

11253

2



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GOMEZ"

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA.  
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL  
INFANTIL DE MEXICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA SUBESPECIALIDAD  
EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A:

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
DRA. ANA LILIA RODRIGUEZ VENTURA  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ



MEXICO, D. F. SEPTIEMBRE 2001

SUBDIVISION DE  
EVALUACION

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis 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.

## **DEDICATORIAS.**

*A mi esposo,*

*Por su apoyo y amor en todo momento.*

*A mis padres,*

*Porque siguen representando un gran estímulo en mi superación profesional.*

*A mi abuelo materno,*

*Por su gran influencia para determinar lo que ahora soy.*

*A mi Maestro Lozano,*

*Porque gracias a él entendí gran parte de la Medicina.*

*Al Dr. Luis M Dorantes,*

*Porque con su gran experiencia me ayudó a comprender las enfermedades de los pacientes endocrinológicos y porque creyó en mí al aceptarme en su servicio.*

*A la Dra. Ninel Coyote,*

*Porque detrás de esa estricta y rigurosa imagen, se encuentra una valiosa persona y una magnífica endocrinóloga.*

*A todos mis pacientes,*

*Porque sin ellos no hubiese puesto en práctica mis aún pocos conocimientos.*

## INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	2
	A. Definición.....	2
	B. Etiopatogenia.....	2
	C. Cuadro Clínico.....	4
	D. Diagnóstico.....	6
	E. Diagnóstico prenatal y neonatal.....	7
	F. Tratamiento.....	9
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
III.	OBJETIVOS.....	11
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	12
V.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	13
VI.	RESULTADOS.....	14
VII.	DISCUSIÓN.....	17
VIII.	CONCLUSIONES.....	20
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22
X.	APÉNDICES.....	26
	- Hoja de recolección de datos .....	26
	- Esquemas de bloqueos enzimáticos.....	28
	- Manifestaciones clínicas.....	34

## I. INTRODUCCIÓN.

### A. DEFINICIÓN.

La hiperplasia suprarrenal o adrenal congénita (HSC) corresponde a un grupo de alteraciones en las cuales hay una deficiencia de una de las enzimas necesarias en la producción de cortisol a nivel de las glándulas suprarrenales, cuyo déficit causa el aumento de la producción de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) a nivel hipofisiario y consecuentemente éste ocasiona la hiperplasia adrenal y la sobreproducción de esteroides adrenales que no requieren la actividad de la enzima deficiente (1).

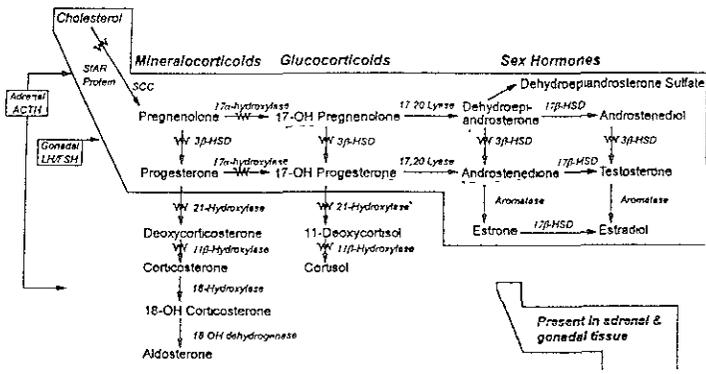
La HSC es un trastorno hereditario cuyo patrón de herencia es autosómico recesivo ante lo cual, aumenta el riesgo de presentarse en los matrimonios consanguíneos. En las parejas de padres portadores, es decir, sanos heterocigotos, la probabilidad de tener hijos afectados es del 25% (2). La incidencia en Suecia es de 1 por 10000 nacidos vivos y a nivel mundial varía desde 1 por 10000 a 18000 nacidos vivos (3).

### B. ETIOPATOGENIA.

Las glándulas suprarrenales producen mineralocorticoides en la capa más superficial o glomerular, que corresponde el 15% de la corteza adrenal; glucocorticoides en la capa media o fascicular (75% de la corteza) y en la reticular, las cuales también producen andrógenos (4).

Más del 90% de todos los casos se debe a la deficiencia de 21 hidroxilasa o CYP21A2 o P450c21 (5), otros autores mencionan que más del 95% presenta esta deficiencia enzimática (2b) La segunda deficiencia en frecuencia es la 11 beta hidroxilasa o CYP11B1 -P450c11-, CYP11A1 -P450scc- y CYP11B2 -P450c18- representando 5% de todos los casos, y las deficiencias de 17 alfa hidroxilasa/17-20 liasa CYP14 o P450c17 y de 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa o 3 beta HSDII (3b).

La proteína reguladora esteroidogénica aguda (StAR) es esencial para transportar el colesterol a la mitocondria; 3 beta HSDII cataliza 3 beta hidroxisteroides a 3 beta cetoesteroides en el retículo endoplásmico reticular, es decir, pregnenolona a progesterona y 17-OH pregnenolona a 17-OH progesterona; 17 alfa hidroxilasa convierte 17 deoxisteroides a 17 hidroxisteroides, o sea, pregnenolona y progesterona en 17-OH pregnenolona y 17-OH progesterona, respectivamente; 21 hidroxilasa convierte la progesterona en desoxicorticosterona (DOC) y la 17-OH progesterona a 11-desoxicortisol en el retículo endoplásmico reticular y la 11 beta hidroxilasa convierte DOC a corticosterona y S a F en las mitocondrias. Por lo anterior, si la actividad de StAR, 3 beta HSD o 17 alfa hidroxilasa están afectadas, la síntesis de hormonas sexuales a nivel gonadal también lo estará y el resultado sería virilización o feminización, pérdida de sal o no e hipertensión (6).



## C. CUADRO CLÍNICO

La deficiencia de 21 hidroxilasa se debe sospechar en 3 situaciones clínicas: Niña con genitales ambiguos, recién nacido con insuficiencia suprarrenal aguda y niño o niña mayor con virilización progresiva (7). La variación en la expresión fenotípica dificulta el establecer el diagnóstico en ausencia de un tamiz neonatal, el grado de virilización de los genitales afectados en niñas puede ser, incluso en una misma familia; algunos estudios han correlacionado genotipo y fenotipo y han encontrado que un mismo genotipo puede dar diferencia fenotípicas, por lo cual se supone la posibilidad de influencias de otros genes diferentes a CYP21 (8).

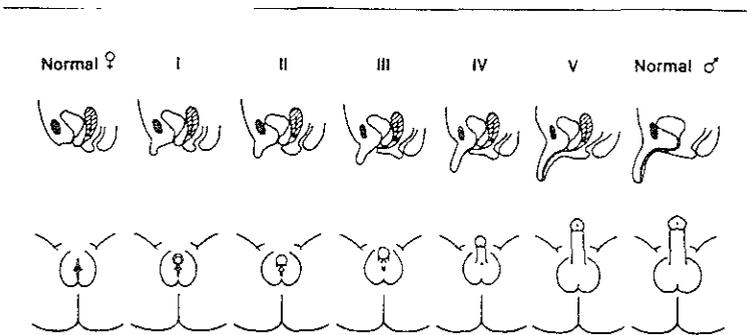
Otro tipo de alteraciones enzimáticas debe sospecharse en niños con hipertensión e hipokalemia y en niñas con retraso de características sexuales secundarias (9).

La variedad virilizante simple o no perdedora de sal, la cual corresponde al 25% de los casos de HSC se puede presentar con virilización de genitales (pene hipertrófico con hiperpigmentación) en hombres desde los primeros 6 meses de vida o paulatinamente desarrollarse hasta evidenciarse a los 4-5 años de edad o aún más tarde. Y en las mujeres hay pseudohermafroditismo femenino, desde recién nacidas pueden presentar clitoromegalia y diversos grados de fusión labial, la vagina tiene una abertura común con la uretra (seno urogenital) y la virilización de sus genitales será más importante de acuerdo al grado de exposición androgénica in útero y si esto fue dentro de las primeras 6-12 semanas al ocurrir la diferenciación de genitales externos.

Para determinar el grado de virilización se utiliza la escala de Prader, asignando 0 cuando los genitales son totalmente femeninos y 5 cuando son totalmente masculinos. Mientras más tardío sea el diagnóstico, mayor virilización se observará y datos de pubertad precoz periférica existirán, tales como vello púbico y axilar, acné, voz grave, desarrollo muscular, talla alta o normal (pero después baja) y edad ósea adelantada.

La variedad virilizante perdedora de sal se presenta en el 75% de los casos y dentro de las primeras semanas de vida, además de la virilización, se observa pérdida de peso progresiva, vómitos, anorexia, deshidratación, trastornos de frecuencia y ritmo cardiacos, cianosis, disnea, colapso cardiovascular e incluso muerte si no se sospecha de forma oportuna (10).

