

11237
37
25



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "

" SINDROME ADRENOGENITAL "

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A
Dra. María del Carmen Contreras

Alárcón

A S E S O R

Dr. Eduardo Ordóñez Gutiérrez



México, D. F.

1993.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

	PAG.
INTRODUCCIÓN	1
BIOSINTESIS ESTEROIDEA.....	3
PRINCIPALES DEFECTOS ENZIMATICOS DE HIPERPLASIA	
ADRENAL CONGENITA.....	4
DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA.....	6
DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA CLASICA.....	8
CLASIFICACION DE PRADER.....	9
DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA NO CLASICA.....	10
DIAGNOSTICO DE 21 HIDROXILASA.....	12
DEFICIENCIA DE 11 BETA HIDROXILASA	18
CUADRO CLINICO.....	19
DIAGNOSTICO	21
DEFICIENCIA DE 3 BETA HIDROXIESTEROIDES DESHIDROGENASA	24
CUADRO CLINICO.....	29
DIAGNOSTICO	29
DEFICIENCIA DE LA 17 ALFA-HIDROXILASA	31
CUADRO CLINICO.....	31
DIAGNOSTICO	32
TRATAMIENTO DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	42

SINDROME ADRENOGENITAL

INTRODUCCIÓN: Es un síndrome consecuencia de defectos enzimáticos hereditarios en los procesos de síntesis de hormonas esteroideas, debido a hiperplasia suprarrenal congénita o tumores corticosuprarrenales virilizantes.

Se presenta cuando los andrógenos, estrógenos o ambos, de la glándula suprarrenal, se producen en cantidades excesivas en relación con la edad del niño, ocasionando desarrollo precoz de los genitales y en algunas ocasiones heterosexualidad.

Surge de un defecto autosómico recesivo en la actividad de cualquiera de los pasos enzimáticos necesarios para la biosíntesis de hormonas corticosteroideas. La deficiencia de enzimas puede fluctuar de grave a mínima. La secreción ineficaz de productos hormonales estimula la secreción de hormonas tróficas apropiadas como ACTH o renina-angiotensina mediante un mecanismo de retroalimentación negativa. En consecuencia algunas veces se restablece la secreción del producto final, pero solo a costa de acumulación de esteroides precursores.

La forma más frecuente de este síndrome, es la familiar congénita, llamada también **hiperplasia suprarrenal congénita**.

La hiperplasia suprarrenal congénita, se refiere a las alteraciones de los tejidos, consecutivos a la sobreactividad glandular crónica resultante de la incapacidad de la corteza suprarrenal para lograr concentraciones plasmáticas normales de cortisol, como reacción a la estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Esto se origina bioquímicamente en la actividad enzimática ausente o reducida en una de las etapas de la síntesis de esteroides, produciendo cada deficiencia enzimática una alteración característica en el patrón de hormona suprarrenal y en las concentraciones de precursores; los grados variables de desequilibrio hormonal causan efectos clínicos que se manifiestan en trastornos metabólicos y también en anomalías del desarrollo.

BIOSINTESIS ESTEROIDEA

El colesterol acumulado en la corteza suprarrenal, se encuentra disponible para convertirse en hormonas esteroideas en un proceso que implica docenas de transformaciones químicas reguladas enzimáticamente.

En presencia de un estimulador suprarrenal, como es la enzima 20 alfa hidroxilasa, el colesterol es utilizado para formar 20 alfa hidroxicolesterol, el cual a continuación por acción de la enzima 20-22 desmolasa produce pregnenolona, precursor del abundante andrógeno suprarrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) así como el cortisol, importante glucocorticoide.

La pregnenolona por participación de la 3 beta hidroxilesteroides-deshidrogenasa se convierte en progesterona; la progesterona mediante un sistema de 17 alfa hidroxilasa se convierte en 17 alfa hidroxiprogesterona. El sistema de la 21 hidroxilasa convierte la 17 alfa hidroxiprogesterona en 11 desoxicortisol o sustancia S de Richstein, finalmente la sustancia S se transforma en cortisol (compuesto F) por la acción de 11 alfa hidroxilasa. O bien la 17 alfa hidroxiprogesterona por acción de una 17 desmolasa se convierte en androstenodiona y testosterona.

Por otra parte la conversión de pregnenolona en aldosterona implica una serie de pasos regulados enzimáticamente parecidos a los que

participan en la síntesis de cortisol, la pregnenolona es convertida en progesterona y esta a su vez por acción de la 21 hidroxilasa en 11 desoxicorticosterona, la cual por acción de una 18 hidroxisteroide-deshidrogenasa forma aldosterona.

En circunstancias normales, la transformación enzimática de la pregnenolona en cortisol, corticosterona, aldosterona y dehidroepiandrosterona tiene lugar tan rápidamente que solo estos productos se acumulan en cantidades suficientes para constituir una secreción fisiológicamente importante.

El funcionamiento defectuoso de cualquiera de estas transformaciones enzimáticas, puede dar lugar a la acumulación y secreción de productos biosintéticos intermedios en cantidades suficientes que revistan importancia fisiopatológica. (4-5)

Se conocen cinco defectos enzimáticos de gran importancia clínica:

1.- El déficit de 21 hidroxilasa, la cual representa el 95% de los casos, conociéndose de esta dos variedades; la variante clásica que afecta aproximadamente a 1/5000 recién nacidos en Europa y a 1/25 000 en E.E.U.U. La variante no clásica es más frecuente que el defecto clásico entre Judíos Askhenazis, Yugoslavos e Italianos.

2.- El déficit de 11 beta hidroxilasa, la cual representa de un 5-8% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita

3.- El déficit de 3 beta hidroxisteroide-deshidrogenasa, que ha sido descrita en varias docenas de pacientes, siendo habitual la pérdida salina y las alteraciones genitales. Se han descrito defectos incompletos en donde no existen ninguna de las características y se manifiesta durante la pubertad.

4.- La hiperplasia suprarrenal lipoidea, ha sido descrita con mayor frecuencia en la población japonesa y es debida a un defecto de la enzima 20-22 desmolasa.

