

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

"Hipertrofia Suprarrenal Congénita en el Hospital Infantil del Estado de Sonora"

Revisión de casos del periodo comprendido de 1986 a 2006

TESIS

QUE PARA OBTENER DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA

Dra. Irma Rocío Cardoso Martens

Hermosillo, Son., Septiembre 2007

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

"Hipertrofia Suprarrenal Congénita en el Hospital Infantil del Estado de Sonora"

Revisión de casos del periodo comprendido de 1986 a 2006

TESIS
QUE PARA OBTENER DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA

Dra. Irma Rocío Cardoso Martens

Dr. Ramiro García Álvarez
Profesor Titular del Curso Universitario

Dr. Filiberto Pérez Duarte
Director General del HIES

Dr. Ricardo Franco Hernández
Jefe de la División de Enseñanza y
Calidad del HIES

Dr. Norberto Sotelo Cruz
Jefe del Servicio de
Medicina Interna del HIES
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a todos los que a lo largo de estos años han estado a mi lado en todo momento, dándome su apoyo incondicional durante la realización de esta tesis. Por las discusiones científicas mantenidas; por los inestimables consejos recibidos; por los buenos momentos pasados y sobre todo, por el aliento recibido en los momentos difíciles, que me han ayudado a continuar adelante con este estudio y hacer posible que esta tesis esté en vuestras manos:

Dr. Norberto Solelo Cruz

Dr. Gerardo Álvarez Hernández

Dra. María del Socorro Medecigo Vite

M.C. Ignacio Fonseca Chen

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel

Dra. Ivonne Acosta Mora

Dr. Luis Antonio Bejéiquez Kasuela

Dra. María de los Angeles Durazo Arvizu

A mi Esposa Sergio Miranda

A mis Padres y hermanas

A todos los buenos amigos . . .

/// G.R.A.S.I.A.S P.O.R. TODO ///

DE D. H. A. T. O. R. A

A Dios . . . por ser guía de mi camino y obsequiarme esta oportunidad de vida . . .

A mis Padres . . . por su fe en mí, por su paciencia, comprensión, apoyo, pero sobre todo por su amor y el gran ejemplo de fortaleza, rectitud y perseverancia . . .

A mi Esposa . . . por su apoyo incondicional, por su comprensión y paciencia, por haber compartido mis deseos y sacrificios, por haberme motivado para seguir adelante y nunca dejar de luchar para conseguir esta meta . . .

A mis Hermanas . . . que me ayudaron brindándome su amor y comprensión . . .

A mi Sobrino . . . quien es la alegría de la casa . . .

A mi familia . . . que de alguna manera influyeron para conseguir esta meta . . .

A mis Grandes Amigos . . . quienes me han permitido compartir con ellos el significado de amistad

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
MARCO TEÓRICO	6
OBJETIVOS	30
JUSTIFICACIÓN	31
METODOLOGIA	32
RESULTADOS, ANALISIS Y DISCUSION	36
BIBLIOGRAFIA	44
ANEXOS	49

RESUMEN

Objetivo: Conocer la incidencia de de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, identificar las manifestaciones clínicas para diagnóstico al ingreso, así como los exámenes de laboratorio y gabinete, tratamiento y evolución.

Material y Métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de 20 pacientes con diagnóstico de egreso de Hiperplasia Suprarrenal Congénita den un periodo de 20 años; se recabó información sobre: edad, sexo, lugar de origen, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, resultados de estudios de laboratorio y gabinete, tratamiento y evolución.

Resultados: En el lapso de estudio se reportaron 100,433 egresos; la incidencia fue de 1.9 casos por 10,000 egresos; relación hombres/mujeres fue 1:1.2, 4 casos con sexo indeterminado, el diagnóstico de ingreso fue: Gastroenteritis Aguda, Deshidratación, Crisis Convulsivas, Probable suboclusión Intestinal, Alteración en genitales externos, Neumonía y choque séptico. Los signos y síntomas clínicos fueron en orden de frecuencia: hiporexia, vomito, deshidratación, alteraciones en genitales externos, hiporreactividad, crisis convulsivas, diarrea, desnutrición, signos de choque. Los hallazgos de laboratorio reportan hiponatremia, hiperkalemia al momento del ingreso. El tratamiento básico fue en la mayoría con hidrocortisona y fluorhidrocortisona, a tres se les realizó cirugía correctiva, cinco reingresaron con cuadro clínico asociado a HSC, se llevó seguimiento por los distintos servicios a 14 pacientes. De los veinte casos cinco fallecieron por crisis adrenales, infecciones severas, coagulación intravascular, neumonía, deshidratación por gastroenteritis.

Conclusiones: Esta patología se considera una urgencia médica por lo que es conveniente el desarrollo de protocolos o guías que orienten al estudio de HSC así mismo incluyan en estas el control y seguimiento a largo plazo del paciente.

INTRODUCCION

Se denomina hiperplasia suprarrenal congénita a un grupo de trastornos autosómico recesivos caracterizados por déficit de actividad de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol.

El déficit más conocido y frecuente es el de la enzima 21-hidroxilasa (21-OH), que provoca inadecuada e insuficiente biosíntesis adrenocortical de cortisol, aumento de ACTH, hiperplasia cortical y aumento de la secreción suprarrenal de andrógenos.⁽¹⁵⁾

Los signos y síntomas de esta alteración dependen de la gravedad y de la localización del bloqueo enzimático. Si el defecto o bloqueo es muy severo, el cortisol y la aldosterona son producidos en cantidades muy deficientes; esto provoca aparición de poliuria, deshidratación, hiponatremia e hiperkalemia y convulsiones (crisis suprarrenal), que lleva a la muerte a los RN o lactantes no tratados.⁽¹³⁾

Simultáneamente, los niveles altos de 17 hidroxiprogesterona y, particularmente, de androstenediona y testosterona, provocan una severa masculinización del feto femenino intraútero.

Existe otra modalidad de presentación del déficit de 21 hidroxilasa, llamada forma virilizante simple o no perdedora de sal, en la que el síntoma predominante es la masculinización que puede ser severa o presentar variables menos graves, como hirsutismo en la adolescencia, acné, amenorrea o trastornos menstruales.

El diagnóstico se establece cuando los valores de 17-hidroxiprogesterona y androstenediona son elevados.

La hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a una deficiencia de 21-hidroxilasa es, entonces, la causa más frecuente de genitales ambiguos en un neonato genéticamente femenino.

Las cifras de incidencia de esta enfermedad varían de acuerdo a región geográfica: 1:10,000 y 1:15,000 en Europa y Norteamérica. Japón 1/20.000; 1/300 entre los esquimales Yupik de Alaska.⁽¹⁾

En una estadística realizada en la Maternidad Sardá entre 1988 y 1996, sobre 56.583 partos se registraron 10 recién nacidos vivos con genitales ambiguos, lo que da una prevalencia de 1,7/10.000 de los cuales 1 tuvo el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

El tratamiento de estos pacientes genéticamente femeninos presenta dos grandes desafíos: la insuficiencia suprarrenal, que si presenta pérdida de sodio puede poner en peligro la vida, y requiere un aporte adecuado y permanente de glucocorticoides y mineralocorticoides, y, por otra parte, la corrección quirúrgica de los genitales ambiguos.

La masculización de los genitales puede tener distintos grados, según la intensidad de la sobreproducción de andrógenos y el período del desarrollo fetal en que ésta se inicia. Puede variar desde una simple hipertrofia del clítoris hasta genitales totalmente virilizados con un falo de aspecto peneano, ausencia del tercio inferior de la vagina y labios mayores de aspecto escrotal en los que llama la atención la ausencia de gónadas.

La corrección quirúrgica temprana y adecuada es indispensable para que el sexo de crianza del niño se desarrolle sin dudas ni ambigüedades por parte de la familia, de manera que la niña logre una identificación anatómica y psicológica con su rol sexual femenino.

Con tratamiento adecuado se logra en la mayoría de las pacientes un crecimiento y maduración normales, con posibilidad de acceder a una pubertad adecuada y a una sexualidad y fertilidad cercanas a lo normal.

Es por ello que se considera valioso en el ámbito científico, describir la caracterización epidemiológica y la forma como han sido tratados los pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora con éste Diagnóstico, lo que a su vez retroalimenta al grupo médico a cargo de dichos pacientes en cuanto al diagnóstico, a la solicitud de laboratorios y el tratamiento llevado a cabo en esta Institución.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita es una enfermedad poco frecuente pero tiene un gran impacto tanto psicológico como económico sobre el paciente y la familia dadas las manifestaciones clínicas, las complicaciones de su evolución y las secuelas físicas y psicológicas que un diagnóstico inadecuado puede tener sobre el paciente.

A pesar de su relevancia no existen estadísticas en el Hospital Infantil del Estado de Sonora que nos permitan conocer la incidencia de dicha patología si se ha diagnosticado oportunamente y si el manejo médico ha sido adecuado.

MARCO TEÓRICO

DATOS HISTORICOS

La Hiperplasia adrenal congénita (HAC), fue descrita por primera vez en 1816 por Otto.

El primero en denominarlo Síndrome Adrenogenital fue Gallais en 1912, el interés inicial se puso en la anomalía anatómica tras la asociación entre glándulas suprarrenales agrandadas y genitales virilizados, lo que hizo que la entidad fuera reconocida como entidad clínica. Descrita por Crecchio (1865) en Nápoles, la describió como consecuencia de una falla en los sistemas enzimáticos que a partir del colesterol intervienen en la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales.

En 1960, Holub y Jailer, demostraron que el bloqueo a nivel de la hidroxilación en el carbono 21 es la causa más común de HAC ya que entre el 90 al 95% de los casos son debidos a la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21-OH)⁽¹⁾

La glándula suprarrenal, antaño denominada cápsula suprarrenal o cuerpo suprarrenal, fue ignorada prácticamente hasta mediados del siglo XIX, cuando Addison describió con detalle la enfermedad que lleva su nombre y la atribuyó a una disfunción o destrucción de las cápsulas suprarrenales.