Sólo en la hiperplasia adrenal congénita lipoidea, déficit de 3 beta HSDII y déficit de 17 alfa hidroxilasa/17-20 se presenta pseudohermafroditismo masculino. Y en las deficiencias de 11 beta hidroxilasa y 17 alfa hidroxilasa hay hipertensión arterial (1b).



#### D. DIAGNÓSTICO.

En primer lugar uno debe basarse en el cuadro clínico y antecedentes familiares. Los estudios para orientarse al diagnóstico son la determinación de electrolitos séricos en variedades perdedoras de sal, renina y ACTH elevados. Idealmente, si se trata de un recién nacido o lactante menor genitales ambiguos y/o historia de vómito, diarrea, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis debe tomarse muestra para cariotipo y determinar cortisol, 17-OH Pregnenolona, 17-OH Progesterona, DHEA (dehidroepiandrosterona), androstenendiona y testosterona, aplicar 250 mcg de ACTH intravenoso y 1 hora después determinar mismos parámetros hormonales, también debe realizarse ultrasonido pélvico para determinar genitales internos. En los casos virilizantes simples obtener edad ósea, muestras AM de cortisol, 17-OH Progesterona y Pregnenolona, DEHA, androstenendiona y testosterona, si alguno es anormal, realizar prueba de estimulación con ACTH por la mañana (9b).

En Suecia, la detección directa de la mutación para el diagnóstico genético de esta enfermedad se utiliza desde 1990 y se han encontrado alrededor de 400 mutaciones de genes 21-hidroxilasa. Las mutaciones por interacción con el pseudogen adyacente incluyendo su delección y 9 aberraciones más pequeñas de secuencias son las responsables en el 95% de los alelos (11).

Otro estudio en Suecia determinó ausencia completa de los genes para 21 hidroxilasa en el 29.8% de los cromosomas y junto con I2 splice (27.7%), I173N (20.8%), V282L (5.4%) y R357W (3.8%) constituyen el 87.5% de todos los genes afectados (12). El gen CYP11B1 se integra por 9 exones localizados en el cromosoma 8q24.3 y codifica para 11 beta hidroxilasa y su gen homólogo CYP11B2 codifica para aldosterona sintetasa, éstos también se han identificado en diagnósticos prenatales (13).

## E. DIAGNÓSTICO NEONATAL Y PRENATAL

Los programas de tamiz neonatal pueden usar radioinmunoanálisis (RIA), inmunofluorescencia (FIA) o ELISA sobre la muestra de sangre colocada en papel filtro, y los estudios confirmatorios sólo utilizan RIA. Los falsos positivos pueden ocurrir en prematuros, RN con bajo peso o en situaciones de estrés, o bien si se toman dentro de las primeras 48hrs., pues los niveles de 17-OH Progesterona pueden ser tan elevados como los de niños con la enfermedad. Así mismo, se han descrito elevaciones borderline en niños sin los factores mencionados que se les ha dado seguimiento y son totalmente normales. Y también niños con cuadro clínico evidente y niveles de 17 OH progesterona apenas elevados (14). Algunos estudios apoyan la idea de que los niveles de 17-OH progesterona se correlaciona con la severidad de los genotipos (15).

El tamiz neonatal para esta enfermedad ha demostrado tener mayor costo efectividad cuando se compara el costo de contribución de tasa de vida media de un ciudadano productivo; la muestra debe tomarse al día 3 o 5 de vida; los valores establecidos en cada programa varían desde 2.3 a 46 mcg/L de 17 OH progesterona (16).

El diagnóstico prenatal en fetos con riesgo puede hacerse al encontrar exceso de precursores de cortisol en líquido amniótico o tipificando HLA -antígeno leucocitario humano- (17). La prevención de la masculinización de fetos femeninos afectados con corticoesteroides se ha relacionado con las deficiencias de 21 hidroxilasa y 11 beta-hidroxilasa con diversos grados de éxito (18).

También se puede hacer el diagnóstico mediante biopsia de vellosidades coriónicas, cuyo DNA es analizado mediante la técnica reacción en cadena de polimerasa (RCP) e idealmente la dexametasona debe administrarse antes de la semana 10. En este estudio, de 7 fetos femeninos afectados, 3 nacieron con genitales externos femeninos totalmente normales y las otras 4 con un grado de virilización leve, Prader 1 y 2 (19).

En el trabajo de Speiser se concluyó que la relación riesgo/beneficio es favorable para la administración de dexametasona en embarazos con riesgo de HSC en conjunto con la biopsia de vellosidades coriónicas para analizarse el ADN mediante técnicas de biología molecular, con lo cual, de descartar el diagnóstico se suspendería el tratamiento inmediatamente (20)

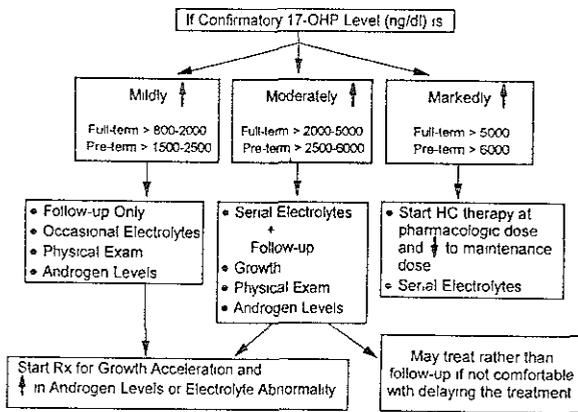


Figure 8. Guidelines for management of asymptomatic newborns with elevated serum 17-OHP levels and initially normal serum electrolytes.

## F. TRATAMIENTO.

El tratamiento va encaminado a aportar cantidades fisiológicas de los esteroides deficitarios para frenar la producción de ACTH y consecuentemente de los precursores de esteroides y subproductos (21).

La dosis recomendada de glucocorticoide es de 10 a 20mgm2día y de mineralocorticoide es de 0.1 a 0.3mg por día. La mejor forma de evaluar la respuesta al tratamiento es mediante la exploración física, edad ósea y principalmente al medir niveles de 17OH-progesterona, lo cual de acuerdo al estudio de Erhardt (22) tiene el mismo impacto que la determinación de cetoesteroides en orina siempre y cuando las determinaciones capilares de 17OH progesterona se hagan en varias ocasiones durante el día.

En casos de deficiencia por 11 beta hidroxilasa, la baja respuesta al acetato de cortisona puede deberse a la actividad deficiente de la 11 oxoreductasa atribuible a una regulación a la baja de su actividad enzimática (23).

Otras opciones terapéuticas cuando no ocurre una respuesta satisfactoria en el control de la HSC o incluso hay efectos colaterales como síndromes cushingnoides, representan el uso de antiandrogénicos como flutamida y un inhibidor de andrógeno a estrógeno como testolactona con una consecuente disminución del esteroide (24). Y la adenolectomía es otro de los recursos terapéuticos en casos de difícil control, sus riesgos son menores: la secreción de la médula suprarrenal no es esencial para la salud, pues se recompensa rápidamente por la producción de catecolaminas por neuronas simpáticas y las dosis esteroideas requeridas serán menores a las acostumbradas. El ketoconazole bloquea la producción androgénica en niños (as) con precocidad sexual. Otra alternativa es el uso de bloqueadores de ACTH o CRH y la terapia génica en un futuro promisorio (25).

En el estudio de Merke, flutamida, testolactona e hidrocortisona en dosis baja (8 a 10mg/2d) se logró mantener una velocidad de crecimiento y edad ósea normales a pesar de andrógenos elevados (26).

En cuanto al tratamiento prenatal, la dexametasona ha mostrado ser más efectiva que la hidrocortisona (27), éste fue introducido en 1984, la dosis sugerida de dexametasona es de 20 mcg/kgd oralmente en tres dosis iniciando antes de la séptima semana gestacional (28). El tratamiento prenatal implica 7 de 8 casos innecesariamente tratados por lo cual debe evaluarse perfectamente bien el riesgo-beneficio; por otro lado, los efectos colaterales maternos son aumento de peso al inicio del tratamiento pero no así al final del embarazo (2b).

