

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA. REVISION DE 10 AÑOS**

Trabajo de investigacion que presentan

Dra. Gabriela Millotte Galindo

Dr. Jorge Pesantes Gutierrez

Para obtener el diploma de especialista en

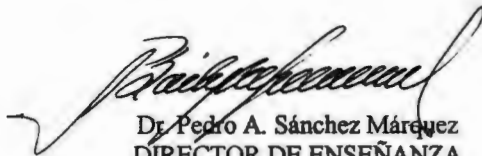
PEDIATRIA

México D.F

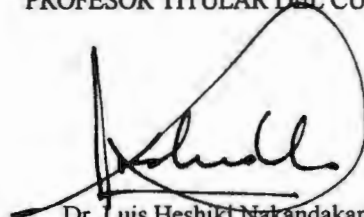
Enero 2000

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**



**Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**Dr. Luis Heshki Nakandakari.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO**



**Carlos Lopez Candiani
ASESOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION**

H0IPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. REVISION DE
10 AÑOS.

Dr. Jorge Pesantes Gutiérrez Dra. Gabriela Millotte Galindo

Dr. Carlos López Candiani

Dr. Gildardo Valencia Salazar

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia enzimática.

Resúmen:

La hiperplasia suprarrenal es una enfermedad resultado de la deficiencia de alguna de las enzimas necesarias para convertir colesterol en cortisol (White, 1987 1ª p). Al encontrarse alguna enzima deficiente, se acumula el sustrato y se desvía la producción hacia otros precursores (Miller, 1987). La enzima más frecuentemente afectada es la 21 hidroxilasa, ocupando entre 90 y 95% de todos los casos (Barnes, 1972). Está relacionada con un gene estructural correspondiente del citocromo P450. De hecho, se ha determinado que hay dos genes codificando para 21 hidroxilasa: CYP21A y CYP 21B (de Araujo). Para el caso de deficiencia de 11- beta hidroxilasa, la alteración se encuentra en el gene CYP11B1 (Merke, 1998). Se han encontrado deleciones, conversiones y microversiones genéticas (de

Araujo, 1996). Nimkarn (1999) menciona que existen al menos 36 mutaciones del gene CYP21 del cromosoma 6p21.3. La expresión clínica no siempre correlaciona con las mutaciones del gen estructural primario (Kalaitzoglou, 1993). Al existir deficiencia de 21 hidroxilasa, se acumula 17 hidroxiprogesterona y progesterona por no convertirse en 11 desoxicortisol y 11 desoxicorticosterona respectivamente y no hay producción de cortisol, lo que estimula hipersecreción pituitaria de ACTH que incrementa la actividad del P450 scc y por lo tanto la síntesis de pregnenolona, la cual se convierte a andrógenos virilizantes (androstenediona y testosterona)(Miller, 1987); este hecho afecta el desarrollo de genitales externos de fetos genéticamente femeninos dirigiendo la diferenciación hacia el fenotipo masculino (de Araujo, 1996); asimismo la ACTH causa hiperplasia adrenal (Miller 1987). Los diversos grados de virilización permiten sospechar el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal tempranamente en las mujeres, pero no en varones (Flier, 1990). Cuando el defecto enzimático es completo se presenta clínicamente con la forma perdedora de sal en el recién nacido y puede ser mortal; pero en los defectos parciales se presenta con un espectro clínico más leve que puede manifestarse en etapas posteriores como precocidad sexual (Di George, 1979). La medición de 17 hidroxiprogesterona ha sido reconocida como un indicador muy útil para el diagnóstico de pacientes con 21 hidroxilasa (Lippe, 1974).

El propósito del presente trabajo es realizar una revisión desde el punto de vista pediátrico de los casos de niños con hiperplasia suprarrenal congénita hospitalizados en el Instituto Nacional de

Pediatría con la finalidad de conocer la frecuencia, edad y características de presentación; así como las variedades más frecuentes.

El material serán los expedientes clínicos de todos los niños con diagnóstico de egreso de hiperplasia suprarrenal de 1989 a 1998 en el Instituto Nacional de Pediatría (aproximadamente 80 casos). Se extraerá la información en las formas de recolección de datos elaboradas para tal fin de enero a marzo de 1999 y se realizará estadística descriptiva para conocer el comportamiento de la muestra.

Introducción

Las glándulas suprarrenales están formadas por dos zonas: la corteza y la médula. A su vez la corteza tiene tres zonas: la glomerular (más externa), fasciculada y reticular (yuxtamedular) (1. Behrman). La corteza secreta esteroides.

La ACTH estimula la zona fasciculada para secreción de cortisol y de andrógenos. Los glucocorticoides (estructura de 21 carbonos) se denominan 12 - hidroxicosteroides o corticoesteroides ; el principal es el cortisol o hidrocortisona. En los tejidos periféricos puede convertirse en cortisona por la 11 beta hidroxisteroides (11-b-OHSD). Los glucocorticoides poseen efecto catabólico en músculo, piel, tejido conectivo, adiposo y linfoide y efecto anabólico en hígado. Los efectos de la insulina y andrógenos son antagónicos. Los 17 hidroxicorticoesteroides se excretan por orina . La cifra de cortisol en plasma varía con la hora del día en un ritmo circadiano. La cortisona ejerce retroalimentación negativa sobre secreción de ACTH.