La hipótesis según la cual las suprarrenales eran indispensables para la vida fue confirmada por Brown-Séquard, quien demostró que la suprarrenalectomía bilateral en animales les provocaba la muerte unas horas después de la operación, mientras que tras la suprarrenalectomía unilateral la muerte ocurría varios días después, probablemente como consecuencia de una

infección. A principios del siglo XX, las investigaciones mostraron que era la zona cortical de la suprarrenal la indispensable para la vida, pero no la medular. Más recientemente surge el concepto de hiperfunción de la suprarrenal y de su implicación en cuadros clínicos⁽²⁾.

EMBRIOLOGIA

La corteza suprarrenal tiene su origen en el mesodermo, en el extremo craneal del mesonefros. Durante la quinta semana del desarrollo fetal, las células mesoteliales proliferan e invaden el estroma subyacente. El blastema suprarrenal, una masa compacta, es penetrada en su cara medial por células de la cresta neural para formar la médula de la glándula. Durante la vida fetal estas células cromafines segregan únicamente noradrenalina, pero poco después del nacimiento algunas células empiezan a sintetizar adrenalina. Las primeras células mesoteliales forman la corteza suprarrenal fetal, que tiene diferente capacidad de síntesis de esteroides que la capa externa de células mesoteliales, la cual deriva de la adición de más células del mesotelio y da lugar a zonas definitivas o de corteza adulta. La glándula suprarrenal fetal, durante la décima semana del desarrollo, se rodea de células mesenquimatosas que forman la cápsula de colágeno. En este período, también tiene lugar el desarrollo de la irrigación y la innervación.

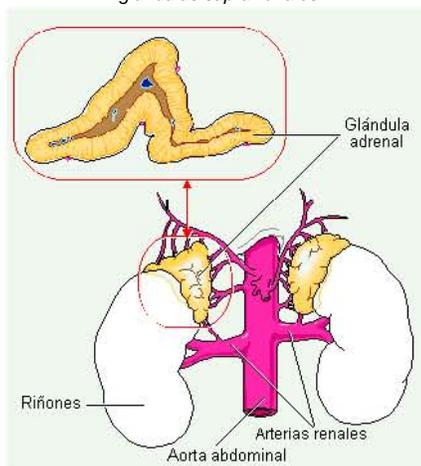
Al nacer, la corteza fetal ocupa el 80% de la glándula suprarrenal. Las zonas adultas o definitivas están incompletas y se esparcen en grupos alrededor de la periferia de la glándula. La médula suprarrenal es relativamente pequeña. Tras el nacimiento, la corteza suprarrenal disminuye de tamaño por involución degenerativa⁽⁴⁾ de manera que, a las 4 semanas, la zona fetal comprende sólo el 20% del total de la corteza. Algunos restos de la corteza fetal pueden persistir, pero la mayoría han desaparecido en el sexto mes⁽⁵⁾. Estos cambios en la estructura suprarrenal durante el período neonatal, se han

observado en muestras autopsicas por lo que pueden ser diferentes *in vivo*. La configuración suprarrenal adulta deriva de la disminución en los niveles circulantes de hormona adrenocorticotropa (ACTH)⁽⁶⁾. La diferenciación celular en la corteza y el desarrollo funcional en el feto parecen estar bajo el control de la hipófisis fetal.

ANATOMIA

Las suprarrenales son glándulas pequeñas, de forma triangular y situadas en los polos superiores de los riñones, generalmente rodeadas completamente por tejido graso (Fig.1.1). En la infancia, los cambios en la estructura y tamaño de la corteza suprarrenal afectan a el peso y a la función de las glándulas. Las glándulas suprarrenales, al nacer, tienen aproximadamente un tamaño 20 veces mayor en comparación a otros órganos del adulto. Las glándulas suprarrenales del recién nacido son del mismo tamaño que sus riñones. En el niño a término, disminuyen un 30% de su peso durante las primeras semanas de vida y luego aumentan hasta adquirir, al final de la pubertad, el peso inicial que tenían al nacimiento. En el adulto, las dos glándulas suprarrenales juntas pesan entre 8 y 12 gramos.

Fig. 1.1 Ubicación de las glándulas suprarrenales



Cada glándula suprarrenal es irrigada por tres arterias: la suprarrenal superior, procedente de la arteria frénica inferior, la suprarrenal media, de la aorta y la suprarrenal inferior, de la arteria renal. Las arterias atraviesan la cápsula y forman un plexo capilar. Los capilares circulan a través de la corteza suprarrenal y se anastomosan para formar un plexo fuera de la médula. Estos

capilares, se fusionan con capilares medulares para formar vénulas que drenan a una gran vena central.

La sangre de la suprarrenal izquierda drena a la vena renal izquierda y la de la suprarrenal derecha a la vena cava inferior. El flujo sanguíneo a través de las glándulas suprarrenales puede contribuir a la regulación de la función suprarrenal, especialmente cuando la glándula suprarrenal se perfunde *in situ*⁽⁷⁾.

FISIOLOGIA DE LA GLANDULA SUPRARRENAL

La glándula suprarrenal está constituida por dos sistemas endocrinos:

- Corteza: produce hormonas esteroides.
 - Médula: produce catecolaminas.
- + Corteza tiene tres zonas, de la periferia al centro:
- Zona glomerulosa: constituye el 15 % de la corteza; produce mineralocorticoides.
 - Zona fascicular: constituye el 85 % de la corteza; produce glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales.
 - Zona reticular: es reducida en lactantes y niños pequeños, comienza a crecer alrededor de los 6- 7 años; produce esteroides sexuales y glucocorticoides.
- + Médula produce catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), su principal acción es elevar la presión arterial.⁽¹¹⁾

Mineralocorticoides:

Estos son: aldosterona, 11- desoxicorticosterona, 18- hidroxycorticosterona, corticosterona y cortisol en orden decreciente de potencia.

Actúan a nivel del túbulo renal distal, glándulas sudoríparas e intestino, reteniendo sodio y cloro y eliminando potasio.

En ausencia de mineralocorticoides hay pérdida de sodio y agua con retención de potasio (síndrome de pérdida de sal) que puede ser letal.

El exceso produce pérdida de K y retención de Na y agua, aumenta la volemia con edema, hipertensión y supresión de la renina (hiperaldosteronismo).

La aldosterona y la renina se miden en plasma por RIA y sus resultados se interpretan conociendo el aporte de Na y K de la dieta.

Glucocorticoides:

Estos son: cortisol, cortisona y 11- desoxicortisol.

Son importantes en la respuesta al estrés, tienen efecto catabólico promoviendo la degradación proteica en el músculo, la piel, los tejidos conectivo y linfático y son anabólicos en el hígado donde aumentan el contenido proteico y de glucógeno (neoglucogénesis).

Los pacientes con exceso de cortisol (Cushing) tienen tendencia a hiperglicemia.

Los pacientes con déficit de cortisol (Addison) tienen hipoglicemia.

Tienen acción antiinflamatoria y antialérgica.

Regula la ACTH hipofisiaria.

El cortisol se mide en plasma por RIA.

Los glucocorticoides se excretan en orina como 17- OH- corticoides.

Esteroides sexuales:

Para su producción se requieren una serie de enzimas que llevan a la conversión del colesterol a esteroides sexuales. Algunas de estas enzimas

están presentes en la SSRR y también en otros tejidos como son gónada, placenta, hígado y tejido adiposo.

La síntesis del cortisol y de las hormonas esteroidales depende de la ACTH.

La secreción de ACTH es controlada por el factor liberador hipotalámico corticotrofina mediante tres mecanismos:

Ritmo circadiano hipófisis- SSRR: se establece entre los 4 y los 6 meses de vida con pulsos de secreción elevados en la madrugada y la mañana y bajos en la tarde.

Retroalimentación negativa del cortisol.

Respuesta suprarrenal al estrés: independiente de la hora del día y del nivel de cortisol, ante el estrés se produce un aumento brusco de ACTH y cortisol.

Andrógenos

Estos son: dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenodiona.

Se producen en cantidades mínimas antes de los 6 años, no se unen a los receptores de andrógenos y no tienen actividad por sí mismos. Sin embargo una parte de la DHEA y androstenodiona por acción de la aromatasa de las gónadas y del tejido adiposo, da origen a testosterona que tiene gran poder virilizante; por lo tanto su aumento patológico tiene traducción clínica notoria, provocando virilización de los genitales femeninos a cualquier edad y virilización anormal del varón prepúber.

