



11237
161
26)

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General "La Raza"
Centro Médico Nacional

**INCIDENCIA DE FACTORES DE CONSANGUINIDAD Y
PREDOMINIO DE AREA GEOGRAFICA DE HIPERPLASIA
ADRENAL CONGENITA**

TESIS DE POSTGRADO

para obtener el titulo de:

P E D I A T R A

p r e s e n t a

MARIA DEL CARMEN ROSAS ARZOLA



1938

México, D. F.,

Febrero de 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA FAZA
DELEGACION 2 NORESTE
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA.

INCIDENCIA DE FACTORES DE CONSANGUINIDAD Y PREDOMINIO DE AREA
GEOGRAFICA DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA.

P R E S E N T A

MA. DEL CARMEN ROSAS ARZOLA.

DR. REMIGIO VELIZ PINTO
JEFE. DIV. PEDIATRIA.

DR. FERNANDO MENDOZA MORFIN
JEFE SERV. ENDOCRINO PEDIATRIA.



TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
P E D I A T R A

MEXICO D.F.

1996

DIOE:

POR HABERME DADO TODO LO QUE HASTA AHORA TENGO Y POR HABER
CREADO LA CONFIANZA EN MI MISMA PARA ALCANZAR LAS METAS QUE ME HE
FORJADO.

A MIS PADRES:

POR HABER TENIDO CONFIANZA EN MI Y POR APOYARME EN TODO MOMENTO
YA QUE SON UN SOPORTE PARA EL LOGRO DE TODAS MIS METAS DIARIAS.

SILVIA:

TE DEDICO ESTE TRABAJO DE TESIS POR QUE TU SABES LO QUE ME COSTO
SEPARARME UN TIEMPO DE USTEDES CON EL OBJETIVO DE SER ALGO MAS EN
LA VIDA Y QUE ME APOYASTE EN ESA DECISION PORQUE SIN TU CONSEJO
NO LO HABRIA LOGRADO GRACIAS.

A MIS HERMANOS:

MANUEL, FRANCISCO, OLGA, SANTIAGO, CRUZ ANTONIO, SILVIA, ISRAEL Y
LINDA.

ES UNA SATISFACCION PARA MI DEDICARLES ESTE TRABAJO DE TESIS A
USTEDES PARA QUE SEPAN QUE SIEMPRE LOS ESCUCHE EN TODOS SUS
CONSEJOS PARA LOGRAR ESTA UNA META MAS.

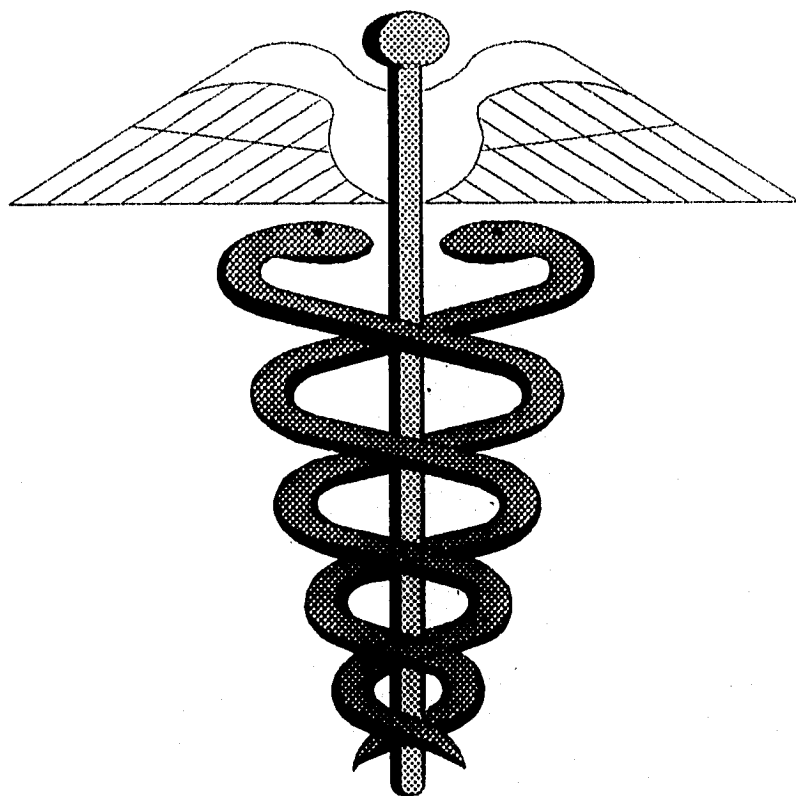
A MI ESPOSO:

POR SU APOYO Y COMPRENSION EN TODO MOMENTO, Y POR LA DICHA DE SER
UNA FUTURA MADRE QUE AUNQUE NO LO CONOSCO AUN, YA SE ENCUENTRA
DENTRO DE MI EL FRUTO DE NUESTRO AMOR.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

RESUMEN



La hiperplasia adrenal congénita (HAC) comprende a un grupo de errores congénitos autosómicos recesivos en la esteroidogénesis adrenal.