Table 3. GUIDELINES FOR MAINTENANCE AND NONCRISIS STRESS MANAGEMENT OF CAH

Age	Medications	Maintenance			Stress Noncrisis
		Severe Salt-Wasting	Severe Simple Virilizing	Mild Late-Onset	
Infants, children and young adolescents	Hydrocortisone, 5 or 10 mg	8-25 mg/m <sup>2</sup> /day in 2 to 3 doses: AM—2/4, 2/3, 1/3, 1/2; PM—1/4, 1/3, 1/3, HS—1/4, 1/3, 1/3, 1/2	8-20 mg/m <sup>2</sup> /day in 2-3 doses as in salt-wasting	8-15 mg/m <sup>2</sup> /day in 2-3 doses: AM—2/3, 1/2; PM—1/3, 1/2	Increase each daily dose 2-3 times PO or IM/IV†
	*Fludrocortisone, 0.1 mg	0.05-0.15 mg PO qd based on BP and PRA	None or 0.05 mg/day maximum	None	Double or repeat the dose only in event of diarrhea or after transient vomiting
	*NaCl (only infants and young children)	1 g liquid 3 to 4 times daily	None	None	Same as fludrocortisone
Older adolescents and adults	Prednisone, 5 mg	10 mg/day in 2 doses: AM—5 mg, PM—5 mg	7.5-10 mg/day in 2 doses. AM—5 mg, 5 mg; PM—2.5 mg, 5 mg	5-7.5 mg/day in 2 doses. AM—2.5 mg, 5 mg; PM—2.5 mg, 2.5 mg	Increase each dose two or threefold
	*Fludrocortisone	0.05-0.2 mg PO qd	None	None	Double but only in event of diarrhea or after transient vomiting

BP = blood pressure, PRA = plasma renin activity, HS = at bedtime.

\*Not applicable in 11β-OHase deficiency or 17α-OHase deficiency.

For tid glucocorticoid therapy, administer AM dose at 6 or 7 AM, PM dose at 2 or 3 PM and at HS

For bid glucocorticoid therapy, administer AM dose at 6 or 7 AM and PM dose at HS

†If PO medication is not tolerated (50-100 mg/m<sup>2</sup>/day)

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las principales características en la evolución clínica de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que acuden al Hospital Infantil de México?

¿Cuál ha sido la evolución general de estos pacientes?

## III. OBJETIVOS

1. Conocer la presentación más común de hiperplasia suprarrenal congénita en los pacientes de nuestro Hospital.
2. Conocer los antecedentes más comunes en estos pacientes.
3. Identificar los síntomas más frecuentes de la enfermedad
4. Señalar las características clínicas iniciales y durante la evolución en la exploración física.
5. Identificar la frecuencia de complicaciones como pubertad precoz, crisis adrenales, talla baja y obesidad.
6. Analizar los niveles de 17OH Progesterona, cetoesteroides urinarios iniciales y durante su evolución.
7. Reportar edades óseas iniciales y durante su evolución, así como las dosis de esteroide promedio en su tratamiento.
8. Analizar el porcentaje de pacientes que dejan de acudir al Hospital y las posibles causas al respecto.
9. Sugerir alternativas diagnósticas y terapéuticas para lograr un mejor control de los pacientes.
10. Investigar causas de desapego al tratamiento y posibles soluciones.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las principales características en la evolución clínica de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que acuden al Hospital Infantil de México?

¿Cuál ha sido la evolución general de estos pacientes?

## III. OBJETIVOS

1. Conocer la presentación más común de hiperplasia suprarrenal congénita en los pacientes de nuestro Hospital.
2. Conocer los antecedentes más comunes en estos pacientes.
3. Identificar los síntomas más frecuentes de la enfermedad.
4. Señalar las características clínicas iniciales y durante la evolución en la exploración física.
5. Identificar la frecuencia de complicaciones como pubertad precoz, crisis adrenales, talla baja y obesidad.
6. Analizar los niveles de 17OH Progesterona, cetoesteroides urinarios iniciales y durante su evolución.
7. Reportar edades óseas iniciales y durante su evolución, así como las dosis de esteroide promedio en su tratamiento.
8. Analizar el porcentaje de pacientes que dejan de acudir al Hospital y las posibles causas al respecto.
9. Sugerir alternativas diagnósticas y terapéuticas para lograr un mejor control de los pacientes.
10. Investigar causas de desapego al tratamiento y posibles soluciones.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN.**

El diagnóstico oportuno de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una urgencia médica en la variedad virilizante perdedora de sal para evitar estados de insuficiencia suprarrenal (crisis adrenal) que por no ser sospechados oportunamente condicionen secuelas a largo plazo por edema cerebral ante la hiponatremia que presentan o incluso la muerte

Y en general, en sus dos variedades, la hiperplasia suprarrenal congénita es una urgencia social para la asignación correcta del sexo, principalmente en el sexo femenino, pues las pacientes afectadas son las niñas con virilización de sus genitales porque la deficiencia más común hasta un 95% de los casos es la de 21 hidroxilasa y es la causante de esta alteración. Hemos visto casos en lo que se asigna sexo masculino a niñas, pensando que son niños con criptorquidia e hipospadias y este error, obviamente, puede repercutir en la identidad sexual y autoconcepto de las mujeres afectadas e incluso temores y negaciones en sus familiares y allegados. De ahí la importancia de conocer ampliamente las características de esta enfermedad en pacientes mexicanos para su diagnóstico oportuno y para recibir un tratamiento óptimo encaminado a evitar la presentación de pubertad precoz, crisis adrenales, sobrepeso y talla baja, logrando una mejor comprensión y por lo tanto aceptación de la enfermedad tanto en familiares como en pacientes y así lograr un mejor apego al tratamiento.

## **V. PACIENTES Y MÉTODOS.**

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo en el cual se analizaron 131 expedientes de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita registrados de 1990 al año 2000 en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Se realizó una hoja de recolección de datos, en la cual se determinó el registro de cada paciente, el sexo, fecha del diagnóstico, la edad al diagnóstico, la edad actual, antecedentes como procedencia, medio socioeconómico, consanguineidad, familiares con HSC, sospecha de HSC por muerte de familiares con genitales ambiguos y/o muerte rápida por deshidratación en menores de 1 año, abortos previos, amenazas de aborto o parto prematuro y peso al nacer. Por otro lado, también se registraron síntomas clínicos iniciales como hiporexia, vómitos o diarrea, convulsiones, hiperpigmentación, genitales ambiguos, grado de virilización (de acuerdo a la escala de Prader) e incluso ictericia, pues una gran proporción la presentó.

Así mismo se registraron los datos de peso y talla al diagnóstico y actuales, edades óseas, dosis promedio de esteroides utilizadas; complicaciones como pubertad precoz y crisis adrenales. También se analizaron los niveles de 17 OH Progesterona al diagnóstico y niveles promedio en su evolución.

Los resultados serán analizados mediante el programa SSPS de estadística descriptiva.

## VI. RESULTADOS

De los 131 expedientes solicitados con el diagnóstico de Hiperplasia suprarrenal congénita entre 1990 y el año 2000, tres no correspondieron al diagnóstico, cuatro no se facilitaron por encontrarse en bodega y veinte expedientes fueron revisados pero no incluidos porque dada la evolución de los pacientes, se descartó la HSC y cuatro pacientes no se pudo confirmar el diagnóstico porque dejaron de acudir con resultados de los estudios; es decir, de los 124 expedientes analizados, en el 16% se descartó el diagnóstico porque los pacientes mantenían niveles de 17OH progesterona normales a pesar de ir disminuyendo el esteroide hasta suspenderlo.

Por lo anterior, se analizaron con detalle 100 casos de HSC, de los cuales 48 han dejado de venir, desconociéndose la causa en 31 de ellos, 5 por mayoría de edad, 2 por fallecimiento y el resto por cambio de domicilio u hospital.

Todos los casos correspondieron a deficiencia de 21 hidroxilasa, el sexo predominante fue el femenina, 85 niñas contra 15 niños, diferencia que no debería de verse como tal porque es un padecimiento autosómico, lo cual nos hace pensar que tal vez, los niños no son diagnosticados porque no presentan ambigüedad en genitales y tal vez fallecen sin diagnóstico los que presentan la variedad perdedora de sal.

La variedad perdedora de sal fue la más común, tal como se reporta en la literatura: 76% vs 14% de la virilizante simple. El 23% es originario del DF, el 33% del Estado de México y el 43% de algún estado de la República, predominando Oaxaca, Veracruz, Chiapas y Guerrero. El 86% presentó un bajo nivel socioeconómico y 14% presentó un nivel medio.

El antecedente de consanguinidad se reportó sólo en 2 casos, los antecedentes de familiares con HSC se encontró en el 18%, el de abortos previos en el 13% y amenazas de aborto o parto prematuro en el 14%.

La edad promedio al diagnóstico fue de 1 año, 48% diagnosticado en el primer mes de vida, 35% al año de edad o antes, 10% en mayores de 1 año y menores de 6 años, 6% en edad escolar y 1% en la adolescencia. La edad promedio de nuestros niños activos es de 8-9 años, con un rango de 6 meses a 15 años, exceptuando a nuestras pacientes que por mayoría de edad han dejado de venir al hospital.