Los andrógenos se miden en plasma por RIA y se excretan en orina como 17- cetosteroides⁽⁸⁾

Valores normales

La concentración de cortisol en plasma es mínima alrededor de la medianoche y aumenta a un máximo entre las 06 y las 08 horas, para ir disminuyendo después lentamente a lo largo del día. El ritmo circadiano del cortisol se establece aproximadamente a los 6 meses de edad⁽⁹⁾. Las concentraciones plasmáticas de 17_-hidroxiprogesterona son inferiores a 40 nmol/L en niños normales durante las primeras 48 horas de vida. Después, los niveles normales en niños son inferiores a 10 nmol/L. En niños gravemente enfermos, particularmente en prematuros, pueden hallarse concentraciones elevadas. En recién nacidos normales, las concentraciones de 17_-hidroxiprogesterona en saliva son inferiores a 1,5 nmol/L. El *pool* vascular de DHAS es grande. Este esteroide tiene una vida media de 10 a 20 horas; por ello existen relativamente pocas fluctuaciones en las concentraciones de DHAS, a diferencia del patrón episódico de DHEA. No existen diferencias, en la mayor parte de la infancia, entre las concentraciones de DHEA de uno y otro sexo. A los 8-10 años, las concentraciones de DHAS son claramente superiores a las del niño más pequeño. El aumento de DHAS precede a cualquier cambio en la secreción de gonadotrofinas. Los niños con adrenarquia prematura, tienen concentraciones aumentadas de DHEA en plasma o niveles de DHAS similares a los que tendrían niños más mayores en el mismo estadio de desarrollo sexual. Las concentraciones de DHEA son útiles para diagnosticar tumores virilizantes secretores de DHAS y también para el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3_-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

El 11-desoxicortisol (compuesto de Reichstein-S), suele determinarse por inmunoensayo. Las concentraciones normales son de 5-20 nmol/L⁽¹⁰⁾. La cromatografía líquida de alta definición (HPLC), puede ser útil para esta determinación en la hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de 11_-hidroxilasa y en los pacientes que reciben metirapona. La aldosterona

muestra un cambio circadiano notable en sus concentraciones plasmáticas, que sigue al del cortisol. Los valores máximos se observan entre las 06 y las 08 horas. Las concentraciones plasmáticas están estrechamente relacionadas con la postura. Las concentraciones plasmáticas normales de aldosterona disminuyen con la edad durante la infancia. El aumento en la producción de aldosterona está en relación con la elevada actividad renina plasmática al nacer. Esta actividad disminuye a lo largo de los 3 primeros años de vida. Los niveles del adulto se adquieren a los 3-5 años de edad.

Las concentraciones plasmáticas altas de testosterona en varones de menos de 3 meses de vida se producen por los testículos, que están activados por LH. A partir de los 6 meses de edad y hasta llegar a la pubertad, las glándulas suprarrenales son la principal fuente de testosterona. En niños, la androstendiona se produce principalmente en la corteza suprarrenal.

CLASIFICACION Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Existen por lo menos seis tipos diferentes de deficiencias enzimáticas que condicionan HSC; cada una tiene un mecanismo fisiopatogénico propio, pero también algunas características comunes en la síntesis de hormonas adrenocorticales.

La deficiencia o ausencia de cada enzima que participa en la esteroidogénesis de la corteza adrenal se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo y cada una condiciona un cuadro clínico específico, a saber.

- ***Hiperplasia Suprarrenal Congénita de tipo Lipoide***

En este tipo de HSC hay deficiencia severa de la síntesis de todos los esteroides suprarrenales y gonadales, lo que ocasiona la muerte temprana en los dos primeros meses de la vida postnatal por deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides. Sin embargo, cuando se inicia el tratamiento de reemplazo de manera oportuna, hay supervivencia hasta la edad adulta ¹²

Las suprarrenales se encuentran muy aumentadas de tamaño y muestran depósitos masivos de material lipóide constituido por ésteres de colesterol. Los varones afectados presentan un cariotipo 46XY y constitución histológica normal en gónadas, pero los genitales son totalmente femeninos por la falta de producción de testosterona en las semanas 6 a 12 de la gestación. En contraste, las mujeres afectadas, presentan al nacer genitales externos femeninos y ovarios relativamente normales. Ambos sexos, a los 5-10 días de vida presentan insuficiencia adrenocortical manifestada por vómitos, letargia, depleción de volumen, hiponatremia y acidosis hiperkalemica ¹³

Las mujeres sobrevivientes con tratamiento substitutivo, al llegar a la etapa puberal tienen telarca espontánea y presentan sangrados uterinos por privación de estrógenos que semeja un ciclo menstrual normal, aunque estos ciclos son anovulatorios. La etiopatogenia de estas características se debe a que la producción de estrógenos puede hacerse bajo el estímulo de LH y la acción de los mecanismos independientes de StAR para la captación mitocondrial de colesterol. Sin embargo el folículo seleccionado presenta rápidamente gran acumulación de ésteres de colesterol, lo que bloquea su capacidad para producir progesterona y acelera el proceso degenerativo. Dado que sólo algunos folículos ováricos serán reclutados en cada ciclo menstrual, los folículos no seleccionados continúan sin estimulación y por lo tanto constituyen un reservorio natural de células esteroideogénicas libres de daño.⁽¹⁴⁾

- **Deficiencia de 3 b-hidroxiesteroide deshidrogenasa**

La enzima 3 b-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 b-HSD) es necesaria para la síntesis de todos los esteroides suprarrenales. En las zonas glomerular y fascicular se requiere para el paso de pregnenolona a progesterona, y en la zona fascicular además, para el paso de 17-hidroxipregnenolona a 17-hidroxiprogesterona; en la zona reticular es necesaria para la conversión de dehidroepiandrosterona en androstenediona.

La deficiencia de 3b-HSD representa menos del 1% de todos los casos de HSC; causa virilización moderada de los fetos femeninos, caracterizada por clitoromegalia, debido al débil efecto androgénico de la dehidroepiandrosterona. Por falla en la producción de andrógenos, los productos de sexo masculino no presentan virilización completa. En ambos sexos hay tendencia a desarrollar hiponatremia severa por falta de síntesis de aldosterona en la zona glomerular.

El diagnóstico bioquímico se establece por la elevación en las concentraciones séricas de dehidroepiandrosterona y de 17-hidroxiprogesterona, lo que puede causar confusión para establecer la diferencia entre esta deficiencia y la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. Sin embargo el análisis de las concentraciones urinarias de esteroides 3 b-hidro-5-enos, elevados sólo en la primera, permite establecer el diagnóstico.⁽¹⁵⁾

Algunos casos de deficiencia de 3b-HSD se expresan hasta la edad adulta y no cursan con hipoaldosteronismo; existe deficiencia de la isoenzima tipo 2 (gene HDS3B2), la cual tiene una actividad residual que evita el hipoaldosteronismo; se ha relacionado con la mutación A245P (que cambia el aminoácido alanina por prolina en la posición 245 de la enzima). En otros casos que presentan sólo pubarca prematura o hirsutismo, no se ha demostrado alteración en ninguno de los dos genes, a pesar de que la prueba de

estimulación con ACTH muestra elevación suprafisiológica de los precursores esteroideos D5 (dehidroepiandrosterona y 17-hidroxipregnenolona)⁽¹⁶⁾

- ***Deficiencia de 17 b-hidroxiesteroide deshidrogenasa-3 (17b-HSD-3)***

El cuadro clínico de la deficiencia de la isoenzima 17b-HSD-3 en individuos 46,XY, es de intensidad variable. Se han descrito casos en los que sólo existe micropene; otros presentan genitales ambiguos (cuyo sexo de asignación es frecuentemente femenino a pesar de presentar testículos, epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales y conducto eyaculador). Un tercer subgrupo tiene genitales externos femeninos, pero al iniciar la pubertad desarrollan vello facial y corporal, así como crecimiento y virilización de genitales.^(17,18)

Muchos pacientes presentan ginecomastia, relacionada con el grado de conversión de testosterona a estradiol.⁽¹⁹⁾

Es difícil de explicar por que sólo hay efectos androgénicos al iniciarse la pubertad. Se piensa que in útero la androstenediona puede aromatizarse hacia estrógenos a través de la placenta, evitando que existan substratos para la conversión extratesticular de testosterona a dihidrotestosterona. Al llegar a la vida adulta, el exceso de androstenediona formado, puede convertirse periféricamente a testosterona. Si en varones normales menos del 1% de la testosterona proviene de androstenediona, en individuos con deficiencia de 17b-HSD3, más del 90% de la testosterona circulante se obtiene por esta vía, y tanto ésta como la androstenediona, pueden convertirse a dihidrotestosterona.^(19, 20)

En la población árabe, muchos individuos con pseudohermafroditismo por deficiencia de 17b-HSD3, que al nacer son asignados al género femenino por el

aspecto de sus genitales (ligero aumento de volumen del falo, falta de fusión de pliegues labioescrotales, seno urogenital y testículos localizados en la región inguinal o labioescrotal), en la vida adulta optan por el género masculino cuando en la pubertad presentan aumento de la longitud del falo, abundante vello corporal y facial y ausencia de ginecomastia. Esto se ha explicado por el hecho de que los niveles de androstenediona sérica se elevan diez o más de lo normal y dado que el hipotálamo y el sistema límbico pueden aromatizarla hacia estrógenos y que la actividad de la 17b-HSD3 en el cerebro no es deficiente en la vida fetal, se asume que existe una huella biológica originada por la presencia de andrógenos, que los hace autopercibirse como varones a pesar de haberse criado y educado como mujeres. ⁽²¹⁾

Durante la infancia, la administración de hCG produce elevación de androstenediona sin cambio en los niveles séricos de testosterona, por lo que se recomienda para establecer el diagnóstico. La administración de ACTH no produce cambios significativos en los niveles de androstenediona en niños ni en adultos, lo que confirma su origen gonadal pero no suprarrenal. ⁽²²⁾

- ***Deficiencia de 11 b-hidroxilasa (11b-OH)***

La deficiencia de 11bOH es relativamente rara y es responsable del 5% de los casos de HSC. La deficiencia de la enzima eleva el ACTH con sobreproducción de andrógenos y de los precursores 11-desoxicortisol, desoxicorticosterona (DOC) y 18-hidroxi-DOC. El cuadro clínico se caracteriza por virilización de genitales externos en pacientes femeninas; en ambos sexos existe hipertensión arterial moderada debida a la elevación de DOC, que tiene gran efecto para la retención de sal.

La falta de acción de esta enzima, causa acumulación de 11-desoxicortisol (marcador bioquímico específico para establecer el diagnóstico), de 17-hidroxiprogesterona y de androstenediona. La elevación de los niveles intracelulares de esta última, aumentan la actividad enzimática de la cetoesteroide reductasa, por lo que es convertida a testosterona. La elevación de la testosterona sérica por este mecanismo, ocasiona mayor grado de masculinización que el observado en la deficiencia enzimática de 21-hidroxilasa.