En la zona glomerular se produce la aldosterona; tiene potente efecto mineralocorticoide. Su regulación está dada por el eje renina-angiotensina, en donde la angiotensina II estimula directamente su producción. El principal efecto de la aldosterona es incrementar la reabsorción de sodio (y en forma secundaria de agua) en el túbulo contorneado distal.

La zona fasciculada produce andrógenos, que son responsables de la aparición de vello axilar y pubiano en adolescentes. También son capaces de retener nitrógeno, potasio, fósforo y sulfatos. El andrógeno más abundante es la dehidroepiandrosterona (DHEA).

Las principales hormonas que se producen en la médula suprarrenal son las catecolaminas: adrenalina, noradrenalina y dopamina.

La disminución en la actividad de alguna de las enzimas necesarias para la síntesis de colesterol da como resultado una disminución en la concentración de cortisol lo cual estimula la secreción de ACTH por mecanismo de retroalimentación negativa. Este incremento causa hiperplasia y sobreproducción de esteroides que preceden al bloqueo enzimático. Los síntomas de cada una de las deficiencias depende de cuales son los esteroides deficientes y de los que se producen en exceso.

En los casos de hiperfunción de la corteza suprarrenal se pueden identificar cuatro síndromes: adrenogenital, Cushing, hiperaldosteronismo y feminización suprarrenal. El síndrome adrenogenital es producido por hiperplasia suprarrenal congénita o por tumores virilizantes suprarrenales. El mecanismo de producción

de la hiperplasia suprarrenal es por una alteración autosómica recesiva ya que se ha visto que la mayoría de las enzimas esteroidogénicas son miembros de un grupo de oxigenasas del citocromo P450 (6). Estas enzimas se codifican en una variedad amplia de familias de genes y se han llamado enzimas dependientes de P450. Se ha establecido que el gen para la 21 OH se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, próximo al locus del HLA-B y locus C4 (6)(4). Por otro lado también se ha estudiado la deficiencia de la enzima 11 OH, la cual no se encuentra ligada al HLA y el gen se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 8.

Se conocen cinco deficiencias enzimáticas en el metabolismo de colesterol hacia cortisol capaces de causar hiperplasia suprarrenal de las cuales algunas se caracterizan por causar virilización con o sin pérdida de sal y otras no causan virilización.

Estudios norteamericanos refieren que el 95% de los casos existe deficiencia de 21 hidroxilasa, la cual hidroxila la progesterona y la 17 hidroxiprogesterona para producir 11- desoxicorticosterona y 11- desoxicortisol. Estudios de detección temprana de tamiz neonatal en papel filtro reportan incidencia de 1: 20,000 nacidos vivos en Japón y 1: 10, 000 a 16,000 en Europa y Estados Unidos. Este defecto tiene dos variantes clínicas: la forma perdedora de sal en la que el defecto enzimático es completo con deficiencia de cortisol y aldosterona resultando en un exceso en la secreción de andrógenos desde etapas tempranas en la vida fetal causando virilización de los genitales externos en la mujeres; la forma no perdedora de sal en la que el

defecto enzimático es parcial lo cual permite una producción de cortisol suficiente y de aldosterona.

La variedad virilizante con pérdida de sal se presenta en 75% de los casos y el 25% restante la forma virilizante simple. Las manifestaciones clínicas en la deficiencia de 21 hidroxilasa dependen de la variedad. Como se mencionó, la más frecuente es perdedora de sal y en este caso las manifestaciones aparecen poco tiempo después del nacimiento con pérdida progresiva de peso y deshidratación; vómitos, rechazo al alimento, alteraciones del ritmo y frecuencia cardíaca, cianosis, dificultad respiratoria, choque y muerte.

En las mujeres hay virilización de genitales externos; en varones, los genitales son normales y la sintomatología puede confundirse con otras patologías por lo que el diagnóstico es más frecuentemente establecido en mujeres que en hombres aún cuando tiene la misma incidencia en ambos sexos.

En la variedad no perdedora de sal los lactantes son normales en los primeros meses, y empiezan con manifestaciones a los seis meses o hasta la etapa preescolar, con datos de precocidad somática o sexual: aumento del tamaño de pene, escroto, próstata y aparición de vello púbico, acné y voz grave. En la mujer puede darse cierto grado de masculinización al nacer: agrandamiento de clítoris y distintos grados de fusión labial; puede haber seno urogenital (abertura vaginal y uretral única). El 2% tienen fenotipo masculino, aunque es mayor en la variedad perdedora de sal. Genitales internos son normales femeninos. La masculinización es progresiva con desarrollo prematuro de vello axilar y púbico, acné, voz grave, las niñas son

grandes para su edad y en general el desarrollo somático es como el de un niño. A pesar de que los genitales internos son femeninos, no presentarán desarrollo mamario ni menstruación a menos que la sobreproducción de andrógenos sea suprimida con un tratamiento adecuado. Puede haber hiperpigmentación en ambos sexos.