En el 70% - 95% de los casos de HAC son secundarios a la actividad deficiente de la enzima 21 - hidroxilasa y siendo el modo de herencia autosómico recesivo afecta a ambos sexos por igual.

La HAC es la causa más frecuente de genitales ambiguos en el recién nacido debido al exceso de andrógenos virilizantes secundarios al bloqueo enzimático.

La frecuencia de HAC varía ampliamente de una región a otra, teniendo conocimientos de áreas endémicas como son los esquimales Yupik de Alaska y la Isla Reunión Francia.

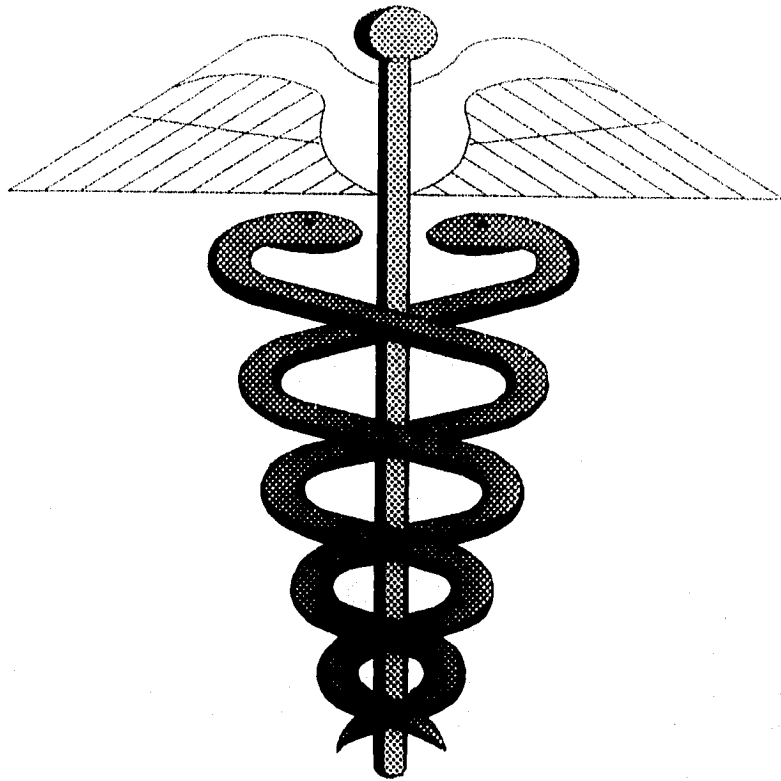
En la República Mexicana se realizó un estudio de detección de casos en el Norte de Sinaloa encontrándose alta frecuencia en la población Higuera de Zaragoza Municipio de Ahosce.

Siendo una de las patologías frecuentemente observadas en el Servicio de Endocrinología Pediátrica consideramos conveniente realizar un estudio para determinar el predominio de alguna área geográfica en relación del Universo Poblacional aquí atendido, y así mismo determinar la existencia de consanguinidad en esta área poblacional.

La presente investigación comprendió un periodo de 10

años (1980 - 1995) y se tratan 39 casos, en ellos se
constató un predominio importante en una de las poblaciones
de referencia en Centro Médico la Raza y no determinamos
la presencia de consanguinidad en ninguno de los casos.

INTRODUCCION



INTRODUCCION

La Hiperplasia Adrenal Congénita comprende un grupo de errores congénitos en la esteroidogénesis adrenal, se caracteriza por deficiencia en la actividad de una de las cinco enzimas necesarias para la síntesis de cortisol.

Las enzimas más afectadas son 21 - hidroxilasa, 11 beta - hidroxilasa y 3 beta - hidroxysteroido - deshidrogenasa.