- ***Deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH)***

Es la causa más frecuente de HSC; afecta al 90% de los pacientes; se calcula que hay un caso por cada 14,000 nacidos vivos. ⁽²³⁾ La disminución en la síntesis de cortisol por deficiencia de la 21-hidroxilasa induce la elevación de ACTH, lo que estimula la corteza adrenal y produce precursores de cortisol y andrógenos.

Este tipo de HSC se clasifica por sus manifestaciones clínicas en virilizante simple, perdedora de sal y forma no clásica o de inicio tardío.

La elevación de la 17-hidroxiprogesterona aumenta la actividad de la enzima 17-hidroxilasa-17-20 liasa, favoreciendo por un lado la formación de mayor cantidad de 17-hidroxiprogesterona, y por el otro la obtención de esteroides de 19 carbonos, particularmente de dehidroepiandrosterona, androstenediona y testosterona, lo que causa virilización. El grado de esta última en los productos femeninos puede variar desde clitoromegalia, clitoromegalia con fusión parcial o total de labios menores y escrotalización de labios mayores, hasta virilización extrema caracterizada por escrotalización total de labios mayores, fusión completa de labios menores, clitoromegalia acentuada y desembocadura uretral

en el glande del falo. En estas pacientes la sospecha diagnóstica se establece por la ausencia de gónadas palpables. En los varones, la virilización produce una desproporción entre el volumen del pene y el volumen de los testículos, que puede pasar inadvertida en los enfermos que no presentan síndrome perdedor de sodio en la etapa neonatal.

Dos terceras partes de los pacientes con este tipo de HSC, presentan la variante perdedora de sal, debida a la deficiencia de aldosterona y cortisol; por lo tanto los que no son diagnosticados y tratados, suelen fallecer en la infancia temprana por hiponatremia, hiperkalemia, hipovolemia y acidosis metabólica. Debido a que las recién nacidas presentan virilización de genitales externos, se diagnostican con más facilidad que los varones.

Una tercera parte de los casos presenta la forma virilizante simple, en la que pacientes de ambos sexos sin tratamiento muestran crecimiento acelerado con cierre prematuro de las epífisis, datos de pseudopubertad precoz y talla final baja.

En la forma no clásica o tardía, existen datos leves de hiperandrogenismo puberal, caracterizado en las mujeres por hirsutismo, acné, oligomenorrea o amenorrea; en los varones es difícil establecer el diagnóstico cuando no existe pubarca prematura.

El diagnóstico se confirma determinando la concentración plasmática de 17-hidroxiprogesterona, que casi invariablemente muestra niveles superiores a 300 mmol/L en los tres primeros días de vida extrauterina (se consideran normales cifras menores a 10 mmol/L), sobre todo si se asocia a elevación de los niveles plasmáticos de testosterona, que generalmente se encuentran en los límites considerados como normales para varones adultos. ⁽²⁴⁾

Debido a su elevada frecuencia, la HSC por deficiencia de la enzima 21-OH, se considera la causa más frecuente de ambigüedad de genitales, sobre todo en mujeres. Por ello se ha sugerido incluirla dentro de las enfermedades que deben diagnosticarse mediante el tamiz metabólico neonatal, si bien es cierto que cuando se realiza un examen clínico minucioso al momento del nacimiento, todas las mujeres afectadas (con diverso grado de virilización), pudieran ser identificadas.^(25, 26)

En el tamiz metabólico se detecta elevación sérica de 17-hidroxiprogesterona, que aunque es un marcador sugestivo de deficiencia de 21-OH, también se encuentra elevado en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino, en prematuros y en recién nacidos sometidos a estrés severo por hipoxia, infección sistémica, disfunción pulmonar, cardiopatías complejas, etc.⁽²⁷⁾

- ***Deficiencia de 17-hidroxilasa-17-20 liasa***

La 17-a-hidroxilasa dependiente de P450 (P450c17) es una enzima citoplásmica localizada en el retículo endoplásmico, que regula la calidad de la esteroidogénesis (a diferencia de P450scc que regula la cantidad) y determina el tipo de esteroide producido a partir de pregnenolona. Este citocromo presenta dos actividades que son las de 17-a-hidroxilasa y la de 17-20 liasa. Cuando la célula, en condiciones fisiológicas carece de la actividad de 17-a-hidroxilasa, como sucede en la zona glomerular de la glándula suprarrenal, los productos finales de la esteroidogénesis son 17-deoxiesteroideos de 21 carbonos, cuyo ejemplo más importante es la aldosterona.⁽²⁸⁾

Cuando existe actividad enzimática de hidroxilación, se producen 17-hidroxiesteroideos de 21 carbonos (cortisol), en tanto que cuando tanto esta

enzima como la 17,20 liasa están presentes de manera combinada, se producen esteroides de 19 carbonos, (andrógenos y estrógenos)⁽²⁸⁾

El citocromo P450c17 está codificado por un gen localizado en el cromosoma 10q24.3, cuya activación parece depender de la edad, ya que la síntesis de dehidroepiandrosterona (DHEA) se inicia alrededor de los ocho años en mujeres y de los diez en varones, momento en el que clínicamente se presenta la pubarca. Esta enzima alcanza su mayor función alrededor de los 25 a 30 años, cuando las concentraciones séricas de DHEA y del sulfato de DHEA (DHEA-S), alcanzan sus máximos valores durante la vida.^(29,30)

La regulación de la función hidroxilasa o liasa depende del tipo de sustrato y del estado de óxido-reducción del citoplasma celular. Los compuestos D4 como la 17-OH-progesterona no son susceptibles al corte en el carbono 20, en tanto que aquellos D5 como la 17-OH pregnenolona sí lo son. Además la función de este citocromo se relaciona con la actividad de P450 reductasa. Cuando ésta es más abundante (como sucede en el testículo), aumenta la actividad de lisis, formándose cetoesteroides de 19 carbonos, en tanto que cuando es menor (como en la glándula suprarrenal), se favorece la acción de 17-hidroxilación, formándose hidroxiesteroides de 21 carbonos. Por otra parte, el citocromo B5 también puede aumentar la actividad 17,20 liasa, pero sólo en concentraciones adecuadas de la P450 reductasa, actuando como facilitador alostérico pero no como donador de electrones^(31, 32)

Los pacientes con mutaciones en el gen que codifica a P450c17, sobre todo las que afectan los sitios de fosforilación en los residuos de serina y treonina pero no en los de tirosina, muestran deficiencia total de la actividad 17- α -hidroxilasa, caracterizada por falta de producción de cortisol y de esteroides de 19 carbonos (DHEA, androstenediona y testosterona)⁽³²⁾

La disminución en la síntesis de cortisol, eleva la secreción de ACTH, con producción excesiva de 17-deoxiesteroides como DOC, corticosterona y 18-hidroxicorticosterona por la glándula adrenal, lo que ocasiona hipertensión arterial, alcalosis hipokalémica, supresión del sistema renina-angiotensina y secundariamente disminución en la síntesis de aldosterona.

Los pacientes del sexo femenino tienen diferenciación normal de los genitales internos y externos, sin embargo, los ovarios no producen estrógenos en la adolescencia, por lo que presentan infantilismo sexual e hipogonadismo con elevación de LH y FSH y pueden presentar quistes. Los varones presentan testículos pequeños con túbulos seminíferos atróficos e hiperplasia de las células de Leydig. En individuos XY la falta de producción de testosterona puede causar pseudohermafroditismo, con un fenotipo de genitales externos que varía desde francamente feminizado, ambigüedad de genitales o genitales masculinos hipoplásicos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

- ***Deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa:***

Los niveles de 17 OHP cuando se estimula con ACTH están elevados, casi siempre mayor de 2 mgr/dl o 66 nmol/L, en la mayoría de pacientes y en una minoría entre 1.2 a 2 mgr/dl (49.5 y 66 nmol/L. En recién nacidos pretérminos y a término con sufrimiento fetal tienen un valor elevado persistente de 17 OHP sin tener hiperplasia suprarrenal congénita pero raramente excede a 2 mgr/dl^{33,34}.

Allen y cols³⁵ evaluaron la eficacia y eficiencia ajustándolo al peso de acuerdo al nivel de 17 OHP para disminuir los falsos positivos. Encontraron que

en recién nacidos con peso menor de 1700 gramos el valor definitivamente anormal era 1.35 mgr/dl y en los que tenían peso mayor de 1700, el valor anormal es de 0.9 mgr/dl.

La respuesta exagerada a la estimulación con ACTH es de utilidad en las pacientes con hiperplasia suprarrenal leve, cuando los niveles de 17 OHP están entre 0.2 y 0.5 mgr/dl,^{34,36,37} se verifican las concentraciones plasmáticas basales de 17 OHP y una hora después de la administración endovenosa de 0.25 mgr de ACTH en este caso los valores son mayores de 1.0 mgr/dl³⁶. También se puede realizar otra prueba midiendo los niveles basales de P y de 17 OHP, se administra 1 mg de ACTH endovenoso y 30 minutos (min) después se vuelve a tomar otra muestra para P y 17 OHP y se hace la siguiente fórmula:

$$(P \text{ 30 min} - P \text{ basal}) + (17 \text{ OHP 30 min} - 17 \text{ OHP basal}) / 30 \text{ min.}$$

Si la relación es mayor de 6.5 se hace diagnóstico; si es menor de 4.5 se descarta el diagnóstico y si está entre 4.5-6.5 probablemente la mujer sea una portadora de déficit enzimático^{38,39}.