La elevación de la línea basal de ACTH, los niveles de 17-OHP, DHEA, androstenediona, testosterona y sus metabolitos urinarios pregnanetriol y 17-cetoesteroides así como su supresión con glucocorticoides son diagnósticos de este trastorno. Hay predominio en la excreción de 17-OHprogesterona la cual puede estar elevada hasta cientos de veces de su valor normal (1) y pregnanetriol (4).

Los pacientes con la variedad perdedora de sal tienen niveles bajos de sodio sérico e hiperkalemia. En pacientes con pérdida de sal moderada el sodio sérico puede ser normal debido a la alta ingesta, sin embargo tienen niveles muy bajos de aldosterona renina alta así el índice de renina plasmática/ aldosterona urinaria es útil para hacer el diagnóstico y evaluar el tratamiento (1).

La deficiencia de deshidrogenasa de 3 beta hidroxisteroides se observa en menos del 5% de los casos de hiperplasia suprarrenal. Esta enzima convierte la pregnenolona en progesterona, la 17-hidroxipregnenolona en 17- hidroxiprogesterona y la dehidroepiandrosterona en androstenediona. La deficiencia de la enzima produce falta de síntesis de cortisol, aldosterona y andrógenos. En la forma clásica hay pérdida de sal desde el periodo neonatal; los niños no están bien virilizados y pueden tener hipospadias y las niñas

tienen una leve virilización secundaria a la secreción incrementada de DHEA por la glándula adrenal en el período fetal (1).

En las niñas no ocurre desarrollo mamario a los 14 años y en los niños hay desarrollo de los caracteres sexuales secundarios pero generalmente se acompañan de ginecomastia indicando que el defecto se encuentra en las gónadas también.

Esta enzima no pertenece a P450, encontrándose unida a la membrana y el gen para su codificación aún no se ha determinado (1) no se encuentra ligada al complejo HLA.

La deficiencia de 3 β -OH esteroides deshidrogenados se demuestra con los niveles elevados basales y estimulados con ACTH de pregnenolona, 17-OH pregnenolona, DHEA, prenenetriol, 16-OH pregnenolona, y 16 OH-DHEA en orina y sangre.

En la forma leve, no hay pérdida de sal y no hay alteraciones genitales

El déficit de 11 beta hidroxilasa es más rara aún, contando menos del 5% (4) con una incidencia de 1 de 100,000. No se encuentra ligada a HLA (1). La enzima convierte el 11 desoxicortisol en cortisol; y 11 desoxicorticosterona en corticosterona, con deficiencia de aldosterona por interrupción del proceso. Puede manifestarse con hipertensión y con virilización (igual que en déficit de 21 hidroxilasa). En plasma hay niveles elevados de 11 desoxicortisol y 11 desoxicorticosterona; esta última es responsable de la hipertensión arterial y de evitar pérdida de sal. Durante la gestación puede demostrarse estos niveles elevados en líquido amniótico o en orina materna.

El tratamiento de la deficiencia de 21 hidroxilasa consiste en el reemplazo de las hormonas deficientes. Se administra hidrocortisona 10-20mgm2SC al día con lo que se suprime la secreción de ACTH lo que disminuye los niveles de 17OH progesterona y andrógenos adrenales. Se debe efectuar un examen físico regularmente y poniendo atención especial a la velocidad de crecimiento y análisis de la edad ósea para ver la progresión de la maduración esquelética con el fin de monitorizar si existen datos de exceso de andrógenos y de glucocorticoides causados por sobretratamiento (6).

En pacientes con la variedad perdedora de sal, se debe dar tratamiento oral con fludrocortisona en dosis que suprima la actividad de la renina. Los pacientes con genitales ambiguos deben recibir tratamiento quirúrgico para permitirles un desarrollo psicosexual y función sexual normales.

Los pacientes con deficiencia de 21 hidroxilasa variedad perdedora de sal, se ha asociado con HLA-Bw60. La variedad virilizante simple se asocia con HLA-Bw51.(1)

Al igual que la deficiencia de 21 hidroxilasa, la deficiencia de 11 hidroxilasa se trata con el reemplazo de glucocorticoides.

Deben determinarse después de las 72 horas, que es cuando bajan los niveles normalmente elevados. En la variedad perdedora de sal hay hiponatremia e hipocloremia con hiperpotasemia y nitrógeno no protéico y renina elevados. Los niveles de cortisol pueden estar bajos, pero normales en la forma virilizante simple. Los 17 cetosteroides y pregnantriol urinarios son elevados. La virilización se debe a que el

exceso de 17 OHP se desvía a formación de androstenediona y posteriormente a testosterona en tejidos periféricos.

Se puede hacer diagnóstico prenatal en padres que ya tienen un hijo con deficiencia de 21 hidroxilasa por medio de dos métodos: medición de niveles de 17 OHprogesterona en líquido amniótico y tipificando HLA de células amnióticas. El diagnóstico prenatal usando estos dos métodos juntos es bastante exacto.