La disminución en la producción de cortisol resulta en aumento en la secreción de hormona adrenocorticotrópica por la pituitaria (1).

El cortisol es sintetizado en la zona fascicular de la corteza adrenal, bajo el control de (ACTH) corticotropina secretada por la pituitaria anterior.

La deficiencia de cortisol estimula la sobrepoducción hipofisaria de ACTH que estimula e hiperplasia la corteza suprarrenal. El sobrestímulo de ACTH incrementa la producción de los esteroides de las vías metabólicas sin defectos enzimáticos e incrementa la producción de los precursores previos al bloqueo. (2).

La mayoría de las enzimas esteroidogénicas son miembros de el grupo P450 (enzima oxidativa con contenido de heme).

La esteroidogénesis adrenal en los riñones utiliza enzimas C11β.
La deficiencia de 21 hidroxilasa es la forma más común de
Hipertensión Adrenal Congénita, esta causada por deficiencia de la
actividad de la 21 OH, resulta en disrupción de la conversión de
17 - OHP a 11 - desoxicorticoides y de progesterona a 11
desoxicorticosterona.

(3).

En 90 - 95 % de los casos de HAC son secundarios a la actividad
deficiente de la enzima 21 - hidroxilasa (21 - OH) tiene un
modo de herencia autosómico recesivo, por lo que afecta a ambos
sexos, por igual, los padres son heterocigotas obligadas o
portadores asintomáticos.

Antes de los estudios de genética molecular se identificó el gen
citocromo P - 450 C21 sobre el brazo corto del cromosoma 6.

(4).

Los antígenos leucocitarios humanos son antígenos de superficie
celular codificados en el cromosoma 6 dentro del complejo de
histocompatibilidad mayor (HLA).

La HAC es una patología autosómica recesiva resultado de mutación
hereditaria de ambos genes 21 - OH, localizados cerca de los
genes 4B y entre los genes HLA - B y HLA - DR .

(5).

La Hiperplasia Adrenal Congénita es la causa más frecuente de genitales ambiguos (pseudonefrotidismo femenino) en el recién nacido, debido al exceso de andrógenos virilizantes secundarios al bloqueo enzimático.

(6).

La frecuencia de HAC varía ampliamente de una región a otra y según el tipo de estudio realizado: desde 1: 182 entre recién nacidos esquimales Yupik de Alaska hasta 1: 43.374 recién nacidos entre la población del Japón, en estudio de frecuencia por revisión de casos.

En un estudio de revisión reciente de frecuencia mundial de HAC realizado por detección neonatal se encontraron de 1: 14. 199 recién nacidos vivos para homocigotos, 1: 60 para heterocigotos, y frecuencia del gen deficiente en 21 - OH de 0.0082, excluyendo a las áreas endémicas conocidas entre los Yupik de Alaska y la Isla de Reunión, Francia.

(7).

Las anomalías hormonales en pacientes con deficiencia de 21 - hidroxilasa pueden ser tratadas de forma temprana y con éxito.

La ambigüedad de genitales puede causar problemas psicológicos y requerir procedimientos quirúrgicos múltiples para una corrección adecuada.

(8).

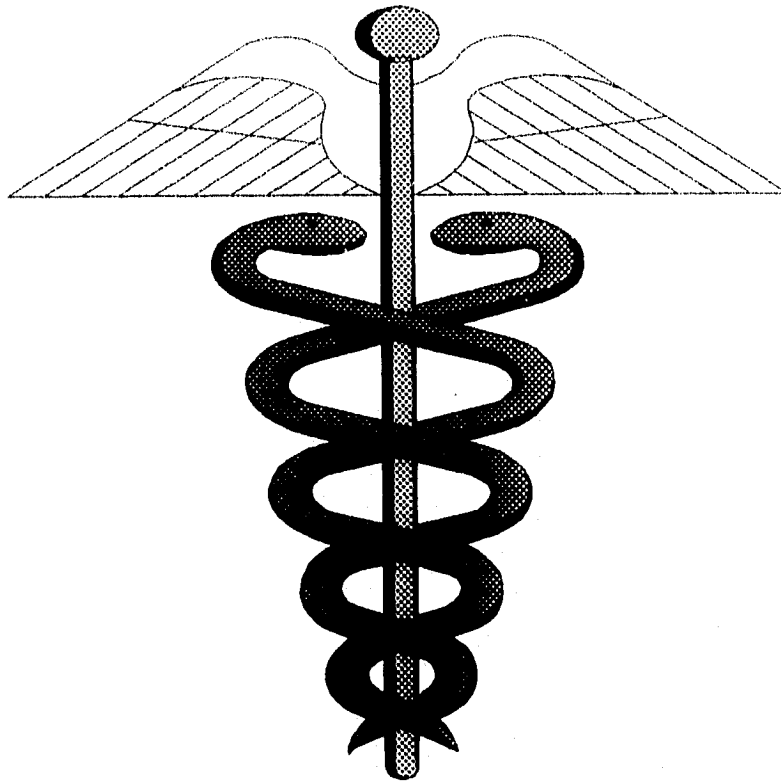
Los recién nacidos frecuentemente están desahidratados y el sospecho diagnóstico debido a sus características clínicas, durante una crisis adrenal son confundidos con esquizofrenia, deshidratación severa, etc.