Otras pruebas que se han utilizado para el diagnóstico son:

- Aumento del nivel del 21 desoxicortisol
- Aumento de la excreción urinaria de metabolitos de la 17 hidroxiprogesterona como el pregnanotriol^{37,40,41}.

Diagnóstico Prenatal

La producción esteroidea en el feto comienza en la segunda mitad del primer trimestre. La masa suprarrenal aumenta significativamente para esta fecha y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 15 semanas de embarazo³³. Como la orina fetal contribuye al líquido amniótico desde el

segundo trimestre de embarazo época en la que ya ha comenzado a funcionar la glándula suprarrenal, esto ha permitido identificar fetos con hiperplasia suprarrenal congénita; midiendo las concentraciones de la 17 OHP en líquido amniótico después de la semana 14, la cual está elevada solamente en la variante perdedora de sal^{34,42}. El valor normal está entre 18-269 ngr/dl, y es diagnóstico cuando es mayor de 300 ngr/dl.⁴²; también puede medirse el valor de androstenodiona, cuyo valor normal está entre 10-83 ngr/dl; y es diagnóstico cuando es mayor de 134 ngr/dl⁴².

También se puede hacer diagnóstico prenatal con el análisis de DNA del locus HLA DR o el gen CYP21, por biopsia de vellosidades coriónicas; estos métodos permiten hacer diagnósticos más tempranos que la concentración de la 17 OHP en líquido amniótico^{42,43}.

Un nuevo método utilizado es la reacción en cadena de la polimerasa de alelos específicos⁴⁴ con la ventaja de que disminuye el tiempo requerido para el diagnóstico.

La ecografía de tercer nivel puede sugerir el diagnóstico mediante identificación de vagina y útero en un feto con genitales externos masculinizados⁴⁵.

Tratamiento

El principio del tratamiento médico para la deficiencia de la 21 OHasa incluye reemplazo de la producción de cortisol, la cual suprime el incremento de la secreción de la ACTH en todas las formas clínicas y reemplazo en la deficiencia de aldosterona en pacientes con pérdida de sal⁴⁰, la terapia con glucocorticoide es necesaria para una homeostasis normal de energía y glucosa; para prevenir los signos y síntomas del exceso de andrógenos y promover un normal crecimiento, maduración sexual y mantener una adecuada fertilidad^{40,45}.

Schwitzgebel VM, y cols describieron 4 casos de embarazos en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica las cuales fueron tratadas desde el nacimiento con corticoides⁴⁶. En pacientes con pérdida de sal un remplazo de análogos de mineralocorticoides es necesario para mantener un adecuado balance hidroelectrolítico con una presión arterial normal^{33,40}. El tratamiento también debe incluir un adecuado aporte de sal. Para niños y adolescentes los glucocorticoides recomendados son la hidrocortisona a dosis de 8-12 mg/m² al día dividido en 2 a 3 dosis o fluorhidrocortisona 0.05 _ 0.15 mgs⁴⁰.

Al final de la adolescencia y edad adulta los corticoides recomendados son prednisona a dosis de 6 mg/m²/día o la fluorhidrocortisona 0.05-0.2 mg. Este último por ser un análogo mineralocorticoide sólo se usa para la forma perdedora de sal⁴⁰. La dexametasona también puede ser utilizada a la dosis de 0.6 mg por metro cuadrado⁴⁵. La terapia con glucocorticoides en algunas mujeres no obstante no es satisfactoria para eliminar el hirsutismo. El tratamiento con glucocorticoides más análogos de GnRH, acetato de ciproterona, o anticonceptivos orales combinados de etinilestradiol con acetato de ciproterona o clormadinona puede ser más efectivo en estos casos⁴⁷. En general todos los anticonceptivos orales tienen utilidad ya que estos aumentan la globulina transportadora disminuyendo los niveles de andrógenos libres, sin embargo se prefieren los compuestos con acetato de ciproterona o clormadinona.

El monitoreo terapéutico requiere evaluación de la velocidad de crecimiento, ganancia de peso, cambios en la edad ósea, presencia o ausencia del vello sexual y agrandamiento del pene o clítoris, como también del nivel de 17 OHP, androstenodiona y testosterona o de sus metabolitos urinarios⁴⁰.

El tratamiento debe suprimir las concentraciones de 17 OHP a un nivel de 300 a 900 ngr/dl⁴⁸. En mujeres adultas se recomienda la valoración periódica

de Cortisol sérico para evitar la sobrepresión y se debe mantener en concentración menor o igual a 2 microgr/dl³⁶.

También se han utilizado la flutamida, un antiandrógeno y la testolactona, un inhibidor de la conversión de estrógeno a andrógeno, pero faltan más estudios que respalden su uso⁴⁹.

Finalmente las niñas con genitales ambiguos pueden requerir cirugía reconstructiva; los objetivos son reconstruir el periné, el introito, la separación de vagina, uretra y clítoris y la reducción de éste a un tamaño apropiado a expensas de sus cuerpos cavernosos y conservando su glande. La edad adecuada para la corrección quirúrgica es aún motivo de controversia, debe hacerse antes de que la niña se vea a sí misma o sea vista por otras personas como anormal^{45,48}.

Tratamiento Prenatal

El tratamiento prenatal es realizado con la administración temprana de dexametasona a la madre^{34,40,42}.

La dexametasona diferente al cortisol o prednisona atraviesa la placenta en una forma activa, biológicamente lo que causa supresión de la ACTH adrenal y supresión de la producción de andrógenos³⁴.

La dosis es de 20 microgramos por kilogramo de peso 2 a 3 veces al día, es decir, entre 1 a 1.5 mg/día. Como la diferenciación de los genitales externos comienza a partir de la semana 7 de gestación, el tratamiento debe comenzarse desde la cuarta semana o a más tardar, antes de la semana 7 de gestación. La eficiencia es del 86%, básicamente evitando la virilización cuando se usa antes de este periodo¹.

Un criterio enérgico y aún motivo de controversia consiste en empezar tratamiento en todas las mujeres embarazadas con riesgo de tener un hijo con HSC; éste se administra tan pronto como se reconoce el embarazo y si el feto es varón se interrumpe la administración de dexametasona, y si es mujer, se efectúa análisis del DNA para identificar el gen de la 21 OH; si el feto no está afectado se interrumpe el tratamiento.

Durante el parto puede necesitarse aumentar la dosis especialmente si se va a someter la paciente a una cesárea; se recomienda en la mañana de la cirugía administrar 400 mg de hidrocortisona o su equivalente y posteriormente retornar a la dosis usual.^{33,34,42}

Los efectos maternos indeseables de la dexametasona incluyen exceso de ganancia de peso, fascies de cushing, estrías permanentes, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus franca, hipertensión, labilidad emocional, dolor epigástrico y edemas. En humanos no se ha documentado ningún efecto teratogénico con el uso de dexametasona sin embargo, el uso de corticoides en animales durante el embarazo se ha asociado con disminución de la circunferencia cefálica y disminución en el peso de la glándula suprarrenal placenta y peso fetal⁴².

- ***Deficiencia de 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa/ delta 5-delta 4 isomerasa***

Diagnóstico

El diagnóstico se hace con la medición del nivel de delta 5-17 P y DHEA y relación delta 5-17 P/ 17 OHP y delta 5-17 P/ cortisol o DHEA/ androstenodiona⁴⁰.

La testosterona y la androstenodiona son normales o ligeramente elevadas³⁶. Después de la administración endovenosa de una dosis rápida de 0.25 mgr de ACTH la Delta 5-17P se incrementa en grado importante en un plazo de 60 minutos. La cifra normal de delta 5-17 P es de 1050 ngr/dl.

Tratamiento

Administración de glucocorticoides y mineralocorticoides⁴⁵. Durante la pubertad pueden necesitarse esteroides sexuales para inducir un desarrollo adecuado de los caracteres sexuales secundarios; las niñas que tuvieron virilización in útero pueden necesitar posteriormente correcciones quirúrgicas de genitales externos.

- ***Deficiencia de 17 alfa OHasa***

El diagnóstico se hace por disminución de 17 hidroxiprogesterona y concentración urinaria disminuida de 17 hidroxiesteroide y 17 cetosteroide y las concentraciones de DOCA y corticosterona están aumentadas al realizar estimulación con ACTH³⁴.

El tratamiento se hace con glucocorticoides, que conducen a una supresión rápida del exceso de DOCA. En la pubertad se requiere administrar testosterona en los pacientes masculinos y estrógenos en los femeninos.

- ***Deficiencia de 11 beta hidroxilasa***

El diagnóstico se confirma por la determinación del metabolito urinario de 11 desoxicortisol (Tetra hidrodexoxicortisol) y el de la DOCA (tetrahidro DOCA) pero sería preferible la determinación en el plasma de 11 desoxicortisol y de DOCA⁴⁵.

El diagnóstico prenatal se puede realizar midiendo niveles de 11 desoxicortisol en líquido amniótico y 11 desoxicortisol en orina materna; igualmente puede realizarse por diagnóstico genético molecular. El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal de iniciación tardía se establece cuando las concentraciones de 11 desoxicortisol pasan de 25 ngr/ml 60 minutos después de la administración de ACTH. El tratamiento se hace con glucocorticoides como en las formas anteriores³⁴.

OBJETIVOS

GENERALES:

Conocer la incidencia de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido de 1986 al 2006.

ESPECIFICOS:

- a) Determinar la incidencia por edad, sexo y procedencia del paciente

- b) Conocer los elementos clínicos y paraclínicos para el diagnóstico

- c) Conocer el tratamiento que se realizó en nuestro hospital.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que se desconoce la incidencia de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el Hospital Infantil del Estado de Sonora es importante contar con esta información ya que esta patología a pesar de ser poco frecuente, es capaz de conducir a un deterioro rápido del estado hidroelectrolítico y metabólico en el paciente, que de modificarse induce a complicaciones graves puede llevar a la muerte, en el curso de su evolución genera gran angustia tanto en el ámbito médico como familiar y exige que se pongan en marcha con rapidez los mecanismos necesarios para un diagnóstico precoz y una terapéutica adecuada, pues el objetivo principal es ayudar a nuestros pacientes a una mejor calidad de vida teniendo en cuenta que las oportunidades que el paciente pierde son irrecuperables.