En los países más desarrollados, ya tienen disponible la detección a través del tamiz neonatal de los pacientes con deficiencia de 21 hidroxilasa (Pang y cols, 1988). De hecho, está disponible en estos países la detección prenatal a través de estudios en biopsia de vellosidades coriónicas, por medio de análisis de HLA y por análisis de líquido amniótico (Mornet, 1986; Hughes, 1987). Existe en consecuencia, intentos de evitar la virilización secundaria a la deficiencia a través de glucocorticoides maternos; los estudios aún no son concluyentes, pero son una gran vía de investigación (Pang, 1990).

En México, algunas instituciones privadas como el hospital ABC, Español, Angeles y Médica Sur envían las muestras en papel filtro para tamiz metabólico ampliado a laboratorios norteamericanos y realizar la detección de varias enfermedades, entre ellas la deficiencia de 21 hidroxilasa en etapa temprana neonatal.

La hiperplasia suprarrenal es una entidad no muy frecuente. En un estudio de tamizaje doble realizado en Texas, se detectó una incidencia de 1: 16,008 con una relación perdedora de sal: virilizante

simple de 2.7:1 (Therrell, 1998). Algunos pacientes fallecen en forma temprana sin realizarse el diagnóstico, y en otros casos, cuando se efectúa el diagnóstico, se derivan al endocrinólogo prontamente. Lo anterior hace que la entidad clínica sea poco dominada por los pediatras y ello a su vez conlleva a errores diagnósticos tempranos. Es por ello que creemos conveniente realizar un estudio para conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestro instituto y al estar frente a un paciente con manifestaciones compatibles, pensar en ella.

Justificación:

La hiperplasia suprarrenal es una enfermedad que puede tener manifestaciones muy graves, incluso mortales y que es poco difundida entre los pediatras, por lo que es conveniente su estudio para mayor conocimiento y difusión. Es conveniente conocer cómo se comportan los pacientes que acuden a nuestra institución.

Objetivos:

Conocer la incidencia de la HSC en el INP en los últimos 10 años (1989 a 1998).

Conocer la deficiencia enzimática más frecuente

Conocer las manifestaciones y su edad de presentación

Hipótesis:

La deficiencia de 21 hidroxilasa es la deficiencia enzimática más frecuente, de acuerdo a la literatura.

Clasificación de la investigación:

Estudio clínico, retrospectivo, transversal, observacional. Revisión de casos.

Material y Métodos**Criterios de inclusión:**

Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de egreso de hiperplasia suprarrenal en el INP durante un periodo de 10 años, del 1° de enero de 1987 a diciembre de 1997.

Criterios de exclusión:

Los pacientes que suspendieron su asistencia a consultas posteriores y que quedó el diagnóstico inconcluso.

Criterios de eliminación:

Los pacientes que suspendieron su asistencia a consultas posteriores y que quedó el diagnóstico inconcluso.

Material:

Los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de egreso de hiperplasia suprarrenal de 1987 a 1997. Se revisarán aproximadamente 80 expedientes.

Método:

Se revisaran los expedientes clínicos obteniendo los datos correspondientes a su identificación, a las manifestaciones que

generaron su ingreso al Instituto, sus determinaciones de laboratorio y estudios de gabinete., que conformaron su diagnóstico.

Variables del estudio:

Edad de inicio de síntomas

Deficiencia enzimática específica

Alteraciones metabólicas acompañantes

Manifestaciones clínicas

Los resultados de enzimas se compararán con tablas anexas (Allen, 1997; Behrman, 1992).

Hoja de recolección de la información:

Ver anexo

Análisis estadístico e interpretación de los datos:

Se realizará exclusivamente estadística descriptiva para conocer el comportamiento de la muestra, dado que no compararemos grupos.

Consideraciones éticas:

No tiene ninguna implicación ética por tratarse de un estudio retrospectivo.

Carta de consentimiento informado:

No amerita ya que no hay experimentación en humanos.

Resultados.

Se revisaron 66 expedientes de los cuales se eliminaron 24 por no tener elementos suficientes para el diagnóstico. De los 42 casos con criterios para hiperplasia suprarrenal 35 iniciaron con manifestaciones clínicas durante el periodo neonatal (83%) 3 pacientes iniciaron en el segundo mes y cuatro pacientes entre el segundo y tercer año de vida. Respecto al sexo genético 27 fueron mujeres (64%) y 15 varones (36%). En dos casos, acudieron por hipertrofia de clítoris y en el cariotipo se observó fórmula cromosómica XY. Cuatro de los pacientes (9.5%) tuvieron algún familiar enfermo con hiperplasia suprarrenal. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la clitoromegalia y fusión labial, seguidas de vómitos y deshidratación (gráfica 1). Once de los pacientes cursaron con hipertensión arterial (26%). Se efectuó medición de edad ósea en 19 pacientes; en la misma proporción se encontró acorde, acelerada o retrasada respecto a la edad cronológica. Referente a los estudios de laboratorio, se presentó hiponatremia en 74% e hipokalemia en 84%. En 38 de los casos la deficiencia enzimática fue 21 hidroxilasa (90.4%) y en los 4 restantes 11- hidroxilasa. La variedad con pérdida de sal se comprobó en 31 casos (74%) y en 6 virilización simple (14.3%). En 5 casos (11.7%) las manifestaciones fueron exclusivamente con vómitos,

deshidratación y pérdida de peso y no se documentó pérdida de sal ni existieron datos de virilización.

