



11237³⁴
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO₂₂

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I. S. S: S: T: E:

"INCIDENCIA DEL SINDROME
ADRENOGENITAL EN EL HOSPITAL
20 DE NOVIEMBRE".

TRABAJO DE INVESTIGACION
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DR. JOSE RAMON DELGADO MARTINEZ

Asesor: Dr. Eduardo Ordóñez Gutiérrez



MEXICO, D. F.

1990



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 .-

	Pág.
Introducción _____	6
Material y Métodos _____	10
Resultados _____	12
Graficas _____	17
Conclusiones _____	22
Bibliografía _____	23

**INCIDENCIA DEL SINDROME ADRENOGENITAL
EN EL HOSPITAL " 20 DE NOVIEMBRE "**

INTRODUCCION.

La deficiencia de 21-Hidroxilasa es, con mucho el defecto bioquímico más común causante de hiperplasia de la corteza adrenal (1).

Comprende cerca del 95% de los casos investigados y diagnosticados de síndrome suprarrenal congénito (2). Se hereda con carácter autosómico recesivo y se manifiesta únicamente en sujetos homocigotos. El gen para la enzima esteroidea 21 hidroxilasa, un citocromo P-450 denominado P-450C21 del cual los seres humanos tienen 2 genes denominados P450XXIAL y P450XXIAII. (3)

Tienen 2 formas clínicas que dependen de la intensidad del defecto. Una es con virilización simple (exceso en la producción de andrógenos), y la otra con virilización y formas perdedoras de sal debido a una alteración en la síntesis de aldosterona la cual está bloqueada y pacientes no tratados con hormonas esteroideas pueden morir en las primeras semanas de vida por incapacidad para conservar el sodio a nivel urinario.

Las formas perdedoras de sal y virilizantes simples son formas clásicas típicas de deficiencias de 21 hidroxilasa.

En la deficiencia de 17 hidroxilasa existe hipertensión sin virilización pues el bloqueo detiene la formación de andrógenos y estrógenos dejando libre producción de corticosterona y DOC que

son causantes de la retención de sodio y agua, con subsecuente hipertensión arterial (4).

En la deficiencia de 11-Hidroxilasa existe virilización e hipertensión pues el bloqueo impide la formación de cortisol y aldosterona, pero no de la DOC y del compuesto S que retiene agua y sodio (2).

En 1977 Dupont y Cole. demostraron que la deficiencia de 21 Hidroxilasa esta ligada al complejo mayor de histocompatibilidad y algunos haplotipos tales como HLA: B*47, B*60 y B*51, estan estrechamente asociados con esta enfermedad genética (5).

Este síndrome es uno de los más frecuentes errores congénitos del metabolismo y por estimaciones hechas en diferentes poblaciones se ha calculado que las formas clásicas están presentes en 1/5,000-1/15,000 nacimientos y las formas no clásicas hasta en 1/1000 nacidos vivos. (6)

Las variedades perdedoras de sal pueden presentar acidosis tubular distal hiperkalemica. (7)

La deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa debe ser considerada en: 1) pacientes con genitales ambiguos y signos de pseudohermafroditismo femenino; 2) criptorquidea en lactantes aparentemente masculinos; 3) recién nacidos y lactantes que presenten deshidratación severa o choque (crisis perdedoras de sal) y 4) niños y niñas con signos de pseudopubertad precoz iso ó heterosexual

El paso inicial en la evolución de cualquier lactante con genitales ambiguos es un frotis bucal para determinación de cromatina sexual, luego deben determinarse 17-cetoesteroides (17-CO) y pregnantriol Urinario (p3), así como niveles plasmáticos de 17 Hidroxiprogesterona (17-OHP) metabolitos que si se encuentran elevados confirman el diagnóstico. (8) En los pacientes afectados los valores de 17-OHP varían de 3000 a 40,000 ng/dl.

Dependiendo de la edad y severidad del defecto.

Los portadores heterocigotos y pacientes con deficiencia leve de 21-OH pueden tener niveles no diagnósticos, en tales casos la respuesta de la 17-OHP y de la delta 4-androstendiona en plasma al estímulo con ACTH se identificará a los pacientes afectados. (8)

El diagnóstico prenatal se puede realizar en el primer trimestre de gestación determinando el fenotipo fetal haciendo un análisis del DNA coriónico usando la clase I y II de HLA o determinando los valores 17-OH progesterona en el primer trimestre del líquido amniótico como método complementario de diagnóstico. (9)

Otro medio de diagnóstico no invasivo es el ultrasonido que nos puede demostrar el 97% de los crecimientos de la glándula derecha y el 83% de la izquierda, puede demostrarse además la hemorragia adrenal neonatal.