Con el presente estudio, pretendemos dar a conocer la incidencia, del Hospital Infantil del Estado de Sonora, en qué momento se realiza el diagnóstico y el manejo recibido.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, revisándose los expedientes clínicos de los pacientes egresados con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido de 1986 al 2006; los cuales fueron proporcionados por el servicio de archivo y bioestadística.

De los egresos reportados en ese periodo en total 100,433; se seleccionaron aquellos que representaron como diagnóstico de egreso de HSC, siendo en total 20 casos.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, lugar de origen, diagnóstico de ingreso, tiempo de evolución previo al ingreso, estado nutricional, manifestaciones clínicas, características de los genitales, estudios de laboratorio y gabinete realizados, estancia intrahospitalaria, si fué detectado en el servicio de neonatología o referido, valoración por el servicio de genética, si se realizó cirugía correctiva, tratamiento indicado, si hubo seguimiento o defunción.

Una vez obtenidos los datos se tabularon en una hoja de Microsoft Excel, posteriormente para el análisis estadístico se utilizaron medidas de frecuencia relativa y tendencia central. Dado el carácter exploratorio de este estudio no fueron sometidas a pruebas de significancia estadística.

Los datos son convenientemente presentados en tablas de distribución de frecuencia.

ENUMERACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

1. **EDAD:** tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de realizar el estudio.

Indicador: días cumplidos

1. **SEXO:** diferencia constitutiva entre el hombre y la mujer

Indicador: género

Valor: masculino, femenino, indeterminado

2. **PROCEDENCIA:** lugar de origen del paciente

Indicador: lugar de origen.

3. **TIEMPO DE EVOLUCION:** tiempo en días de la presencia de síntomas clínicos

Indicador: días

4. **CUADRO CLÍNICO:** características propias de la patología

Valor: estado de nutrición, apetito, vomito, diarrea, deshidratación, debilidad, características genitales, acidosis metabólica.

5. **NIVELES DE LABORATORIO:** cifras presentes en la sangre de los pacientes en estudio.

SODIO: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

Prematuros: 130-140 mEq/l

Mayores: 135-145 mEq/l

POTASIO: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

< 10 Días: 3,5-6 mEq/l

> 10 Días: 3,5-5 mEq/l

GLUCOSA: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

Prematuros: 20 - 65 mg/dl
A término: 20 - 110 mg/dl
1 sem-16 Años: 60 - 105 mg/dl

HEMOGLOBINA: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

	1 Día	2 Días	6 Días	2 Sem	1 Mes	2 Meses	3 Meses	6 Meses
HEMOGLOBINA	14-24	15-23	13-23	15-20	11-17	11-14	10-13	10.5-14.5

	1 Año	2 Años	5 Años	8-12 Años
HEMOGLOBINA	11-15	12-15	12.5-15	13-15.5

CORTISOL SÉRICO: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

AM: 5-25 ug/dl
PM: 3-15 ug/dl

CORTISOL URINARIO: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

10-100 ug/dl

17 HIDROXIPROGESTERONA: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

Hombre 0.1-0.3 ng/ml
Mujer 0.1- 6.6 ng/ml

17 CETOESTEROIDE: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

0 -14 días: 0,5 - 2,5 mg/24 horas

2 sem-2 años: 0-0,5 mg/24 horas

2 - 6 Años: 0 - 2 mg/24 horas

6 - 8 Años: 0 - 2,5 mg/24 horas

8 - 10 Años: 0,7 - 4 mg/24 horas

PROGESTERONA: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

Normal 0- 0.3 ng/ml

TESTOSTERONA: considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia ⁽⁵⁰⁾

Menores de 5 años

Hombres: 15ng/dl o menos

Mujeres: 10ng/dl o menos

RESULTADOS

Encontramos 20 casos con diagnóstico de egreso de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, de 100,433 egresos en el periodo de 1986 al 2006, de los cuales 7 eran del sexo femenino, 9 masculinos y 4 con sexo indeterminado (tabla 1 y 2). En cuanto a su edad (al momento del ingreso): 12 casos tuvieron una edad comprendida entre 1 y 28 días de vida, en seis su edad era entre 29-365 días, y en dos la edad era mayor de 365 días. Respecto a su lugar de origen 13 eran residentes de Hermosillo y 7 pacientes eran foráneos (Cd. Obregón, Cananea, Magdalena de Kino, Poblado Miguel Alemán, Guaymas, Imuris). De los diagnósticos considerados al ingreso, uno con diagnóstico de Neumonía y choque séptico, uno Deshidratación severa; seis con Gastroenteritis aguda, 11 con alteraciones físicas de genitales (genitales ambiguos, hipertrofia clítoris, criptorquidia) (tabla 3) de estos solo en tres pacientes se sospecho HSC a su ingreso al hospital. Los signos y síntomas predominantes al ingreso en orden de frecuencia fueron: hiporexia, vomito, deshidratación, alteraciones en genitales externos, hiporreactividad, crisis convulsivas, diarrea, desnutrición, signos de choque. (tabla 4). El tiempo de evolución los clasificamos en menos de 7 días fueron 12 y mas de 1 semana fueron 6. De los estudios hematológicos la hemoglobina fue menor de 12g/dl en tres casos, 14 pacientes cursaron con hiponatremia (<135mEq/L) de los cuales los 14 requirieron corrección de sodio, 12 de ellos necesitaron sodio suplementario en la leche. 15 pacientes presentaron hiperkalemia (> 5mEq/L), con hipoglucemia (<60mg/dl) cinco pacientes; 9 presentaron acidosis metabólica dos casos se ignora si la presentaron y el resto no presentó.(tabla 6)

Las pruebas de laboratorio para diagnóstico de HSC de los 20 pacientes solo a 10 pacientes se solicitó cortisol sérico reportándose cuatro casos normales (am: 5-25 pm: 3-15), uno con valores altos y cinco con cortisol

sérico por debajo de los valores normales, a cinco se les solicitó cortisol urinario reportándose uno caso con valores normales (10-100 ug/dl), tres con valores elevados y uno por debajo del valor normal, 17-Hidroxiprogesterona se solicitó en 8 pacientes 4 reportaron valores normales (0.1-6.6ng/ml) y los otros 4 con valores por arriba de lo normal; a 15 pacientes se les solicitaron 17 cetosteroides reportando 7 con valores superiores al normal (>2mg/24hr) y 8 con valores bajos. A 4 pacientes se les solicitó progesterona reportándose valores altos, a 4 se les solicitaron testosterona dos se reportó normal, uno alto y uno bajo. (tabla 7)

Los estudios de gabinete tales como ultrasonido renal se solicitó a 8 pacientes seis se reportaron normales, uno con hidronefrosis en uno se reportó probable adenoma suprarrenal, a 12 pacientes no se les realizó; la modalidad de ultrasonido suprarrenal se solicitó a 8 pacientes 6 estuvieron normales y dos con hiperplasia, el estudio sonográfico de abdomen o pélvico fueron 9 solicitados de los cuales uno reportó ausencia de ovario izquierdo y discreta pieloclectasia, dos con útero y vagina, uno con útero y solo ovario izquierdo, uno con alteración suprarrenal derecha, uno útero y probable fístula vesicovaginal, uno normal, uno útero, vagina, no se visualiza ovarios, la suprarrenal derecha con aumento de volumen, uno con ausencia de útero y ausencia de testículos. Se solicitaron dos TAC de abdomen uno reportó tumoración suprarrenal derecha con múltiples calcificaciones y la otra fue normal.

Once pacientes fueron valorados por el servicio de genética, a 9 se les realizó cariotipo de los cuales se reportó cariotipo femenino en 8 casos y masculino en un caso, al resto no se le realizó cariotipo.

El tratamiento que recibieron fue a base de hidrocortisona en 5 pacientes, 2 con fluorhidrocortisona, 1 con prednisona, 6 recibieron hidrocortisona y fluorhidrocortisona, 3 con hidrocortisona y DOCA, 1 con fluorhidrocortisona y prednisona y 2 no recibieron tratamiento.

Cuatro pacientes requirieron manejo quirúrgico: 3 fueron cirugías correctivas: en una paciente se realizó plastia de labios menores, cistoscopia y vaginoscopia, a otra paciente se practico meatoplastia y cistoscopia, a la tercer paciente se le realizó clitoroplastia y reconstrucción vaginal. El otro paciente que se requirió cirugía fue para resección de tumoración glándula suprarrenal derecha.

Hubo cinco defunciones las causas fueron: en un caso por choque séptico, sepsis y neumonía, un paciente falleció por crisis adrenal HSC, Neumonía y hepatoblastoma a los dos años de vida, 1 por choque séptico, septicemia, gastroenteritis aguda y genitales ambiguos, otro paciente por choque séptico, Coagulación Intravascular Diseminada, Sepsis y Neumonía, un paciente falleció a los 6 meses de vida por crisis adrenal, Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Bronconeumonía. De los cuales solo a uno se le realizó autopsia reportando pseudohermafroditismo, enterocolitis moderada, cistitis, necrosis tubular y edema cerebral.

De los 20 casos, 9 reingresaron por diversos motivos; 5 se asociaron con cuadro clínico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, 4 por causas no asociadas a HSC: Infecciones de Vías respiratorias bajas (dos), tratamiento Oncológico (uno), Corrección Quirúrgica de Genitales Ambiguos (uno).