(7).

El diagnóstico prenatal temprano deberá ser seguido de la terapia, se han diseñado 2 métodos para el diagnóstico temprano, midiendo niveles de 17 - hidroxiprogesterona en líquido amniótico y determinación de HLA de células amnióticas, ambos métodos requieren amniocentesis alrededor de las 16 semanas de gestación (10).

Tomando en cuenta el número de pacientes portadores de Hiperplasia Adrenal Congénita atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, consideramos conveniente investigar antecedentes de consanguinidad de acuerdo a lo reportado en la literatura y así mismo determinar las posibilidades de predominio en áreas geográficas de estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS



NATERIAL Y METODOS

Se revisaron expedientes de pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica (Área de Hospitalización y Consulta Externa) con diagnóstico de Hipoplasia Adrenal Congenita, durante un periodo comprendido de 1969 - 1976 investigándose lugar de nacimiento tanto de padres como de propósito y la posibilidad de consanguinidad.

En el registro de cada paciente se determinó:

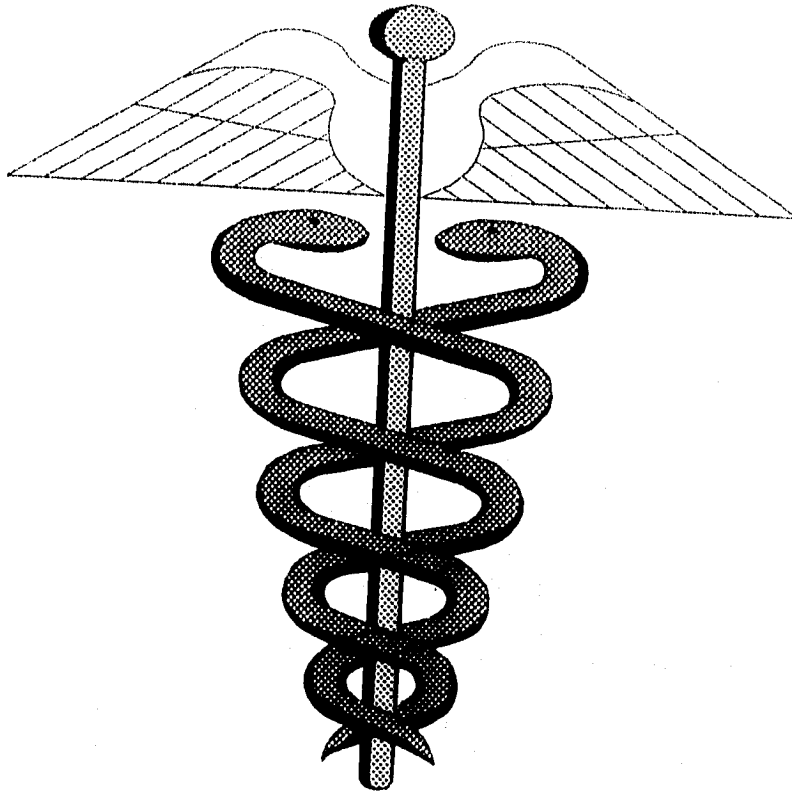
- 1.- Nombre.
- 2.- Edad al diagnóstico.
- 3.- Lugar de origen.
- 4.- Valoración por el servicio de Genética.
- 5.- Antecedentes de familiares con patología similar.

Posteriormente se tomaron como datos específicos para interés del estudio:

- a).- Lugar de origen del propósito y de los padres.
- b).- Realización de estudio genético.
- c).- Antecedente de consanguinidad.