También puede demostrarse de una forma indirecta la respuesta al tratamiento por medio de la disminución del tamaño de la glándula con el tiempo.

Este diagnóstico puede efectuarse hasta la primera semana de vida con un equipo de alta resolución. (10)

Se debe enfocar el manejo de los siguientes problemas: 1.- Pérdida de sal; 2.- Sobreproducción de ACTH; 3.- Crecimiento y pubertad; 4.- Control de la presión arterial y de las concentraciones de electrolitos en el suero y la orina.

El tratamiento médico consiste en administrar cortisol, prednisona así como DDC, con el objeto de frenar la producción de corticotropina y por lo mismo de andrógenos.

Dosis diarias de 50 mgrs. de cortisona o de 20 mgrs. de prednisona son generalmente suficientes. (11,12)

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes de la Consulta Externa de: Revisión Pediátrica, Consulta Externa de Endocrinología y cuneros.

Se incluyeron todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de genitales ambiguos y comprobación posterior por laboratorio de hiperplasia suprarrenal congénita así como el tipo de déficit enzimático. Se recogieron los siguientes datos: en la historia clínica: Nombre, edad actual, sexo, lugar de origen, antecedentes familiares, edad en que se hizo el diagnóstico, tipo de deficiencia enzimática, tratamiento y estado clínico actual y clasificación de Prader, en los siguientes grados.

Grado I: Hipertrófia del clitoris con una vulva normal.

Grado II: Agrandamiento del clitoris en forma de embudo del vestibulo en el que la vagina y uretra se abren en forma separada.

Grado III: Agrandamiento del clitoris con un prepucio bien formado y un canal urogenital común en el que se abre la vagina y uretra existiendo también cierta hipertrofia de los labios mayores.

Grado IV: Hay un gran clitoris sólo ligeramente más pequeño que el falo de un varón recién nacido con el prepucio bien desarrollado. Los labios mayores presentan el aspecto de un escroto bifido con adherencias en alas de murciélago al clitoris.

Grado V: Completa masculinización de los genitales externos con un falo que puede tener el mismo tamaño que el esperado en un varón con un prepucio completamente bien formado y una uretra que lo atraviesa por completo. Existe un escroto bien formado paraflácido y ausencia de gonadas externas palpables.

Las entidades clínicas con las cuales se debe hacer diagnóstico diferencial dada su relativa frecuencia en nuestro hospital y detectadas en la consulta externa de Endocrinología y Medicina Interna Pediátrica son: Síndrome de Klinefelter y sus variantes, hermafroditismo verdadero, Disgenesia Gonadal pura y mixta y cuya exclusión se efectúa siguiendo la ruta diagnóstica que se muestra en la fig. 5.

RESULTADOS:

El total de pacientes que cumplieron el criterio diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita y que tuvieron confirmación por laboratorio fueron: 10.

En 9 el tipo de diferencia enzimática que predominó fué la deficiencia de 21 hidroxilasa y solo uno presentó deficiencia de 17 Hidroxilasa. (Fig. 1)

La edad promedio en el momento de efectuar el Dx fué a los 6 meses, pero la edad media fué al nacimiento. (Fig. 2)

8 Pacientes son femeninos y dos masculinos. (Fig. 3)

Los resultados de laboratorio encontrados en nuestros pacientes se muestran en la figura 4.

De los antecedentes familiares; 2 tuvieron consanguinidad entre los padres, 2 con hermanos portadores de hiperplasia suprarrenal congénita.

Según la clasificación de PRADER se encuentran de la manera siguiente : 2 en Prader I; 4 en Prader II; 1 en Prader III; 2 en Prader IV; 1 en Prader V.

2 de los pacientes se les efectuó clitoroidectomía.

1 presentó la variedad perdedora de sal.

3 presentaron hiperfuncionamiento de la glándula tiroides.

5 presentaron síndrome de Cushing secundario a tratamiento, siendo esta la principal complicación.

Hasta la fecha continúan en control por el servicio de pediatría y de endocrinología lo 10 pacientes del estudio.