Discusión.

La hiperplasia suprarrenal es una entidad poco frecuente en nuestra población, como queda de manifiesto al encontrar sólo 42 casos confirmados en esta revisión de diez años en un hospital de concentración. Estudios norteamericanos indican una frecuencia de 1 en 5,000 a 1 en 15,000 nacimientos (Kalaitzoglou, 1993).

La manifestación principal, hipertrofia de clítoris, es consecuencia de la patogenia ya que el bloqueo enzimático desvía la producción de cortisol hacia la producción de andrógenos con virilización intrauterina consecuente. Se reporta la hiperplasia suprarrenal como la causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino (Rodríguez, 1992). En los casos en que existan alteraciones genitales con virilización, es conveniente no asignar sexo al recién nacido hasta completar el estudio, para evitar las consecuencias psico-sociales de dar una asignación inadecuada. En nuestra serie, sólo dos niñas tuvieron asignación sexual errónea (4.7%); Thilen informa 18% en Suiza y Kandemir (1997) un tercio de 273 niñas estudiadas con hiperplasia suprarrenal en Turquía.. Rodríguez (1992) reporta en México el 50% en pacientes enviados a cirugía.

Las manifestaciones clínicas en pacientes con hiperplasia suprarrenal en el presente estudio son similares a lo reportado por Rodríguez (1990) a principios de la década pasada en el Hospital Infantil de México. Deaton menciona que formas leves de hiperplasia adrenal pueden manifestarse sólo por infecciones pulmonares, síncope ortostático, estatura corta y acné severo (1999).

La deficiencia enzimática más frecuente en nuestra población concuerda con la reportada internacionalmente, encontrando que 92.6% correspondió a deficiencia de 21 hidroxilasa (Barnés, 1972; Di George, 1979; Allen, 1997; Kalaitzoglou 1993). Encontramos casi tres cuartas partes de pacientes con pérdida de sal; White reporta dos tercios y Di George sólo el 50% .

El estudio de pacientes con hiperplasia suprarrenal debe incluir determinación de 17 hidroxiprogesterona por radioinmunoensayo, cariotipo y ultrasonido pélvico (Speiser, 1999). La respuesta a estimulación con ACTH es de utilidad (Rumsby, 1998). Al-Alwan reporta la ultrasonografía con una sensibilidad de 92% y especificidad de 100% para diagnóstico de hiperplasia suprarrenal (Al- 1999). El genotipo usando PCR alelo específico es una herramienta diagnóstica complementaria y provee información sobre la severidad de la enfermedad (Nordestrom, 1999).

En un estudio del Reino Unido de 1964 a 1996, se detectó que la mortalidad en niños con hiperplasia suprarrenal ajustada por edad, sexo y periodo calendario, está significativamente aumentada para las edades de 1 a 4 años; la mayoría de las muertes fueron causadas por crisis adrenal (Swerdlow, 1998).

Queremos hacer énfasis de que la deficiencia de 21 hidroxilasa es posible ahora detectarla prenatalmente. Muestra de vellosidades coriónicas puede dar material de análisis a finales de la semana 10 de gestación (White 2ª p). Dunic reporta diagnóstico prenatal en 20 pacientes con determinaciones de 17 hidroxiprogesterona en líquido amniótico, tipificación de antígenos de HLA en leucocitos de células

amnióticas y cariotipos en fetos de 16 a 18 semanas. De hecho se ha intentado tratamiento prenatal con esteroides maternos para evitar virilización en fetos femeninos (Pang, 1990; Dumic 1997; Speiser 1999); sin embargo no se tiene éxito en todos los casos y se ha asociado a efectos secundarios significativos a la madre (Pang, 1997). El diagnóstico neonatal temprano a través del tamiz metabólico ha disminuído la morbilidad derivada del retraso en el diagnóstico en dos tercios de los neonatos afectados de acuerdo con Pang (1997). El tiempo máximo para hacer la asignación sexual correcta fue de 960 días antes de iniciar el programa de tamiz metabólico en Suiza y se redujo a sólo 14 días después del programa. No es de utilidad realizar determinaciones de 17 hidroxiprogesterona en sangre de cordón, por existir altas concentraciones normalmente (Gruneiro, 1998). Niveles incrementados de 17 hidroxiprogesterona pueden ser encontrados en neonatos de bajo peso al nacer, prematuros y gravemente enfermos, por lo que en estos grupos en particular tienen una tasa elevada de falsos positivos (Nomura, 1997). Mitchell sugiere complementar el tamiz con determinación de cortisol en la misma muestra de papel filtro (1998). Therrell (1998) reporta 1.9 millones de recién nacidos tamizados en Texas con una detección de 175 casos confirmados con hiperplasia suprarrenal congénita y 13 con algún otro defecto enzimático en la esteroidogénesis. La ocurrencia de falsas negativas son extremadamente raras y han ocurrido en la forma virilizante simple de la deficiencia de 21 hidroxilasa (Shinohara, 1998). En Texas se instaló un programa para efectuar un segundo tamiz metabólico una o dos semanas después del nacimiento y encontraron