En cuanto a los síntomas, el 91% presentó virilización, 51% hiperpigmentación, 21% ictericia en la etapa neonatal, 16% hiporexia, 16% vómitos, 8% convulsiones. 17% fue macrosómico al nacer, 10 fue hipotrófico al nacer y el resto presentó adecuado peso al nacer. El peso al diagnóstico más de la mitad lo presentó dentro de lo normal y la cuarta parte con bajo peso o disminución importante en comparación con su peso al nacer. La tercera parte presenta obesidad en su peso actual. La talla al diagnóstico es normal en el 65%, baja en el 13% y alta en el 8%, del resto no se tiene el dato. La talla actual no se pudo determinar en los 100 casos por dejar de asistir al Hospital, pero de 41 casos, la mitad tiene talla normal, el 36% tiene talla baja y el 14% alta para su edad.

La Pubertad precoz se observó en 19 casos de los 52 que han continuado su control, es decir en el 36.5% de los casos y crisis adrenales en 12 casos de los 100, pero debe tomarse en cuenta que 48 dejaron de venir y se ignora si en la evolución de estos pacientes se presentó pubertad precoz o crisis adrenales.

Sólo se reportó edad ósea al diagnóstico en 45 casos, de los cuales el 58% tuvo correlación con la edad cronológica y el resto adelantada. En cuanto a la edad ósea reciente sólo se tiene la información de 43 casos, de los cuales el 60% se reportó igual que la cronológica y 40% adelantada. Un dato importante es que la diferencia entre la edad ósea y la cronológica se hace evidente a partir de la etapa preescolar en la mayoría de los casos.

Los niveles promedio de 17OH progesterona al diagnóstico fueron de 120  $\mu\text{g/ml}$  (1200  $\text{ng/dl}$ ) y los niveles promedio durante el tratamiento fueron de 87  $\text{mcg/ml}$  (870  $\text{ng/dl}$ ), lo cual refleja un pésimo control de su enfermedad seguramente por un mal apego al tratamiento.

La dosis de esteroide indicada en promedio es de 17  $\text{mgm}^2\text{d}$ , con un mínimo de 10  $\text{mgm}^2\text{d}$  y un máximo de 33  $\text{mgm}^2\text{d}$ .

En cuanto a las pacientes femeninas adolescentes mayores de 14 años activas, cuyo número fue de 12, a 10 de ellas se les realizó una evaluación psicológica mediante la escala de Autoconcepto de Tennessee, la Entrevista Clínica y el Test del Dibujo de la Figura Humana de Karen Machover y se encontró que el concepto de sí mismas es inadecuado, así como la percepción de su identidad sexual, pues tienen tendencia a adoptar un rol de tipo masculinoide, es decir, sí se aceptan como mujeres pero hay alteración en sus actitudes y maneras, lo cual se observó en forma especial al preferir amigos del sexo masculino, la mayoría tiene relaciones interpersonales inadecuadas,

## VII. DISCUSIÓN.

En primer lugar, encontramos que la variedad virilizante perdedora de sal de la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa fue la más común en presentarse, tal como se reporta en la literatura (1-5) Un aspecto que debe resaltarse es el gran porcentaje (cerca de la mitad de los casos) de pacientes que deja de acudir al Hospital, lo cual ignoramos si es por fallecimiento o porque la familia no entiende la trascendencia de la enfermedad si no se lleva un control adecuado o simplemente prefieren acudir a otro hospital o con algún particular. Las primeras 2 posibilidades son las más probables porque en caso de cambiar de hospital o médico, seguramente éstos se encargarían de solicitar resumen clínico para continuar seguimiento y no ha sido el caso aparentemente. Por otra parte, preocupa el hecho de que cuando son RN y son egresados después de realizar todos sus estudios, pierdan sus citas de control iniciales, pues esa puede ser la causa de un descontrol al tardar en ajustarse dosis justo en la etapa de mayor crecimiento.

Posteriormente, cuando se empiezan a ver de forma más espaciada, a partir de la edad preescolar, es cuando encontramos una aceleración en la velocidad de crecimiento y en las edades óseas, por lo que sería conveniente continuar vigilancia estrecha hasta la etapa escolar en la cual no hay grandes cambios en el peso y los ajustes de la dosis de esteroide no oscilan de manera importante; desgraciadamente, ésto a veces no es posible porque las consultas están saturadas.

En general, nuestros pacientes llevan un mal control y ésto es, aparte de los factores ya mencionados, por falta de apego al tratamiento, ante lo cual, es evidente que también se

debe lograr una mayor labor conjunta por parte de endocrinólogos, psicólogos y trabajadores sociales para estudiar la forma de concientizar a la familia, y a los pacientes cuando ya están en edad de comprender, con la finalidad de que al tener un mejor entendimiento de la patología cooperen más y se eviten las complicaciones esperadas.

Por otro lado, deben considerarse la importancia de contar con controles de edades óseas más frecuentes y de asegurar contar con niveles de 17OH progesterona en cada consulta para detectar a tiempo un mal control pues no siempre se cuenta con los reactivos en nuestro laboratorio y al retrasarse en reportar dichos niveles, no se tienen parámetros bioquímicos que confirmen el control de los niños y obviamente no bastan los hallazgos clínicos de virilización o aumento en la velocidad de crecimiento, pues éstos no siempre son evidentes.

También es importante definir hasta que etapa es preciso continuar con mineralocorticoide en los pacientes con variedad perdedora de sal, pues este medicamento representa un fuerte impacto en la economía de la familia de nuestros pacientes y probablemente se siga prescribiendo en edades más avanzadas aún sin necesitarlo; para ello sería muy útil contar con niveles de renina (lo cual no se procesa en nuestro hospital).

Otro aspecto que debemos considerar es la procedencia de casi la mitad de los pacientes, así como su nivel socioeconómico, por lo cual, en varias ocasiones les resulta difícil cumplir con las citas a revisión o toma de exámenes y una mejor comprensión del concepto de la enfermedad y su trascendencia si no se lleva un adecuado control.

En casos de difícil control, a pesar de lograr un mejor apego al tratamiento, se podría optar por recientes opciones terapéuticas que han demostrado ser adecuadas, como los son el uso de flutamida y testolactona. Finalmente, en cuanto a la repercusión de la HSC a nivel del rol de la identidad sexual y su autoconcepto en pacientes femeninas es algo importante que se debe tratar en cuanto se identifique alguna alteración; además se deben realizar más estudios en pacientes con esta enfermedad en etapa adulta para conocer su funcionalidad sexual tanto biológica como psicológica y evaluar fehacientemente la decisión que se toma en su infancia en cuanto a la trascendente asignación del sexo (29, 30). Obviamente, lo ideal es la prevención de la ambigüedad genital mediante el tratamiento prenatal, aunque resulte de utilidad sólo en 1 de 8 casos (2, 27).

Aún no está completamente desarrollada la terapia génica, pero es indudable que ésta representará la mejor opción terapéutica de los pacientes con HSC .

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS  
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
CARRERA DE NEFROLOGÍA  
CARRERA DE ENFERMERÍA  
CARRERA DE FISIOTERAPIA  
CARRERA DE PSICOLOGÍA  
CARRERA DE PSICOPEDAGOGÍA  
CARRERA DE PSICOLOGÍA CLÍNICA  
CARRERA DE PSICOLOGÍA SOCIAL  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL TRABAJO  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL DEPORTE  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL TURISMO  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL MANEJO DE EMERGENCIAS  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL MANEJO DE CRISIS  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL MANEJO DE DESASTRES  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL MANEJO DE SITUACIONES DE EMERGENCIA  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL MANEJO DE SITUACIONES DE CRISIS  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL MANEJO DE SITUACIONES DE DESASTRE  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL MANEJO DE SITUACIONES DE EMERGENCIA Y CRISIS  
CARRERA DE PSICOLOGÍA DEL MANEJO DE SITUACIONES DE DESASTRE Y EMERGENCIA

## VIII. CONCLUSIONES.

1. La presentación más común es la variedad virilizante perdedora de sal (76% vs. 24%).
2. La quinta parte de los pacientes tuvo antecedente de familiares con HSC.
3. Los síntomas predominantes son la virilización, hiperpigmentación e hiporexia, y aunque no se reporta en la literatura, también presentaron ictericia en un porcentaje considerable.
4. A pesar de hiponatremias severas, sólo el 8% presentó convulsiones.
5. La tercera parte presentó pubertad precoz, la cuarta parte presentó crisis adrenales y la tercera parte obesidad y la talla final aún no se puede determinar.
6. Los niveles de 17OH progesterona, junto con las complicaciones ya mencionadas denota un mal apego al tratamiento.
7. El 48% de los pacientes dejó de acudir al hospital ignorándose la causa en el 64% de éstos. Sobre las causas hay varias hipótesis, el no entender la patología, el vivir demasiado lejos y no tener suficiente dinero para trasladarse de tan lejos, el fallecimiento de los niños y no lo notifican por sentimiento de culpa al dejarlos de traer, la negación de la enfermedad, etcétera.
8. Se sugiere contar con más apoyo en laboratorio de Endocrinología para procesar sin demora niveles de 17OH progesterona, 17 cetoesteroides urinarios. Solicitar edades óseas.
9. Si los niños tienen mal control, revisarlos en periodos más cortos e identificar a tiempo niñas con inadecuada identidad sexual para su canalización psicológica.