Los exámenes de laboratorio que se efectuaron en los pacientes del estudio se llevaron a cabo en el laboratorio de pruebas especiales del H. R. 20 de Noviembre. El método de laboratorio que se practico es el de Radioinmunoensayo.

En los pacientes que presentaron signos clínicos de intersexo, se tomo cariotipo como estudio inicial reportandose normal para su sexo en los 10 pacientes del estudio, esto con la finalidad de descartar otras entidades clínicas de intersexo. fig. 5.

La interpretación de los resultados de las muestras de laboratorio tomadas a nuestros pacientes segun fig. 4. que a continuación se describe :

Paciente No. 1.- Muestra la elevación de 17 alfa hidroxiprogesterona que revela un bloqueo de 21 hidroxilasa, llamando la atención la elevación de ACTH, con cifras normales de cortisol. Siendo una variedad no perdedora de sal.

Paciente No. 2.- En este paciente se encuentra la elevación de 17 alfa hidroxiprogesterona por bloqueo de 21 hidroxilasa. La cifra de cortisol de 120 ng/dl es normal. Esto nos habla que no hay deficit de este, sin embargo este paciente durante su primera infancia si tenia deficiencia importante de cortisol, siendo variedad perdedora de sal que actualmente con quince años que tiene la paciente a desaparecido.

Paciente No. 3.- Presenta bloqueo de 21 Hidroxilasa revelado por la determinación basal elevada de 17 alfa hidroxiprogesterona que se hace más evidente cuando se estimula con ACTH. Sus niveles de cortisol serico y 17 hidroxicorticoesteroides son normales es variedad no perdedora de sal, acudio a consulta externa por hipertrofia de clitoris.

Paciente No.4.- En este caso el paciente estaba recibiendo hidrocortisona y por ello el resultado de cortisol está elevado (540 mg/dl), la ACTH en limite inferior normal. La elevación de 17 alfa Hidroxiprogesterona revela que se trata de un bloqueo de 21 hidroxilasa. Este paciente es variedad perdedora de sal como lo muestran sus electrolitos sericos y sus cuadros de desequilibrio hidroelectrolitico. el paciente genéticamente es 46xx, pero dado que el grado de virilización fué PRADER V se a criado como varon.

Paciente No. 5.- El reporte de cortisol esta en limites normales, con 17 hidroxicorticoesteroides bajos, pero la paciente habia llegado en crisis de insuficiencia suprarrenal aguda y fue necesario iniciar hidrocortisona para manejo de la misma. Es variedad perdedora de sal determinada por electrolitos sericos y urinarios, siendo necesaria administrarle mineralocorticoides del tipo de la 9 alfa fluor(flurinef). Esta pendiente resultado de 17 alfa hidroxiprogesterona.

Paciente No. 6.- Se reporta cortisol serico bajo debido a la administración de prednisona (1mg/Kg/día), y 17 corticoesteroides normales, sin embargo con los exámenes de los electrolitos sericos y urinarios fue necesario aumentar la dosis de prepnisona y administrarle mineralocorticoides. Es variedad perdedora de sal.

Paciente No. 7.-Este paciente cuenta con una determinación previa de cortisol serico elevado debido a la administración de hidrocortisona que posteriormente se cambio a prepnisona y fue cuando se hizo la 2a. determinación, con 17 hidroxicorticoesterona bajos y 17 alfa hidroxiprogesterona normales no es variedad perdedora de sal.

Paciente No. 8.- Los niveles de cortisol serico aumentados con ACTH, aumentada nos llama la atención pero las determinaciones estan tomadas bajo tratamiento con prepnisona aunque la dosis no es suficiente de acuerdo al resultado de 17 alfa hidroxiprogesterona, siendo un bloqueo de 21 hidroxilasa en la que fue necesario aumentar la dosis de prepnisona. La determinación de 17 hidroxicorticoesteroides es bajo debido al tratamiento con esteroides.

Paciente No.9.- Es un bloqueo de 21 hidroxilasa demostrado por la elevación de 17 alfa hidroxiprogesterona con cortisol serico normal, fue variedad perdedora de sal que se corrigio durante la adolescencia del paciente, la elevación de 17 hidroxicorticoesteroides se debe a que el paciente ingeria la dosis de esteroides en forma muy irregular.

Paciente No. 10.- Muestra niveles de cortisol serico normales y 17 hidrocorticoesteroides bajos, recibiendo tratamiento con prepnisona a dosis insuficiente dado por la elevación de 17 alfa hidroxiprogesterona. Es un bloqueo de 21 hidroxilasa como lo revela la elevación de 17 alfa hidroxiprogesterona, variedad no perdedora de sal.