5.- El déficit de 17 hidroxilasa, la cual conlleva a una disminución de la síntesis de cortisol y esteroides sexuales.(6-7)

DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA

El deterioro de la síntesis de cortisol por la actividad disminuída de la 21 hidroxilasa, es la causa bioquímica más común de hiperplasia suprarrenal congénita. (8)

El primer caso de deficiencia de 21 hidroxilasa, fue reportado por el anatomista Napolitano DeCrecchio en 1865. (5)

La 21 hidroxilasa es una enzima del citocromo P-450 denominado P-450 C21. El locus del gen está situado en el brazo corto del cromosoma 6, dentro del complejo HLA y estrechamente ligado al HLA-B y a los genes del complemento C4A y C4B. Se encarga de la conversión de la progesterona y 17-hidroxiprogesterona a 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, pasos intermedios en la biosíntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides respectivamente. (9-12)

El déficit de 21 hidroxilasa impide la conversión de 17 hidroxiprogesterona a 11-desoxicorticosterona, la 17 hidroxiprogesterona se acumula como consecuencia y es desviada hacia la ruta de biosíntesis de andrógenos, causando un exceso en la producción de los mismos, por lo que la virilización es un aspecto importante de este trastorno.

Aproximadamente el 66% de los pacientes con deficiencia de esta enzima pierden sal y manifiestan crisis suprarrenal a menos de una semana de edad.

Se observa una actividad reducida de la 21 hidroxilasa lo que conduce a una producción disminuída de hidrocortisona y una consecuente elevación de los niveles de ACTH, aumento de tamaño de las glándulas adrenales y compensación parcial o completa del defecto de secreción de hidrocortisona.

Los pacientes con deficiencia de 21 hidroxilasa pueden ser divididos en los que son perdedores de sal y los virilizantes simples.

Una gran mayoría de pacientes en la infancia, tienen tendencia a perder sal, lo cual varía en severidad dependiendo del deterioro en la síntesis de aldosterona.

Los defectos de síntesis de aldosterona no son ningún fenómeno, en algunos niños con deficiencia de 21 hidroxilasa perdedora de sal, la aldosterona plasmática puede estar en rangos normales, pero inapropiadamente baja en relación a la actividad de renina plasmática y pérdida de sal. (13)

CUADRO CLINICO.

Deficiencia de 21 hidroxilasa clásica o pacientes con pérdida de sal.

Los síntomas comienzan poco después del nacimiento con incapacidad para recuperar el peso del nacimiento, pérdida de peso progresivo y deshidratación, así como alteraciones electrolíticas características como son hiponatremia e hiperkalemia, resultado de la reducción de reabsorción de sodio en el túbulo renal por los niveles bajos de aldosterona.

Existen vómitos importantes y anorexia, pueden aparecer alteraciones en el ritmo y frecuencia cardiaca con presencia de cianosis y disnea.
(10, 12)

En las niñas lactantes la virilización de los genitales externos con las manifestaciones generales mencionadas orientan hacia el diagnóstico correcto.

La virilización en las niñas, observada desde el nacimiento es hipertrofia del clítoris asociada con fijación ventral, fusión variable de los pliegues labioescrotales y grados variables de los mismos.

Los órganos genitales femeninos internos son normales (ovarios, trompas de Falopio y útero), estos no son afectados por los andrógenos, y, son inhibidos en el hombre por la secreción de factor de inhibición de los conductos de Müller.

La mujer puede tener ovarios poliquísticos.

Para clasificar la virilización en las niñas, es útil el apoyo de la **clasificación de Prader**, que los clasifica en cinco tipos. (14)

Tipo 1: Hipertrofia de clítoris con una vulva normal.

Tipo II: Agrandamiento del clítoris en forma de embudo del vestíbulo en el que la vagina y uretra se abren en forma separada.

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

Tipo IV: Hay un gran clítoris, solo ligeramente más pequeño que el pene de un varón recién nacido, con el prepucio bien desarrollado. Los labios mayores presentan aspecto de un escroto bífido con adherencias en alas de murciélago al clítoris.

Tipo V: Completa masculinización de los genitales externos, con un pene 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 gónadas externas palpables.

En los varones los genitales tienen una apariencia normal y las manifestaciones clínicas tienden a ser confundidas con las de

estenosis pilórica , obstrucción intestinal, las cardiopatías congénitas, Intolerancia a la leche u otras causas de falta de desarrollo, ya que la virilización es usualmente observada en el curso de los dos a tres años de vida.

La función del eje hipotálamo-pituitaria-gónadas, puede ser afectados en ambos sexos. En mujeres los niveles altos de progesterona pueden Interferir con la capacidad del estradiol para estimular la aparición de hormona luteinizante, resultando la ausencia de irregularidades menstruales.

En los varones los niveles altos de andrógenos adrenales pueden suprimir la secreción de gonadotropinas.

Aunque los niveles de andrógenos circulantes son elevados los niveles de testosterona en el testículo pueden ser bajos resultando una pobre espermatogénesis y esto traducirse en un futuro en infertilidad, la cual al ser tratada específicamente es reversible.

Deficiencia de 21 hidroxilasa no clásica o pacientes sin pérdida de sal.

En el varón su principal manifestación clínica es el de desarrollo isosexual prematuro, el recién nacido suele tener aspecto normal; pueden aparecer signos de precocidad sexual y somática en los primeros seis meses de vida.

Se observan desarrollo del pene, escroto y próstata, aparición de vello pubiano, acné y voz grave. Los músculos están muy desarrollados y la edad ósea está adelantada respecto a la edad cronológica, hay cierre precoz de epífisis y se detiene el crecimiento, por lo que la estatura del adulto es baja.

Los testículos son de tamaño normal, por lo que parecen relativamente pequeños en comparación con el pene agrandado; el desarrollo mental es normal.

En la mujer hay pseudohermafroditismo femenino, hay aumento del clítoris y fusión labial de intensidad variable.

La vagina tiene apertura común con la uretra, el clítoris puede estar agrandado que semeja un pene. Es frecuente diagnosticar erróneamente hipospadias y criptorquídea. Los órganos genitales internos son los de tipo femenino normal. (15)

Después del nacimiento la masculinización progresa, se desarrolla prematuramente vello pubiano y axilar, aparece acné y la voz asume un carácter masculino, los niños afectados son altos para su edad y la asociación está adelantada, muestran muy buen desarrollo muscular y en general tienen estructura corporal de un muchacho.

Aunque los genitales internos son femeninos, el desarrollo mamario y la menstruación no tiene lugar a menos que se inhiba la excesiva producción de andrógenos .

