



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR.
SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TÍTULO
DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y ULTRASONOGRÁFICA DE RESTOS DE TEJIDO
ADRENAL EN TESTICULOS (TART´S) EN PACIENTES CON HIPERPLASIA
SUPRARRENAL CONGÉNITA

TITULACIÓN OPORTUNA

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. MÓNICA JIMÉNEZ OSORIO

Residente de Endocrinología Pediátrica

Matrícula: 97372944

Teléfono celular: 7223778178

Correo electrónico: mony.880912@gmail.com

ASESOR DE TESIS:

DRA. ALEIDA DE JESUS RIVERA HERNANDEZ

Profesor Titular del Curso de Endocrinología Pediátrica. UMAE.

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correo electrónico: riha0306@yahoo.com.mx

COLABORADOR:

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MÉNDEZ MÉNDEZ

Adscrita Servicio Rayos X UMAE.

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico:

Nº DE REGISTRO:R-2019-3603037

CIUDAD DE MÉXICO OCTUBRE 2019



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.

CONTENIDO

RESUMEN	3
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	19
OBJETIVOS	20
HIPÓTESIS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
Criterios de inclusión:	21
Criterios de exclusión:	21
- Pacientes que no acepten la realización del ultrasonido.....	21
- Pacientes con síndromes asociados a hipocortisolismo distinto a HSC.....	21
Tamaño de la muestra	22
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
VARIABLES	23
ASPECTOS ÉTICOS	27
FACTIBILIDAD	28
RECURSOS HUMANOS	28
RECURSOS MATERIALES	28
REFERENCIAS	48

RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) incluye los defectos hereditarios de tipo enzimático que afectan la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. El control terapéutico adecuado durante la infancia y la adolescencia de la HSC es fundamental para lograr un crecimiento y desarrollo adecuados, es decir, lograr una maduración puberal normal y ausencia de complicaciones a largo plazo, entre las que se encuentra por su frecuencia e importancia para la fertilidad en los hombres, el crecimiento de restos de tejido adrenal ectópico localizados en los testículos (TART's), en respuesta a la alta concentración de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Los TART's aunados al aumento de andrógenos suprarrenales pueden dañar los testículos y disminuir en forma permanente la fertilidad.

Por otro lado, los varones en la infancia y pubertad el descontrol crónico puede alterar el inicio y/o la progresión de la pubertad y aún a esta edad condicionar el desarrollo de TART's.

OBJETIVO GENERAL: Describir la presentación clínica y ultrasonográfica de restos de tejido adrenal testicular en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita

OBJETIVO ESPECIFICO:

- Describir las características clínicas y hormonales de los pacientes con TART's
- Describir perfil gonadal en pacientes con HSC con TART's
- Describir características ultrasonográficas de TART's en pacientes con HSC
- Describir factores asociados a la presencia de restos adrenales y el tamaño total de los TART's

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, observacional, descriptivo y prospectivo. Se realizó previo consentimiento y asentimiento informado, la somatometría, somatometría genital, edad ósea, perfil bioquímico y ultrasonido testicular en pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita que se

encuentran en seguimiento en la consulta externa del servicio Endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI en el periodo de diciembre de 2018 a mayo de 2019, se generó una base de datos en Microsoft Excel Profesional Plus 2016 y STATA v.11.0 para el análisis estadístico descriptivo, de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes y para las cuantitativas de distribución no paramétrica media y error estándar.

MARCO TEÓRICO

Hiperplasia suprarrenal congénita.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de tipo enzimático de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. El déficit de cortisol, en este tipo de patología, condiciona por un mecanismo de retroalimentación negativa un aumento de la producción y secreción de corticotropina (ACTH), el cual a través de una hiperestimulación constante causa hipertrofia/hiperplasia de la corteza suprarrenal y la acumulación de los metabolitos previos al defecto enzimático involucrados en la biogénesis del cortisol, así como la elevación de las hormonas esteroideas cuya síntesis se encuentra intacta.^{1,2}

La HSC se caracteriza por déficit en la actividad de una de las 5 enzimas que participan en la esteroidogénesis en la corteza de la glándula suprarrenal. De tal suerte hay una amplia gama en la presentación clínica que dependerá de cuál de las enzimas está afectada y del porcentaje perdido de la actividad enzimática, por lo tanto, el cuadro clínico puede oscilar desde sujetos asintomáticos hasta poner en peligro en la vida en los casos de HSC perdedora de sal.³

La HSC es un grupo de enfermedades con herencia autosómica recesiva por la deficiencia de una de las siguientes enzimas necesarias en biosíntesis de cortisol: 21-hidroxilasa (21 OH), 11 β -hidroxilasa (11 β OH), 17 α -hidroxilasa (17 α OH), 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β OHD) y proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR). En el 95% de los casos esta patología se debe a mutaciones en el gen que codifica para la enzima 21-alfa hidroxilasa que pertenece al grupo de citocromo P450 en específico C21(21-OH), la cual en su forma más grave compromete la biosíntesis tanto de cortisol como aldosterona y la leve solo la síntesis de cortisol, esta deficiencia en la actividad enzimática provoca la elevación anormal del sustrato esteroideo 17-OHP, así como el incremento en la biosíntesis de andrógenos adrenales.^{3,4}

A nivel mundial la deficiencia de 21-hidroxilasa se detecta en aproximadamente 1 en 16,000 nacimientos. La incidencia de HSC en Estados

Unidos es de 1:15,500, esta incidencia es menor en la población afroamericana 1:42,000. En Cuba se reporta una de 1:15,931, en Brasil la incidencia reportada es variable, de 1:10,300 a 1:19,939 dependiendo de la región analizada. Mientras que, en México, el IMSS a nivel nacional reportó una incidencia de 1:8,743. Debido a esta incidencia y a que la patología en ocasiones, no detectada puede condicionar la muerte del recién nacido (RN), existen a nivel mundial programas de tamizaje, para identificar casos sospechosos de HSC, para después descartar o confirmar el diagnóstico de forma oportuna y disminuir la mortalidad en especial en varones por crisis de insuficiencia adrenal en esta etapa a diferencia de las niñas en las cuales la excesiva exposición a andrógenos prenatal produce virilización de los genitales externos^{4,5,6}. Por otra parte, en ambos sexos durante la infancia, los andrógenos en exceso causan aceleración del crecimiento lineal y de la maduración ósea, esta última puede causar una talla baja final en la etapa adulta. El tratamiento de la HSC tiene dos objetivos normalizar los niveles de ACTH, andrógenos, así como Na⁺ y K⁺, de acuerdo con el tipo de HSC además favorecer un crecimiento lineal adecuado y por ende una talla de adulto normal, a través de la sustitución del cortisol y la aldosterona.^{7,8}

Por otro lado, el diagnóstico, así como el tratamiento adecuado y oportuno ha favorecido la supervivencia de estos pacientes, hasta la vida adulta, sin embargo, el descontrol parcial de la enfermedad a largo plazo en particular en los varones ha condicionado el desarrollo de tumores de restos adrenales ectópicos localizados en los testículos también llamados TARTS e infertilidad.^{9,10}

Desarrollo y anomalías de las glándulas suprarrenales

La glándula suprarrenal, se considera una unidad anatómica integral, sin embargo, desde el punto de vista funcional y por su origen embriológico se divide en dos; la corteza que proviene del mesodermo celómico de la cresta urogenital al igual que las gónadas, mientras que la médula se origina del ectodermo de la cresta neural.

Existen 3 tipos de anomalías en el desarrollo de la corteza suprarrenal:

- a) La heterotopia verdadera: en la cual se produce un fallo en la separación de la corteza del mesodermo celómico y el tejido suprarrenal queda incorporado a órganos adyacentes como riñón, hígado o páncreas.
- b) La adherencia suprarrenal-renal: donde no existe ninguna membrana de separación, lo que condiciona la fusión de ambos órganos.
- c) El tejido suprarrenal ectópico: donde el tejido heterotópico no queda incluido en el interior de esta glándula, de ahí que este tejido pueda localizarse en forma ectópica cualquier parte del cuerpo humano y manifestarse clínicamente como una tumoración.¹¹

Restos de tejido adrenal ectópico

La primera vez que se notificó una ectopia adrenal fue en 1740 por Morgagni como un “nódulo” situado en la vecindad de la propia glándula suprarrenal. Desde entonces se han descrito varios sitios de ectopia adrenal, los más comunes se encuentran en el riñón, tejidos perirrenales y estructuras genitales como en el cordón espermático.⁹ El tejido adrenal ectópico (TAE), se puede localizar desde la región del plexo celiaco, ligamentos anchos hasta en los ovarios o testículos fetales ya que ambas glándulas se originan de la cresta urogenital. Se han descrito otras localizaciones, aunque infrecuentes, como en el retroperitoneo, la cápsula hepática, el colon transversal, el plexo celiaco y el páncreas. Esta gama tan amplia en la localización ectópica del tejido cortico-adrenal, es secundaria a la alteración en la migración de este grupo celular a partir de la cresta urogenital alrededor de la octava semana de vida fetal.¹²

Se considera que este tejido ectópico surge de grupos de células separadas espacialmente en la vida fetal, fuera del mayor grupo de células de la corteza adrenal y que después se adhieren a la gónada o tejidos adyacentes.¹³ Este proceso ocurre entre la 6ta –7ma semana del desarrollo embrionario, momento en el cual las gónadas primitivas inician el descenso hasta su posición anatómica final, pero debido a su proximidad con el tejido corticosuprarrenal, estas pueden estar “acompañadas” de restos de tejido adrenal.^{14,15}

La incidencia de TAE encontrado en autopsias varía según la edad desde un 50% en edad pediátrica, en particular en el recién nacido hasta un 1% en adultos.¹⁶ En la mayoría de los casos reportados de TAE en niños, se ha asociado a criptorquidia⁹ es importante señalar que el TAE no es funcional y puede semejar una tumoración sólida.¹¹

Restos de tejido adrenal en testículos

Definición

Los TART's son masas testiculares benignas que se encuentran en los pacientes con HSC, generalmente en adolescentes o adultos jóvenes de entre 20 y 40 años, los cuales, por su parecido morfológico y funcional con el tejido suprarrenal, a menudo se les denomina "tumores testiculares de restos suprarrenal".^{17,5} Estas lesiones también se han descrito en pacientes con niveles altos de ACTH, como en la enfermedad de Addison y el síndrome de Nelson, pero su desarrollo no se ha explicado completamente hasta la fecha.^{7, 17}

Epidemiología

La presencia de estos "tumores" fue descrita por primera vez en 1940 por Wilkins et al., y desde entonces múltiples estudios de casos similares se han publicado.^{13, 17} En cuanto a su origen hay varias hipótesis; Ávila y et al., y Martínez-Aguayo et al., sugirieron que estos "tumores" podrían derivar de células pluri potenciales testiculares, que proliferan como resultado de los niveles elevados de ACTH en plasma.¹³ Otra hipótesis plantea un origen embriológico, es decir que durante el desarrollo fetal, las glándulas suprarrenales están muy cerca de la gónada no diferenciada, y parte de las células suprarrenales pueden migrar junto con las gónadas a las bolsas escrotales.^{13,18}

La prevalencia informada de TART's en pacientes adultos con HSC es desde 47 hasta el 94%, esta diferencia en la literatura se puede deber a la población estudiada (edad, control hormonal, gravedad de la HSC o/y al tipo de tratamiento, grado de control y método de diagnóstico utilizado para identificar estas lesiones,

que pueden ir desde la palpación hasta US, es importante señalar que la ausencia de tumores palpables no implica que no haya TART's.^{5,6,13,15} Por otro lado, el impacto de estas lesiones en la fertilidad no se conoce.^{7,6}

En la población pediátrica los TART's, se describe solo en informes de casos y en un número limitado de estudios.^{5,15} En algunos estudios en niños con HSC, los TART's se han identificado hasta en un 24%, mientras que otros reportan una frecuencia del 7.5-15% en recién nacidos sanos, en autopsias o como hallazgo quirúrgico en orquiectomias.^{6,12,15} Por otra parte, Shanklin et al. estudió material obtenido de autopsias realizadas en sujetos con HSC y detectó TART's, en tres de siete casos menores de ocho semanas.¹⁵ Es importante señalar que algunos estudios muestran que los TART's, pueden estar presentes también en la infancia y adolescencia; con un aumento significativo durante esta última. En contraste con los adultos, la mayoría de los niños tienen lesiones muy pequeñas y no palpables de varios milímetros, pero identificables por una ecografía realizada por un radiólogo experimentado.^{5,15} Así durante la infancia y la adolescencia, estas células semejantes a las de la corteza suprarrenal, pueden proliferar debido a factores que promueven el crecimiento, como la ACTH, y pueden hacerse visibles primero por ultrasonido y luego por palpación, lo que explica el aumento de la prevalencia durante la pubertad.^{5,19} Los TART's siempre son benignos. Sin embargo, debido a su ubicación típica dentro del testículo, en la red testicular, el tumor puede conducir a obstrucción de los túbulos seminíferos y causar disfunción gonadal e infertilidad, por lo que, es importante detectarlos y tratarlos en una etapa temprana en especial en la adolescencia o etapa de adulto joven.¹⁵