Ya obtenidos todos los datos se procedió a síntesis con especificación de los datos, realizándose tablas y gráficas.

RESULTADOS



RESUMEN

Durante el periodo comprendido de 1980 a 1985 se recibieron 24 expedientes de pacientes portadores de Hipocalcemia Aguda Congénita diagnosticada en el servicio de Endocrinología Pediátrica. Determinándose en todos los casos lugar de origen tanto del paciente como de sus progenitores con los siguientes resultados.

PROPOSITO	
Total de pacientes	Lugar de origen
14 (58.3%)	Edo de Hidalgo
8 (20.9%)	Edo de México
2 (5.2%)	Edo de Veracruz
1 (2.5%)	Edo de Campeche
1 (2.5%)	Cuernavaca
1 (2.5%)	Celaya
1 (2.5%)	Edo de Queretaro

PADRE

Total de Pacientes	Lugar de Origen
17 (33.5%)	Edo de Hidalgo
10 (25.2%)	Edo de México
3 (7.7%)	México D.F.
3 (7.7%)	Guanajuato
3 (7.7%)	No Especificado
2 (5.1%)	Veracruz
1 (2.5%)	Queretaro
1 (2.5%)	Puebla
1 (2.5%)	Campeche
1 (2.5%)	Acapulco
1 (2.5%)	Michoacan

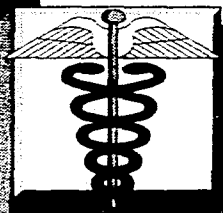
+ MADRE +

17 (43.6%)	Edo de Hidalgo
9 (23.1%)	Edo de México
3 (7.6%)	No Especificado
2 (5.1%)	México D.F.
2 (5.1%)	Queretaro
2 (5.1%)	Veracruz
1 (2.5%)	Puebla
1 (2.5%)	Campeche
1 (2.5%)	Acapulco
1 (2.5%)	Gelaya

Del total de los expedientes revisados se efectuó un estudio genético, documentándose en este sentido la consanguinidad y antecedentes familiares de los pacientes estudiados en el siguiente resultado:

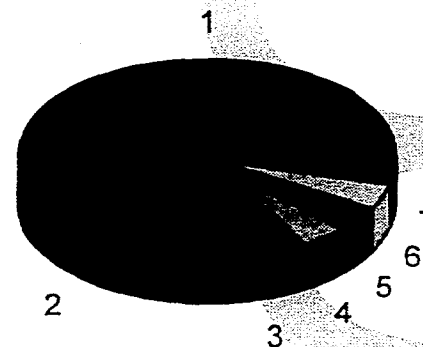
PACIENTES	EST. GEN	ANT. CONS.	RES. LABOR.
1	SI	No	====
2	==	====	====
3	SI	No	No
4	SI	No reportado	No
5	==	====	====
6	SI	No reportado	No
7	SI	No	No
8	SI	No	No
9	==	====	====
10	==	====	====
11	SI	No reportado	No
12	==	====	====
13	SI	No reportado	No
14	SI	No reportado	No
15	==	====	====
16	SI	No	No
17	SI	No	No
18	==	====	====
19	==	====	====

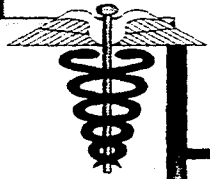
PACIENTES	ECT. GEN	ANT. CONS.	ANT. T. PAT. RM
20	SI	No reportado	No
21	SI	No	No
22	SI	No	No
23	==	==	Fallecido
24	SI	No	No
25	SI	No	3 hermanos ya fallecidos de crisis adrenal
26	SI	No	No
27	==	====	=====
28	==	====	2 hermanos bajo Tx
29	==	====	2 hermanas en Tx
30	==	====	=====
31	SI	No	No
32	Desconocidos por ser paciente adoptado		
33	SI	No	1 hermana en Tx
34	SI	No	1 hermana en Tx
35	SI	No	No
36	==	====	=====
37	==	====	1 Pac. prod. 7a. gestación/4 abortos SDC.
38	SI	No	Ant. en familia paterna
39	==	====	=====



PROPOSITO

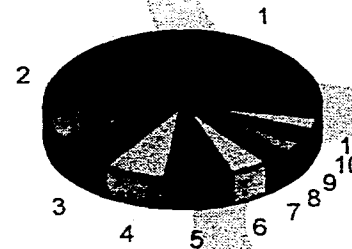
1	EDO DE HIDALGO	35.7 %
2	EDO DE MEXICO	20.9 %
3	EDO DE VERACRUZ	5.2 %
4	EDO DE CAMPECHE	2.5 %
5	CUERNAVA- CA	2.5 %
6	CELAYA	2.5 %
7	EDO DE QRO,	2.5 %