Algunos estudios han demostrado que la deficiencia 21 hidroxilasa no clásica es extremadamente común, esto ocurre en aproximadamente 0.3% de los judíos de origen europeo. Esto puede representar una importante causa de infertilidad en este grupo étnico. (16)

DIAGNOSTICO

El recién nacido con genitales ambiguos es una emergencia médica y debe iniciarse inmediatamente la investigación adecuada. El problema mantiene angustiados a los padres y estos deben tener una explicación de lo que se debe realizar para determinar el sexo del niño y así ellos poder tomar una decisión.

Es importante hacer notar que la causa más común de genitales ambiguos es hiperplasia adrenal congénita, la causa más común de esta es la deficiencia de 21 hidroxilasa.

Para confirmar el diagnóstico dos investigaciones son esenciales: medir en plasma la concentración de 17 hidroxiprogesterona y la determinación de un cariotipo periférico.

Como la enzima 21 hidroxilasa es requerida para la conversión de 17 hidroxiprogesterona a 11 desoxicortisol en la vía de las biosíntesis de cortisol, su ausencia conlleva a acumulación de 17 hidroxiprogesterona, la cual es medida fácilmente en el plasma. La prueba es rápida y confiable para el diagnóstico de deficiencia de 21 hidroxilasa.

El cariotipo periférico sirve para determinar el sexo de un niño con genitales ambiguos o a un varón con criptorquídea e hipospadias.

Un diagnóstico definitivo de hiperplasia adrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa en un recién nacido con genitales ambiguos puede ser hecho dos o tres días después, basado en un cariotipo 46XX y en un incremento de las concentraciones en plasma de 17 hidroxiprogesterona usualmente mayor de 200 nmol/l (normal menos de 10 nmol/l en un niño de término)

Al menos dos terceras partes de pacientes con deficiencia de 21 hidroxilasa son perdedores de sal, típicamente ellos cursan con hiponatremia, hiperkalemia, azotemia, acidosis metabólica temprana, incremento en la excreción urinaria de sodio y ocasionalmente hipoglucemia.

Pacientes no tratados con enfermedad perdedora de sal, tienen niveles séricos bajos de sodio y altos de potasio. Algunos pacientes pueden tener relativamente un moderado defecto perdedor de sal y pueden ser capaz de ocasionar niveles séricos de sodio dentro del rango normal por incremento del sodio dentro de su dieta.

Bajo semejantes circunstancias la excesiva excreción de sodio urinario puede ser demostrada disminuyendo la ingesta de sodio y proporcionando los requerimientos solo necesarios para corregir la hiponatremia manifiesta.

Los niveles de aldosterona sanguíneos y urinarios de estos pacientes pueden ser muy bajos o casi normal, pero los niveles de renina plasmática son invariablemente elevados. La relación de renina plasmática y aldosterona urinaria es útil en el diagnóstico de enfermedad perdedora de sal y en la evaluación de su tratamiento.

La actividad de la renina plasmática es un índice más de insuficiencia mineralocorticoide y se incrementa en las mañanas, sin embargo los resultados son raramente obtenidos inmediatamente.

La hiperplasia adrenal congénita (deficiencia de 21 hidroxilasa) puede ser sospechada en niños con anomalías clínicamente aparentes, en la mujer recién nacida con genitales ambiguos, en el recién nacido con evidencia de insuficiencia adrenocortical y en niños mayores con virilización progresiva. (15)

La concentración de esteroides de líquido amniótico puede reflejar la esteroidogénesis adrenal y gonadal en el feto, los niveles de 17 hidroxiprogesterona pueden ser usados para diagnosticar la hiperplasia adrenal congénita prenatal debida a deficiencia de 21 hidroxilasa y niveles elevados de 17 hidroxiprogesterona en líquido amniótico pueden fundamentar el diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita.

En ambas formas de la enfermedad, la forma perdedora de sal y la forma de virilización simple debida a deficiencia de 21 hidroxilasa, la concentración plasmática de 21 desoxicortisol y de 17

hidroxiprogesterona son marcadamente elevadas en el recién nacido.
(16)

Los niveles sanguíneos de precursores de cortisol y de andrógenos adrenales están elevados en personas con deficiencia de 21 hidroxilasa no tratada.

Los niveles de cortisol pueden estar en límites bajos de detección o en rangos normales.

La elevación de 17 hidroxiprogesterona, el sustrato inmediato de la enzima 21 hidroxilasa es particularmente manifiesto, los niveles son con frecuencia diferentes cien veces más de lo normal y es más útil para el diagnóstico de la enfermedad y evaluar la eficacia del tratamiento.

Pacientes con deficiencia 21 hidroxilasa tienen excreción urinaria total anormal de esteroides, notablemente pregnanetriol, el principal metabolito de 17 hidroxiprogesterona y 17 cetosteroides cuando son derivados desde la circulación androgénica.

New y cols. han demostrado que la respuesta de 17 hidroxiprogesterona a una rápida prueba de ACTH distingue mejor entre hiperplasia adrenal congénita virilizante leve clásica y lo normal, que los niveles de línea basal de esteroides. El grado de intensidad clínica se correlaciona con el de deficiencia de 21 hidroxilasa

determinado por la prueba de ACTH. La respuesta a un bolo de ACTH suele distinguir también portadores de los no portadores. (17)

La prueba diagnóstica estándar es la de estimulación, antes y 60 minutos después de la administración de 0.25 mg de cosintropina por vía intravenosa (ACTH; cortrosyn). De la ACTH de 60 minutos se lleva a cabo la radioinmunovaloración de 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) en el suero; y se dibujan las coordenadas de las concentraciones de 17-OHP basal y estimulada sobre un nomograma de referencia. El monograma asigna una deficiencia genotípica de la 21 hidroxilasa, los heterocigotos para cualquier forma de deficiencia de 21 hidroxilasa muestran una reacción similar de la 17-OHP a la estimulación con ACTH para lo cual son indistinguibles hormonalmente.

En comparación con los aumentos de la 17-OHP observados en la deficiencia clásica de 21 hidroxilasa, la línea basal aleatoria de las concentraciones de 17-OHP no está siempre aumentada en los pacientes de deficiencia de 21 hidroxilasa, las cifras anormalmente altas se observan más a menudo en las mediciones matutinas.