10. Ajustar dosis terapéuticas en forma adecuada considerando virilización, velocidad de crecimiento, edad ósea y niveles de 17OH progesterona y esteroides urinarios. Y si no es posible revisarlos en periodos más cortos, calcular incrementos de la dosis en relación al aumento de peso esperado.
11. Dar una mayor orientación a los padres (de acuerdo a su nivel sociocultural) para lograr un mejor entendimiento de la HSC y todas las complicaciones si no se lleva un adecuado control, tal vez dar la información escrita, de forma sencilla y entendible.
12. Considerar inhibidores de andrógenos para evitar la virilización, si no hay respuesta con dosis altas de esteroides o si con éstas se está afectando el peso y la talla.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Levine Leonore S. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics in review*. 2000; 21:159-71.
2. Lajic Svetlana, Wedell Anna, Bui The-Hung, Ritzen E.Martin, Holst Mikael. Long Term Somatic Follow-Up of Prenatally Treated Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 3872-81.
3. Donohue PA, Parker K, Migeon CJ. Congenital Adrenal Hyperplasia. Chapter 94.
4. Collett-Solberg P. F. Congenital Adrenal Hyperplasia: From Genetics and Biochemistry to Clinical Practice, Part 1. *Clin Pediatr*. 2001;1-16.
5. Carlson AD, Obeid JS, Kanellopoulou N, Wilson RC, New MI. Congenital adrenal hyperplasia: update on prenatal diagnosis and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999; 69: 19-29.
6. Pang Songya. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology Metab Clin North Am*. 1997; 26:853-91.
7. Rodríguez Sánchez MD, Caballero Martín S, Arias Novas B, Sánchez Muñoz MC, Alcaraz Romero A, Lorenzo Navarro L, Dulín Iñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Hiperplasia adrenal congénita. *Acta Pediátrica Española*. 1993; 5: 728-37.
8. Chin D, Speiser P, Imperato-McGinley J, Dixit N, Uli N, David R, Oberfield S. Study of a Kindred with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnostic Challenge due to Phenotypic Variance. 1998; 83:1940-45.
9. Collett-Solberg P. Congenital Adrenal Hyperplasia: From Genetics and Biochemistry to Clinical Practice, Part 2. *Clinical Pediatrics*. 2001;125-32.

10. Behrman Richard E. Nelson Tratado de Pediatría. Ed. Interamericana. 14ª. Edición. Vol.II. 1992. pp.1754-58.
11. Wedell A. An Update on the Molecular Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnostic and Therapeutic Aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11:581-89.
12. Wedell A, Thilen A, Ritzen M, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. 1994; 78:1145-51.
13. Cerame BI, Newfield RS, Pascoe L, Curnow KM, Nimkarn S, Roe T, New M, Wilson R. Prenatal diagnosis and treatment of 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3129-34.
14. Gudmundsson K, Majzoub JA, Bradwin G, Mandel S, Rifai N. Virilising 21-hydroxylase deficiency: timing of newborn screening and confirmatory tests can be crucial. *J Ped Endocrinol Metab.* 1999; 12:895-901.
15. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson Agne, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1505-09.
16. Pang S, Wallace M, Hofman L, Thuline H, Dorche C, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988; 81:866-74.
17. Deaton MA, Glorioso JE, McLean DB. Congenital adrenal hyperplasia: not really a zebra. *Am Fam Physician.* 1999; 59:1190-6.

18. Garner PR. Congenital adrenal hyperplasia in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998; 22:446-56.
19. Mercado AB, Wilson R, Cheng KC, Wei JQ, New M. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2014-21.
20. Speiser P, Laforgia N, Kato K, Pareira J, Khan R et al. First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:838-49.
21. Brooke Charles. *Clinical Paediatric Endocrinology.* Ed.Blackwell Science. 3a.edición. 1995. pp.536-57.
22. Erhardt E, Solyom J, Homoki S, Jurisckay S, Soltesz G. Correlation of blood-spot 17-hydroxiprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13:205-10.
23. Nordenstrom A, Marcus C, Axelson M, Wedell A, Ritzen M. Failure of cortisone acetate treatment in congenital adrenal hyperplasia because of defective 11beta-hydroxysteroid deshydrogenase reductase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1210-13.
24. Laue L, Merke D, Jones J, Barnes K, Hill S, Cutler G. A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3535-40.
25. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen M, Wedell A, Cutler G, Migeon C, New M. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3180-90.

26. Merke D, Keil M, Jones J, Fields J, Hill S, Cutler G. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1114-20.
27. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatrics.* 1984; 105:799-803.
28. Gueux B, Fiet J, Couillin P, et al. Prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia by simultaneous radioimmunoassay of 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone in amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 534-37.
29. Saenger P, Klonari Z, Black S, Compagnone N, Mellon S, et al. Prenatal diagnosis of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:200-05.
30. Zacharin M. Fertility and its complications in a patient with salt losing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12: 89-94.

## X. APÉNDICES.

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

1. Registro.
2. Sexo.
3. Fecha de diagnóstico.
4. Edad al diagnóstico.
5. Edad actual.
6. Variedad.
7. Procedencia
8. Medio socioeconómico.
9. Antecedentes de consanguinidad.
10. Familiares con HSC.
11. Abortos previos en la mamá.
12. Amenaza de aborto o parto prematuro.
13. Peso al nacer.
14. Síntomas:
  - A) Ictericia
  - B) Hiporexia
  - C) Vómitos o diarrea
  - D) Convulsiones
  - E) Hiperpigmentación
  - F) Genitales ambíguos.

15. Grado de virilización de acuerdo a la escala de Prader.
16. Desarrollo de Pubertad precoz o de crisis adrenales.
17. Porcentiles de peso y talla al diagnóstico y en la actualidad.
18. Edades óseas al diagnóstico y durante su evolución
19. Niveles de 17OH progesterona y/o 17 cetoesteroides urinarios al diagnóstico y en promedio durante su evolución.
20. Dosis de esteroide utilizada en promedio
21. Fecha de última visita.
22. Motivo de la falta de seguimiento.

ESQUEMAS DE BLOQUEOS ENZIMÁTICOS.