sólo dos casos en el segundo tamiz no detectados en el inicial lo cual no ha resultado costo-efectivo, comparado con realizar sólo un tamizaje (Brosnan, 1998). Thilen nos informa de los resultados en tamiz en Suiza en donde a los ocho días de vida el 25% de las niñas y 75% de los varones fueron diagnosticados sólo por tamiz metabólico sin manifestaciones clínicas aparentes (1998). En México se realiza la detección rutinaria en sólo en una pequeña población que tiene acceso a servicios privados de atención médica. Quizá al incrementar el número de niños tamizados, encontremos más casos de pacientes antes no diagnosticados (Therrell, 1998). Será labor del pediatra, el lograr que a todos los recién nacidos se efectúe el tamiz neonatal para determinar el máximo de enfermedades posibles para llegar a una más efectiva medicina preventiva en nuestro país.

Conclusiones

En el presente estudio se concluye que de acuerdo a lo reportado en la literatura, en nuestra población (pacientes pediátricos que acudieron al Instituto), la deficiencia enzimática más frecuente que es causa de hiperplasia suprarrenal es la 21 hidroxilasa y de ésta, la variedad perdedora de sal. Asimismo concluimos que la manifestación clínica más frecuente por la que se sospechó el diagnóstico fue la clitoromegalia y fusión labial las cuales fueron detectadas en la mayoría de los casos desde la etapa de recién nacido que además presentaron alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hiperkalemia) como era de esperarse ya que tres cuartas partes padecían la variedad perdedora de sal.

Referencias.

1. White PC, New MI, DuPont B: Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1987; 316:1519-24.
2. Barnes ND, Atherden SM: Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by measurement of plasma 17-hydroxyprogesterone. *Arch Dis Child* 1972; 47: 62-5.
3. Lippe BM, LaFranchi SH, Lavin N, Parlow A, Coyotupa J, Kaplan SA: Serum 17-hydroxyprogesterone, progesterone, estradiol and testosterone in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1974; 85: 782-7.
4. Di George AM: Endocrine system. Disorders of the adrenal glands. In: Vaughan VC, McKay RJ, Behrman RE: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1979:1668-73.
5. White PC, New MI, SuPont B: Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1987; 316: 1580-6.
6. Miller WL, Levine LS: Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 1-17.
7. Pang S, Pollack MS, Marshall RN, Immken L: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990; 322: 111-5.
8. Rodríguez LGA, Bautista RJJ, Dorantes ALM: Hiperplasia adrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 562-6.
9. Cutler GB, Laue L: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990; 323: 1806-13.
10. Rodríguez CE, Vargas BJ: Seudohermafroditismo femenino secundario a hiperplasia adrenal congénita: experiencia de 12 casos. *Bol Col Mex Urol* 1992; 9: 124-30.
11. Calzada LR, Ulloa AA, Robles VC, Méndez BJP: Restos suprarrenales paratesticulares, hiperplasia suprarrenal congénita y pubertad precoz verdadera. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51: 279-85.
12. Kleiman PJ, Cymet WD, Zafra RG, Cherem CB: Congenital adrenal hyperplasia. Presentation of a case and review of the literature. *Ginecol Obstet Mex* 1996; 64: 455-58.

13. Kandemir N, Yordam N: Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr* 1997; 86 (1): 22-25.
14. Domic M, Brkljacic L, Plavsic V, Zunec R, Ille J, Wilson RC et al: Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Croatia. *Am J Med Genet* 1997; 72: 302-6.
15. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A: Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxiprogesterone levels. *J Pediatr* 1997; 130: 128-33.
16. Kamijo H, Narita O: Female pseudohermaphroditism. *Nippon Rinsho* 1997; 55: 2925-2929.
17. Pang S: Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 853-91.
18. Girgis R, Winter JS: The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3926-3929.
19. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter KV, Simmank J, Korman K, Prentice L et al: Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998; 101:583-9.
20. Chin D, Speiser PW, Imperato-McGinley J, Dixit N, Uli N, David R et al: Study of a kindred with classic congenital adrenal hyperplasia: diagnostic challenge due to phenotypic variance. *L Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1940-5.
21. De Araujo M, Sanches MR, Suzuki LA, Guerra G, Farah SB, de Mello MP: Molecular analysis of CYP21 and C4 genes in Brazilian families with the classical form of steroid 21 hydroxylase deficiency. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 1-13.
22. Kalaitzoglou G, New MI: Congenital adrenal hyperplasia. Molecular insights learned from patients. *Receptor* 1993; 3: 211-22.
23. Speiser PW: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 1999; 162: 534-6.
24. Al-Alwan I, Navarro O, Daneman A: Clinical utility of adrenal ultrasonography in the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1999; 135: 71-5.

25. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A: Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1505-9.
26. Deaton MA, Glorioso JE, McLean DB: Congenital adrenal hyperplasia: not really a zebra. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1190-6.
27. Nimkarn S, Cerame BI, Wei JQ, Dumic M, Zunec R, Brkljacic L et al: Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) without demonstrable genetic mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 378-81.
28. Brosnan CA, Brosnan P, Therrell BL, Slater CH, Swint JM, Annegers JF: A comparative cost analysis of newborn screening for classic congenital adrenal hyperplasia in Texas. *Public Health Rep* 1998; 113: 170-8.
29. Shinohara O, Ishiguro H, Shinagawa T, Kubota C: False negatives at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in two siblings with 21-hydroxylase deficiency. *Endocr J* 1998; 45: 427-30.
30. Swerdlow AJ, Higgins CD, Brook CG, Dunger DB, Hindmarsh PC, Price DA et al: Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. *J Pediatr* 1998; 133: 516-20.
31. Mitchell ML, Hermos RJ: Cortisol in dried blood screening specimens from newborns with raised 17-hydroxyprogesterone and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 757-60.
32. Rumsby G, Avey CJ, Conway GS, Honour JW: Genotype-phenotype analysis in late onset 21-hydroxylase deficiency in comparison to the classical forms. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 707-11.
33. Gruneiro de Papendick L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bergada C: Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 alpha-hydroxyprogesterone during the first days of life. *J Med Screen* 1998; 5: 24-6.
34. Thilen A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, von Dobeln U, Guthenberg C, Larsson A: Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden. *Pediatrics* 1998; 101: E11.

35. Wedell A: Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia: Implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr* 1998; 87: 159-64.
36. Merke DP, Tajima T, Chhabra A, Barnes K, Mancilla E: Novel CYP11B1 mutations in congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 270-3.
37. Nomura S: Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants. *Early Hum Dev* 1997; 10: 225-33.

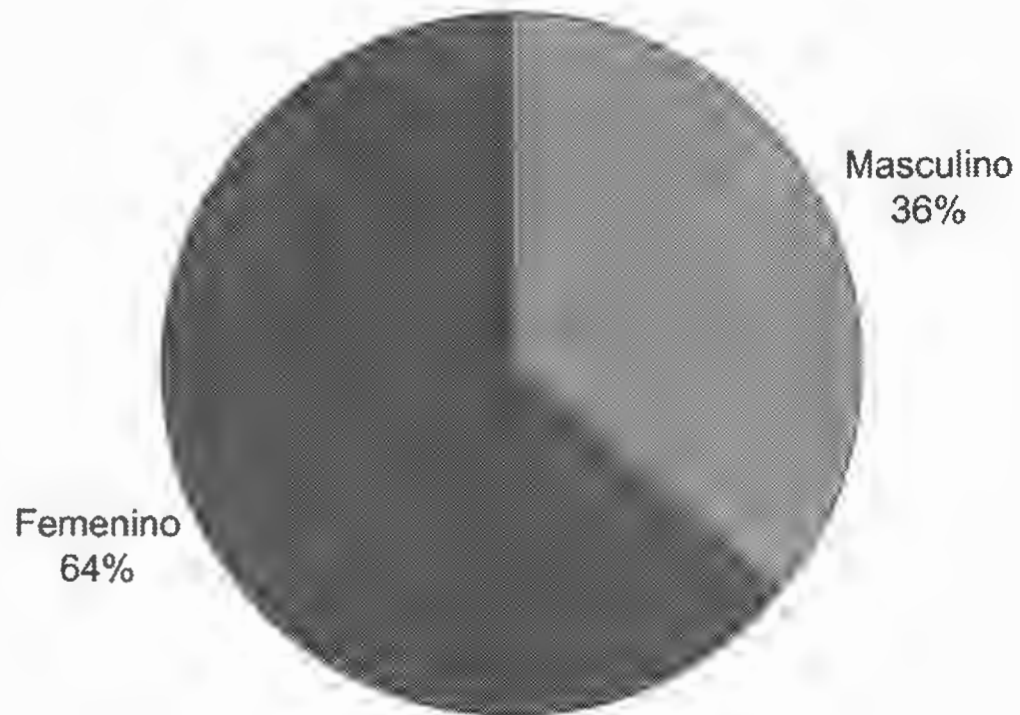
Pies de Figuras.

Figura 1. Frecuencia de síntomas en casos de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Instituto Nacional de Pediatría 1988-1997.