Otro método diagnóstico de apoyo en la etapa neonatal de hiperplasia adrenal congénita es el ultrasonido.

La longitud de la glándula adrenal fué definida como la dimensión máxima en sentido cefalocaudal, lo ancho fué definido como la dimensión máxima perpendicular a la longitud, la medición de lo ancho se obtiene en la base de la glándula.

La glándula adrenal sonográficamente puede ser identificada en niños sanos en un 98% y en todos los niños con hiperplasia adrenal congénita.

Las medidas normales sonográficas promedio de la glándula adrenal en niños es de 20 mm de longitud y 4 mm de ancho.

El ultrasonido puede ser un efectivo método de apoyo no invasivo en el diagnóstico preventivo de hiperplasia adrenal congénita lo cual deberá confirmarse por medio de estudios de laboratorio.

Dada la característica clínica que presentan los afectados con este síndrome, de cierre prematuro de epífisis dando una talla corta, aunque esta no es evidente en el primer año de vida, es conveniente tener como apoyo radiografías de huesos largos o bien una edad ósea radiológica.

DEFICIENCIA DE 11 BETA HIDROXILASA

Representa un 5-8% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita.

En Israel, entre los judíos con antepasados marroquíes o iraníes, este defecto es la causa más frecuente del síndrome. Ocurre alrededor de 1 de 100 000 nacimientos en la población blanca. (18-19)

En la deficiencia de 11 beta hidroxilasa, el desoxicortisol no es convertido a cortisol. Los precursores acumulados son desviados hacia la síntesis de andrógenos, como en la deficiencia de 21 hidroxilasa con resultados similares.

La proporción reducida de la síntesis de colesterol provoca hipersecreción crónica de ACTH con la consecuente sobreproducción de precursores de cortisol y andrógenos.

Debido a que la desoxicorticosterona tiene actividad mineralcorticoide los niveles elevados pueden causar hipertensión e hipokalemia, la hipertensión generalmente es moderada pero puede ser severa y ocasionar la muerte por encefalopatía hipertensiva. La severidad de la hipertensión no es absolutamente correlacionada con los niveles de desoxicorticosterona.

Existe virilización e hipertensión por el bloqueo que impide la formación de cortisol y aldosterona pero no de desoxicorticosterona (DOC) que retiene sodio y agua.

La 11 beta hidroxilasa no está ligada al sistema HLA.

Se ha detectado una forma leve del trastorno en mujeres normotensas con genitales normales que presentaban hirsutismo, acné e irregularidades menstruales. El plasma contiene de modo característico grandes cantidades de 11 desoxicortisol (compuesto S) y de desoxicorticosterona. Se piensa que la elevada concentración de DOC es la causa de hipertensión y evita los síntomas de pérdida de sal, aunque en lactantes con afección grave se ha observado pérdida salina durante el período neonatal.

Se sabe que las funciones de la 11 beta hidroxilasa y la 18 hidroxilasa están relacionadas y se han descrito sistemas 11 beta hidroxilantes distintos en las zonas fasciculadas y glomerular. (20)

CUADRO CLINICO

El modelo clínico de la hiperplasia suprarrenal por deficiencia de 11 beta hidroxilasa es semejante a la deficiencia de 21 hidroxilasa, pero con el carácter adicional de la hipertensión observada en muchos aunque no en todos los pacientes.

Se han descrito pacientes normotensos o con hipertensión intermitente la cual no aparece durante los primeros años de vida.

En niños prepúberes puede haber ginecomastia que en muchas ocasiones es el motivo de consulta.

La edad ósea es avanzada en algunos pacientes.

Una mujer puede ser considerada equivocadamente varón por presentar síntomas de excesos de mineralocorticoides. Para que a la mujer le sea asignado el sexo correcto, se sugiere una correlación de la severidad de los síntomas debido a excesos de andrógenos mineralocorticoides.

La evaluación de esto puede ser mejor durante el tratamiento con glucocorticoides habiendo supresión de ACTH. De esta forma hay inhibición de la secreción de desoxicorticosterona por la zona fasciculada. Bajo estas circunstancias algunos pacientes son incapaces de sintetizar aldosterona en respuesta a la restricción de sodio en la dieta; ellos pueden ser perdedores de sal tempranamente en su vida. Otros pacientes responden a estas condiciones con un incremento en la actividad y síntesis de niveles normales de aldosterona.

DIAGNOSTICO

Debe sospecharse de deficiencia de 11 beta hidroxilasa cuando el hiperandrogenismo se acompaña de hipertensión, aunque se han referido casos sin hipertensión. El 11 desoxicortisol se acumula cerca del bloqueo enzimático. Suele elevarse también la 11 desoxicorticosterona. Se han informado deficiencias de inicio tardío de 11 beta hidroxilasa pero es rara. (17)

Las concentraciones urinarias de 18 esteroides hidroxilados son disminuídos en una forma importante con el papel de la P-450 en la reacción de la 18 hidroxilación.

Los metabolitos de cortisol son usualmente excretados.

Los niveles séricos de androstenodiona y testosterona son elevados, así como los niveles urinarios de 17 cetoesteroides.

Los niveles séricos de potasio pueden ser normales o disminuir hasta niveles de 1.6 a 2.0 nmol/l. Los niveles de sodio sérico son normales. La renina plasmática y aldosterona son suprimidas. (20)

Una forma moderada de deficiencia de 11 beta hidroxilasa puede ser documentada; esto se caracteriza por anomalías bioquímicas moderadas y relativamente síntomas moderados de exceso de andrógenos, que son similares a las observadas de deficiencia de 21 hidroxilasa no clásica.

Los pacientes raramente tienen hipertensión. La prevalencia de deficiencia de 11 beta hidroxilasa no clásica de la enfermedad.

Hay aumento en la concentración urinaria de 17 cetoesteroides, en tanto que el pregnanetriol urinario está menos aumentado que la deficiencia de 21 hidroxilasa.

El modelo de precursor sérico muestra aumento marcado de 11 desoxicorticosterona y de 11 desoxicortisol (S) aunque se considera que los síntomas de hipertensión resultan de la gran producción de DOC que tiene conocida actividad mineralocorticoide y se ha comunicado que produce hipertensión cuando se administra exógenamente, esto aún no se comprueba.