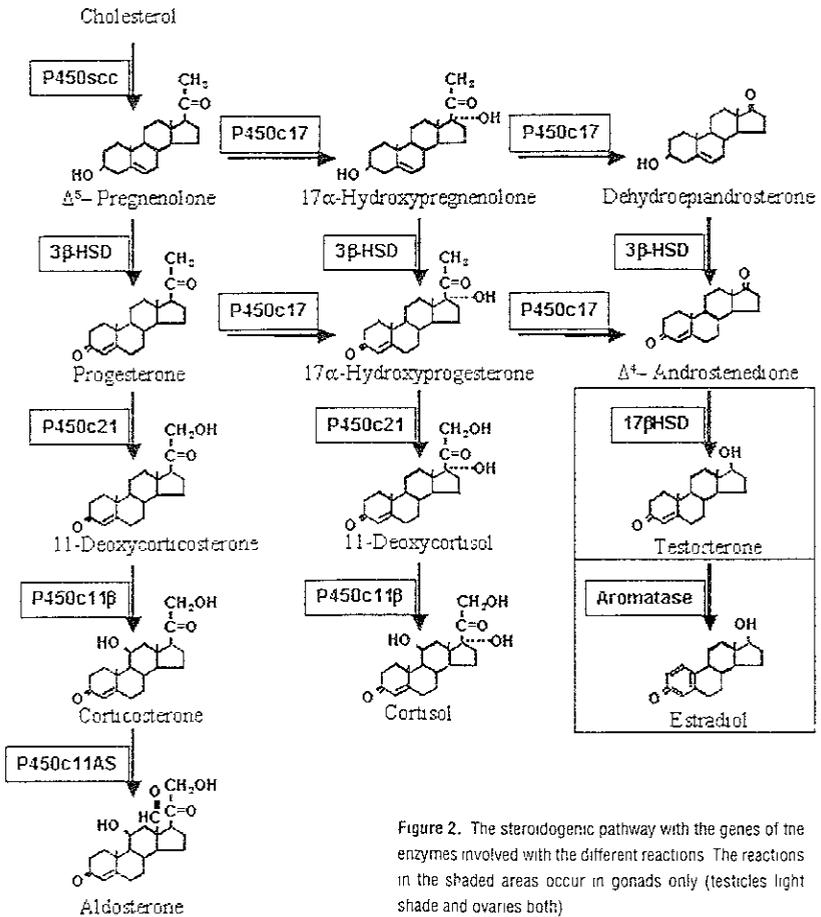
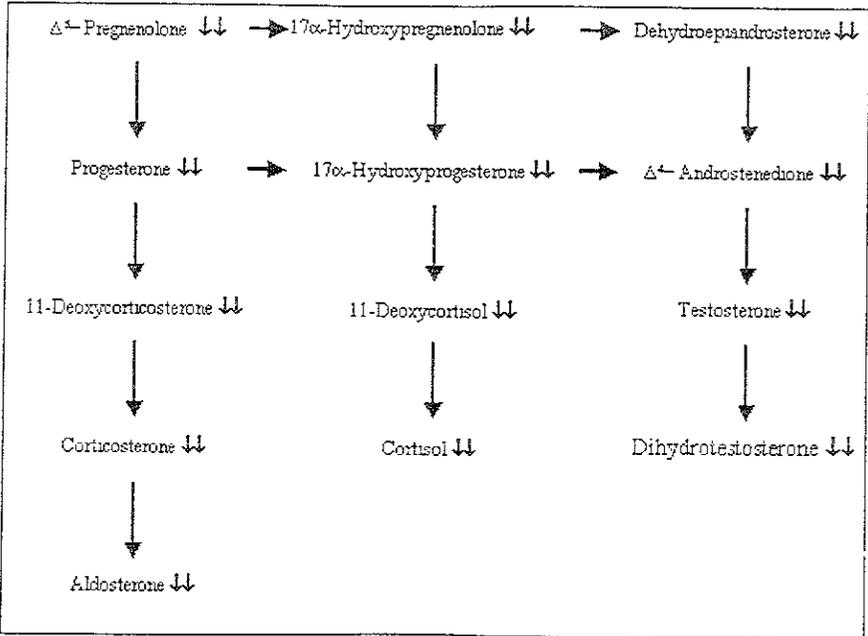


Figure 2. The steroidogenic pathway with the genes of the enzymes involved with the different reactions. The reactions in the shaded areas occur in gonads only (testicles light shade and ovaries both)

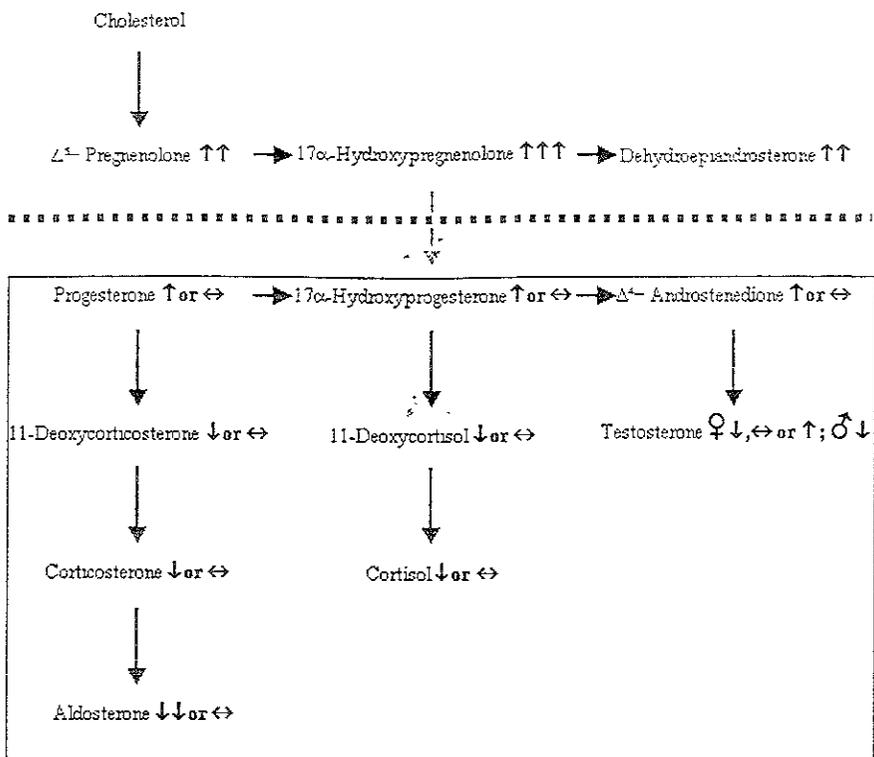
Cholesterol  $\uparrow\uparrow$

\*\*\*\*\*



<i>Androgenic effect</i>	<i>Salt wasting</i>	<i>Hypertension</i>
♂ pseudohermaphroditism	In most cases	No
♀ and ♂ infantilism		

Figure 3. 3A shows the steroidogenic pathway. The dotted line represents the enzyme block and inside the gray area are the precursors and end-products expected to be absent in patients with the STAR gene defects. The arrows indicate the serum levels of each one of the steroids. 3B is a table showing some aspects of the clinical presentation.



*Androgenic effect*

Classical form:

♀ and ♂ pseudohermaphroditism

Nonclassical:

Precocious adrenarche

Clitoromegaly

Acne

Hirsutism

Menstrual irregularities

Hypogonadism in older ♂

*Salt wasting*

In the classical form

*Hypertension*

No

Figure 5. 5A shows the steroidogenic pathway. The dotted line represents the enzyme defect and inside the gray area are the precursors and end-products expected to be absent in patients with HSD3B2 defects. The arrows indicate the serum levels of each one of the steroids found in clinical practice. Note that even though the serum levels of some precursors are expected to be low, high values may be found. 5B is a table showing some aspects of the clinical presentation.