Se llevó seguimiento en 14 pacientes en los diferentes servicios Medicina Interna, Neonatología, Genética, Cirugía y Urología.

DISCUSIÓN

En los 20 años que abarca este estudio en el HIES se han registrado alrededor de 100,433 egresos lo que nos representa una incidencia de HSC de 1.99/10,000 egresos. La incidencia de HSC se desconoce en México. Se realizaron estudios en dos centros hospitalarios nacionales los cuales informan una frecuencia de 4 casos por año. A nivel mundial y mediante el tamizaje neonatal trece países reportaron la presencia de un caso por cada 15,000 recién nacidos^(8,25) La frecuencia en hombres con respecto a las mujeres fue de 1:1.2. La edad en cuanto al momento de ingreso (60%) inicia con la sintomatología antes de los 7 días de vida, tal como se comenta en la literatura donde refiere que la mayoría de los síntomas se presentan en la primera y segunda semana de vida⁽¹²⁾.

La HSC es poco frecuente y sus manifestaciones clínicas son complejas y heterogéneas, por lo que el diagnóstico es difícil si no se tiene en mente o no contamos con evidencia clínica de alteración de genitales externos, ya que la enfermedad también es una de las causas más frecuentes de genitales ambiguos y pseudohermafroditismo femenino en el recién nacido⁽²³⁾.

Respecto a las manifestaciones clínicas predominantes al momento del ingreso en estos pacientes por orden de frecuencia fueron hiporexia, vómito, deshidratación, alteraciones en genitales externos, hiporreactividad, crisis convulsivas, diarrea, desnutrición, datos de choque, (tabla 4). Las alteraciones genitales reportadas en 11 casos (55%) siendo lo más común la presencia de genitales ambiguos (40%) observando hipertrofia de clítoris, fusión de labios mayores y seno urogenital, mientras que útero y ovarios son normales. Los hallazgos de laboratorio al ingreso más relevantes fueron la presencia de hiponatremia persistente, así como hiperkalemia y acidosis metabólica (tablas 5 y 6) lo cual concuerda con lo citado en la literatura que entre los 5 y 10 días de vida presentan insuficiencia adrenocortical

manifestada por vómitos, letargia, depleción de volumen, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica ⁽¹³⁾. Las pruebas de laboratorio para diagnóstico de HSC fue solicitado en pocos de nuestros pacientes siendo las más importantes la 17OHP ya que el diagnóstico se confirma con niveles superiores a los normales; solo a ocho pacientes se les solicitó de los cuales cuatro de reportó por encima de los valores normales; la elevación de éste en una muestra sanguínea establece el diagnóstico de HSC clásica. La determinación urinaria de 17CE se solicitó a quince pacientes en siete se reportó valores superiores al normal y ocho con valores bajos; actualmente en desuso por el número elevado de falsos positivos por la dificultad de la recolección de la orina de 24hr. ^(24, 50)

Los estudios de gabinete del tipo de ultrasonido pélvico en búsqueda de genitales internos y de valoración de glándulas suprarrenales, se solicitó en 8 paciente reportándose normal en seis casos; en la literatura se menciona que este tipo de enfermedad debe incluirse en todos los pacientes en estudio ⁽⁴⁵⁾

En cuanto al tratamiento del padecimiento el objetivo es frenar la secreción de hormona corticotropa disminuyendo el hiperandrogenismo secundario mediante la administración de glucocorticoides, corregir el déficit de aldosterona para evitar la depleción de sodio ⁽³³⁾. En los niños el glucocorticoide de elección es la hidrocortisona dosis 10-15mg/m² dividida en 3 tomas. Aunque los glucocorticoides de acción prolongada tales como prednisona y dexametasona no está indicados en la infancia, estos son indicados en países donde no existe disponibilidad de hidrocortisona en su forma de cionato oral ⁽⁴⁹⁾ las necesidades de mineralocorticoides son alcanzadas con la administración oral de fluorhidrocortisona; la actividad de este corticoide se favorece si el riñón recibe suficiente cantidad de sal por lo que es necesaria la suplementación de sal, de 1 a 2 gr diarios, durante 6 a 12 meses ⁽⁴⁹⁾. En nuestro

estudio se observó que el tratamiento que recibieron los pacientes fue en su mayoría a base de hidrocortisona y fluorhidrocortisona (30%), solamente con hidrocortisona (25%), tres iniciaron manejo con hidrocortisona y DOCA (15%), dos pacientes recibieron fluorhidrocortisona, uno fluorhidrocortisona mas prednisona, solo dos pacientes no recibieron manejo. Tal como se menciona en la literatura un 60 % de los pacientes requirieron suplementación con sal. ^(33,49)

Finalmente las niñas con genitales ambiguos pueden requerir cirugía reconstructiva; los objetivos son reconstruir el periné, el introito, la separación de vagina, uretra y clítoris y la reducción de éste a un tamaño apropiado a expensas de sus cuerpos cavernosos. La edad adecuada para la corrección quirúrgica es aún motivo de controversia, debe hacerse antes de que la niña se vea así misma o sea vista por otras personas como anormal^(45, 48); en este estudio se observó que solo tres pacientes se realizó cirugía correctiva (plastia de labios menores, cistoscopia y vaginoscopia, otra paciente se practico meatoplastia y cistoscopia, en la tercer paciente clitoroplastia y reconstrucción vaginal).

Las complicaciones que conducen a la muerte son de diversa índole; la mayoría de las veces se relaciona con periodos diarreicos o infecciones respiratorias, sin embargo pueden generarse crisis suprarrenales que por si mismas conducen a estadios de gravedad, las causas de mortalidad registradas en nuestros pacientes no difiere de lo expresado en la literatura.

CONCLUSIONES

- El presente trabajo nos permite observar que difícilmente consideramos este tipo de patología de no ser por la presencia de genitales ambiguos. La expectativa de identificación clínica el Hospital Infantil del Estado de Sonora se pretende que mejore a partir de esta revisión.
- Hasta los últimos 3 años ha habido la oportunidad de hacer estudios completos tanto de laboratorio, gabinete y enzimáticos y además desde el punto de vista genético existen mejores oportunidades de estudio ya que previamente era mas difícil realizarse dentro de la institución porque no se contaba con los adelantos técnicos necesarios.
- Ante la presencia de signos y síntomas compatibles para esta patología debe considerarse con oportunidad el diagnostico de sospecha de HSC ya que se trata de una urgencia médica así podemos evitar complicaciones graves, secuelas y aun la muerte.
- Una de las recomendaciones seria realizar un protocolo o guía de estudio para llevarla a cabo rutinariamente incluyendo signos, síntomas y estudios de laboratorio y gabinete tales como 17OHP, cortisol, ultrasonido pélvico y de glándulas suprarrenales.
- En vista que existe una unidad de Gineco-Obstetricia anexa a esta Institución es importante que se promueva el diagnostico prenatal y el tamizaje en la etapa neonatal.
- La evaluación y el seguimiento debe de estar a cargo de un equipo multidisciplinario incluyendo la historia clínica completa, estudios de laboratorio y gabinete, valoración por genética, psicología.

- Los controles del paciente como externo debe incluir los parámetros de vigilancia del niño con HSC tales como talla, peso, edad ósea, en caso de existir genitales ambiguos clasificación por Tanner y Prader; y bioquímicos a través de 17OHP, cortisol, testosterona y renina. Además de consejo genético y psicológico.
- Esta patología es poco frecuente.... Pero: ¿estaremos subestimando la gravedad de el padecimiento ?...
- Espero que con este estudio despierte el interés para futuras investigaciones....

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Leonard Sinclair. **Enfermedades Metabólicas en la Infancia**. Edición Española. 12:536-553. 1981.
2. Brow-Séquard GE. **Recherche expérimentale sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales**. CR Séances Soc Biol. 1856; 43:422-425.
4. Benner MC. **Studies on the involution of the fetal cortex of the adrenal glands**. Am J Pathol. 1940; 16: 787-798.
5. Davis IJ. **The fetal adrenal**. Tulchinsky D, Ryan KJ, eds. *Maternal/fetal endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders. 1980; 242-251.
6. McNulty WP, Novy MJ, Walsh SW. **Fetal and postnatal development of the adrenal glands in Macaca mulatta**. Biol Reprod. 1981; 25:1079-1089.
7. Hinson JP, Vinson GP, Whitehouse BJ. **The relationship between perfusion medium flow rate and steroid secretion in the isolated perfused rat adrenal gland in situ**. J Endocrinol. 1986; 111:391-396.
8. Chin D, Speiser W, et al. **Study of a kindred with classic congenital adrenal hyperplasia**. J.Clin Endocrinol Metab 1998.
9. Onishi S, Miyazawa G, Nishimura Y, Sugiyama S, Yamakawa T, Inagaki H, Katoh T, Itoh S, Isobe K. **Postnatal development of circadian rhythm in serum cortisol levels in children**. Pediatrics. 1983; 72:399-404.
10. Perry LA, Al-Dujaili EAS, Edwards CRW. **A direct radioimmunoassay for 11-deoxycortisol**. Steroids. 1982; 39:115-128.
11. Cassorla F. **Insuficiencia Suprarrenal. Normas Pediatría Hospital Clínico San Borja- Arriaran**. 4 edición,2000.
12. Hauffa BP, Miller WL, Grumbach MM, et al. **Congenital adrenal hyperplasia due to deficient cholesterol side-chain cleavage activity (20,22 desmolase) in patient treated for 18 years**. Clin Endocrinol 1985;23:481-93