En otro estudio Vanzulli y et al. describieron una frecuencia del 27% de TART's en un grupo de 30 pacientes con HSC entre 9 y 32 años, cabe mencionar que en esta investigación 24 sujetos fueron menores de 18 años y el 29% tenían TART. Por otro lado, en un estudio que incluyó un grupo de niños, realizado por Martínez-Aguayo y cols. encontraron niveles más altos de 17OH progesterona (17 OH P) en pacientes con TART's, más no encontraron diferencia estadística con los niveles de testosterona, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona

(DHEAS), renina, LH, ni FSH.¹⁷ Hallazgo similar al reportado por Reisch et al., quienes no encontraron correlación entre el volumen de TART's y nivel sérico de 17OHP, androstenediona, LH basal y FSH a corto plazo.¹⁷

Etiopatogenia

La etiopatogenia de los TART's en pacientes con HSC no se comprenden completamente. Varios estudios documentaron la producción de esteroides adrenales específicos o la presencia de enzimas específicas para estos tumores. Por lo tanto, se cree que el TART's surge de células suprarrenales aberrantes o localizadas en forma ectópica en los testículos, ya que, en el período embrionario, las células destinadas a convertirse en células suprarrenales o gonadales derivan de áreas vecinas del epitelio celómico y son morfológicamente idénticas y la separación de ambas no evoluciona hasta que el surco suprarrenal se hace prominente. Antes de ese momento, el tejido cortical suprarrenal puede adherirse a la gónada.^{7,20} Durante el desarrollo adicional, un número limitado de células "suprarrenales" pueden migrar junto con el testículo descendente o que las células destinadas a convertirse en células adrenocorticales pueden anidar dentro de la red testicular.^{6,7,15}

Factores de riesgo para el desarrollo de TARTS

No todos los pacientes masculinos con HSC se ven afectados por esta complicación. Por lo que se han tratado de identificar factores riesgo para el desarrollo de los TART's.¹⁷ Se considera que un control hormonal deficiente es un factor importante para desarrollar los TART's, pero existe mucha controversia sobre esta hipótesis. La primera vez que se describieron los TART's se realizó en pacientes sin control hormonal, lo que la hipótesis de ACTH como un factor importante que promueve el crecimiento del tejido suprarrenal eutópico y ectópico. La duración del control insuficiente terapéutico parece ser importante para el crecimiento de ahí que una edad ósea avanzada podría ser el mejor indicador en población pediátrica de un descontrol crónico y por lo tanto de un mayor riesgo de desarrollar TART's en comparación con cualquier otra variable biológica.^{5,15} Sin

embargo, los TART's también se han descrito en niños con un control adecuado, lo que sugiere que incluso la ACTH un poco elevada o en forma intermitente durante la vida puede llevar a la proliferación y el crecimiento de las células del resto suprarrenal. Además, existe la observación de que algunos pacientes masculinos con HSC mal controlados en forma crónica no desarrollan TART's aún con niveles de ACTH elevados. lo que sugiere que otros factores desconocidos pueden desempeñar un papel en su desarrollo o que no tiene restos adrenales en los testículos.^{5, 21}

Se ha encontrado una asociación entre el volumen de TART's y el tipo de HSC, en varios estudios: el volumen tiende a ser mayor en la forma perdedora de sal, aunque no se encontró que la frecuencia diferente entre las diferentes variedades de HSC ya se observó en 69.4% de sujetos con la perdedora de sal y en 50% de aquellos con la forma virilizante simple, aunque no se puede descartar que genotipos particulares puedan influir en el desarrollo de TART's.^{17,22} Otros estudios sugieren que el tamaño de los TART's es mayor en sujetos homocigotos o heterocigotos para una delección o conversión, en comparación con una mutación en el intrón 2 que podría ser protectora, pero no se ha podido confirmar esta hipótesis en otros estudios.^{7,17}

Por otro lado, se considera que la eliminación o conversión del gen CYP21 se asocia con la ausencia completa de actividad enzimática. El significado funcional de este hallazgo no está claro, pero se podría suponer que cuando el gen CYP21 está ausente en ambos alelos, resulta en una ausencia completa de actividad enzimática, los niveles plasmáticos de ACTH están extremadamente elevados en la vida prenatal temprana, lo que podría sensibilizar a estos individuos desde in útero al desarrollo de TARTS.^{7,23}

Otro factor importante que se debe mencionar como dato curioso, es el aumento en la prevalencia de TART's durante la pubertad que no se describió antes, lo que sugiere que el aumento puberal de LH puede ser un factor de estimulación adicional para el crecimiento del "tumor" en pacientes tanto bien como mal controlados, dado que los receptores de LH se encontraron en los TART's, de ahí que la LH podría ser otro factor promotor del crecimiento de este tejido, que

conduciría a la proliferación y crecimiento de células localizadas en los TART's preexistentes durante la etapa de la pubertad.^{5, 6, 15}

Diagnóstico

El diagnóstico de TART's se basa en una combinación de características clínicas, y hallazgos detectados en testículos a través de métodos de imagen en particular el US, previa exclusión de un proceso neoplásico.¹²

Cuadro clínico

Desde el punto de vista clínico la mayoría de estos "tumores" son palpables si tienen un tamaño >2 cm. pero, debido a su ubicación dentro de la red de testis, estos "tumores" pueden no detectarse por clínica, por lo que es necesario realizar en muchos casos US o IRM, para descartar este diagnóstico.^{7,6} En casos aislados los TART's pueden ser la primera manifestación de HSC, de acuerdo con un reporte realizado por Rutgers et al., quienes reportaron 40 casos de TART's asociados a HSC e informaron que en el 18% de los casos esta no se había diagnosticado; en estos pacientes en especial, existe el riesgo de que estos "tumores" pueden diagnosticarse en forma errónea como tumores de células de Leydig. Sin embargo, características que los podría diferenciar son: la edad temprana de presentación, el hecho de que sean bilaterales, la ausencia de metástasis y la disminución de tamaño con la terapia con glucocorticoides, entre otros, podría llevar a una investigación bioquímica y un análisis de ADN para confirmar el diagnóstico de HSC. Los TART's no tienen características malignas; sin embargo, debido a su ubicación central cerca de los testículos rete, pueden llevar a la compresión de los túbulos seminíferos que finalmente pueden conducir a azoospermia obstructiva y al daño irreversible del tejido testicular circundante, siendo la infertilidad un rasgo característico en adultos.^{5,17} Se han sugerido ciertos criterios para realizar un diagnóstico correcto: los "tumores" del testículo derivados de restos de suprarrenal localizados a nivel testicular son bilaterales en un alto porcentaje de casos (85%), mientras que los pacientes con tumores de células de Leydig, son unilaterales en que porcentaje en el 97% y se pueden acompañar de ginecomastia.¹⁰

Estudios de imagen

El método ideal para diagnóstico de TART´s es el ultrasonido (US), aunque en algunos casos puede ser útil la resonancia magnética (RM). El US se prefiere porque es rápido, barato, e incluso se detectan restos suprarrenales muy pequeños de tan solo unos milímetros de diámetro.⁶ Los hallazgos por imagen que apoyan el diagnóstico de restos de tejido adrenal en tejido testicular en US y en RM son los siguientes: localización periférica, sobre todo en el área del mediastino testicular; tamaño y que son bilaterales en la mayoría de los casos.¹⁰ El ultrasonido en especial se ha utilizado como método auxiliar diagnóstico por ser barato, accesible y carente de efectos adversos para los pacientes. En un estudio realizado por Ávila y cols., los TART´s se detectaron por ecografía en 8 de los 38 pacientes varones con HSC (edad 6 a 31 años). La media de edad de los pacientes fue 14,8 años y 7 de los 8 pacientes con este diagnóstico tuvieron menos de 18 años, el paciente más joven fue de 6,2 años.^{9,15} En general, el US se considera la modalidad de imagen de primera línea en la detección y vigilancia de los tumores testiculares del resto suprarrenal.¹⁶ En el US se observan masas en ambos testículos localizadas en la región del mediastino testicular, hipoecogénicas en el 80% de los casos aunque también se han visto casos donde son hiperecogénicas. La reducción del “tumor” en respuesta al tratamiento con glucocorticoides apoyaría el diagnóstico de TART´s.¹⁰ En el US Doppler color, estas lesiones se observan desde hipovasculares a normovasculares, pero en algunos casos son hipervasculares.¹⁶

Resonancia Magnética

El papel de la RM en la evaluación de TART´s no se ha validado por completo. Un estudio comparativo determinó que la ecografía es tan sensible como la RM en la detección de los tumores testiculares de restos suprarrenales con la ventaja de ser más barata. Sin embargo, algunos investigadores han sugerido que los márgenes de estas lesiones pueden definirse mejor en la RM y que puede ser superior para diferenciar entre múltiples lesiones pequeñas, discretas y contiguas de una lesión multilobular solitaria más grande.¹⁶ Los TART´s se caracterizan en la

RM testicular por ser masas que van desde isointensas con respecto al músculo ó un poco hiperintensas en las secuencias potenciadas en T1; hasta hipointensas en las secuencias potenciadas en T2 y muestran una moderada captación tras administrar gadolinio intravenoso.¹⁰ Además la RM proporciona una visibilidad óptima de los contornos de la lesión, se utiliza cuando el acceso al testículo es limitado o cuando se considera realizar orquidectomía parcial en algún paciente.¹²

Otros estudios de imagen

Los últimos avances en el campo de la ecografía, como la elastografía y el estudio US 3D, pueden brindar nuevas opciones para el diagnóstico precoz de TART's y una mejor comprensión de la patología morfológica de las lesiones de la masa escrotal, así como el seguimiento del tratamiento. La elastografía es un método de valoración de la elasticidad tisular y se considera útil para diferenciar lesiones benignas y malignas. En las imágenes de elasticidad de escala de color los testículos normales muestran una rigidez homogénea y dura mientras que las lesiones focales por elastografía pueden mostrarse como un tejido más duro comparado con el tejido testicular normal y sombreado en verde y azul.²⁴ Las imágenes con radioisótopos funcionales se han utilizado con éxito variable para la evaluación de masas suprarrenales primarias. En particular, el ¹³¹I-6-β-yodometil-19-norcolesterol (NP-59) que se ha utilizado para evaluar trastornos que afectan a la corteza suprarrenal. Sin embargo, este agente no está aprobado por la FDA para su uso en los Estados Unidos y por otra parte en la literatura hay pocos datos publicados sobre el papel de la escintigrafía en la evaluación de los TART's.¹⁶

Tratamiento

La primera opción en el tratamiento de los TART's, es mejorar el control de la HSC, con el empleo de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides con el objetivo de suprimir la secreción de ACTH y como consecuencia la síntesis y secreción de andrógenos de origen suprarrenal tanto eutópico como ectópico, en este último caso de los restos de tejido suprarrenal localizados a nivel testicular, así como reducir el tamaño de los TART's, aunque no causan la remisión completa de los mismos. El

tipo de esteroides para tratar a estos sujetos incluye desde hidrocortisona, ideal en la edad pediátrica ya que no tiene en teoría efectos secundarios adversos en la placa de crecimiento óseo, otros esteroides son la prednisolona y prednisona, los cuales se encuentran también disponibles en la práctica médica en particular en el sector público para la atención médica de estos casos y la dexametasona que se puede usar una vez completada la adolescencia y crecimiento longitudinal del paciente.⁵ Cuando el “tumor” no responde al tratamiento con esteroides, se debe considerar el tratamiento quirúrgico, así como la preservación del testículo, crioconservación del semen, ya que el pronóstico de fertilidad es incierto, mientras que la orquiectomía se realiza solo en casos extremos.^{7,25} El tratamiento con dosis altas de esteroides y en particular la dexametasona durante varios meses para reducir el tamaño del “tumor” se reserva para varones adultos con infertilidad cuyas parejas desean el embarazo. Sin embargo, no hay recomendaciones claras con respecto a la dosis y la duración de este tratamiento que es necesario para reducir el tamaño del tumor y mejorar la función gonadal en estos adultos con HSC con TART´s.⁵ Hasta el momento, no se han informado estudios detallados sobre la calidad del parénquima testicular residual en pacientes con TART´s. En el futuro, los nuevos tipos de glucocorticoides, como la hidrocortisona de liberación lenta o los inhibidores selectivos de la ACTH, podrían ayudar a suprimir la ACTH de manera más efectiva sin el riesgo de eventos adversos, también es necesario optimizar el tratamiento con mineralocorticoides ya que se considera que su déficit también podría contribuir al crecimiento del tumor.^{6,26}

Complicaciones

Infertilidad debido a que los TART´s se localizan cerca del mediastino del testículo, lo que condiciona la compresión de los túbulos seminíferos puede conducir a azoospermia obstructiva y daño irreversible del tejido testicular circundante.⁶ El fracaso del espermatogénesis podría deberse a los efectos inhibidores de los altos niveles de andrógenos, aunque otra hipótesis considera que la ACTH/hormona liberadora de corticotropina podrían interferir en el proceso de espermatogénesis, sin embargo, otra teoría señala que el efecto mecánico, es decir la compresión del

tejido testicular por el tejido suprarrenal ectópico podría también contribuir a la azospermia de estos sujetos.¹³ Otra hipótesis señala que los esteroides producidos por las células tumorales pueden ser tóxicos para las células Leydig y/o las células germinales.^{6, 26} Por último el potencial de malignización del TART's es excepcional, aunque el tejido de los TART's con de gran tamaño (>5cm) de estos pacientes, muestran gran pleomorfismo celular y mitosis que podrían asociarse con un mayor riesgo de malignización, este hecho aún no se ha demostrado.^{14,27}

JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios en la literatura acerca de la frecuencia y/o prevalencia de los TART's en los niños con HSC, con excepción de algunos reportes de series de casos y con un número limitado sujetos en estudio.