PADRE

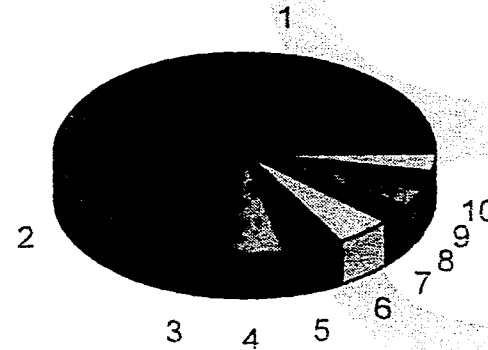
1	EDO DE HIDALGO	33.5%
2	EDO DE MEXICO	25.8%
3	MEXICO D.F.	7.7%
4	GUANAJUATO	7.7%
5	NO ESPEC.	7.7%
6	VERACRUZ	5.1%
7	QUERETARO	2.5%
8	PUEBLA	2.5%
9	CAMPECHE	2.5%
10	ACAPULCO	2.5%
11	MICHOACAN	2.5%





MADRE

1	EDO DE HIDALGO	43.8 %
2	EDO DE MEXICO	23.1 %
3	NO ESPC.	7.6 %
4	MEXICO D.F.	5.1 %
5	QUERETARO	5.1 %
6	VERACRUZ	5.1 %
7	PUEBLA	2.5 %
8	CAMPECHE	2.5 %
9	ACAPULCO	2.5 %
10	CELAYA	2.5 %



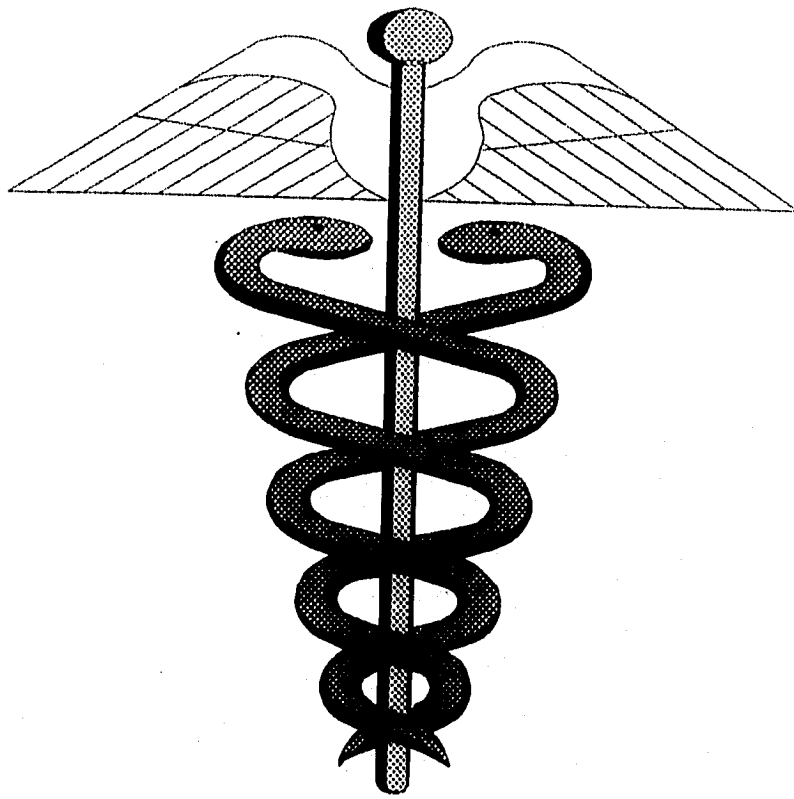
1

Determinamos por medio de gráficas el predominio de Área Geográfica existente en nuestra población desafortunadamente presentándose tanto en el progenitor como en ambos padres.

2

El estudio para determinar consanguinidad fue Negativo en el 100% de los casos.