- 13.-Grumbach MM, Conte FA. **Disorders of sexual differentiation.** En Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM y Larsen PR (editores): Williams' Textbook of Endocrinology. 9ª edición. Philadelphia: W B Saunders. 1998:1303-425
14. Bose HS, Pescovitz OH, Miller WL. **Spontaneous feminization in a 46XX female patient with congenital lipid adrenal hyperplasia caused by a homozygous frame-shift mutation in the steroidogenic acute regulatory protein.** J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:1511-5.
15. Honour JW, Brook CDG. **Clinical Indication for the use of urinary steroid profiles in neonates and children.** Ann Clin Biochem 1997;34:45-54.
16. Sakkal-Alkaddou H, Zhang L, Yang X et al. **Studies of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase genes in infants and children manifesting premature pubarche and increased adrenocorticotropin-stimulated Δ^5 -steroid levels.** J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:3691-5.
17. Castro- Magaña M, Angulo M, Uy J. **Male hypogonadism with ginecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-ketosteroid reductase.** N Engl J Med 1993;328:1297-301.
18. Rosler A, Belanger A, Labrie F. **Mechanism of androgen production in male pseudo-hermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency.** J Clin Endocrinol Metab 1992;75:773-8.
19. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Stoller R, Goodwin WE. **Male pseudohermaphroditism secondary to 17 β -HSD-3 deficiency; gender role change with puberty.** J Clin Endocrinol Metab 1979;49:391-5
20. Goebelsmann U, Horton R, Mestman JH, et al. **Male pseudohermaphroditism due to testicular 17 β -HSD-3 deficiency.** J Clin Endocrinol Metab 1979;36:867-79.
21. Can S, Zhu YS, Cai LQ, et al. **The identification of 5 alpha reductase 2 and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 gene defects in males pseudohermaphrodites from Turkish kindred.** J Clin Endocrinol Metab 1998;83:560-9.
22. Arnhold IJ, Mendoca BB, Dias JA, et al. **Prepubertal male pseudohermaphroditism due to 17-ketosteroid reductase deficiency:**

Diagnostic value of hCG test and lack of HLS association. J Endocrinol Invest 1988;11:319-22.

23. Pang SY, Wallace AM, Hofman L, et al. **Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** Pediatrics 1988;81:866-74.

24. Pang S, Clark A. **Congenital hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder.** Screening 1993;2:105-39.

25. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V. **Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia.** Pediatrics 1998;101:583-90.

26. Hughes D, Murphy JF, Dyas J, et al. **Blood spot glucocorticoid concentration in ill preterm infants.** Arch Dis Child 1987;62:1014-8.

27. Brown RW, Kotolevtsev Y, Leckie C, et al. **Isolation and cloning of human placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2cDNA.** Biochem J 1996;313:1007-17.

28. Fan YS, Sasi R, Lee C, et al. **Localization of the human CYP17 gene (cytochrome P450 17a) to 10q24.3 by fluorescence in situ hybridization and simultaneous chromosomal banding.** Genomics 1992;14:1110-1.

29. Orentreich N, Brind JL, Tizer RL, Vogelmann JH. **Age changes and sex differences in serum DHEA-S concentrations through adulthood.** J Clin Endocrinol Metab 1984;59:551-5.

30. Lin D, Black SM, Nagahama Y, Miller WL. **Steroid 17 alpha hydroxylase and 17-20 lyase activities of P450c17: Contribution of serine and P450 reductase.** Endocrinology 1993;132:2498-506.

31. Auchus RJ, Lee TC, Miller WL. **Cytochrome b5 augments the 17-20 lyase activity of human P450C17 without direct electron transfer.** J Biol Chem 1998;273:3128-65.

32. Geller DH, Auchus RJ, Mendoca BB, Miller WL. **The genetic and functional basis of isolated 17-20 lyase deficiency.** Nat Genet 1997;17:201-5.

33. Speiser PW, New MI. **Diagnóstico y tratamiento prenatales de la hiperplasia suprarrenal congénita.** In: Koren G, Ito S. Clínicas de perinatología. Mac Graw-Hill. Interamericana. México 1994; 3: 639-53.
34. Miller WL. **Pathophysiology, genetics, and treatment of hyperandrogenism.** Pediatric Clinics of North America 1997; 44: 375-95.
35. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, et al. **Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels.** J Pediatr 1997; 130: 128-33.
36. Hershlag A, Peterson CM. **Trastornos Endocrinos.** In: Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. Ginecología de Novak. 12 Ed. Mc Graw-Hill. Interamericana. México 1997; 849-52.
37. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. **Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia.** Current concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 810-5.
38. Rueda González R, Rueda Sáenz R. **Guías diagnósticas en infertilidad.** Cali Colombia, 1987; 123-4.
39. Avivi I, Pollack S, Gideoni O, Linn S, Blumenfeld Z. **Over diagnosis of 21-hydroxylase late onset congenital adrenal hyperplasia: correlation of corticotropin tests and human leukocyte antigen typing.** Fertility and sterility, 1996; 66: 557-63.
40. Pang S. **Congenital adrenal hyperplasia.** Endocrinology and Metabolism Clinics 1997; 26: 853-91.
41. Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, et al. **Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia.** N Engl J Med 1990; 323: 855.
42. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, et al. extensive personal experience. **Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21 hydroxylase deficiency.** J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2014-20.

43. Levine LS, Pang S. **Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia.** J Pediatr Endocrinol 1994; 3: 193.
44. Wilson RC, Wei JQ, Cheng KC, Mercado AB, New MI. **Rapid DNA analysis by allele specific PCR for detection of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene.** J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1635-40.
45. Henao G. **Hiperplasia Suprarrenal.** In: Botero J, Jubiz A, Henao G. Obstetricia y Ginecología 5ª Ed. Editorial Carvajal S.A. Medellín Colombia 1997; 414-19
46. Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald P, Kaplan SL. **Normal females infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency,** J Clin. Endocrinol Metab 1999; 84: 930-6.
47. Carmina E, Lobo RA. **Ovarian suppression reduces clinical and endocrine expression of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency.** Fertility and sterility 1994; 62: 738-43.
48. Rebar RW. **Pubertad.** In: Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. Ginecología de Novak. 12 Ed. Mac Graw-Hill. Interamericana. México 1997; 796-9
49. Merke DP, Cutler GB. **New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia.** JAMA 1997; 277: 1073-6.
50. Nicols Institute San Juan Capistrano CA. **Pediatric Endocrinology Reference Guide.** Quest Diagnostic Incorporated © 2004.

ANEXOS

Tabla 1. Distribución según características del paciente

Variable	n= 20	No. Casos	%
EDAD			
< 28 días		12	60
29 – 365 días		6	30
> 365 días		2	10
SEXO			
Masculino		9	45
Femenino		7	35
Indeterminado		4	20
ORIGEN			
Hermosillo		13	65
Foraneos *		7	35

* Cd Obregón, Cananea, Magdalena de Kino, Nogales, Poblado Miguel Alemán, Guaymas, Imuris

Tabla 2. Género y su relación con alteraciones genitales y cariotipo

Genero	No. Casos	Alteraciones genitales externos	Estudio Genético
9 masculino	7	genitales normales →	No se les realizó cariotipo
	1	genitales ambiguos →	Cariotipo femenino
	1	criptorquidea →	No se realizo cariotipo
7 femenino	2	Genitales normales →	No se les realizó cariotipo
	3	genitales ambiguos →	3 Cariotipo femenino
	2	Hipertrofia clitoris	1 cariotipo femenino
			1 no se realizo cariotipo
4 Indeterminado	4	Genitales ambiguos	3 cariotipo femenino
			1 cariotipo masculino

Tabla 3. Tiempo de evolución en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita

Variable	n= 20	
	No. Casos	%
TIEMPO DE EVOLUCION		
Menos de 1 semana	12	60
Mas de 1 semana	8	40
DIAGNOSTICO DE INGRESO		
Choque séptico y Neumonía	1	5
Deshidratación severa	1	5
Gastroenteritis	6	30
Alteración en genitales externos	11	55
Crisis convulsivas	2	10
Probable Suboclusión Intestinal	2	10

Tabla 4. Signos y Síntomas al ingreso

n= 20

VARIABLE	No. Casos	%
Vomito	12	60
Hiporexia	13	65
Deshidratación	12	60
Leve	6	30
Moderada	6	30
Irritabilidad	6	30
Hiporreactividad	10	50
Crisis Convulsivas	8	40
Diarrea	6	30
Desnutrición	6	30
1er grado	2	10
2do grado	4	20
Signos de choque	5	25
Alteraciones en genitales	11	55
Ambiguos	8	40
Criptorquidia	1	5
Hipertrofia de clítoris	2	10

Tabla 5. Hallazgos de laboratorio al ingreso en niños con HSC

n= 20

Variable	n	\bar{x}	Med	Desv standar	Min	Max
Na	20	122.5	122	12.4	105	142
K	20	6.7	6.8	2.19	1.6	12
Glucosa	20	122.6	91	117.3	39	513
Hemoglobina	20	15.1	14.6	3.28	9	22

Tabla 6. Existencia de Acidosis Metabólica en niños con HSC

n= 20

Variable	No. Casos	%
Si	9	45
No	9	45
Se ignora	2	10

Tabla 7. Estudios selectivos para Hiperplasia Suprarrenal Congénita

n=20

VARIABLE	n	%
CORTISOL SERICO		
Normal	4	20
Alto	1	5
Bajo	5	25
No se realizó	10	50
CORTISOL URINARIO		
Normal	1	5
Alto	3	15
Bajo	1	5
No se realizó	15	75
17 HIDROXIPROGESTERONA		
Normal	4	20
Alto	4	20
Bajo	0	0
No se realizó	12	60
17 CETOESTEROIDE		
Normal	0	0
Alto	7	35
Bajo	8	40
No se realizó	5	25
PROGESTERONA		
Normal	0	0
Alto	4	20
Bajo	0	0
No se realizó	16	80
TESTOSTERONA		
Normal	2	10
Alto	1	5
Bajo	1	5
No se realizó	15	75