* gene in congenital adrenal hyperplasia. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1311-8.
9. Merke D, Bornstein S, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002;136:320-34.
10. Tusié-Luna MT, Ramírez-Jiménez S, Ordoñez-Sánchez ML, Cabello-Villegas J, Altamirano Bustamante N, Calzada-León R, et al. Low frequency of deletion alleles in patients with steroid 21-hydroxylase deficiency in a Mexican population. *Hum Genet* 1996;98:376-9.
11. Barnes R, Rosenfield R, Ehrmann D, Cara J, Cuttler L, Levitsky L, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for

- perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1328-33.
12. Grumbach MM, Ducharme JR. The Effects of androgens on fetal sexual development androgen-induced female pseudohermaphroditism. *Fertil Steril* 1960;11:157-63.
 13. Silva I, Kater C, Cunha C, Viana M. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1997;77:214-8.
 14. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. *Horm Res* 2000;54:161-71.
 15. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987;316:178-82.
 16. Rich M, Keating M, Howard S, Kay R. Tumors of the adrenogenital syndrome: an aggressive conservative approach. *J Urol* 1998;160:1838-41.
 17. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical Review 56. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-5.
 18. Minutti CZ, Lacey JM, Magera M, Hahn SJ, MCCann M, Schullze A, et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3687-93.
 19. Klingensmith G, Garcia S, Jones H, Migeon CJ, Blizzard R. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation and fertility. *J Pediatr* 1977;90:996-1004.
 20. Premawardhana L, Hughes I, Read G, Scanlon M. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:327-2.
 21. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JAM, Azzis R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab* 2000;71:527-34.
 22. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Eng J Med* 1987;316:178-82.
 23. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468-74.

24. Yerman S, Dursun A, Oguz F, Alagöl F. The prevalence molecular analysis and HLA typing of late onset 21 hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J* 2000;51:31-6.
25. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapcioglu D, Bastemir M, GÜLÜ S. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. *Endocr J* 2003;50:815-23.
26. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1998;81:866-74.
27. Minutti CZ, Lacey JM, Magera M, Hahn SJ, MCCann M, Schullze A, et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3687-93.
28. Lucky A, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:840-8.
29. Török D, Holasz Z, Homoki J, Fekete G, Solyom J. Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:27-32.
30. Ritzen EM, Lajic S, Wedell A. How can molecular biology contribute to the management of congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 2000;53:34-44.
31. Laue L, Merke DP, Jones JV, Barnes KM, Hill S, Cutler GB. A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3535-9.
32. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the LawsonWilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-53.
33. Charmandari E, Matthews D, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classical 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4679-85.
34. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, Wedell A, Cutler GB, Migeon CJ. The use of adrenalectomy as treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3180-90.

35. Charmandari E, Lichtarowicz-Krynska EJ, Hindmarsh PC, Johnston A, Aynsley-Green A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. *Arch Dis Child* 85:26–8.
36. Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol* 2001;169:65–70.
37. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, Keizer-Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child*;2002;87:139–44.
38. Wyk J, Ritzen EM. Extensive personal experience. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2993–8.
39. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth/pubertal development/body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:669–76.
40. Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res* 2002;58:33–8.
41. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997;41:30–3.
42. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:26–32.
43. Girgis R, Winter JSD. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3926–9.
44. Kirkland RT, Keenan BS, Holcombe JH, Kirkland JL, Clayton GW. The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1320–4.
45. Balsamo A, Cicognani G, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, et al. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5680–8.
46. Cabrera M, Vogiatzi M, New M. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;86:3070–8.

47. Srikanth MS, West BR, Ishitani M, Isaacs HJ, Applebaum H, Costin G. Benign testicular tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg* 1992;27:639-41.
48. Clark R, Albertson B, Munabi A, Cassorla F, Aguilera G, Warren D, et al. Steroidogenic enzyme activities, morphology and receptor studies of a testicular adrenal rest in a patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1408-13.
49. Rich M, Keating M, Howard S, Kay R. Tumors of the adrenogenital syndrome: an aggressive conservative approach. *J Urol* 1998;160:1838-41.
50. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, Canning DA, Tank ES. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1997;157:1460-3.
51. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 1987;47:664-70.
52. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CGJ, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig Cells failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5721-8.
53. Avila NA, Shawker TS, Jones JV, Cutler Jr GB, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *Am J Roentgenol* 1999;172:1235-8.
54. Vanzulli A, Del Maschio A, Paesano P, Braggion F, Livieri C, Angeli E, et.al. Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: US findings. *Radiology* 1992;183:425-9.
55. Organización Mundial de la Salud. Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. 4ª ed. Cambridge: Panamericana 2001.
56. Lenz S, Giwercman A, Elsborg A, Cohr KH, Jelles JE, Carlsen E, et al. Ultrasonic testicular texture and size in 444 men from the general population: correlation to semen quality. *Eur Urol* 1993;24:231-8.
57. Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, Jones JV, Laue L, Cutler GBJ. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: findings at Gray-scale and color Doppler US. *Radiology* 1996;198:99-104.
58. Academia Mexicana de Pediatría AC. Enfoque diagnóstico del crecimiento normal y sus alteraciones. 1ª ed. México: Publicaciones Técnicas 1997.