El desarrollo de estos “tumores” es una complicación que se ha asociado al descontrol crónico de esta enfermedad, al tipo de HSC y aumento de LH en la etapa puberal. En general estos “tumores” no tienen características malignas, ni aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de testículos, sin embargo, se han asociado a infertilidad en la etapa de adulto en estos pacientes.

Por lo que, es importante identificar los TART's, sus características clínicas y por US con el objetivo de mejorar el control de la HSC en estos casos y prevenir los posibles efectos negativos de estos “tumores” en la función gonadal y en la fertilidad de estos pacientes.

Nuestro estudio tiene como objetivo determinar la frecuencia, así como las características clínicas y por US de los TART's en población pediátrica con HSC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HSC es un trastorno endócrino y hereditario frecuente causado por una mutación en el gen de alguna de las cinco enzimas necesarias para la esteroidogénesis del cortisol en la glándula suprarrenal.

Estos pacientes en particular los varones gracias a un adecuado diagnóstico y tratamiento realizados en forma temprana sobreviven en la etapa neonatal y pueden llegar hasta la vida adulta. Sin embargo, su supervivencia implica el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas relacionadas con la enfermedad o su tratamiento, como son: talla baja, pubertad precoz periférica y el desarrollo o crecimiento de restos de tejido adrenal localizados a nivel testicular, los cuales se han reportado hasta en un 24% de pacientes con HSC.

La etiopatogenia de las TART's no es clara, se han asociado a concentraciones elevadas de ACTH, debidas al descontrol crónico de la HSC, al tipo de HSC, al tipo de mutación encontrada en estos casos, al inicio de la pubertad, entre otros. La importancia de estos "tumores" es que pueden causar obstrucción de los túbulos seminíferos y potencialmente infertilidad en la etapa de adulta.

Las estrategias para prevenir el crecimiento de los TART's, no son muy específicas ya que su etiología no es clara, sin embargo, es importante identificarlos y mantenerlos en vigilancia, con el objetivo de mejorar el control de las HSC desde la edad pediátrica, pues esta parece ser la única estrategia útil para prevenir su desarrollo o favorecer su involución. Al tener un adecuado control de la enfermedad se espera evitar el crecimiento de estos "tumores" pues por su localización pueden causar azoospermia obstructiva y daño testicular irreversible; por lo que es importante en primer lugar describir su frecuencia, sus características clínicas a la exploración testicular, así como su confirmación o detección más precisa mediante estudios de imagen dentro de los que destacan el ultrasonido testicular ya que este es un estudio poco invasivo, indoloro, barato y de fácil acceso, que permite identificar sus características tamaño, localización, así como monitorear su tamaño y respuesta al tratamiento supresivo de la HSC y alertar a los padres y en su caso

al paciente sobre la importancia del control de la HSC, para disminuir el volumen de los TART's y su potencial repercusión en la función gonadal, a largo plazo en particular en relación a su potencial efecto negativo en la fertilidad. De estas consideraciones surge la siguiente interrogante.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia, presentación clínica y ultrasonográfica de los restos de tejido adrenal en los testículos (TART's), en población pediátrica con hiperplasia suprarrenal congénita?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir frecuencia y presentación clínica y ultrasonográfica de restos de tejido adrenal testicular (TART's) en pacientes diagnosticados con hiperplasia suprarrenal congénita.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- 1.1. Describir la frecuencia de TART's en población pediátrica
- 1.2. Describir las características clínicas y hormonales de los pacientes con TART's
- 1.3. Describir perfil gonadal en pacientes con HSC con TART's Describir frecuencia y características ultrasonográficas de TART's en pacientes con HSC
- 1.4. Describir factores asociados a la presencia de restos adrenales y el tamaño total de los TART's

HIPÓTESIS

HIPOTESIS GENERAL

- La frecuencia de TART's esperada en nuestro estudio es de 24%, similar a lo descrito por Claahsen y cols., y por Budzynska y cols.

HIPOTESIS ESPECÍFICA

- En los pacientes con presencia de TART's se espera encontrar clínicamente hiperpigmentación, virilización genital, velocidad de crecimiento incrementada, ganancia ponderal mayor esperada para la edad, niveles elevados de ACTH, 17-OP y andrógenos, así como edad ósea adelantada, ya que se ha descrito que un control hormonal deficiente de la enfermedad es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.
- En los niños en etapa puberal se espera encontrar la mayor frecuencia de TART's, ya que se considera que el incremento puberal de la LH puede ser

otro factor promotor del crecimiento de estos tumores, como lo descrito Claahsen y cols., en múltiples estudios.

- Se espera encontrar TART´s por medio de ultrasonido testicular en un 24%, siendo este estudio el método de imagen ideal para diagnóstico de estos tumores como ha sido descrito por Claahsen y cols., y Ugarte y cols,
- Se espera encontrar una asociación entre el pobre control hormonal y la presencia de TART´s. como lo reportado por Werneck y col.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio transversal, prospectivo, descriptivo y observacional.

Lugar donde se realizó el estudio: consulta externa de los servicios de Endocrinología Pediátrica y de Rayos X, de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Dr. Silvestre Frenk Freund, en el IMSS

Universo de estudio: Se identificaron a los pacientes masculinos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica, se tomó somatometría testicular, se realizó perfil bioquímico adrenal con medición de 17OHP, androstenediona, DHEAS, perfil gonadal con medición de FSH, LH y testosterona. Se realizó ultrasonido testicular por solo un operador para identificar y describir los TART´s

Se utilizaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita
- Paciente de sexo masculino
- Pacientes desde RN hasta 16 años

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no acepten la realización del ultrasonido
- Pacientes con síndromes asociados a hipocortisolismo [distinto a HSC](#)
- Pacientes con estudios incompletos de laboratorio y/o ultrasonido testicular
- Pacientes que pierdan seguimiento

Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de muestra con la fórmula de proporciones considerando que hasta en el 24% de los casos se espera pueda existir restos adrenales, lo cual es mayor a lo reportado en población sin esta alteración que es de un 5%, considerando un alfa del 95% y un poder estadístico de 80%. Obteniendo una muestra de 30 sujetos, los cuales se tomarán de la consulta externa de manera consecutiva.

$$\frac{N Z_{\alpha/2}^2 * P(1 - P)}{(N - 1)e^2 + Z_{\alpha/2}^2 * P(1 - P)}$$

En donde:

Población (N)= 50

Z alfa 1.96

Error máximo (e) (beta) 0.02

Total: 30 sujetos

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Se captó en la consulta externa de endocrinología pediátrica a todos los pacientes masculinos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita. Se tomaron medidas antropométricas, se recabó información acerca de tiempo de diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita y tratamiento. Se evaluaron los resultados bioquímicos de 17 OH Progesterona, Androstenediona, DHEAS, Testosterona, Hormona luteinizante, Hormona foliculoestimulante y edad ósea.
- Previa firma de consentimiento y asentimiento informado se realizó USG testicular en búsqueda de restos de tejido adrenal testicular.
- Se recabaron los resultados de las pruebas bioquímicas, radiológicas y ultrasonográficas se analizaron los datos mediante lo especificado en el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo de las variables cualitativas se aplicó la prueba de Kolmagorov en donde se demostró una distribución no paramétrica, ante esto se reportaron las variables con media y error estándar. En cuanto a las variables cualitativas se reportaron con frecuencias y porcentajes.

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos, con y sin TARTS.

Del perfil hormonal se tomó en forma simultánea con el ultrasonido testicular, así como el promedio de los 3 últimos años de los estudios hormonales.

Para identificar la diferencia entre las variables cuantitativas entre los grupos se aplicó U de Mann Whitey y para las variables cualitativas la prueba exacta de Fisher.

Se realizó una curva ROC con los niveles séricos de ACTH para identificar el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad para diagnosticar la presencia de TARTS. Con los resultados de la curva ROC, se realice una regresión logística múltiple para determinar el impacto de los niveles de ACTH>200pg/ml ajustado testosterona sérica, 17OHP sérica y estadio puberal.

En los pacientes con TARTS se realizó una correlación a través de la prueba de Sperman con el volumen total de los TARTS y el perfil hormonal. Aquellas variables que tuvieron correlación con significancia estadística se incluyeron en un análisis de regresión lineal múltiple para identificar los factores que impactaban sobre el volumen total de los TARTS.

El análisis estadístico se realizó en STATA v 11.0 considerándose $p<0.05$ estadísticamente significativa.

VARIABLES

Variable dependiente					
Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Resto de tejido adrenal testicular	Masas testiculares benignas que	Tamaño de masas testiculares en niños con	Cuantitativa	Razón	Milímetros cúbicos

	se encuentran en los pacientes con HSC	hiperplasia suprarrenal congénita medida por ultrasonido testicular realizado por un solo operador			
Variable independiente					
Edad	Lapso en años que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Tiempo en años y meses transcurridos desde el nacimiento a la fecha de realización del estudio	cuantitativa	Numérica	Años
Peso	Medida que resulta de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre la masa de un cuerpo.	Medida expresada en kilogramos.	Cualitativa	Nominal	Bajo ZS -2DE Alto ZS +2DE Normal ZS -1.99 a 1.99DE
Talla	Medida en centímetros de la estatura o longitud del cuerpo humano desde el vértice de la cabeza hasta la planta de los pies.	Medida expresada en centímetros en máxima extensión.	Cualitativa	Nominal	Bajo ZS -2DE Alto ZS +2DE Normal ZS -1.99 a 1.99DE
Índice de masa corporal	Cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado.	Cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado.	Cualitativa	Nominal	Bajo ZS -2DE Alto ZS +2DE Normal ZS -1.99 a 1.99DE
Edad de diagnóstico de HSC	Medida referida en años en el que se realizó diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita	Edad en meses y años del momento de diagnóstico e inicio de tratamiento para hiperplasia suprarrenal congénita	Cualitativa	Numérica	Años
Estadio de Tanner	Escala para valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos	Escala para describir los cambios físicos en genitales y vello púbico. Se tomara en cuenta tamaño testicular de acuerdo a comparación de testículo con	Cualitativa	Nominal	Estadio I <3cc Estadio II 4-6cc Estadio III 6-12cc Estadio IV 12-20cc Estadio V +20cc

		orquimetro de Prader			
Edad ósea	Escala para medir grado de desarrollo de las estructuras óseas (grado de maduración ósea), comparándolo con los patrones referenciales para determinada edad cronológica	Estimación de grado de madurez Ósea asociado a edad cronológica por medio de la escala de Greulich-Pyle (GP) realizándose una radiografía de carpo y muñeca de mano no dominante comparándose por un observador con el atlas de GP	Cualitativa	Nominal	Comparada con edad cronológica Acorde Prescolares +/- 6 meses Escolares y adolescentes +/- 2años
17 Hidroxiprogesterona	Hormona esteroide producida durante la síntesis de glucocorticoides y hormonas sexuales.	Progestágeno acumulado por alteración en enzimas esteroideogénicas. Valor obtenido por inmunoensayo electroquimioluminiscencia Valor para control terapéutico	Cualitativa	Nominal	Normal 0 a 1 mes: 0-16.8ng/mL Hasta 2 meses: 1.9-9.8ng/mL Hasta 3 meses 0.1-4.0ng/mL 1-10 años: 0.03-2.85ng/mL 11-14 años: 0.06-1.38ng/mL 15-18 años: 0.41-2.35ng/mL
Androstenediona	Hormona esteroide producida en las glándulas suprarrenales y en las gónadas como un intermediario en el proceso bioquímico que produce al andrógeno, testosterona y a los estrógenos .	Hormona precursora común de andrógenos y estrógenos Valor obtenido por inmunoensayo electroquimioluminiscencia Valor para control terapéutico	Cualitativa	Nominal	Normal 0.7 a 3.6ng/mL
Dehidroepiandrosterona sulfato DHEAS	Hormona esteroide producida en las glándulas suprarrenales	Hormona precursora común de andrógenos y estrógenos Valor obtenido por inmunoensayo electroquimioluminiscencia	Cualitativa	Nominal	Normal 0-7 días: 108-607 µg/dL 8-30 días 31.6-431 µg/dL 1-12 meses 3.4-124 µg/dL 1-5 años 0.47-19.4 µg/dL