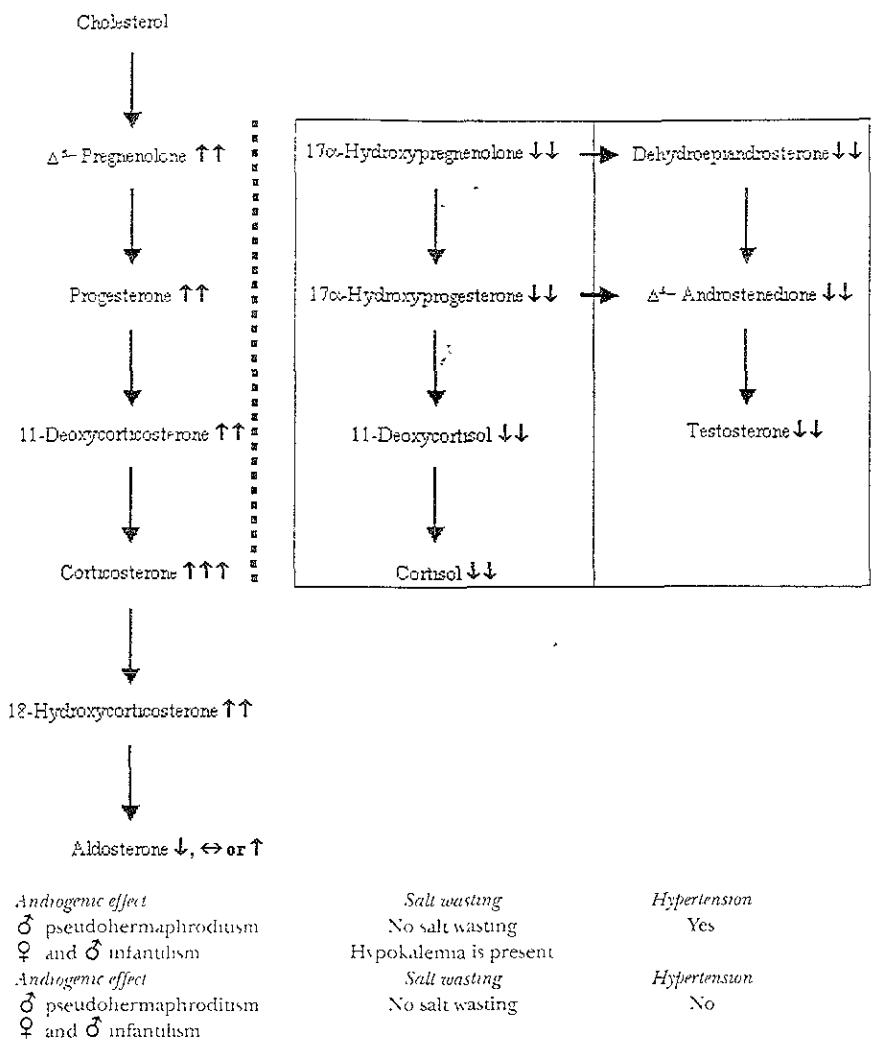
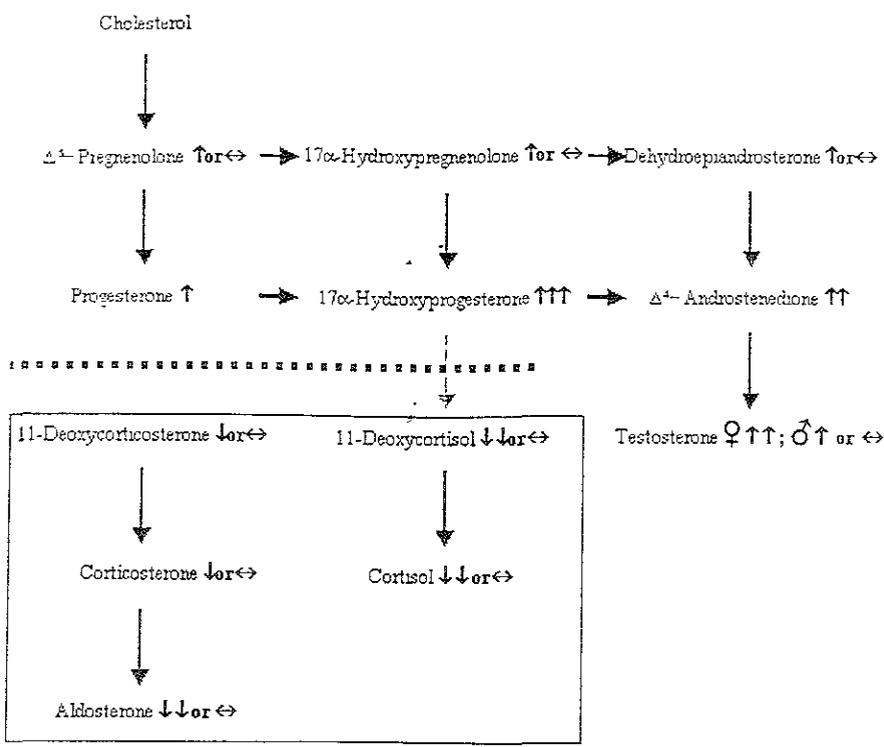
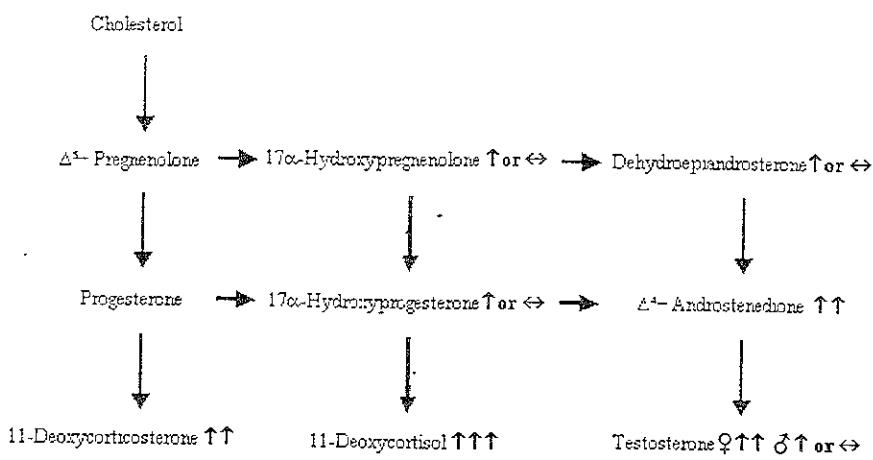


Figure 7. 7A shows the steroidogenic pathway. The dotted line represents the enzyme defect, and inside the dark gray area are the precursors and end-products expected to be absent in patients with CYP17 defects (17 $\alpha$  hydroxylase deficiency). The arrows indicate the serum levels of each one of the steroids found in clinical practice. Inside the dark gray are the precursors and end-products expected to be absent in patients with CYP17 defects (17,20 lyase deficiency). 7B is a table showing some aspects of the clinical presentation of patients with 17 $\alpha$  hydroxylase deficiency. 7C is a table showing some aspects of the clinical presentation of patients with 17,20 lyase deficiency.

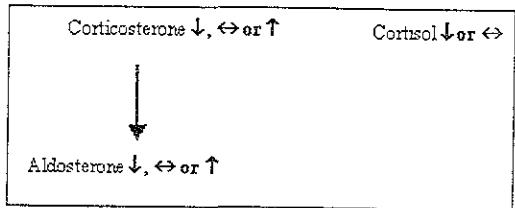


<i>Androgenic effect</i>	<i>Salt wasting</i>	<i>Hypertension</i>
Classical form:	In 75% of classical forms	No
♀ pseudohermaphroditism		
Pre/postnatal virilization		
Nonclassical and late-onset forms		
Accelerated growth		
Precocious adrenarche		
Acne		
Hirsutism		
Menstrual irregularities		
Infertility		
Oligospermia		

Figure 9 9A shows the steroidogenic pathway. The dotted line represents the enzyme defect and inside the gray area are the precursors and end-products expected to be absent in patients with CYP21 defects. The arrows indicate the serum levels of each one of the steroids found in clinical practice 9B is a table showing some aspects of the clinical presentation



.....



*Androgenic effect*

Classical form  
♀ pseudohermaphroditism  
Pre/postnatal virilization

Nonclassical form

- Accelerated growth rate
- Precocious adrenarche
- Hirsutism
- Menstrual irregularities
- Acne
- Infertility

*Salt wasting*

No salt wasting  
Hypokalemia may be present

*Hypertension*

In most classical forms

Figure 10. 10A shows the steroidogenic pathway. The dotted line represents the enzyme defect and inside the gray area are the precursors and end-products expected to be absent in patients with CYP11B1 defects. The arrows indicate the serum levels of each one of the steroids found in clinical practice. 10B is a table showing some aspects of the clinical presentation.

## MANIFESTACIONES CLINICAS.

TABLE 2. Diagnosis and Treatment of CAH

DISORDER	SIGNS AND SYMPTOMS	LABORATORY FINDINGS	THERAPEUTIC MEASURES
Lipoid CAH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salt-wasting crisis</li> <li>• Male pseudohermaphroditism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low levels of all steroid hormones, with decreased/absent response to ACTH</li> <li>• Decreased/absent response to HCG in male pseudohermaphroditism</li> <li>• ↑ ACTH</li> <li>• ↑ PRA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoid and mineralocorticoid administration</li> <li>• Sodium chloride supplementation</li> <li>• Gonadectomy of male pseudohermaphrodite</li> <li>• Sex hormone replacement consonant with gender of rearing</li> </ul>
3 beta-HSD deficiency	<p>Classic form</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salt-washing crisis</li> <li>• Male and female pseudohermaphroditism</li> <li>• Precocious pubarche</li> <li>• Disordered puberty</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ ↑ Baseline and ACTH-stimulated <math>\Delta 5</math> steroids (pregnenolone, 17-OH Preg, DHEA, and their urinary metabolites)</li> <li>• ↑ ACTH</li> <li>• ↑ PRA</li> <li>• Suppression of elevated adrenal steroids after glucocorticoid administration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoid and mineralocorticoid administration</li> <li>• Sodium chloride supplementation</li> <li>• Surgical correction of genitalia and sex hormone replacement as necessary consonant with gender of rearing</li> </ul>
3 beta-HSD deficiency	<p>Nonclassic form:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Precocious pubarche</li> <li>• Disordered puberty</li> <li>• Menstrual irregularity</li> <li>• Hirsutism</li> <li>• Acne</li> <li>• Infertility</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ Baseline and ACTH-stimulated <math>\Delta 5</math> steroids (pregnenolone, 17-OH Preg, DHEA, and their urinary metabolites)</li> <li>• ↑ <math>\Delta 5/\Delta 4</math> serum and urinary steroids</li> <li>• Suppression of elevated adrenal steroids after glucocorticoid administration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoid administration</li> </ul>
21-OH deficiency	<p>Classic form</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salt-wasting crisis</li> <li>• Female pseudohermaphroditism</li> <li>• Postnatal virilization</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ ↑ Baseline and ACTH-stimulated 17-OHP and pregnanetriol</li> <li>• ↑ ↑ Serum androgens and urinary metabolites</li> <li>• ↑ ACTH</li> <li>• ↑ PRA</li> <li>• Suppression of elevated adrenal steroids after glucocorticoid administration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoid and mineralocorticoid replacement</li> <li>• Sodium chloride supplementation</li> <li>• Vaginoplasty and clitoral recession in female pseudohermaphroditism</li> </ul>
21-OH deficiency	<p>Nonclassic form:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Precocious pubarche</li> <li>• Disordered puberty</li> <li>• Menstrual irregularity</li> <li>• Hirsutism</li> <li>• Acne</li> <li>• Infertility</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ Baseline and ACTH-stimulated 17-OHP and pregnanetriol</li> <li>• ↑ Serum androgens and urinary metabolites</li> <li>• Suppression of elevated adrenal steroids after glucocorticoid administration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoid administration</li> </ul>

(continued)

Adapted from Miller and Levine 1987.