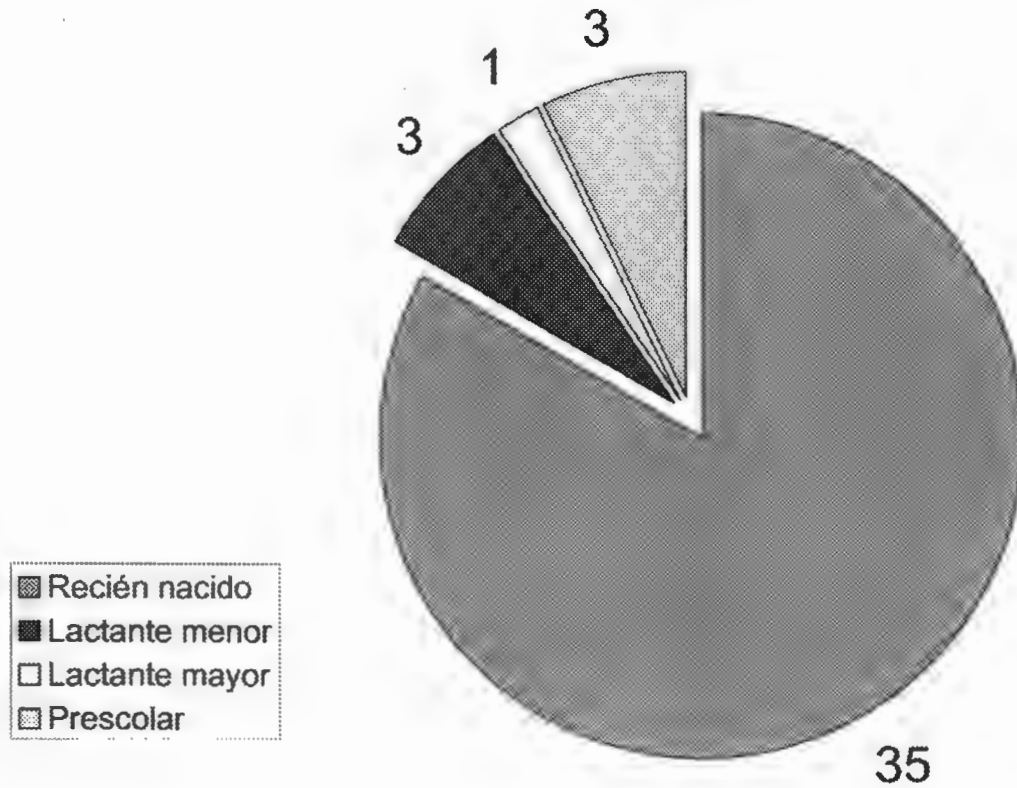
Hiperplasia suprarrenal congénita

1 Num.	_____		_____
Iniciales	_____		_____
2 Registro	_____		_____
3 Fecha nacimiento		aa-mm-dd	_____
4 Antecedentes GO:	_____	0= Nls 1= Anormales	_____
5 Ingesta de fármacos en gestación:	_____	0= No 1= Vit, Fe, Ac Fólico 2= Otros	_____
6 Antec. fam de HS		0= No 1= Si	_____
7 Edad de inicio de primeros síntomas		mm-dd	_____
8 CLINICA			_____
9 Pérdida de peso (o falta de increm)		0= No 1= Si	_____
10 Deshidratación		0= No 1= Si	_____
11 Vómitos		0= No 1= Si	_____
12 Anorexia		0= No 1= Si	_____
13 Alt. ritmo cardiaco		0= No 1= Si	_____
14 Cianosis		0= No 1= Si	_____
15 Disnea		0= No 1= Si	_____
16 Choque		0= No 1= Si	_____
17 Genitales:	Clitoromegalia	0= No 1= Si	_____
18	Fusión labial	0= No 1= Si	_____
19	Seno urogenital	0= No 1= Si	_____
20	Hipospadias	0= No 1= Si	_____
21	Escroto bifido	0= No 1= Si	_____
22	Criptorquidia	0= No 1= Si	_____
23 Precocidad:	Crec. pene	0= No 1= Si	_____
24	Crec. escroto	0= No 1= Si	_____
25	Crec. testicular	0= No 1= Si	_____
26	Próstata	0= No 1= Si	_____
27	Vello púbico	0= No 1= Si	_____
28	Vello axilar	0= No 1= Si	_____
29	Acné	0= No 1= Si	_____
30	Voz grave	0= No 1= Si	_____
31	Edad ósea	0= No 1= Si	_____
32	Ginecomastia	0= No 1= Si	_____
33 Hipertensión arterial		0= No 1= Si	_____
34 Pérdida de sal		0= No 1= Si	_____
35 LABORATORIO			_____
36 Cloremia		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
37 Natremia		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
38 Kalemia		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
39 BUN		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
40 Reninemia		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
41 17 hidroxiprogesterona		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
42 Cortisol		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
43 Testosterona		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
44 17 cetosteroides urinarios		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
45 Pregnantriol urinario		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
46 17 hidroxiprogesterona post ACTH		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
47 Cromatina sexual		0= Neg 1= Positiva	_____
48 Cariotipo		0= xx 1= xy 2= Otro	_____
49 US abdominal	_____	0= Ni 1= Anormal	_____
50 21 hidroxilasa		0= Ni 1= Bajo 2=alto	_____
51 Androstenediona			_____
52 Dehidroepiandrosterona			_____
53 DHEA sulfato fem pub			_____
54 DHEA sulfato masc pub			_____
55 Dihidrotestosterona			_____
56 17 hidroxicorticoesteroides			_____
57 Progesterona			_____
58 17 hidroxicetosteroides urinarios			_____
59			_____
60 Genitograma (uretra)			_____

Sexo genotípico



Edad de manifestaciones.



Datos clínicos en Hiperplasia Suprarrenal