		Valorara control terapéutico			5-10 años 2.8-85.2 µg/dL 10-15 años 33.9-280 µg/dL 15-20 años 65.1-368 µg/dL
Hormona Luteinizante	Hormona gonadotrópica de naturaleza glucoproteica es producida por el lóbulo anterior de la hipófisis	Hormona que regula la secreción de testosterona Valor obtenido por inmunoensayo electroquimioluminiscencia.	Cualitativa	Nominal	Normal Tanner I 0.02-0.2 mIU/mL Tanner II 0.2-4.9 mIU/mL Tanner III 0.2-5.0 mIU/mL Tanner IV-V 0.4-7.0 mIU/mL
Hormona Foliculoestimulante	Hormona del tipo gonadotropina, secretada por células gonadotropas de la parte anterior de la glándula pituitaria.	Hormona que produce aumento celular y de la secreción de sustancias espermatogénicas. Valor obtenido por inmunoensayo electroquimioluminiscencia.	Cualitativa	Nominal	Normal Tanner I 0.26 a 3.0 mIU/mL Tanner II 1.8 a 3.2 mIU/mL Tanner III 1.2 a 5.8 mIU/mL Tanner IV 2.0 a 9.2 mIU/mL Tanner V 2.6 a 11 mIU/mL
Testosterona	Hormona esteroidea sexual del grupo andrógeno. Principal hormona sexual masculina	Hormona producida en células de Leydig y a partir de andrógenos circulantes. Valor obtenido por inmunoensayo electroquimioluminiscencia Valorara la función testicular	Cualitativa	Nominal	Normal Tanner I < 0.02 – 0.034 ng/mL Tanner II 0.2 – 0.58 ng/mL Tanner III 0.12 – 0.7 ng/mL Tanner IV y V 0.84 – 3.5 ng/mL
ACTH	Hormona hipofisaria que ejerce acción sobre la corteza suprarrenal para estimular la esteroidogénesis	Hormona producida en hipófisis. Valor obtenido por inmunoensayo. Valorara control de la enfermedad	Cuantitativa	Nominal	Normal 10-60pg/ml

Hiperplasia suprarrenal congénita	Enfermedades de origen genético y herencia autosómica recesiva en las que la síntesis de cortisol, aldosterona y hormonas sexuales	Enfermedad autosómica recesiva secundario a alteración enzimática en la esteroidogénesis.	Cualitativa	Nominal	Virilizante simple (Diagnóstico generalmente 2 a 4 años, genitales normales, elevación moderada 17OHP secundaria a 1% de actividad enzimática) Perdedora de sal (Diagnóstico generalmente <6 meses de edad, genitales normales, niveles muy elevados 17OHP secundaria a 0% de actividad enzimática, uso de mineralocorticoide para evitar desequilibrios hidroelectrolíticos) Otra (tardía) (Diagnóstico generalmente en la infancia o adolescencia, genitales normales, elevación leve 17OHP secundaria a un 20-50% de actividad enzimática)
Tratamiento	Conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades	Recabara el tratamiento sustitutivo esteroideo	Cualitativa	Dicotómica	Adecuado (Ausencia de hiperpigmentación, virilización genital, velocidad de crecimiento, edad ósea acorde a cronológica, niveles de 17OHP, Andrógenos normales)

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo I, con fundamento en los artículos 13º, 14º fracción V, VI, VII, 16º, y de acuerdo con el artículo 17º fracción II se clasificó como investigación con riesgo mínimo, ya que se trata de un estudio que emplea procedimientos comunes en exámenes físicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, como son toma de

muestra sanguínea, somatometría y realización de ultrasonido testicular, los cuales se realizarán como parte de la consulta médica habitual, como seguimiento del paciente.

Siguiendo lo establecido referente al consentimiento informado en el artículo 20º, 21º fracción I-IX, 22º fracción I-V, se realizará firma de consentimiento informado por parte del padre o tutor, así como firma de asentimiento por parte del paciente.

FACTIBILIDAD

La realización de este estudio fue factible ya que, las muestras séricas se procesaron en el Laboratorio de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, y el estudio de Ultrasonografía testicular se realizó por el servicio de Imagenología de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI.

RECURSOS HUMANOS

Médico Residente Dra. Mónica Jiménez Osorio se encargó de la revisión de la literatura, captura de bibliografía, de las mediciones antropométricas, toma de muestras séricas, recabó los resultados, captura de datos, análisis de resultados y conclusiones.

Asesores responsables: Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández. Profesor Titular del curso de Endocrinología Pediátrica se encargó de la supervisión del proceso de revisión de la literatura y realización del estudio.

Colaborador: Dra. María del Rocío Méndez Méndez. Médico Adscrita Servicio Rayos X UMAE. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

RECURSOS MATERIALES

Papel, lápiz, pluma, fotocopidora y computadora. (Estos serán sustentados por el tesista). Ultrasonido SIEMENS Acuson X300, con transductor lineal de alta definición presente en el servicio de Rayos X de la UMAE Hospital de Pediatría y 100 tubos sin anticoagulante

RESULTADOS

Se estudiaron 41 casos del sexo masculino con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, de los cuales se eliminaron a 2 pacientes al descartarse el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en la última visita a endocrinología, ya que la 17-hidroxiprogesterona en 2 ocasiones fue normal sin tratamiento, 2 casos perdieron el seguimiento y en uno los padres se negaron a participar en el estudio, por lo que la muestra al final incluyó a 36 pacientes.

En cuanto a las características de los casos estudiados, el 63.9% presentaron HSC variedad perdedora de sal, el 27.8% virilizante simple y el 8.3% de inicio tardío, cabe mencionar que el 22.2% de los casos tenía antecedente familiar de al menos un hermano con HSC. El retraso en el diagnóstico tuvo una media de 539 días, con un error estándar ± 153 días. La primera manifestación fue crisis adrenal en el 50% de los casos, se realizó el diagnóstico en el 19.5% por tamiz neonatal, por pubertad precoz periférica en el 22.2% y en el 8.3% por otros síntomas como hiperpigmentación y talla baja. En cuanto al tratamiento con cortisol (hidrocortisona, prednisolona o prednisona), los casos tuvieron una media en la dosis de 18.13 mg/m²SC/día, en relación con el tratamiento con mineralocorticoides 61.1% de los casos necesitaron fludrocortisona a dosis de 0.1– 0.2 mg/día.

Las características antropométricas mostraron una media del peso de 33.01 \pm 3.39 kg con un ZS 0.18 \pm 0.27, la media de la talla fue 118.3 \pm 6.19 cm con ZS -0.75 \pm 0.32. La talla blanco familiar, presentó una media de 168.4 \pm 0.94 cm y ZS -1.05 \pm 0.13 y la delta calculada entre el ZS de la talla blanco familiar y el ZS de la talla actual fue de +0.82 DS.

En cuanto a la media de la velocidad de crecimiento se encontró en el percentil 42.16 \pm 6.98. Observar tabla 1

Tabla 1. Características generales de pacientes varones con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

	Media ± DE n= 36	
Edad al diagnóstico (días)	539 ± 153	
Edad (meses)	91.05 ± 8.95	
Edad ósea adelantada	16 (44.4)	
Peso (kilogramos)	33.01 ± 3.39	
Z score de peso	0.18 ± 0.27	
Talla (centímetros)	118.3 ± 6.19	
Z score de talla	-0.75 ± 0.32	
Talla blanco familiar (cm)	168.4 ± 0.94	
Z score talla blanco familiar	-1.05 ± 0.13	
Delta del score Z de la talla blanco familiar con el score Z de la talla actual	0.82 ± 0.29	
Z score IMC	0.74 ± 0.22	
Percentil de la velocidad de crecimiento	42.16 ± 6.98	
Antecedente heredofamiliar de HSC	8 (22.2)	
Síntomas al diagnóstico	Crisis adrenal	18 (50)
	Pubertad precoz	8 (22.2)
	Tamizaje	7 (19.5)
	Otro	3 (8.3)
Tipo de HSC	Perdedora de sal	23 (63.9)
	Virilizante simple	10 (27.8)
	Otras	3 (8.3)
Dosis de cortisol (mg/m²SC)	18.13 ± 1.2	
Tratamiento con mineralocorticoide	22 (61.1)	

En relación con el desarrollo genital evaluado por escala de Tanner, se encontró que el 52.7% de los casos eran pre púberes y 47.3% púberes. Al separar los casos en dos grupos con y sin restos de tejido adrenal testicular, en el grupo con TART's el 85.7% fueron púberes y el 14.3% prepúberes, en comparación con el grupo sin TART's que el 37.8% fueron púberes y prepúberes el 62.1%. En relación con el desarrollo púbico evaluado por escala de Tanner el 55.6% se encontraron en estadio I, en estadio II el 13.9%, tanto en el estadio III y IV fue el 11.1% y por último en el V el 8.3%, en el grupo sin TART's el 62.1% se encontraba en estadio I, tanto en el estadio 2, 3 y 4 el 10.3% y en estadio V el 6.9%, en comparación con el grupo con TART's, que el 28.6% se encontraba en tanto en estadio I y II, mientras que el

resto de los estadios coincidió con un porcentaje de 14.3% para cada uno. La somatometría genital, mostro una media en el índice del volumen peneano (IVP) de $18.9 \pm 3.2 \text{ cm}^3$ y se realizó la medición de ZS con base en lo reportado sobre el índice del volumen peneano por edad en niños mexicanos descrita por Robles y col., obteniendo una media del ZS 1.18 ± 0.44 , en cuanto al grupo sin TART's tuvieron una media del IVP de $14.6 \pm 2.9 \text{ cm}^3$ y ZS 0.87 ± 0.51 en comparación con los casos con TART's cuya media de IVP fue de $36.6 \pm 9.5 \text{ cm}^3$ y ZS 2.4 ± 0.76 . Presentándose mayor IVP y ZS en los pacientes con TART's encontrando significancia estadística.

La somatometría testicular se realizó por 2 métodos, el primero fue con el orquidómetro de Prader, a través del cual se determinó el valor del volumen del sujeto evaluado que más se acerca al volumen del modelo más aproximado, a través de este la media del volumen en el testículo derecho fue de $5.2 \pm 0.86 \text{ cm}^3$ e izquierdo de $5.2 \pm 0.98 \text{ cm}^3$. En el grupo sin TART's se obtuvo una media del volumen del testículo derecho de $4.8 \pm 0.99 \text{ cm}^3$ y del izquierdo de $4.6 \pm 1.07 \text{ cm}^3$ en comparación con el grupo con TART's que tuvieron una media de $7 \pm 1.66 \text{ cm}^3$ en el testículo derecho y en el izquierdo de $7.8 \pm 2.33 \text{ cm}^3$.

