

# Hiperplasia suprarrenal.

## Revisión de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría

DR. JORGE PESANTES GUTIÉRREZ,\* DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI,\*\* DR. CARLOS ROBLES VALDÉS,\*\*\*  
DR. GILDARDO VALENCIA SALAZAR,\*\*\*\* DRA. GABRIELA MILLOTE GALINDO\*

### RESUMEN

**Antecedentes.** La hiperplasia suprarrenal es causada por la deficiencia de alguna de las enzimas que convierten el colesterol en cortisol; la más frecuente de las cuales es la 21-hidroxilasa, cuya alteración genética se encuentra en el cromosoma 6. La deficiencia de una enzima desvía la ruta metabólica y se acumula el sustrato y su exceso es causa de manifestaciones secundarias. **Material y métodos.** Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de egreso de hiperplasia suprarrenal; se tabularon las manifestaciones clínicas y las determinaciones bioquímicas; en algunos casos la caracterización molecular. **Resultados.** Hubo 42 casos con hiperplasia suprarrenal congénita; el 64% fue de sexo femenino y 36% masculino. Las manifestaciones más frecuentes fueron clitoromegalia (67%), fusión labioescrotal (50%), deshidratación (45%) y pérdida de peso (38%); once pacientes (26%) cursaron con hipertensión arterial. La deficiencia enzimática más frecuente fue de 21-hidroxilasa (90.4%) y en 31 casos la variedad fue perdedora de sal (74%). **Conclusiones.** Los datos de esta muestra son similares a los informados en la literatura. La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino, con manifestaciones clínicas de virilización, lo que permite un diagnóstico temprano. Es recomendable incluir la hiperplasia suprarrenal en estudios de tamizaje neonatal, para lograr una medicina preventiva más eficaz.

**Palabras clave:** Hiperplasia suprarrenal, clitoromegalia, hipertensión arterial, deficiencia enzimática, virilización.

### ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia is the result of an enzymatic deficiency in steroidogenesis. The most frequent deficiency is 21-hydroxylase (CYP21). The clinical manifestations are due to cortisol deficiency and cumulative substrate. We reviewed the clinical charts of patients diagnosed as congenital adrenal hyperplasia in the Instituto Nacional de Pediatría from 1988 to 1997. We found 42 patients with evidence of adrenal hyperplasia; 64% were females and 36% males; the clinical presentation included clitoromegaly, dehydration and loss of weight; 26% had arterial hypertension. The enzymatic defect was 21-hydroxylase deficiency in 90.4% and 74% were salt-losing variety. Virilization of females permits the early diagnosis when compared with males. It is recommended to treat this condition in the neonatal screening.

**Key words:** Congenital adrenal hyperplasia, clitoromegaly, arterial hypertension, enzymatic deficiency, virilization.

### INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal es causada por la deficiencia de alguna de las enzimas necesarias para convertir el colesterol en cortisol<sup>1</sup>. Cuando hay deficiencia de alguna enzima el sustrato se acumula y se desvía la producción hacia otros precursores<sup>2</sup>. La enzima más frecuentemente afectada es la 21-hidroxilasa: 90 y 95% de todos los casos<sup>3</sup>. Está relacionada con un gen estructural correspondiente del citocromo P450. De hecho, se ha determinado que hay dos genes que codifican

- \* Residente de Neonatología  
 \*\* Coordinador de la Dirección Médica  
 \*\*\* Jefe del Departamento de Especialidades Médicas  
 \*\*\*\* Jefe de Terapia Intensiva Neonatal.  
 Instituto Nacional de Pediatría.

*Correspondencia:* Dr. Jorge Pesantes Gutiérrez. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco México 04530 D.F.

*Recibido:* febrero, 2000. *Aceptado:* mayo, 2000

para la 21-hidroxilasa: CYP21A y CYP21B<sup>4</sup>. Para el caso de deficiencia de 11-beta hidroxilasa, la alteración se encuentra en el gen CYP11B<sup>5</sup>. Se han encontrado deleciones, conversiones y microversiones genéticas<sup>4</sup>. Nimkarn<sup>6</sup> menciona que existen al menos 36 mutaciones del gen CYP21 del cromosoma 6p21.3. La expresión clínica no siempre se correlaciona con las mutaciones del gen estructural primario<sup>7</sup>. La deficiencia de 21-hidroxilasa causa acumulación de 17-hidroxiprogesterona y progesterona por no convertirse en 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona respectivamente y no hay producción de cortisol; esta estimula hipersecreción pituitaria de ACTH que incrementa la actividad del P450 scc y por lo tanto, la síntesis de pregnenolona; ésta se convierte en andrógenos virilizantes (androstenediona y testosterona)<sup>2</sup>. Esto afecta el desarrollo de genitales externos de fetos genéticamente femeninos y dirige la diferenciación hacia el fenotipo masculino<sup>4</sup>; además, la ACTH causa hiperplasia adrenal<sup>2</sup>. Los diversos grados de virilización permiten sospechar el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal tempranamente en las mujeres, pero no en varones<sup>8</sup>. Cuando el defecto enzimático es total, la enfermedad se presenta clínicamente con la forma perdedora de sal en el recién nacido y puede ser mortal. En los defectos parciales se presenta con un espectro clínico más leve que puede manifestarse en etapas posteriores como precocidad sexual<sup>9</sup>. La medición de 17-hidroxiprogesterona es un indicador muy útil para el diagnóstico de pacientes con 21-hidroxilasa<sup>10</sup>.