* No se efectuó determinación de 11 desoxicorticoesterona que es un parametro fidedigno para evaluar las variedades perdedoras de sal, debido a que no se realiza en nuestro hospital.

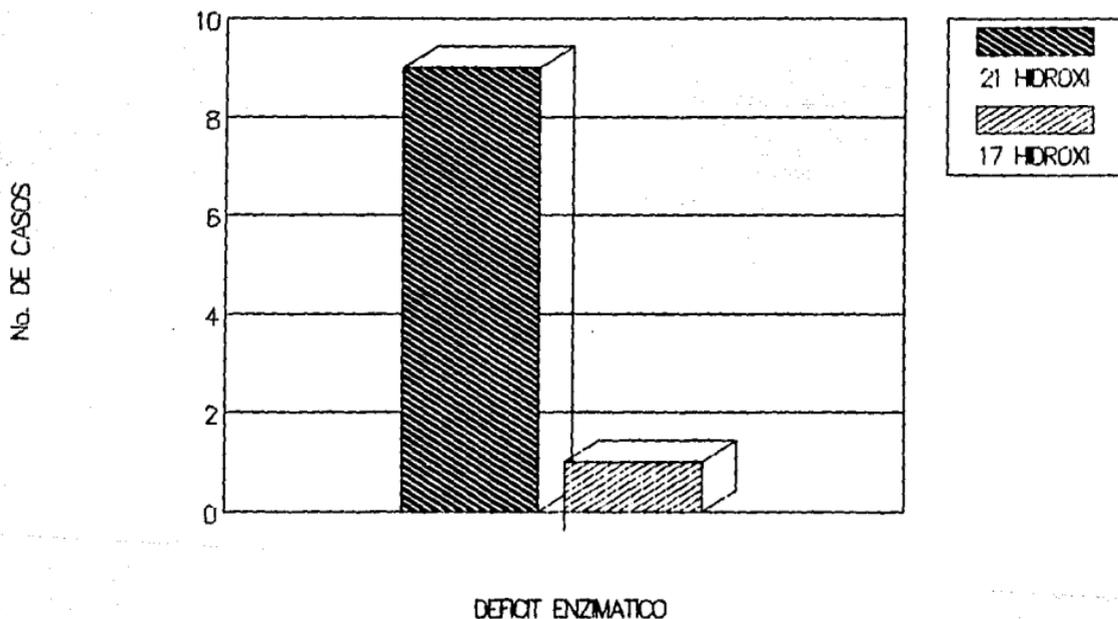
Los valores de referencia para 17 alfa hidroxiprogesterona son : 0.3 a 4.2 ng/ml. Para ACTH de : 10-115 pg/ml.

Para cortisol de 30 a 150 mg. 11 desoxicortisol de 0.0 a 8.0 ng/ml.

Con lo anterior analizado se puede determinar que la deficiencia de 21 Hidroxilasa predomina en este grupo de estudio.

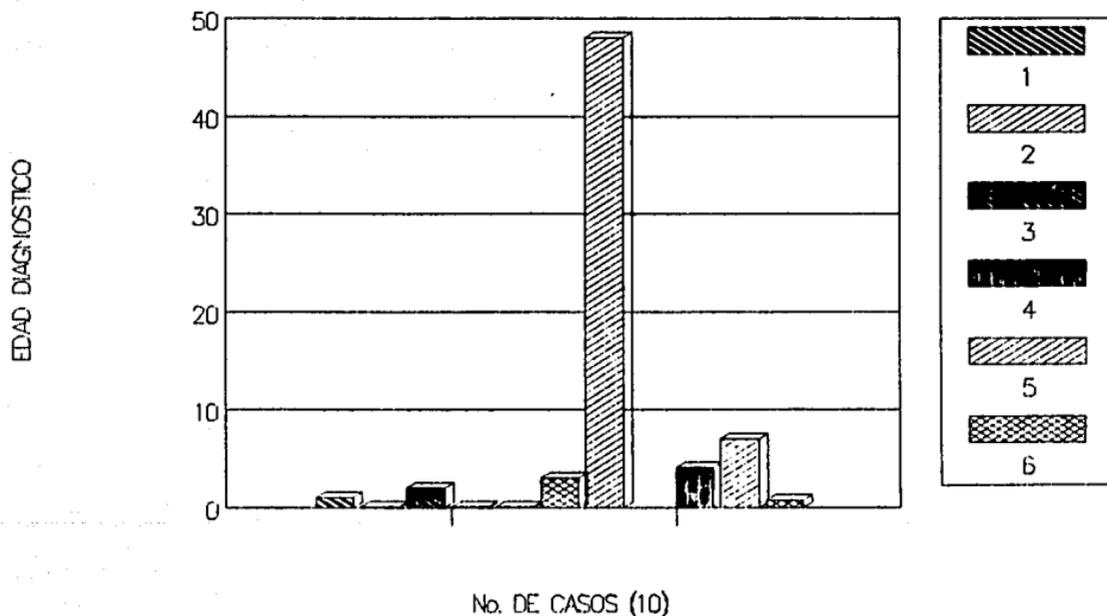
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