El segundo método se basa en la somatometría testicular a través de la medición de los ejes del testículo utilizando un caliper de Vernier. Se calculó el volumen testicular con la fórmula: $(\text{ancho})^2(\text{longitud}) \times 0.5236$, al determinar esta variable se obtuvo una media del volumen del testículo derecho de $4.3 \pm 0.76 \text{ cm}^3$ y del izquierdo de $3.8 \pm 0.81 \text{ cm}^3$, mientras que para el cálculo del ZS se realizó con base en lo datos reportado sobre el tamaño testicular por edad en niños mexicanos descrita por Robles y col., la media obtenida del ZS fue -0.8 ± 0.52 en el testículo derecho y en el izquierdo -0.6 ± 0.79 . En el grupo sin TART's se obtuvo una media del volumen testicular derecho de $3.8 \pm 0.84 \text{ cm}^3$ y en el izquierdo de $3.1 \pm 0.77 \text{ cm}^3$, con ZS de -1.3 ± 0.49 y -1.5 ± 0.61 respectivamente que al compararlos con el grupo con TART's que mostraron una media del volumen testicular derecho de $6.28 \pm 1.7 \text{ cm}^3$ y del izquierdo de $6.5 \pm 2.5 \text{ cm}^3$, con ZS 1.3 ± 1.60 y 2.6 ± 2.93 respectivamente. Se observó un mayor volumen testicular en los casos con TART's

vs sin TART's, independientemente del método utilizado, el análisis inferencial mostro una diferencia estadística significativa en el ZS tanto en el testículo derecho $p=0.020$ y como en el izquierdo $p=0.016$.

Se realizó ultrasonido testicular por un solo radiólogo experimentado, se utilizo un ultrasonido SIEMENS Acuson X300, con transductor lineal de alta definición. Se determinaron la longitudinal, diámetros anteroposterior y transversal), y se calculó el volumen de ambos testículos a través de la fórmula (longitudinal x anteroposterior x transversal x 0.52). La media del volumen testicular derecho fue $4.19 \pm 0.82 \text{ cm}^3$ e izquierdo $3.28 \pm 0.64 \text{ cm}^3$.

En el grupo sin TART's la media encontrada del volumen testicular derecho de $3.75 \pm 0.89 \text{ cm}^3$ e izquierdo de $2.85 \pm 0.63 \text{ cm}^3$ comparados en el grupo con TART's en quienes la media del volumen fue $6 \pm 2.24 \text{ cm}^3$ en testículo derecho e izquierdo de $5.01 \pm 2.02 \text{ cm}^3$, este último grupo presento un volumen testicular mayor por ultrasonido comparado al grupo sin TART's, aunque no alcanzo una diferencia estadística significancia, como se observa en tabla 2.

Tabla 2. Descripción clínica y de gabinete de los genitales de los pacientes varones con HSC.

Variables		(n=36)	Sin alteración (n=29)	TART's (n=7)	p
		Media ± DE			
Estadio genital*	1	19 (52.7)	18 (62.1)	1 (14.3)	0.054
	2	6 (16.6)	3 (10.3)	3 (42.8)	
	3	7 (19.4)	5 (17.2)	2 (28.6)	
	4	2 (5.5)	2 (6.9)	0	
	5	2 (5.5)	1 (3.4)	1 (14.3)	
Estadio púbico*	1	20 (55.6)	18 (62.1)	2 (28.6)	0.293
	2	5 (13.9)	3 (10.3)	2 (28.6)	
	3	4 (11.1)	3 (10.3)	1 (14.3)	
	4	4 (11.1)	3 (10.3)	1 (14.3)	
	5	3 (8.3)	2 (6.9)	1 (14.3)	
Volumen testicular (cm ³) (Prader)	Der	5.2 ± 0.86	4.8 ± 0.99	7 ± 1.66	0.163
	Izq	5.2 ± 0.98	4.6 ± 1.07	7.8 ± 2.3	0.098
Volumen testicular (cm ³) (Vernier)	Der	4.3 ± 0.76	3.8 ± 0.84	6.28 ± 1.7	0.107
	Izq	3.8 ± 0.81	3.1 ± 0.77	6.5 ± 2.5	0.047
Z score del volumen testicular (Vernier)	Der	-0.8 ± 0.52	-1.3 ± 0.49	1.3 ± 1.60	0.020
	Izq	-0.6 ± 0.79	-1.5 ± 0.61	2.6 ± 2.93	0.016
Volumen testicular (cm ³) (US)	Der	4.19 ± 0.82	3.75 ± 0.89	6.00 ± 2.24	0.145
	Izq	3.28 ± 0.64	2.85 ± 0.63	5.01 ± 2.02	0.093
Índice de volumen peneano (cm ³)		18.9 ± 3.2	14.6 ± 2.9	36.6 ± 9.5	0.002
Z score del índice del volumen peneano		1.18 ± 0.44	0.87 ± 0.51	2.4 ± 0.76	0.084

Der: Derecho, Izq: Izquierdo. US: Ultrasonido

La frecuencia encontrada de TART's fue de 19.4%, es decir 7 casos, cabe mencionar que estos fueron detectados por US, se encontró lesiones bilaterales en el 57.1%, en el testículo derecho 28.5% e izquierdo 14.2%.

En relación con las gonadotropinas la media en la concentración de hormona luteinizante fue 1.78 ± 0.28 mUI/mL y de folículo estimulante 1.87 ± 0.28 mUI/mL. En el grupo sin TART's la media de LH fue 1.79 ± 0.33 mUI/mL y FSH 1.82 ± 0.26

mUI/mL en comparación al grupo con TART's con una media en la concentración de LH 1.74 ± 0.52 mUI/mL y FSH 2.06 ± 1.03 mUI/mL.

Se determinaron andrógenos séricos el día que se realizó el Us y se calculó su promedio de 3 años. La media de todos los casos estudiados de androstenediona fue 3.98 ± 1.59 ng/mL, DHEAS 38.84 µg/dL y testosterona 1.01 ng/mL y una media del promedio trianual de androstenediona de 4.06 ± 1.02 ng/mL, DHEAS 47.81 µg/dL y testosterona 1.26 ng/mL. Al dividir los resultados por grupo; aquel sin TART's presento media de androstenediona de 3.98 ± 1.97 ng/mL y una media del promedio trianual de 3.47 ± 1.41 ng/mL en comparación con el grupo con TART's en quienes la media fue 3.97 ± 1.27 ng/mL, con promedio trianual de 6.49 ± 2.26 ng/mL, con respecto a la testosterona en los casos con TART's mostraron media de 0.88 ng/mL y una media del promedio de 1.17 ng/mL en comparación el grupo con TART's, cuya media fue de 1.58 ng/mL y media del promedio trianual de 1.64 ng/mL. Aunque en estos parámetros se observó un incremento en el promedio trianual de androstenediona y testosterona al dividirlos por grupos esta no fue estadísticamente significativa, como se puede observar en la tabla 3.

A cerca de los niveles de DHEAS la media encontrada fue 38.84 µg/dL y un promedio trianual 47.81 µg/dL, en el grupo sin TART's vs media de 34.74 µg/dL y una media del promedio trianual de 26.51 µg/dL del grupo con TART's.

También se determinó la 17 OH P, la cual presento una media de 9.21 ng/mL y una media del promedio trianual de 25.20 ng/mL. Mientras que, al dividirlos por grupos, aquel sin TART's mostro una media de 6.75 ng/mL y media del promedio trianual de 22.52 ng/mL comparadas con la media de 19.43 ng/mL y media del promedio trianual de 36.3 ng/mL del grupo con TART's, que al analizarse presentaron una $p=0.65$.

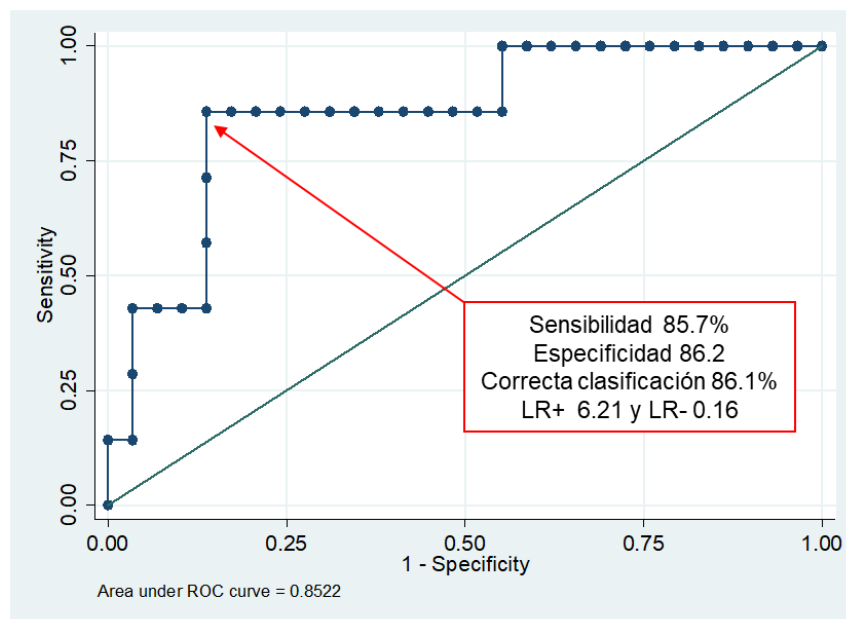
Por último, la media de los niveles séricos de ACTH fue 270.36 pg/mL. En el grupo sin TART's la media fue 107.86 pg/mL, mientras que en grupo con TART's fue 943.61 pg/mL, con una $p= 0.006$ encontrando un incremento en los niveles séricos

de ACTH en los pacientes con TART's con significancia estadística ($p= 0.006$), como se puede observar en tabla 3.

Tabla 3. Descripción y comparación de perfil hormonal de los pacientes varones con HSC				
Variables	Todos (n=36)	Sin alteración (n=29)	TART (n=7)	p
LH mUI/ml	1.78 ± 0.28	1.79 ± 0.33	1.74 ± 0.52	0.470
FSH mUI/ml	1.87 ± 0.28	1.82 ± 0.26	2.06 ± 1.03	0.368
ACTH pg/ml	270.36 ± 136	107.86 ± 29.7	943.61 ± 666	0.006
Testosterona ng/mL	1.01 ± 0.24	0.88 ± 0.26	1.58 ± 0.60	0.130
Promedio testosterona sérica ng/mL	1.26 ± 0.30	1.17 ± 0.35	1.64 ± 0.52	0.271
17 OHP ng/mL	9.21 ± 3.3	6.75 ± 2.7	19.43 ± 12.7	0.065
Promedio 17 OHP ng/mL	25.20 ± 5.7	22.52 ± 5.5	36.3 ± 19.7	0.176
Androstenediona ng/ml	3.98 ± 1.59	3.98 ± 1.97	3.97 ± 1.27	0.501
Promedio androstenediona sérica ng/ml	4.06 ± 1.02	3.47 ± 1.41	6.49 ± 2.26	0.125
DHEAS µg/dL	38.04 ± 7.3	38.84 ± 8.9	34.72 ± 7.8	0.586
Promedio DHEAS µg/dL	43.67 ± 10.7	47.81 ± 13.2	26.51 ± 5.3	0.778

17OHP: 17 Hidroxiprogesterona, DHEAS: Dehidroepiandroterona sulfato. FSH: Hormona foliculo estimulante. LH: Hormona luteinizante.