La deficiencia de 11 beta hidroxilasa se distingue también por la supresión de la actividad de la renina plasmática (PRA). Se ignora porqué la hipertensión no siempre se manifiesta.

El portador heterocigoto obligado de deficiencia de 11 beta hidroxilasa puede no tener anomalías bioquímicas en su estado basal o después de la estimulación con ACTH.

Al igual que la deficiencia de 21 hidroxilasa, la 11 beta hidroxilasa es tratada con el reemplazo de glucocorticoesteroides. La hipertensión puede no responder a la terapia y requerir medicamentos adicionales. El tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar la deficiencia

de aldosterona en niños grandes, necesitando reemplazo mineralocorticoide.

La masculinización de genitales externos en niñas es tratada quirúrgicamente.

La ocurrencia de ginecomastia en pacientes con hiperplasia adrenal virilizante causada por deficiencia de 11 beta hidroxilasa fue descrita hace 15 años. Los mineralocorticoides 11 desoxicortisol y la fludrocortisona son relacionados en patogénesis de la ginecomastia. El mecanismo de su acción aún es desconocido. (21)

Fue reportada la asociación de raquitismo marcado con hipocalcemia hiperfosfatemia y pubertad precoz en un paciente con deficiencia de 11 beta hidroxilasa. El raquitismo con pubertad precoz puede ser más frecuente asociado a hipotiroidismo, diabetes, feocromocitoma, enfermedad renal, etc., sin ser necesariamente asociado a la deficiencia de 11 beta hidroxilasa. (22)

DEFICIENCIA DE 3 BETA HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA.

La 3 beta hidroxilesteroides deshidrogenasa (HSD), es una causa frecuente de adrenarquia prematura.

Este desorden afecta la síntesis de todas las clases de esteroides. Niveles de 17 hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona (DHEA) son elevados, pero DHEA un andrógeno débil puede no ser convertido a androstenodiona o testosterona.

Se ha designado como deficiencia de 3 beta HSD las respuestas andrógeno-esteroides superiores a la de los controles de etapas II a IV de Tanner.

Esta actividad enzimática es necesaria en las 3 vías de síntesis, en consecuencia hay menor producción de aldosterona, cortisol y testosterona.

La diferencia sexual es incompleta, se observa pseudohermafroditismo masculino y hay un leve agrandamiento del clítoris en las niñas, causado probablemente por las concentraciones altas del andrógeno delta 5, precursor de la dehidroepiandrosterona. La insuficiencia suprarrenal grave es evidente poco después del nacimiento.

El gen codificador de 3 beta HSD aún no se ha identificado, la deficiencia de esta enzima no está ligada al complejo HLA.

También se ha descrito una forma no clásica de deficiencia de 3 beta HSD.

CUADRO CLINICO

Es habitual la pérdida salina. Las niñas solo están ligeramente virilizadas al nacer. En las niñas una fusión labial y un agrandamiento del clítoris leve pueden escapar de la detección.

Los varones con carencia de 3 beta HSD pueden ser confundidos con pseudohermafroditas femeninos, debido a la falta de virilización normal de los genitales externos.

La virilización insuficiente de los varones es consecuencia de la falta de beta HSD en el testículo.

Los niños muestran una virilización incompleta con hipospadias, a veces escroto bífido o criptorquídea.

Estos pacientes son 46XY y no tienen elevación del pregnanetriol urinario. Pueden por tanto ser distinguidos fácilmente de las mujeres 46XX pseudohermafroditas.

También se han descrito defectos incompletos, en los que faltan la pérdida salina o las alteraciones genitales. Así mismo existe una variante que se manifiesta durante la pubertad o después, con hirsutismo o amenorrea primaria.

La deficiencia de 3 beta HSD provoca también hiperandrogenismo ovárico coexistente.

DIAGNOSTICO

La característica de este defecto es la elevación intensa de los esteroides (como la pregnenolona) que preceden al bloqueo enzimático, La 17 hidroxiprogesterona plasmática puede estar intensamente elevada como consecuencia de la actividad de 3 beta HSD extrasuprarrenal. Estos pacientes son fácilmente confundidos con los portadores de una carencia de 21 hidroxilasa, si se determinan aisladamente las cifras de 17 OHP durante el período neonatal.

El modelo de metabolitos esteroides urinarios, muestra proporciones delta 5 pregnantriol/pregnantriol mayores de 1 en comparación con la deficiencia de 21 hidroxilasa (en que esta relación es inversa); no se observa 11 cetopregnantriol en la orina en la deficiencia de 3 beta HSD.

No se establece el diagnóstico de deficiencia de 3 beta HSD a menos que las respuestas a ACTH de 5 delta esteroides, 17

hidroxipregnenolona y DHA, sean superiores a las de los adultos normales.

Como criterios adicionales para este diagnóstico se requiere una elevación subnormal de 5 delta esteroides (17 OHP y androstenodiona) y un adelanto anormal de edad ósea. (23)

DEFICIENCIA DE LA 20-22 DESMOLASA

La forma rara de hiperplasia suprarrenal congénita, denominada deficiencia de colesterol desmolasa, ha sido descrita por Prader y es conocida como **hiperplasia suprarrenal lipoidea** o síndrome de Prader.

La hiperplasia suprarrenal lipoidea es causada por deficiencia de la actividad de las desmolasa colesterol, el primer paso en la vía de la biosíntesis del cortisol. Toda la esteroideogénesis adrenal y gonadal es inhibida en pacientes con esta enfermedad.

La conversión enzimática deficiente de colesterol a pregnenolona produce una síntesis deteriorada de todos los esteroides y es debida a un defecto de la enzima P-450 que rompe la cadena lateral del colesterol, llamada también 20-22 desmolasa.

Existe un intenso acúmulo de lípidos y colesterol en la corteza suprarrenal, con fracaso en la síntesis de todos los esteroides suprarrenales del mismo defecto enzimático ocurre en el testículo e impide su síntesis hormonal.

El gen humano codificador de esta enfermedad es localizado en el cromosoma 15, sin embargo esto no ha sido aún bien demostrado.

(24)

CUADRO CLINICO

Las mujeres no son virilizadas y los varones no son completamente masculinizados a causa de la deficiencia de síntesis de testosterona.

Los varones son fenotípicamente femeninos y las mujeres no presentan anomalías genitales. Suelen existir manifestaciones de pérdida de sal y la mayoría de los enfermos mueren en la lactancia.