DISCUSSION



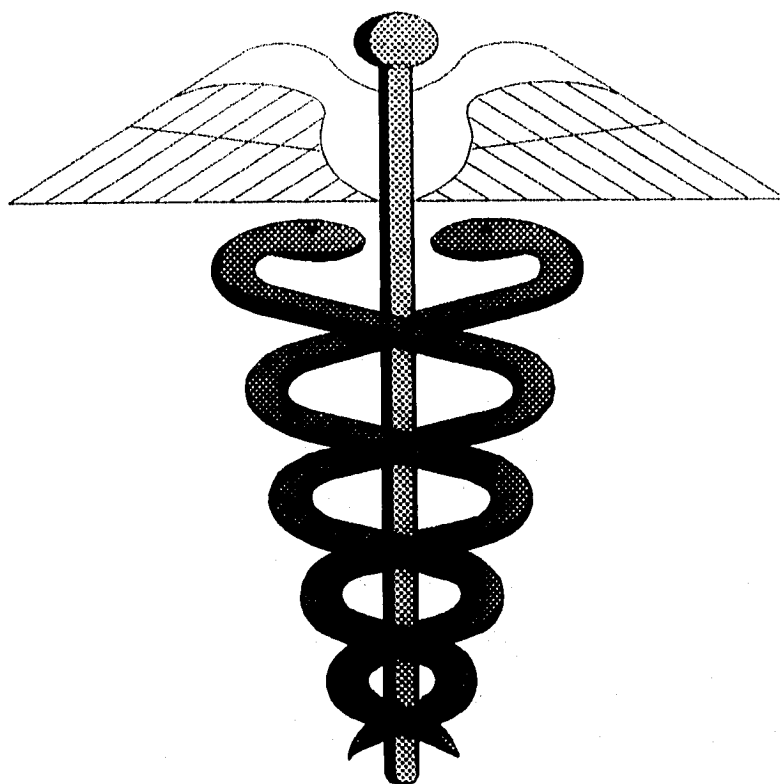
DISCUSION

Nuestros resultados demuestran que existe una alta frecuencia de Hiperplasia Adrenal Congenita en el Edo de Hidalgo siendo los porcentajes muy superiores a los observados en el resto de la población atendida en el hospital Centro Médico La Raza.

No podemos hablar de incidencia, ni de estudio comparativo ya que en la República Mexicana el estudio realizado hasta la fecha fue para determinar estado de portador en el Norte de Sinaloa y tenemos conocimiento de áreas endémicas como en los Esquimales Yupik de Alaska y la Isla Reunión de Francia.

Identificamos un área geográfica específica con mayor frecuencia de HAC; nos llama la atención en lo que respecta a consanguinidad reportándose como Negativa en el 100% de los casos de nuestro universo de Trabajo siendo una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva, pudiendo explicarse por la ausencia de un interrogatorio más intencionado y de estudios poblacionales de raíces étnicas e incluso con marcadores genéticos del tipo del HLA, para detección de Heterocigotos.

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1.- La mayor frecuencia de HAC en la Consulta Externa de Endocrinopediatría es del Estado de Hidalgo.

2.- En este estudio no es posible identificar consanguinidad directa en los progenitores.

3.- Es necesario estudios poblacionales para corroborar la presencia de consanguinidad, con interrogatorios intencionados y de ser posible de HLA e incluso para identificación de heterocigotos y dar el consejo genético oportuno.

4.- Es importante actualmente teniendo el conocimiento de una área endémica de la población atendida, implantar programas de detección neonatal para realizar diagnóstico de forma temprana y así mismo tratamiento.

618100001-

EST: 1987: 18: 1580-1586
SALD

- 1.- New MI, Narayn L. Congenital Adrenal Hyperplasia. Current Therapy Endocrinology and Metabolism. 144-149.
- 2.- White PC, New MI, Dupont B. Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med 1987;24:1519-1523
- 3.- Miller M, Levine LB. Molecular and Clinical Advances in Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr 1987;111:1-10
- 4.- Miller WL. Genetics, Diagnosis, and Management of 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:241-246
- 5.- Miller WL, Levine LS. Molecular and Clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 1987;111:1-13
- 6.- Hughes IA. Management of congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1988;63:1399-1404.
- 7.- Corral CM, Vidal OG. Frecuencia de hiperplasia adrenal congénita y del estado de portador en el norte de Quito. Estudio de casos y controles. Bol Med Hosp Infant Mex 1994;9:572-578.
- 8.- White PC, New MI, Dupont B. Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med 1987; 25 :1580-1586.
- 9.- Pang S. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)
- 10.- White, Dupont. Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med 1987;18:1580-1586.