Se realizo una curva ROC con el objetivo de determinar el punto de corte de ACTH con la mejor sensibilidad y especificidad para detectar los TART's por US y se obtuvieron los siguientes resultados:



Se realizó una regresión logística para identificar los factores de riesgo que influyen en la aparición de TART's, usando niveles de ACTH >200 (obtenidos en la curva ROC), niveles de testosterona, estadio puberal y 17 OHP como se puede observar en la tabla 4

Tabla 4. Regresión logística para identificar factores de riesgo para presentar TART's (n=36)			
Variables	OR	Intervalo de confianza 95%	p
ACT >200 pg/ml	64.4	2.51 a 1652.31	0.012
Testosterona	0.63	0.20 a 2	0.44
Pubertad	24.6	0.56 a 1077	0.096
17 Hidroxiprogesterona	0.98	0.93 a 1.02	0.42

De los 7 pacientes con TARTS, el tamaño de las lesiones testiculares se estimó a través del diámetro mayor de las mismas, la mediana encontrada fue 8.2 mm (mínima 4 y máxima 22.2). Las características por US de las lesiones fueron hipoecoicas en el 100%, lesiones multilobuladas en el 57%, con bordes bien definidos en el 71.5% y bordes irregulares en 28.5%. La localización de la lesión fue en el mediastino del testículo en el 71.4%, tanto en el borde superior como en el inferior en el 14.2% respectivamente. A la aplicación de Doppler color el 57.2% presentó vascularidad normal y el 42.8% incrementada, como se puede observar en tabla 5

Tabla 5. Descripción de las características generales en los pacientes con TARTS

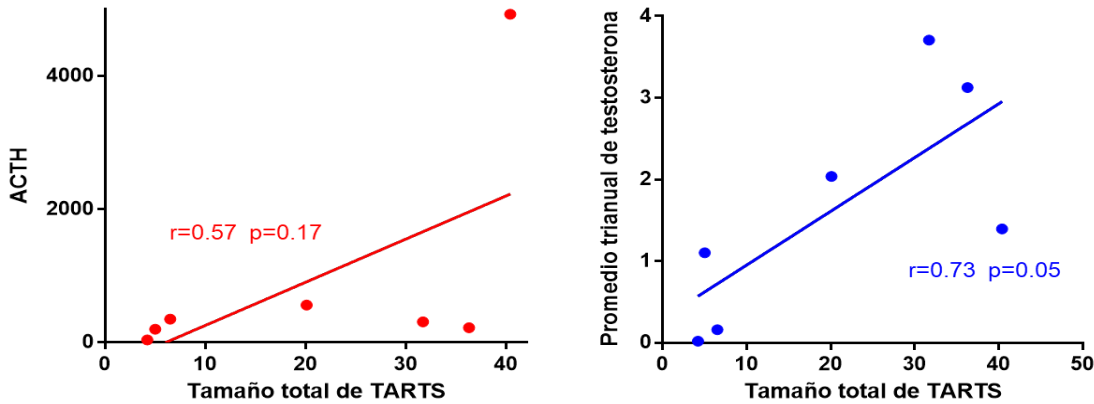
#	Edad (años)	Edad ósea (años)	Tipo HSC	Tamaño TART's (mm)	Localización TART's		Doppler	ACTH (pg/mL)	17 OHP (ng/mL)	TT (ng/mL)	TG	Otro Med
1	11.8	14	PS	D: 27.1 I: 9.2	B	M	Inc	221(↑)	1.64(N)	3.12(N)	3	GH
2	11.4	12	PS	4.2	D	I	N	38.5(N)	14.53(↑)	0.02(↓)	2	No
3	14.7	16	VS	D: 19.4 I: 12.3	B	M	Inc	309(↑)	42.79(↑)	3.70(N)	5	No
4	6.3	13	VS	5	D	M	N	200(↑)	8.29(↑)	1.10(N)	2	GH + aGnRH
5	9.11	14	PS	D: 20.6 I: 19.8	B	M	N	4926(↑)	34.02(↑)	1.39(N)	3	No
6	6.3	7	PS	6.5	I	S	N	350(↑)	3.70(N)	0.16(↑)	1	No
7	11.6	14	PS	D: 20.9 I: 13.7	B	M	Inc	560.8(↑)	149.14(↑)	2.03(↑)	2	aGnRH

#: Número de caso, EC: Edad cronológica, EO: Edad óseas. TG: Tanner Genital, TT: Testosterona total, PS: Variedad perdedora de sal, VS: Virilizante simple, US D: Ultrasonido Doppler. D: derecho, I: izquierdo, B: bilateral, M: mediastino, S: Superior, In: Inferior, I: incrementado, N: normal, GH: Hormona de crecimiento, aGnRH: análogo de GnRH

El análisis inferencia de los casos con TARTS, se realizó al correlacionar el volumen total de los TART's con las distintas variables hormonales y se observó una correlación con tendencia a ser significativa entre el volumen total de la lesión con los niveles séricos de ACTH ($r=0.57$ $p=0.17$) y promedio trianual de testosterona ($r=0.92$ $p=0.02$); el resto de las variables hormonales no tuvieron tendencia en la correlación con el volumen total de los TART's. (Ver tabla 6 y gráfica 1).

Tabla 6. Correlación del perfil hormonal con el volumen total de los TARTS en los pacientes varones con HSC		
Variables	r	P
Hormona luteinizante (mUI/ml)	0.208	0.653
Hormona folículo estimulante (mUI/ml)	0.172	0.712
ACTH (pg/ml)	0.575	0.176
Testosterona (ng/mL)	0.894	0.006
Promedio testosterona sérica (ng/ml)	0.735	0.050
17 Hidroxiprogesterona (ng/mL)	0.050	0.914
Promedio 17 Hidroxiprogesterona sérica (ng/mL)	0.138	0.766
Androstenediona (ng/ml)	0.596	0.157
Promedio androstenediona sérica (ng/ml)	0.069	0.882
DHEAS (µg/dL)	0.206	0.657
Promedio DHEAS sérica (µg/dL)	0.177	0.703

Gráfica 1. Correlación entre el grupo con TART's con ACTH y promedio trianual de testosterona



Por último para identificar la asociación de la ACTH con el volumen de los TARTS, independientemente de otras variables, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, en donde se corroboró el impacto que tiene los niveles séricos de ACTH (coeficiente 0.004 IC95% 0.002 a 0.007 $p=0.009$) y el promedio trianual de la testosterona sérica (coeficiente 9.64 IC95% 6.35 a 12.94 $p=0.003$) sobre el volumen

de los TART's, resultado ambas variables con significancia estadística (con una R² de 0.97) y con una tendencia sobre el tipo de hiperplasia suprarrenal congénita, siendo la perdedora de sal (coeficiente de 8.64 IC95% -1.15 a 18.44 p=0.067). (Tabla 7)

Tabla 7. Análisis multivariado (regresión lineal múltiple) para identificar el impacto de la ACTH sobre el volumen total de los TART's ajustado por otras variables			
Variables	Coefficiente β	IC 95%	P
ACTH (pg/ml)	0.004	0.002 a 0.007	0.009
Testosterona promedio (ng/ml)	9.64	6.35 a 12.94	0.003
HSC perdedora de sal	8.64	-1.15 a 18.44	0.067

DISCUSIÓN

La HSC es una enfermedad hereditaria que se asocia a complicaciones agudas y crónicas entre estas últimas en varones se encuentra el crecimiento de restos adrenales a nivel testicular llamados TART's. Nosotros realizamos un estudio en 36 varones en edad pediátrica con diagnóstico de HSC, la forma más frecuente que detectamos fue la variedad clásica en el 91.6% de los casos, que es la variedad más común de acuerdo con lo reportado por Labarta JI y col., y Werneck G. y col., que describieron una frecuencia de 95%.^{1,28}

La prevalencia y frecuencia de TART's en sujetos con HSC es imprecisa, en nuestro estudio encontramos una frecuencia de 19.4% (7 casos), similar a la reportada en dos estudios, el primero realizado por Ávila y cols., que incluyó 38 varones, cuya edad osciló entre 6 y 31 años, encontró una frecuencia de 21%, es decir 8 casos con TART's y la reportada por Vanzulli y cols., que incluyó a 30 sujetos, con edad entre 9 y 32 años, quienes reportaron una frecuencia de 28%, aunque cabe mencionar que ambos estudios incluyeron tanto niños como adultos a diferencia del nuestro que solo incluyó población pediátrica menor de 17 años.^{29,30}

Los TART's se identificaron con más frecuencia en la HSC variedad perdedora de sal (HSC VPS), ya que 6 de los 7 casos se presentaron en esta variedad, es decir el 71.4%, similar a la reportada por Claahsen -van der Grinten y col. y Nermoen y col., con el 60% y la encontrada por Maques del 83%, se desconoce la razón por la cual los TART's son más comunes en esta variedad de hiperplasia, sin embargo se postula la existencia de una mayor densidad de receptores a ACTH y angiotensina II en los TART's de los sujetos con HSC VPS comparada con otras variedades de este tipo de HSC.^{5,6,31}

En relación a la edad de los sujetos que estudiamos, aunque su media fue de 7.6 años, la media de los casos con TART's fue mayor, 10.2 años comparada con la media del grupo que no los desarrollo de 6.9 años, lo que sugiere que a mayor edad mayor probabilidad de encontrar esta alteración, pues en el estudio de Ávila y col., en donde la media de edad fue de 14.8 años, aunque no se especifica cuantos

pacientes eran pediátricos. Claahsen -van der Grinten y col, reporta un estudio de 34 pacientes, encontrando TART's en el 24% (8 casos), de los cuales 2 fueron diagnosticados a los 7 años y el resto posterior a los 10 años.^{6, 29}

En cuanto a los hallazgos clínicos la somatometría genital, en particular la evaluación del volumen testicular calculada con base en la comparación visual con el orquidometro de Prader y en forma manual con el caliper de Vernier, se observó un incremento estadísticamente significativo en el ZS del volumen testicular tanto en el lado derecho como en el izquierdo en los casos con TART's ($p= 0.020$ y 0.016 respectivamente) comparado con aquellos sin esta alteración, el volumen testicular reportado en el estudio realizado por Claasen y cols.,⁶ quienes utilizaron el orquidometro para calcularlo encontraron un volumen testicular de 15 a 25 cm^3 en los casos con TARTs, todos postpuberes, ya que en el estudio no se incluyeron sujetos prepubes. En este punto es importante mencionar que en este estudio no existió un grupo control sin TART's como en el reportado por nosotros, para realizar el análisis de las diferentes variables que puede influir en los sujetos con HSC para desarrollar los TART's, pues su etiopatogenia no es clara, las hipótesis incluyen desde la estimulación crónica por ACTH de este tejido suprarrenal ectópico, receptores aberrantes que aumentan la susceptibilidad de que in útero el tejido suprarrenal descienda junto con el testículo, hasta una teoría que postula que no solo las concentraciones elevadas de ACTH influyen sino también las de angiotensina II, esta última hipótesis podría explicar por qué los TART's se observan con más frecuencia en la HSC VPS. En cuanto al IVP se obtuvo una media en los pacientes con TART's mayor a los pacientes que no poseen TART's, con significancia estadística ($p=0.002$), aunque al comparar ZS del IVP no se mantuvo la misma significancia ($p=0.084$). El incremento del IVP en nuestros pacientes con TART's sugiere un incremento en la concentración de andrógenos y por lo tanto un descontrol de la enfermedad en los sujetos estudiados. Este hallazgo no es posible compararlo con reportes en la literatura pues no fue valorado en ninguno.

A nivel bioquímico en el perfil de andrógenos se observó androstenediona basal alta en el 27 % de los casos y una mayor frecuencia en los sujetos con TART's 57.1%

vs 20.6% en los sujetos control (sin TART's), el promedio trianual de androstenediona también se encontró alto en el 71.4% del grupo con TART's vs 24.1% en los casos control (sin TART's). La testosterona tanto su determinación basal como el promedio trianual se encontraron más altas incluso al ajustarse por estadio de Tanner en el 28.5% vs en el 17.2%, este dato es similar al reportado por Marques y cols., que reporto una testosterona más alta en el 25% de los sujetos con TART's. Nosotros consideramos que estos hallazgos sugieren que el descontrol de la HSC, evaluado a través de la elevación de testosterona y androstenediona basales, podría ser un factor que determine el crecimiento y/o desarrollo de los TART's, teoría que se refuerza más encontrar un promedio trianual también más alto de estos andrógenos en los casos con TART's, comparado con los controles, ya que este dato que sugiere que el descontrol crónico podría influir más que el agudo evaluado por una determinación basal o aislada de los andrógenos.

Otro andrógeno estudiado fue la DHEAS que no presento diferencia en su concentración entre los grupos estudiados, por lo que podría no estar asociado con el desarrollo de esta alteración o bien que la muestra sea muy pequeña para demostrar una diferencia.

Aunque los andrógenos antes mencionados son importantes para determinar si la HSC está controlada o no, el nivel de 17 OH Progesterona se considera el sustrato más importante y objetivo terapéutico en la HSC por deficiencia de 21 alfa hidroxilasa. En nuestro estudio la determinación de 17 OHP se encontró elevada en el 57.1% de los casos con TART's vs 34.4% en el grupo control, aunque es importante mencionar que su papel en el desarrollo de los TART's, disminuye pues al analizar el promedio trianual la frecuencia en los títulos altos de 17OHP fueron similares 71.4% en los casos con TART's vs el 65.5% en el grupo control. Al comparar la frecuencia del 57.1% que encontramos con elevación del nivel basal de 17 OHP esta fue similar a la reportada por Marques y cols., del 50%, aunque cabe mencionar que el punto de corte que utilizaron en este estudio fue de 17 OHP de <10 ng/ml para clasificar el control como bueno y nosotros de <5 ng/mL, esta diferencia en los puntos de corte objetivo para evaluar el control de hiperplasia se

debe a la variabilidad en los ensayos utilizados en cada país para determinar esta sustancia, razón por la cual en la Endocrine Society no recomienda ningún punto de corte específico.^{31,32}

En cuanto al nivel de ACTH, hormona que se considera clave en teoría en el desarrollo de los TART's, pues la hormona trófica de la corteza adrenal y por ende del tejido adrenal ectópico localizado en los testículos, no ha alcanzado hasta el momento relevancia para determinar si la HSC está controlada o no, debido a la labilidad de la hormona al calor, el tipo de ensayo y metodología para su determinación y la falta de un punto de corte que indique la necesidad de modificar la dosis cortisol o de fludrocortisona del paciente con HSC.