(Fig. 1)



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

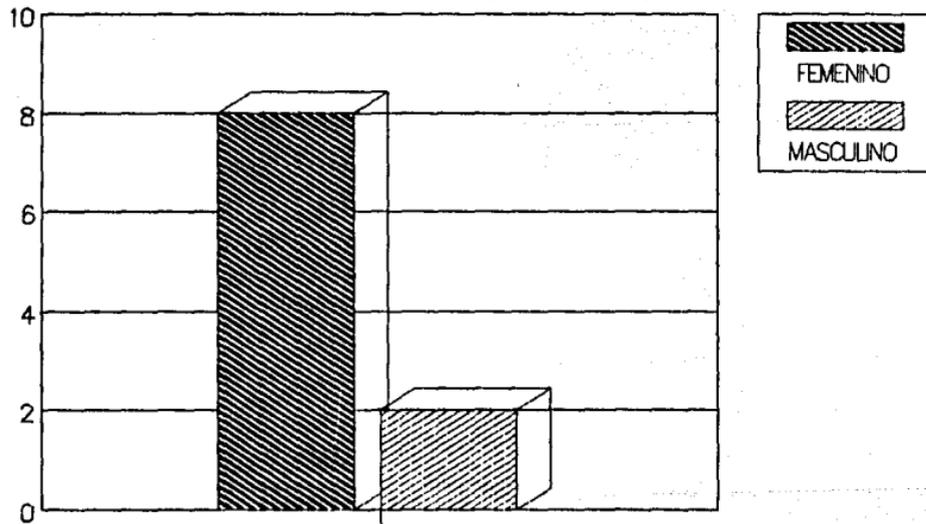
(Fig. 2)



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

(Fig. 3)