El propósito del presente trabajo es realizar una revisión desde el punto de vista pediátrico de casos de hiperplasia suprarrenal congénita hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría para conocer la frecuencia, la edad, las características clínicas y las variedades más frecuentes.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con hiperplasia suprarrenal (CIE IX: 255.2) de 1988 a 1997. Se tabularon los datos de identificación, antecedentes familiares de hiperplasia suprarrenal, manifestaciones clínicas y datos de laboratorio. Se eliminaron los casos que no cumplieron con los criterios bioquímicos suficientes para el diagnóstico.

#### RESULTADOS

Se revisaron 66 expedientes; se eliminaron 24 por no tener elementos suficientes. De los 42 casos con criterios para hiperplasia suprarrenal 35 iniciaron con manifestaciones clínicas durante el período neonatal (83%); tres pacientes iniciaron en el segundo mes y cuatro pacientes entre el segundo y tercer año de vida. El sexo genético fue femenino en 27 (64%) y masculino 15 (36%). Dos casos, acudieron por hipertrofia de clítoris; en su cariotipo se observó fórmula cromosómica XY. Cuatro pacientes (9.5%) tuvieron algún familiar enfermo con hiperplasia suprarrenal. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la clitoromegalia y fusión labioescrotal, seguidas de deshidratación y pérdida de peso (figura 1). Once pacientes cursaron con hipertensión arterial (26%). Se midió la edad ósea en 19 pacientes y se encontró acorde, acelerada o retrasada respecto a la edad cronológica en la misma proporción. Estudios de laboratorio: Hubo hiponatremia en 74% e hipokalemia en 84%. En 38 casos la deficiencia enzimática fue 21-hidroxilasa (90.4%) y en los cuatro restantes los datos orientan a deficiencia de 11-hidroxilasa. Sólo a cinco de los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa se les realizó caracterización molecular; for-

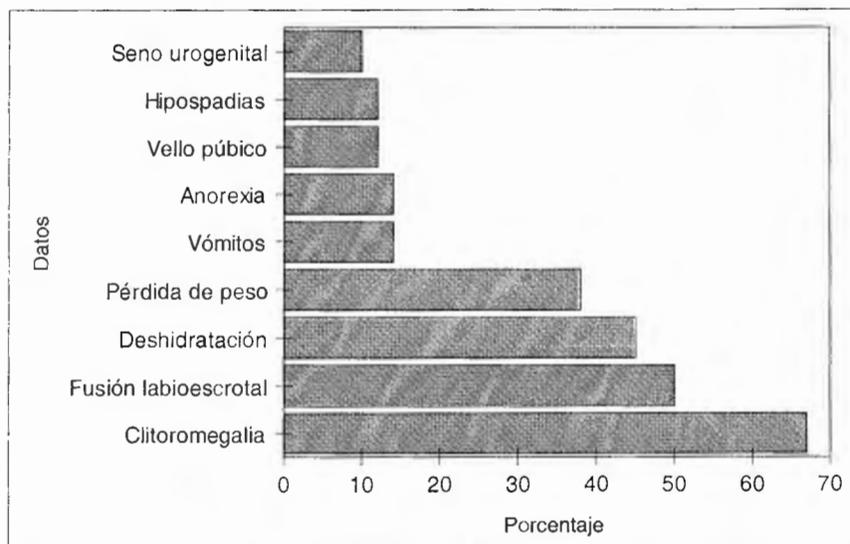


Figura 1. Frecuencia de síntomas en casos de hiperplasia suprarrenal congénita. INP 1988-1997.

maban parte de un grupo publicado previamente<sup>11</sup>. La variedad con pérdida de sal se vio en 31 casos (74%) y en seis virilización simple (14.3%). En cinco casos (11.7%) las manifestaciones fueron vómitos, deshidratación y pérdida de peso y no se documentó pérdida de sal ni hubo datos de virilización.

## DISCUSIÓN

La hiperplasia suprarrenal es infrecuente en nuestra población; sólo hubo 42 casos en esta revisión de diez años en un hospital de concentración. Los estudios norteamericanos indican una frecuencia de 1 en 5,000 a 1 en 15,000 nacimientos<sup>7</sup>.