Se han observado hipoplasia o agenesia gonadal, trastornos graves de lípidos y electrolitos, pigmentación addisoniana y susceptibilidad a las infecciones; la mayoría de los pacientes afectados no sobreviven más allá de la niñez.

Dado que presentan ambigüedad de genitales externos su reconocimiento temprano y tratamiento correcto puede ser retrasado, resultando la muerte temprana por crisis adrenal en la mayoría de los pacientes.

DIAGNOSTICO

Los exámenes histológicos, los informes clínicos y los estudios bioquímicos in vitro sobre los intermediarios de reacción enzimática empleando tejido suprarrenal, se han considerado para dilucidar la base de defecto en este paso inicial de la síntesis de esteroides.

Como en este tipo de hiperplasia suprarrenal las cifras de esteroides suprarrenales no están elevadas, el proceso se confunde a menudo con una hipoplasia suprarrenal.

En un paciente con sospecha de hiperplasia adrenal lipoidea, la tomografía computada puede ayudar al diagnóstico o bien para diferenciarla de la hipoplasia adrenal. Esto aún se presenta como un estudio piloto.

Los pacientes usualmente mueren durante la infancia de insuficiencia adrenal a pesar de la terapia. (25)

DEFICIENCIA DE 17 ALFA HIDROXILASA

Al bloquearse la 17 alfa hidroxilación y el desdoblamiento C-17:C-20 disminuye la producción de todos los glucocorticoides y esteroides sexuales.

La falta de enzima conlleva una disminución de la síntesis de cortisol y esteroides sexuales.

La síntesis mineralocorticoide no es afectada.

En pacientes con deficiencia de 17 alfa hidroxilasa, la progesterona no puede ser convertida a 17 hidroxiprogesterona, la síntesis de glucocorticoide así como de esteroides sexuales es inhibida.

CUADRO CLINICO

La sobreproducción de progesterona, 11 desoxicorticosterona, corticosterona y 18 hidroxicorticosterona da lugar a hipertensión, hipopotasemia e inhibición de la renina angiotensina aldosterona.

Las mujeres afectadas muestran ausencia de caracteres sexuales secundarios y amenorrea primaria: ellas presentan un pseudohermafroditismo masculino e infantilismo sexual.

Es común que en las mujeres su primer dato sea observado hasta la adolescencia con amenorrea primaria, La carencia de 17 alfa hidroxilasa en ellas debe ser considerado dentro del hipogonadismo primario.

Los varones presentan hipospadias y criptorquidea, o bien tiene apariencia femenina, con testículos inguinales. Este defecto debe tomarse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pseudohermafroditismo masculino y de la feminización testicular. .

DIAGNOSTICO

Los pacientes con esta enfermedad tienen niveles elevados de DOC, hipokalemia e hipertensión similar a lo observado en personas con deficiencia de 11 hidroxilasa.

La actividad de la 17-20 liasa en la misma enzima P-450 (P-450 C17); la deficiencia de esta actividad causa un defecto aislado en la síntesis de esteroides sexuales

La clona DNA correspondiente a P-450 C17 ha sido caracterizado; un gen homólogo humano ha sido localizado en el cromosoma 10. Hasta ahora el análisis genético no ha demostrado desarrollo de este gen en ninguna de las deficiencias, deficiencia de 17 alfa hidroxilasa o deficiencia de 17-20 liasa. (26)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hiperplasia adrenal congénita, consiste primeramente en el reemplazo de las hormonas esteroideas deficientes. (23-26)

Dosis fisiológicas de glucocorticoides como es la hidrocortisona (10-20 mg/m² sc por día) son administrados para suprimir la secreción de hormona adrenocorticotrópica por la pituitaria.

La crisis perdedora de sal en un niño con hiperplasia adrenal congénita requiere tratamiento con solución salina intravenosa, el cual es calculado en base al déficit de sodio y grado de deshidratación. La glucosa también debe ser infundida por el riesgo de hipoglucemia. La hiperkalemia raramente puede ser lo bastante severa para requerir tratamiento con insulina.

A menos que haya colapso circulatorio periférico los glucocorticoides deben ser utilizados hasta que las muestras sanguíneas para los análisis de esteroides sean colectadas.

El tratamiento glucocorticoide puede iniciar utilizando dosis de reemplazo desde el principio. Esto puede suprimir adecuadamente las altas concentraciones de 17 hidroxiprogesterona en semanas.

El régimen alternativo de usar dosis iniciales altas de glucocorticoides es innecesario y casi seguro sus efectos adversos de crecimiento rápido característico en la infancia temprana.

Se prefiere el uso de hidrocortisona por ser una hormona fisiológica activa en el hombre y porque inhibe la producción excesiva de andrógenos suprarrenales y detiene la virilización progresiva.

Una dosis de 20 mg/m²/día es alrededor de 5 mg por día en un niño esto puede ser dividido en dosis de 2.5, 1.25 y 1.25 mg tomado en intervalos de 8 horas.

El reabastecimiento de sal durante la crisis perdedora de sal temprana es usualmente adecuado provisto de solución salina intravenosa. Raramente es necesario el uso de una preparación mineralocorticoide parenteral.

La dosis de mantenimiento puede administrarse por vía oral de la manera siguiente: 10-15 mg en 24 hrs. en los niños menores de 5 años de edad; 15-20 mg. en 24 horas en los niños entre 5 y 12 años de edad. Esta dosis diaria debe repartirse en dos tomas. Estas corrigen la secreción excesiva de andrógenos sin producir efectos indeseables.

En pacientes con deficiencia de 21 hidroxilasa perdedora de sal, el reemplazo glucocorticoide deberá ir acompañado de tratamiento

mineralocorticoide, por las alteraciones en la regulación electrolítica y actividad de renina plasmática aumentada.

Deberá administrarse DOCA (acetato de desoxicorticosterona) 2-4 mg día por vía intramuscular. La presión arterial deberá medirse periódicamente ya que el exceso de mineralocorticoides puede ocasionar hipertensión.

La desoxicorticosterona es un mineralocorticoide con actividad prolongada, a dosis mayores, como 12.5 mg mensualmente por inyección intramuscular es utilizada para los pacientes en los que es un problema el cumplimiento del tratamiento.