En nuestro estudio se encontró un incremento de ACTH en el 85.7% de los pacientes con TART's en comparación de los pacientes sin TART's que tuvieron elevación el 40%, encontrándose significancia estadística en la comparación con $p=0.006$. Delfino y col., describió en un estudio de 18 pacientes, de entre 21 a 41 años un incremento en los niveles de ACTH en el 100% de los pacientes con TART's en comparación a los pacientes sin TART's, quienes tuvieron niveles séricos normales, por lo que es necesario la realización de un mayor número de estudios para determinar si existe un punto de corte que sugiera la mayor probabilidad de desarrollar TART's; con el objetivo de encontrar el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad realizamos una curva de ROC, cuyo resultado arrojó que un nivel de ACTH entre 200 –220 pg/mL posee una sensibilidad del 85.7% y especificidad 86.2%, para identificar TART's por US.¹³

Al analizar la asociación de ACTH con el volumen de los TART's en forma independiente de otras variables, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, a través del cual corroboramos que los niveles de ACTH y promedio de testosterona trianual influyen en el tamaño de las lesiones con $p=0.009$ y 0.003 respectivamente.

Aunque el descontrol hormonal se considera un factor importante para el desarrollo de TART's, este no es absoluto, ya que existen sujetos con descontrol hormonal que no presentan TART's. Una explicación para esta observación es que, durante

el periodo embrionario, es necesario que las células suprarrenales aberrantes se aniden en los testículos y que al ser estimuladas por las altas concentraciones de ACTH y tal vez angiotensina II, crezcan en forma descontrolada y simulen una lesión tumoral a nivel del testículo.³³

Otra hipótesis plantea que el aumento puberal de LH puede ser un estímulo adicional que promueve el crecimiento de los TART's, ya que estas lesiones tienen receptores de LH, esta acción biológica de la LH está en concordancia con la observación de un mayor número de estas lesiones en púberes vs pre púberes, incluso cuando existe un adecuado control hormonal. (21) En nuestro estudio pudimos encontrar una tendencia sobre el estadio puberal y la presencia de TART's, de los 7 casos diagnosticados, el 85.7% eran púberes en comparación con los pacientes sin TART's con un 37.9%. Lo cual se ha descrito por Claahsen-van der Grinten y col., en un estudio de 41 casos, con edad de 0 a 19 años, en donde 16 pacientes tuvieron TART's, todos con estadio de Tanner IV y V. Aycan Z y col., realizó un estudio en 60 pacientes, de 0 a 18 años, en donde 11 pacientes fueron diagnosticados con TART's, el 81.8% eran púberes y el 18.1% pre -púberes, algo muy similar a nuestro estudio.^{4, 34}

Al analizar los niveles de LH y FSH entre los dos grupos de estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa, es importante mencionar que el 85.7% de los pacientes con TART's tenían niveles normales de LH ajustados al estadio de Tanner y el 28.5% (2 casos) se encuentran con uso de análogo de GnRH por diagnóstico de pubertad precoz periférica posteriormente centralizada, el único paciente con TART's y estadio genital prepuberal, tuvo niveles elevados de LH, lo cual refuerza la teoría de que la presencia de incremento de LH, podría ser un factor adyuvante para la formación de TART's.³¹

Con respecto al diagnóstico de TART's, se menciona que a la palpación solo se pueden encontrar TART's mayores de 2 cm como lo describe Claahsen-van der Grinten y col., y Stikkelbroeck NM y col.,^{6,7} una de las explicaciones como menciona Marques y col.,³¹ es que no solo el diámetro del tumor permite su detección clínica,

sino también la infiltración testicular, entre más infiltrado está el tumor, dará una mayor consistencia e irregularidad al testículo, lo que facilitaría su detección a la palpación, concluyendo que detección de TART's por palpación tiene una baja sensibilidad, en nuestro estudio a la exploración física ningún TART fue palpable, lo cual fue similar a lo descrito por Claahsen-van der Grinten, donde de los 16 pacientes con TART's ninguno se detectó a la palpación las lesiones y su diagnóstico fue por imagen.⁵

Sobre las características ultrasonográficas, se menciona que el 80% son lesiones lobulares, hipoecoicas y bilaterales, 86% se localizan cerca del mediastino (dentro o cerca del hilio testicular). Se han reportado como lesiones únicas o múltiples, sin tener tendencia en alguna característica y con un tamaño de 4 a 38mm. Con respecto a la aplicación del Doppler color este puede estar normal, incrementado o disminuido, como lo ha descrito Delfino M y col y Dogra V. y col.^{13,35}

En nuestro estudio se encontró un mayor porcentaje de lesiones hipoecoicas, reportándose en el 100%, en cuanto a la bilateralidad y localización en el mediastino se describieron en un menor porcentaje en el 71 y 57% respectivamente, el 42% obtuvo un incremento en la vascularidad a la aplicación del Doppler color, con respecto al tamaño, las lesiones se encuentran dentro del tamaño reportado, con una media de 8.2mm (rango 4-22.2mm).

Se realizó una regresión logística para analizar los factores de riesgo que tienen una mayor probabilidad de predecir la presencia de TART's, encontrando significancia los niveles de ACTH mayor de 200 ($p=0.012$) y una tendencia sobre el estadio puberal ($p= 0.096$). Lo cual refuerza las teorías expuestas anteriormente.

Las debilidades de nuestro estudio son el tamaño de muestra, ya que, con esta n , no es posible alcanzar el poder estadístico para identificar cuáles son los factores que más se asocien con la presencia de TART's, aunque, al comparar nuestro estudio con la literatura internacional, el tamaño de muestra es semejante por ser una enfermedad poco frecuente, por lo anterior, se posee poca experiencia en la clínica y por imagen para identificar los TART's.

Las fortalezas de nuestro estudio es la inclusión de pacientes pre púberes y púberes, lo cual nos ayude a poder identificar a aquellos sujetos con mayor riesgo de presentar TART's, aunado a que la somatometría genital y testicular nos permitió observar los cambios clínicos que poseen nuestros pacientes, sugestivos de presencia de TART's. Otro aspecto importante es el seguimiento de estos pacientes en nuestra unidad por un solo médico tratante, lo que nos permite observar su evolución clínica y bioquímica, que en conjunto con la determinación del nivel sérico de ACTH, este último no reportado en todos los estudios revisados por nosotros, nos permitió evaluar en forma integral los casos incluidos en nuestro estudio, también es importante mencionar que el ultrasonido se realizó por un solo operador experto, lo cual disminuye la variabilidad dependiente del operador.

Por último entre las recomendaciones emitidas con base en este estudio, se incluye la realización de la somatometría genital a todos los pacientes con HSC, con especial atención en la evaluación del índice de volumen peneano y testicular que sí, incrementan en pre púberes entre una consulta y otra más allá de lo esperado podrían indicar descontrol de la enfermedad y un mayor riesgo de presentar TART's, en estos casos que aunque no se identifique alteración a la exploración sugerimos realizar un ultrasonido testicular para descartar esta complicación de la HSC. También recomendamos realizar US testicular a todos los pacientes al inicio de la pubertad y determinación de ACTH sérica y si son ≥ 200 pg/ml, descartar la presencia de TART's y de encontrarse alentar aún más a los padres y al personal médico mejorar el control de la HSC, para disminuir el riesgo de que estos sujetos desarrollen infertilidad en la adultez.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de TART's en nuestro estudio fue 19.4%
2. Todos los pacientes con TART's poseen una HSC variedad clásica, el 71.4% con una HSC variedad perdedora de sal, la edad media de los casos con TART's fue de 10.2 años y el 85.7% eran púberes.
3. A la exploración física en los pacientes con TART's encontramos un mayor volumen testicular por dos métodos utilizados en su evaluación (Prader y Vernier) y con ZS mayor, al igual que el índice del volumen peneano y ZS del mismo en comparación a los aquellos sin TART's.
4. En los casos con TART's existió un incremento en los niveles séricos de testosterona, 17OHP y ACTH, así como promedio trianual de la testosterona, androstenediona y 17OHP en comparación a los pacientes sin TART's.
5. Los TART's por ultrasonido se caracterizaron por ser lesiones hipoecoicas en todos los casos, multilobuladas en 57%, con bordes bien definidos en 71.5% e irregulares en 28.5%. La localización de la lesión fue en el mediastino del testículo en el 71.4% de los casos y a la aplicación de Doppler color el 57.2% presentó vascularidad normal.
6. Se observó que los niveles séricos de ACTH tienen un impacto para la formación de TART's, ya que no existe punto de corte para determinar control de la enfermedad, se realizó una curva de ROC, teniendo $\geq 200\text{pg/mL}$, la mayor sensibilidad y especificidad.
7. El factor de riesgo detectado para desarrollo de TART's fueron los niveles de ACTH y una tendencia al estadio puberal.
8. Los factores más importantes relacionados con un mayor de volumen de los TART's fueron los niveles de testosterona sérica, promedio trianual de testosterona y ACTH altos, en particulares en los casos con HSC variedad perdedora de sal.

REFERENCIAS

- ¹ Labarta JI, de Arriba A, Ferrández Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2011; 1:117-128
- ² Labarta JI, Bello E, Ferrández A, Mayayo E. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. Endocrinología y Nutrición 2004; 51:359-373
- ³ Herrera-Gómez A. Hiperplasia suprarrenal congénita: origen de trastornos del desarrollo y diferenciación sexual. Revista Médica UIS. 2015; 28:125-132
- ⁴ Guía de Práctica Clínica: Tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa. México: Secretaría de Salud. 2009
- ⁵ Claahsen HL, Dehzad F, Kamphuis K, Korte C. Increased Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumours during Adolescence in Congenital Adrenal Hyperplasia. Hormone Research in Paediatrics. 2014; 82:238–244
- ⁶ Claahsen HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Sweep FC, Hermus AR. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009; 23:209-220
- ⁷ Stikkelbroeck MM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep FC, Noordam K, Hermus AR. High Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumors, Impaired Spermatogenesis, and Leydig Cell Failure in Adolescent and Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001; 86:5721–5728
- ⁸ Rastogi A, Walia R, Saika UN, Bhansali A. Macroorchidism: Consequence of Untreated Congenital Adrenal Hyperplasia. Indian Pediatrics. 2012; 49:577-578

-
- ⁹ Ugarte y Romano F, González A. Tejido suprarrenal ectópico en saco herniario inguinal. *Revista Mexicana de Urología*. 2015;75(6):347-350
- ¹⁰ Angulo E, Riazuelo G, Escartín I, Castillo JJ. Restos de tejido adrenal testicular en la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC): Hallazgos en ecografía y resonancia magnética. *Archivos Españoles de Urología*. 2007;60(2):190-192
- ¹¹ Puga R, Ochoa R, Ramia JM, Pérez B, García J. Tejido corticoadrenal ectópico de localización pelviana. *Cirugía Española*. 2011;89 (10): 682-693
- ¹² Budzyńska E., Beń-Skowronek I. The testicular adrenal tumours in CAH. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*. 2011;17(4):239-242
- ¹³ Delfino M, Elia J, Imbrogno N, Argese N, Mazzilli R, Toscano V, Mazzilli F. Testicular Adrenal Rest Tumors. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012; 31:383–388
- ¹⁴ Mendez R, Tellado MG, Somoza I, Liras J, Sanchez A, Pais E, Ectopic Adrenal Tissue in the Spermatic Cord in Pediatric Patients: Surgical Implications. *International Brazilian Journal of Urology*. 2006; 32:202-207
- ¹⁵ Claahsen HL, Sweep FC, Bickman JG, Hermus AR, Otten BJ. Prevalence of testicular adrenal rest tumors in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hidroxilase deficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157 339–344
- ¹⁶ Olpin JD, Witt B, Testicular Adrenal Rest Tumors in a Patient with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Radiology Case*. 2014;8(2):46-53
- ¹⁷ Deshpande AA, Shetty D, Saifi S. Sonographic Appearance of Testicular Adrenal Rest Tumour in a Patient with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Polish Journal of Radiology*. 2017; 82: 526-529