CAH = congenital adrenal hyperplasia; ACTH = adrenocorticotropic hormone; PRA = plasma renin activity; HSD = hydroxysteroid; 17-OH Preg = 17-hydroxypregnenolone; DHEA = dehydroepiandrosterone; 17-OHP = 17-hydroxyprogesterone; DOC = deoxycorticosterone. HCG = human chorionic gonadotropin.

DISORDER	SIGNS AND SYMPTOMS	LABORATORY FINDINGS	THERAPEUTIC MEASURES
11 beta-hydroxylase deficiency	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classic Form.</li> <li>• Female pseudohermaphroditism</li> <li>• Postnatal virilization in males and females</li> <li>• Hypertension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• • • Baseline and ACTH-stimulated compound S and DOC and their urinary metabolites</li> <li>• • • Serum androgens and their urinary metabolites</li> <li>• ↑ ACTH</li> <li>• ↓ PRA</li> <li>• Hypokalemia</li> <li>• Suppression of elevated steroids after glucocorticoid administration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoid administration</li> <li>• Vaginoplasty and clitoral recession in female pseudohermaphroditism</li> </ul>
11 beta-hydroxylase deficiency	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonclassic form</li> <li>• Precocious pubarche</li> <li>• Disordered puberty</li> <li>• Menstrual irregularity</li> <li>• Acne</li> <li>• Infertility</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ Baseline and ACTH-stimulated compound S and DOC and their urinary metabolites</li> <li>• ↑ Serum androgens and their urinary metabolites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoid administration</li> <li>• Suppression of elevated steroids after glucocorticoid administration</li> </ul>
17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase deficiency	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Male pseudohermaphroditism</li> <li>• Sexual infantilism</li> <li>• Hypertension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ ↓ DOC, 18-OH DOC, corticosterone, 18-hydroxycorticosterone</li> <li>• Low 17-alpha-hydroxylated steroids and poor response to ACTH</li> <li>• Poor response to HCG in male pseudohermaphroditism</li> <li>• ↓ PRA</li> <li>• ↑ ACTH</li> <li>• Hypokalemia</li> <li>• Suppression of elevated adrenal steroids after glucocorticoid administration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoid administration</li> <li>• Surgical correction of genitalia and sex hormone replacement in male pseudohermaphroditism consonant with gender rearing</li> <li>• Sex hormone replacement in female</li> </ul>

Adapted from Müller and Levine 1987.

CAH = congenital adrenal hyperplasia; ACTH = adrenocorticotropic hormone; PRA = plasma renin activity; HSD = hydroxysteroid; 17-OH Preg = 17-hydroxypregnenolone; DHEA = dehydroepiandrosterone; 17-OHP = 17-hydroxyprogesterone; DOC = deoxycorticosterone; HCG = human chorionic gonadotropin.

### Enzymes and Genes of Adrenal Steroidogenesis

ENZYMATIC ACTIVITY	ENZYME	CELLULAR LOCATION	GENE	CHROMOSOMAL LOCATION
Cholesterol desmolase (side-chain cleavage)	P450 <sub>sc</sub> (CYP11A1)	Mitochondrion	CYP11A1	15q23-q24
3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase	3 beta HSD (3 beta HSDII)	Endoplasmic reticulum	HSD3B2	1p13.1
17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase	P450 <sub>c17</sub> (CYP17)	Endoplasmic reticulum	CYP17	10q24.3
21 alpha-hydroxylase	P450 <sub>c21</sub> (CYP21A2)	Endoplasmic reticulum	CYP21A2	6p21.3
11 beta-hydroxylase	P450 <sub>c11</sub> (CYP11B1)	Mitochondrion	CYP11B1	8q21-22
Aldosterone synthase (corticosterone 18-methylcorticosterone oxidase/lyase)	P450 <sub>c18</sub> (CYP11B2)	Mitochondrion	CYP11B2	8q21-22

**Table 1. CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF CAH AT DIAGNOSIS**

CAH	Salt-Wasting	Hypertension	Virilization (Androgen Excess Symptoms)	Feminization (Undervirilization)
StAR def in CLAH	Yes in all cases	No	No	In males (46,XY)
3 $\beta$ -HSD def	Yes or no in classic cases	No	Mild or none at birth in females; premature pubarche, $\uparrow$ growth rate, hirsutism, abnormal menses in nonsalt-wasting classic cases	In males with classic cases (46,XY)
21-OH def	Yes in 3/4 of classic cases, no in 1/4 of classic cases no in late-onset form	No	In almost all females with classic form at birth, premature pubarche, $\uparrow$ growth rate, hirsutism, abnormal menses in late-onset form	No
11 $\beta$ -OH def	No in almost all cases	Yes in most classic cases, no in some classic or late-onset cases	In all females with classic form at birth, premature pubarche, $\uparrow$ growth rate, hirsutism, abnormal menses in late-onset form	No
17 $\alpha$ -OH def	No	Yes	No	Yes in males (46,XY)

CAH	Serum Steroid Levels									Urine Level	
	$\Delta$ 5-17P	DHEA	17-OHP	$\Delta$ 4-A	T	DOC	S	Aldo	Plasma Renin Activity	17KS	Pregnane-triol
StAR def in CLAH	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$
3 $\beta$ -HSD def	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	Normal, $\uparrow$	Normal, $\uparrow$	$\downarrow$ in males, $\downarrow$ , normal, $\uparrow$ in females	Normal, $\downarrow$	Normal, $\downarrow$	$\downarrow$ in salt-wasting, normal in nonsalt-wasting	$\uparrow\uparrow$ in salt-wasting, normal in nonsalt-wasting	$\uparrow\uparrow$	$\downarrow$ , normal, $\uparrow$
21-OH def	Normal, $\uparrow$	Normal, $\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$ in females, normal in males except prepubertal subjects	Normal, $\downarrow$	Normal, $\downarrow$	$\downarrow\downarrow$ in salt-wasting, normal in nonsalt-wasting and late-onset	$\uparrow\uparrow$ in salt-wasting, normal, $\uparrow$ in nonsalt-wasting, and normal in late-onset	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$ but could be normal in newborn
11 $\beta$ -OH def	Normal, $\uparrow$	Normal, $\uparrow$	Normal, $\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$ in females, normal in males except prepubertal subjects	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\downarrow\downarrow$ , normal	$\downarrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$ but could be normal in newborn
17 $\alpha$ -OH def	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow$ , normal, $\uparrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$

CAH = congenital adrenal hyperplasia, CLAH = congenital lipoid adrenal hyperplasia,  $\Delta$ 5-17P = 17-hydroxypregnenolone, DHEA = dehydroepiandrosterone, 17-OHP = 17-hydroxyprogesterone,  $\Delta$ 4-A = androstenedione, T = testosterone, DOC = deoxycorticosterone, S = deoxycortisol, 17KS = 17-ketosteroid, Aldo = aldosterone, 3 $\beta$ -HSD = 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 21-OH = 21-hydroxylase, 11 $\beta$ -OH = 11 $\beta$ -hydroxylase, 17 $\alpha$ -OH = 17 $\alpha$ -hydroxylase, StAR = steroidogenic acute regulatory protein; def = deficiency

$\uparrow\uparrow\uparrow$ ,  $\uparrow\uparrow$ ,  $\uparrow$ ,  $\downarrow$ ,  $\downarrow\downarrow$ ,  $\downarrow\downarrow\downarrow$  = most severely, severely, or mildly increased, respectively, when compared with age- and sex-matched normal levels  
 $\downarrow\downarrow\downarrow$ ,  $\downarrow\downarrow$ ,  $\downarrow$  = most severely, severely, or mildly decreased, respectively, when compared with age- and sex-matched normal levels