Una vez lograda la estabilización, se instituye un tratamiento con fluocortisona con una sola dosis diaria de 0.05 - 0.10 mg. Esta dosis es suficiente para reducir la actividad de renina plasmática hasta valores normales. (27)

El 9 fluocortisona oral (florinef) es un potente mineralocorticoide que puede ser iniciado a una dosis de 0.1 - 0.2 mg. diariamente una vez que el niño es rehidratado y está recibiendo alimentación oral. Ocasionalmente se requieren dosis altas, por lo que la presión sanguínea debe ser monitorizada regularmente. Suplementos orales con 2 - 3 gr. de sal diariamente divididos en dosis hasta que se ingieran alimentos semisólidos es ocasionalmente necesario.

Con este tratamiento no suele precisarse cloruro de sodio adicional, pero deberá dejarse a los pacientes acceso libre a la sal.

La terapia mineralocorticoide debe probablemente ser administrada a cualquier paciente con elevada actividad de renina, igual en ausencia de episodios documentados de pérdida de sal, una vez teniendo los niveles de renina normal se puede reducir la dosis de hidrocortisona requerida para suprimir la secreción de 17 hidroxiprogesterona.

Los síntomas de exceso de andrógenos deben desaparecer y estos efectos pueden ser evaluados por exámenes regulares, con particular atención a la velocidad de crecimiento y por radiografías periódicas de las manos y muñecas, para evaluación progresiva de la maduración esquelética.

En la hiperplasia adrenal congénita, si se administran medicamentos por vía bucal, 50% de las dosis diarias debe administrarse al final de la tarde, para suprimir la elevación matinal de ACTH.

La dosificación se regula a fin de mantener normales la velocidad de crecimiento, la maduración ósea y la excreción de 17 cetosteroides urinarios; también debe de mantenerse en límites normales el nivel de pregnanetriol urinario. (28-30)

Los pacientes no perdedores de sal, especialmente los varones, con frecuencia no son diagnosticados hasta los 3 - 7 años de edad, momento en el que la maduración ósea puede llevar un adelanto de 5

años o más sobre la edad cronológica. La puesta en marcha del tratamiento retrasa el crecimiento y la maduración ósea hasta alcanzar ritmos más normales en algunos niños.

En otros, especialmente cuando la edad ósea es de 12 años o más puede producirse la pubertad espontánea, ya que el tratamiento con hidrocortisona inhibe la producción suprarrenal de andrógenos y permite la liberación de gonadotropinas hipofisarias en caso de que exista una madurez hipotalámica apropiada.

Algunos pacientes presentan una pubertad precoz al iniciarse la glucocorticoterapia, lo que hace suponer que se requiere una supresión adecuada de la función suprarrenal para que se presente un tipo de secreción de gonadotropinas con patrón puberal. No solo el tipo de esteroides, sino también la cantidad son factores que regulan la secreción hipofisaria.

La menarquia aparece a la edad apropiada en la mayoría de las niñas bien compensadas.

No es excepcional que adolescentes de más de 16 años no hayan iniciado la menstruación; este retraso se relaciona probablemente con un tratamiento sub-óptimo.

Los pacientes son vigilados midiendo los niveles del precursor de la 17 hidroxiprogesterona sérica. En niños y adolescentes jóvenes, la velocidad de crecimiento y la edad ósea se determinan en el tiempo

para asegurar que están recibiendo la dosis apropiada. En adultos, se pueden utilizar dosis equivalentes de esteroides sintéticos de acción prolongada, como la prednisona o la dexametasona.

Las radioinmunovaloraciones séricas (RIA) se utilizan para evaluar la sustitución hormonal adecuada. Se han establecido los estándares normativos del RIA para esteroides suprarrenal en niños normales y pacientes con deficiencia clásica de 21 hidroxilasa,

La 17 hidroxiprogesterona y la 4 androstenodiona proporcionan el índice más sensible de comparación y la testosterona es útil solo en mujeres y hombres antes de la pubertad.

La determinación seriada de las concentraciones urinarias de 17 cetoesteroides y androstenodiona es una guía para la dosificación, útil pero no indispensable.

La concentración plasmática de 17 hidroxiprogesterona y de androstenodiona a las 9:00 de la mañana, refleja de modo fiable la supresión suprarrenal y puede detectar una corrección insuficiente antes que los análisis de orina. La medición del crecimiento, edad ósea y actividad de la renina plasmática, también son indicadores importantes de la suficiencia del tratamiento.

En la forma no clásica de la enfermedad no hay anormalidad sérica de cortisol o de ACTH, la reducción del incremento en la 17

hidroxiprogesterona sérica es el índice de regulación hormonal. (26-29)

En las adolescentes la menstruación es un índice sensible en la eficacia del tratamiento.

La administración de hidrocortisona deberá continuarse indefinidamente en todos los pacientes.

Está indicado el aumento de la dosis durante los períodos de sobrecarga como infecciones o cirugía o bien durante los períodos de disminución de ingesta de sal, tanto en los perdedores como en los no perdedores de sal, incluidos los que sufren otras deficiencias enzimáticas como la 11 hidroxilasa, ya que todos ellos tienen una reserva suprarrenal insuficiente. (30)

La terapéutica deberá continuarse por toda la vida, tanto en hombres como en mujeres, en virtud de la posible degeneración maligna de la suprarrenal hiperplásica.

Es importante instruir a los pacientes, especialmente en lo que se refiere al medicamento de por vida, para lograr autoresponsabilidad en la adolescencia y la vida adulta. (31)

Aunque las anomalías hormonales en pacientes con deficiencia de 21 hidroxilasa pueden ser fácilmente tratadas, los genitales ambiguos en mujeres pueden causar sustanciales problemas psicológicos y

puede requerir múltiples procedimientos quirúrgicos para una adecuada corrección. (32).

Fué descrita una combinación transtrigonal, por acceso abdominoperitoneal para el manejo quirúrgico de la mujer pseudohermafrodita con el síndrome adrenogenital.

La vaginoplastia es una cirugía que debe ser contemplada dentro del manejo temprano del síndrome adrenogenital.

La resección del clítoris puede indicarse en el primer año de vida. La vaginoplastia para corregir la fusión labial deberá efectuarse en la niñez temprana. Esta última puede estar indicada en la lactancia, si el reflujo urinario vaginal y las infecciones de las vías urinarias así lo exigen.