Nº. DE CASOS



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS DE LABORATORIO

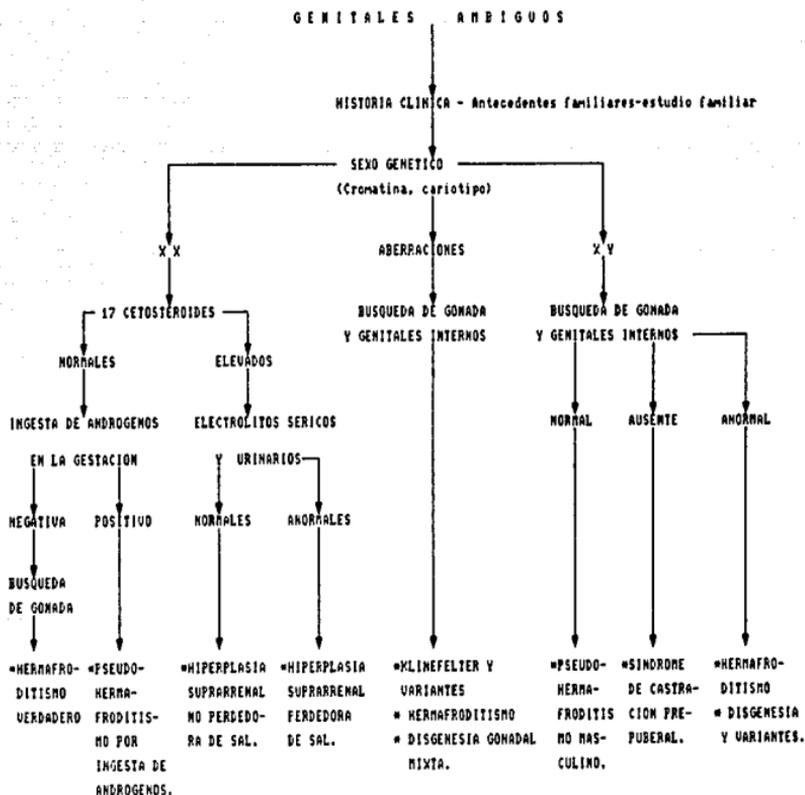
PACI- 17 OH CORTICO 17 ALFA OH
 ENTES ESTEROIDES. CORTISOL PROGESTERONA ACTH

1		220 184.5	4.19	158.0
2		120.0	17.5	
3	5.0	144.1	20.2 13.57	
4	3.0	540.0	3.0	10.0
5	1.2	200.0		
6	8.0	11.5		
7	0.3	290.0 49.91	0.14	
8	1.7	360.0	22.0	190.0
9	3.1	160.0	28.5	
10	0.2	00.0	10.5	

FIG (4)

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

RUTA DIAGNOSTICA



(FIG. 5)

CONCLUSIONES:

Con el presente estudio se concluye que la deficiencia de la 21 Hidroxilasa es la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, lo que concuerda con lo mencionado en la literatura mundial.

La edad promedio de diagnósticos en nuestros pacientes fue al nacimiento. Actualmente todos los pacientes se encuentran vivos y en tratamiento con prednisona y flurinef.

De la revisión de este estudio nueve pacientes son portadores de la variedad perdedora de sal.

Es necesario normar conducta para la toma de muestras de laboratorio, mínimas requeridas para el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal como sería: 17 hidroxicorticoesteroides, cortisol, 17 alfa hidroxiprogesterona, ACTH, 17 cetoesteroides 11 desoxicorticoesterona, electrolitos séricos y urinarios, cariotipo.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario para tener mejores probabilidades de éxito. Con el presente estudio nuestra finalidad es formar una clínica de intersexo con la participación de los siguientes especialistas: Pediatra, Genetista, Urologo, Cirugía Pediatra, Psiquiatra, Endocrinología, y mostramos una ruta de diagnóstico en todo paciente con presencia de genitales ambiguos. (Fig.5)

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- New M I. Basic and Clinical aspects of congenital adrenal Hyperplasia J Steroid Biochem 1987; 27: 1-7.
- 2.- Kisch ES, Laurian L, Hoerer E. Non Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. Isr J Med Sc, 1987; 23: 287-289.
- 3.- Miller WL. Conversions, deletions, and polymorphisms in congenital adrenal Hyperplasia. Am J Hum Genet 1988; 42: 4-7.
- 4.- Trowsdale J, Campbell R: Physical map of the human HLA region Immunology Today 1988; 9: 34-35.
- 5.- Dupont B, Oberfeld S E, Smithwick EM; et al. Close Genetic Linkage Between HLA and congenital Adrenal Hyperplasia Lancet 1977; 2: 1309-1311.
- 6.- New M I. et al. Genetics of adrenal steroid 21-Hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 1986; 7: 331-349.
- 7.- Rodriguez - Soriano J, Valle A, Castillo G, Oliveros R, Fernandez G. Hiperkalemia distal renal tubular acidosis- in salt-losing congenital adrenal Hyperplasia. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 425-432.
- 8.- Pang S, Levine L, et al. Amniotic Fluid Concentrations of Delta 4 Steroids in Fetuses With congenital adrenal Hyperplasia due to 21 Hydroxylase deficiency and in anencephalic Fetuses. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 51: 223-229.

- 9.- Mornete B, Raux-Demay M, Covillin P, Qury JR, Dumez DJ, Dausset J, Cohen D. Above a First trimester prenatal diagnosis of 21-Hydroxylasa deficiency by linkage analysis to HLA-DNA probes and by 17-hydroxyprogesterona determination Hum Genet 1986; 73:358-364.
- 10.- S Ghiacy MD, Fres P A, Dubbins J. Ultrasound Demonstration of Congenital adrenal hyperplasia. J Clin Ultrasound 1985; 13:419-420.
- 11.- Lahea F, Ulloa-Aguirre A, Perez Palacios G. Hiperplasia Suprarrenal congénita como causa de pseudohermafroditismo femenino. Rev Invest Clin 1986; 38:209-217.
- 12.- Bondy PR. Disorders of the adrenal cortex; congenital adrenal hyperplasia. Williams textbook of endocrinology 7a. ed., USA, Saunders Co. 1985: 816-890.