-
- ¹⁸ Pierre P, Despert F, Tranquart F, Coutant R, Tardy V, Kerlan V, et al. Adrenal rest tissue in gonads of patients with classical congenital adrenal hyperplasia: Multicenter study of 45 french male patients. *Annales d'Endocrinologie*. 2012; 73:515-522
- ¹⁹ Falhammar H, Nystro HN, Ekstro U, Granberg S, Wedell A, Thore M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology*. 2012; 166:441–449
- ²⁰ Fraile PS, Fernandez G, Meijide F, Anton I, Ortiz JA, Alvarez C, et al. Hiperplasia de restos adrenales en el testículo: una causa infrecuente de infertilidad masculina. *Actas Urológicas Españolas*. 2003;27(3):234-239
- ²¹ Claahsen HL, Otten BJ, Hermus AR, Sweep FC, Hulsbergen CA. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertility and Sterility*. 2008;89(3):597-602
- ²² Domic M, Duspara M, Grubic Z, Kralik S, Skrabic V, Kusec V. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia—cross-sectional study of 51 Croatian male patients. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(10):1393-1404
- ²³ Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors Develop Independently of Long-Term Disease Control: A Longitudinal Analysis of 50 Adult Men with Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):1820–1826
- ²⁴ Hershkovitz E, Arafat M, Loewenthal N, Haim A, Parvari R. Combined adrenal failure and testicular adrenal rest tumor in a patient with nicotinamide nucleotide transhydrogenase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;28(9-10):1187–1190

-
- ²⁵ Jedrzejewski G, Ben-Skowronek I, Wozniak MM, Brodzisz A, Budzynska E, Wieczorek AP. Testicular adrenal rest tumors in boys with congenital adrenal hyperplasia: 3D US an elastography – Do we get more information for diagnosis and monitoring? *Journal of Pediatric Urology*. 2013;9(6):1032-7
- ²⁶ Zehra A, Veysel BA, Semra C, Sebahat YA, Tugrul T. Prevalence and Longterm Follow-up Outcomes of Testicular Adrenal Rest Tumors in Children and Adolescent Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. 2013;78(5):667-672
- ²⁷ Lottrup G, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Juul A, Rajpert E. Abundance of DLK1, differential expression of CYP11B1, CYP21A2, MC2R and lack of INSL3 distinguishes testicular adrenal rest tumours (TART) from Leydig cell tumours. *European Society of Endocrinology*. 2015;172(4):491-499
- ²⁸ Werneck G, Rodriguez EMR, Mantovani RM, Lane JSS, Silva IN. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: 6 years of follow-up. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019; 32(5): 519–526
- ²⁹ Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, Jones JV, Laue L, Cutler GB. Testicular Adrenal Rest Tissue in Congenital Adrenal Hyperplasia: Findings at Gray-Scale and Color Doppler US. *Radiology* 1996;198:99–104
- ³⁰ Vanzulli A, DeIMachio A, Paesano P, Braggion F, Livieri C, Angeli E, Tomasi G, Gatti C, Severi F, Chiumello G. Testicular Masses in Association with Adrenogenital Syndrome: US Findings. *Radiology* 1992; 183: 425-429
- ³¹ Marques LO, Garcia RM, Rezende CR, Ricarte IC. Testicular Adrenal Rests Tumors and Testicular Microlithiasis in a Brazilian Case Series with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017; 15: e40611

³² Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2018; 103: 4043-4088

³³ Claahsen-van der Grinten HL, Hermus ARMM, Otten BJ. Testicular Adrenal Rest Tumours in Congenital Adrenal Hyperplasia. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2009; 8:1-8

³⁴ Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Agladioglu SY, Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. 2013; 78: 667–67

³⁵ Dogra V, Nathan J, Bhatt S. Sonographic Appearance of Testicular Adrenal Rest Tissue in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2004; 23: 979-981

ANEXOS

ANEXO 1

Técnica para realizar somatometría:

Talla:

1. El paciente debe estar descalzo, sobre una superficie firme, debe mantener la cabeza en posición neutral con el canto externo del ojo al mismo nivel que la implantación superior del pabellón auricular (línea de Frankfort)
2. Se toma la medición que marque en el punto más alto, tomando en cuenta la variabilidad del estadímetro que se use para todos.

Peso:

1. La determinación se hará estando el paciente desnudo, con la vejiga e intestinos vacíos y permanecer parado en el centro de la base de la báscula.

ANEXO 2

METODO PARA REALIZAR ULTRASONIDO TESTICULAR

1. El examen se realizará con el paciente en decúbito dorsal, mientras sujeta el pene cranealmente en caso necesario y se colocará una toalla debajo del escroto para fijar su contenido. Algunas lesiones palpables mínimas se localizan mejor mientras se fija el testículo con la mano contralateral, realizándose dicha maniobra en caso necesario.
2. Con el uso de transductor lineal de alta resolución y alta frecuencia (entre 5 y 10 Mhz) se hará un breve repaso al aspecto ecográfico de las principales lesiones que pueden observarse. Para ello se revisará el aspecto ecográfico normal y seguidamente la patología ecográfica separando las lesiones testiculares de las derivadas de cubiertas y anejos.
3. El tejido gonadal puede albergar restos ectópicos adrenales migrados. En caso de hiperplasia adrenal congénita pueden provocar hipertrofia de estos restos que aparecerán ecográficamente como nódulos hipoeoicos de pequeño tamaño, bilaterales y múltiples. Se medirán dichas lesiones en caso de ser encontradas.
4. Los resultados estarán disponibles inmediatamente y son dependientes del operador.

ANEXO 3

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Endocrinología Pediátrica
Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio: DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y ULTRASONOGRÁFICA DE RESTOS DE TEJIDO ADRENAL EN TESTICULOS (TART's) EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Propósito del estudio: El propósito de este estudio es conocer si existen restos de tejido adrenal en testículos (tumores) en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita para otorgar seguimiento por parte del servicio de Endocrinología a los pacientes que se reporten con presencia de estos, con el fin de evitar la falla gonadal (infertilidad: imposibilidad para concebir un hijo de forma natural).

Su hijo cumple con los requisitos para ser incluido en el estudio, por lo que se les invita a participar.

Procedimientos: Si acepta que su hijo participe en el estudio durante la cita programada deberá acudir a realizarle un ultrasonido testicular en el área de Ultrasonografía en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Además, en el área de consulta externa de endocrinología en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI se pesará y medirá. Del expediente clínico se tomarán datos clínicos y de laboratorio.

Posibles riesgos y molestias: Se informa que la realización de la ecografía puede causar molestia local, pudiendo ocasionar frío, sensación de cuerpo extraño y reacción alérgica local secundario a uso de gel conductor que se puede presentar como piel roja, sensación de comezón o presencia de lesiones "ronchas" en la zona de aplicación. En cuanto a la toma de sangre puede existir molestia, pudiendo ocasionar dolor y moretón en el sitio de punción.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: De acuerdo con los resultados de los estudios, podrá identificarse un problema a nivel del testículo que se relaciona con aumento en el riesgo de complicaciones en la función reproductiva.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento: Posterior al resultado de este estudio se informará si existe cualquier hallazgo nuevo ya sea bueno o malo, de detectarse la presencia de lesión a nivel de testículo, se incrementará dosis de tratamiento (esteroide) y se realizará un ultrasonido testicular de seguimiento en los siguientes meses para valorar disminución de tamaño de tumor testicular, y en caso de disminuir el tamaño de la lesión se realizará envío a servicio de urología para valoración.

Participación o retiro del estudio: La participación de su hijo en el estudio es completamente voluntaria. Si deciden o no participar no influye en la atención médica brindada por el IMSS. No se recibirá pago por nuestra participación en este estudio y no implica gasto para ustedes.

Privacidad y confidencialidad: Se informa que los datos que proporcionen para identificar a su hijo (nombre, dirección, teléfono) será guardada de manera confidencial y por separado para mantener la privacidad. Solamente el equipo de investigadores que son parte del servicio de Endocrinología de este hospital sabrá que su hijo está participando en este estudio. Se podrá dar cierta información en caso de ser necesario para proteger nuestros derechos o bienestar o si lo requiere la Ley.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tienen dudas o quieren hablar con alguien sobre este estudio de investigación, se pueden comunicar con la Dra. Mónica Jiménez Osorio la cual puede ser localizada en el departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que está ubicado en la calle Cuauhtémoc número 330, colonia Doctores. Teléfono 56276900 ext.22365, 22366, de lunes a viernes de 8:00 a 16:00 hrs.

Declaración de consentimiento informado: Se explica con claridad en qué consiste este estudio, lea el contenido de este consentimiento de forma detallada, así mismo se aclarará sus dudas y recibirán una copia de este consentimiento.

Al firmar esta carta están de acuerdo en que su hijo participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre y firma de padre o tutor

Firma de encargado de obtener el consentimiento informado:

Le he explicado en qué consiste el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento para participar en esta investigación.

Dra. Mónica Jiménez Osorio
Residente de Endocrinología Pediátrica

Firma de los testigos

Firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en presencia de manera voluntaria.

Nombre y firma (Testigo 1)

Nombre y firma (Testigo 2)

Se informa que en cualquier momento podrá desistir y no continuar dentro del estudio sin repercusión en su atención en esta unidad hospitalaria, en el momento que decida retirarse del mismo, toda la información colectada hasta este momento se eliminará y se dará información que desee.

Al firmar este apartado **USTED DECLARA QUE NO DESEA CONTINUAR DENTRO DEL ESTUDIO.**

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre y firma de padre o tutor

Nombre y firma (Testigo 1)

Nombre y firma (Testigo 2)

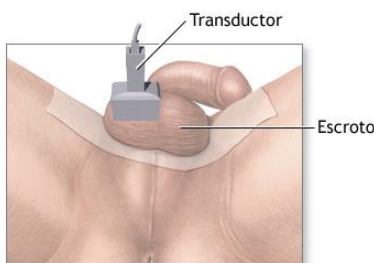
ANEXO 4
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Carta de asentimiento

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre del paciente: _____

Te invito a participar en un estudio llamado “DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y ULTRASONOGRÁFICA DE RESTOS DE TEJIDO ADRENAL EN TESTICULOS (TART’s) EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA”

Este estudio consiste en un ultrasonido donde se determinará la presencia de lesiones a nivel testicular. El ultrasonido no duele y se realiza de la siguiente forma:



*ADAM.

La realización del ultrasonido puede causar molestia local, pudiendo ocasionar frío, sensación de cuerpo extraño y reacción alérgica local secundario a uso de gel conductor, que se puede presentar como piel roja, sensación de comezón o presencia de lesiones “ronchas” en la zona de aplicación.

Al realizar este estudio vamos a ver las condiciones de tus testículos y valoraremos si se encuentran tumores en ellos.

En caso de encontrar alteraciones en tus testículos seguirás viéndonos en la consulta de Endocrinología y te indicaremos los cambios que realizaremos con tu tratamiento y realizaremos ultrasonido testicular de control en los próximos meses.

Te invitamos a que participes en este estudio y si no aceptas no habrá ningún problema ya que seguirás recibiendo tus consultas como hasta ahora. Si tienes dudas me puedes preguntar a mi y te daré toda la información que necesites.

Si aceptas por favor anota tu nombre:

ANEXO 5

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	09/18	10/18	11/18	12/18	01/19	02/19	03/19	04/19	05/19	06/19	07/19	08/19	09/19
Búsqueda de bibliografía													
Elaboración del protocolo													
Presentación del protocolo ante el Comité de Ética e Investigación													
Aprobación del protocolo.													
Realizar las mediciones													
Análisis de resultados.													
Discusión.													
Escrito médico.													
Presentación de la tesis.													

ANEXO 6

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio de Endocrinología Pediátrica

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.- Datos personales

Nombre: _____ NSS: _____ Edad: _____
Fecha de nacimiento: _____
Domicilio: _____
Nombre de tutor: _____
Teléfono: _____

1. Somatometría

Peso: _____, Pc _____, Zs _____ Talla: _____, Pc _____, Zs _____,
IMC _____, Pc _____, Zs _____

Tanner genital: _____

Tanner púbico: _____

Volumen testículo derecho: _____ cc Palpa lesión: Si _____ No _____

Volumen testículo izquierdo: _____ cc Palpa lesión: Si _____ No _____

2. Laboratorio

17 OHProgesterona: _____ Androstenediona: _____ Testosterona: _____

LH: _____ FSH: _____

Edad Ósea: _____

3. Resultado de Ultrasonido testicular

Tamaño testículo derecho: _____ Lesiones: Si _____ No: _____

Características de las lesiones: _____

Tamaño testículo izquierdo: _____ Lesiones: Si _____ No: _____

Características de las lesiones: _____

3. Hiperplasia suprarrenal congénita

Fecha de diagnóstico: _____ Edad al diagnóstico: _____

Tipo de hiperplasia suprarrenal congénita:

Virilizante simple _____ Perdedora de sal _____ Otra _____

Tratamiento: Medicamento _____ Dosis _____ Dosis

cortisol _____ Fludrocortisona _____ Dosis _____