La clitoridectomía parcial se indica a veces en una niña con un clítoris muy largo e hipersensible.

Los padres de los pacientes con este síndrome, solicitan que el agrandamiento del clítoris sea hecho más femenino tan pronto como sea posible.

El clítoris agrandado de las lactantes suele precisar corrección quirúrgica. Una buena edad para esta cirugía son los 6 a 12 meses. Se prefiere la reducción del clítoris en lugar de su extirpación. Se libera el clítoris y se resitúa debajo del pubis preservando el glande,

los componentes corporales y todos los elementos nerviosos y vasculares. (33)

Pacientes femeninas con genitales ambiguos requieren cirugía (vaginoplastía, resección del clítoris o ambos) para permitir un desarrollo y función psicosexual normal. (34-35)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. Part I. N Engl J Med 1987; 316: 1519-1523.
- 2.- Kempe CH, Silver HK, O'Brien D. Trastornos endócrinos. En Vargas Origel A, ed. Diagnóstico y tratamientos pediátricos. 5a. edición. México, D.F.: El Manual moderno, 1983: 701-704
- 3.- Hughes DA. Management of congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis-Child 1988; 633: 1399-1404.
- 4.- Drucker S, New MI. Trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal. Clin Pediatr (Phila) 1987; 4: 1129-1154.
- 5.- New MI, Speiser PW. Genetic of adrenal steroid 21 hydroxylase deficiencia. Endocrinol Rev 1986; 7: 331-349.
- 6.- Behrman RE, Vaughan VC. Sistema endócrino: Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En Nelson WE, ed. Tratado de Pediatría. 13a edición. Madrid: Interamericana, 1989: 1311-1321.
- 7.- Linder B, Fevillan P, Chrousos GP. Alternate day prednisone therapy in congenital adrenal hyperplasia: adrenal androgen suppression an normal growth. J Clin Endrocrinol Metab 1989; 69: 191-195.

- 8.- Sivit CJ, Hung W, Taylor GA. Sonography in congenital adrenal hyperplasia. *AJR* 1991; 156: 141-143.
- 9.- Listernick R, Fisone L, Silverman BL. Delayed diagnosis of infants with abnormal neonatal screens. *JAMA* 1992; 267: 1095-1099.
- 10.- White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. Part II. *N Engl J Med* 1987; 316: 1580-1586.
- 11.- Bormann M, Kochhan L, Knorr D. Clinical heterogeneity of 21-hydroxylase deficiency of sibs with identical 21-hydroxylase genes. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 7-9.
- 12.- Mirsy HA, Hines JH. Infertility in a man with 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 1989; 142: 111-113.
- 13.- Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 577-583.
- 14.- Levin JH, Carmina E, Lobo RA. Is the inappropriate gonadotropin secretion of patients with polycystic ovary syndrome similar to that of patients with adult onset congenital adrenal hyperplasia?. *Fertil-Steril* 1991; 56: 635-640.

- 15.- Thompson R, Seargeant L, Winter JS. Screening for congenital adrenal hyperplasia: Distribution of 17 alfa-hidroxyprogesterone concentrations in neonatal blood spot specimens. *J Pediatr* 1989; 114: 400-404.
- 16.- Gueux B, Fiet J, Covillin P. Prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia by simultaneous radioinmunoassay of 21-deoxycortisol and 17-hidroxyprogesterone in amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 64: 534-537.
- 17.- Rosenfiel RL. Hiperandrogenismo en niñas peripúberes. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 6: 1373-1392.
- 18.- Pang S, Macgillivray M, Wang M. 3 Alfa-androstanediol glucorodine in vililizing congenital adrenal hyperplasia: A useful serum metabolic marker of integrated adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991; 73: 166-174.
- 19.- Rösler A, Wesher N, Liberman E, and col. 11 Beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia: Update of prenatal diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 830-838.
- 20.- Ogata T, Ishikawa K, Kohda E. Computed tomography in the early detection of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Pediatr Radiol* 1988; 18: 360-361.

- 21.- Hochberg Z, Even L, Zadik Z. Mineralocorticoids in the mechanism of gynecomastia in adrenal hyperplasia caused by 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1991; 118: 258-260.
- 22.- Dumas R, Garabedian M, Belon C. Congenital adrenal hyperplasia associated with hyperphosphatemic Rickets. *Clin Pediatr* 1988; 27: 276-278.
- 23.- Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 22-25.
- 24.- Young MC, Hughes IA. Loss of therapeutic control in congenital adrenal hyperplasia due to interaction between dexamethasone and primidone. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 120-124.
- 25.- Medina M, Martín O, Flores M. Secreción de gonadotropinas en la hiperplasia suprarrenal congénita antes y durante glucocorticoterapia. Diferencias entre las formas del recién nacido y el inicio tardío. *Rev. Invest Clin* 1986; 38: 401-406.
- 26.- Speiser PW, Agdere L, Ueshiba H. Aldosterone synthesis in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia with complete absence of adrenal 21-hydroxylase. *N Engl J Med* 1991; 324: 145-148.
- 27.- Knudtson J, Aakvaag A. Elevated 17-hydroxyprogesterone levels in premature infants. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 96-97

- 28.-Moreira AC, Elías LL. Pituitary adrenal response to corticotropin-releasing hormone in different degrees of adrenal 21 hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 198-202.
- 29.- Sane K, Pescowitz OH. The Clitoral index: A determination of clitoral size in normal girl and girl with abnormal sexual development. *J Pediatr* 1992; 120: 264-266.
- 30.- Morris AH, Reiter EO, Geffner ME. Absence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in patients with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 70: 709-715.
- 31.- Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 70: 642-645.
- 32.- Virdi NK, Rayner PH, Kudd BT. Should we screen for congenital adrenal hyperplasia?. A review of 117 cases. *Arch Dis Child* 1987; 62: 659-662.
- 33.- Parrot TS, Woodard JR. Abdominoperitoneal approach to management of the high, short vagina in the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1991; 146: 647-648.
- 34.- Fevillan P, Pang S, Schürmeyer. The hypothalamic-pituitary adrenal axis in partial (late-onset) 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 67: 157-160

- 35.- Willi U, Atares M, Prader A. Testicular adrenal-like tissue (TALT) in congenital adrenal hyperplasia: detection by ultrasonography. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 284-287.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**