La hipertrofia de clítoris que es la manifestación principal, es consecuencia de la patogenia ya que el bloqueo enzimático desvía la producción de cortisol hacia la producción de andrógenos y a la virilización intrauterina. La virilización permite efectuar el diagnóstico más frecuentemente en mujeres (64% de nuestra serie) y puede ser que algunos varones lleguen incluso a fallecer sin detectarse el diagnóstico. La hiperplasia suprarrenal es la causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino<sup>12</sup>. En los casos con alteraciones genitales por virilización, es conveniente no asignar sexo al recién nacido hasta completar el estudio, para evitar las consecuencias psicosociales de dar una asignación inadecuada. En nuestra serie, sólo dos niñas tuvieron asignación sexual errónea (4.7%). Thilen<sup>13</sup> informa 18% en Suiza y Kandemir<sup>14</sup> un tercio de 273 niñas con hiperplasia suprarrenal en Turquía. Rodríguez<sup>12</sup> señala en México el 50% en pacientes enviados a cirugía.

Las manifestaciones clínicas de la hiperplasia suprarrenal en el presente estudio son similares a lo informado por Rodríguez<sup>15</sup> a principios de la década pasada en el Hospital Infantil de México. Deaton<sup>16</sup> menciona que las formas leves de hiperplasia adrenal pueden manifestarse sólo por infecciones pulmonares, síncope ortostático, estatura corta y acné severo.

La deficiencia enzimática más frecuente en nuestra población concuerda con la hallada internacionalmente: 92.6% correspondió a deficiencia de 21-hidroxilasa<sup>3,7,9,17</sup>. Tres cuartas partes de pacientes se caracterizaron por pérdida de sal. White<sup>1</sup> encontró dos tercios y Di George<sup>9</sup> sólo el 50%. Un estudio de Tusié-Luna<sup>18</sup> en niños mexicanos mostró una baja frecuencia de deleción de alelos (1 a 2%) comparada con otras poblaciones y sugiere que los alelos afectados pueden contener mutaciones puntuales.

El estudio de pacientes con hiperplasia suprarrenal debe incluir determinaciones de 17-hidroxiprogesterona por radioinmunoensayo, cariotipo y ultrasonido pélvico<sup>19</sup>. La respuesta a estimulación con ACTH es de utilidad<sup>20</sup>. Al-Alwan<sup>21</sup> señala que la ultrasonografía tiene una sensibilidad de 92% y especificidad de 100% para este diagnóstico. El genotipo usando PCR alelo específico es una prueba diagnóstica complementaria que da información sobre la severidad de la enfermedad<sup>22</sup>. Los estudios in vitro han mostrado que los pacientes perdedores de sal portan dos alelos no funcionales mientras que los pacientes con la forma virilizante simple requieren al menos un alelo portando actividad residual (1 a 2% de actividad enzimática)<sup>23</sup>.

En un estudio del Reino Unido de 1964 a 1996, la mortalidad en niños con hiperplasia suprarrenal ajustada para edad, sexo y período calendario, estuvo significativamente aumentada para las edades de uno a cuatro años; la mayoría de las muertes fueron causadas por crisis adrenal<sup>24</sup>.

Queremos hacer énfasis en que es posible detectar la deficiencia de 21-hidroxilasa prenatalmente. Una muestra de las vellosidades coriónicas puede dar material de análisis a finales de la semana 10 de gestación<sup>25</sup>. Domic<sup>27</sup> logró el diagnóstico prenatal en 20 pacientes con determinaciones de 17-hidroxiprogesterona en el 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 el tratamiento prenatal con esteroides maternos para evitar virilización en fetos femeninos<sup>19,26,27</sup>; sin embargo, no se tiene éxito en todos los casos y ha causado efectos secundarios significativos a la madre<sup>28</sup>.

El diagnóstico neonatal temprano a través del tamiz metabólico ha disminuido la morbilidad derivada del retraso en el diagnóstico en dos tercios de los neonatos afectados de acuerdo con Pang<sup>28</sup>. 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 umbilical por existir altas concentraciones normalmente<sup>29</sup>. Se pueden encontrar niveles incrementados de 17-hidroxiprogesterona en neonatos de bajo peso al nacer, en prematuros y en las gravemente enfermos; estos grupos tienen una tasa elevada de falsos positivos<sup>30</sup>. Mitchell<sup>31</sup> sugiere complementar el tamiz con determinaciones de cortisol en la misma muestra de papel filtro. Therrell<sup>32</sup> halló 175 casos confirmados de hiperplasia

suprarrenal congénita y 13 con algún otro defecto enzimático en la esteroidogénesis entre 1.9 millones de recién nacidos en Texas. Las falsas negativas son muy raras y han ocurrido en la forma virilizante simple de la deficiencia de 21-hidroxilasa<sup>33</sup>. En un segundo tamiz metabólico una o dos semanas después del nacimiento se hallaron dos casos no detectados en el inicial, por lo cual no ha resultado práctico realizar un segundo tamiz<sup>34</sup>. Thilen<sup>13</sup> informa los resultados del tamiz en Suiza; a los ocho días de vida el 25% de las niñas y 75% de los varones fueron diagnosticados sólo por tamiz metabólico en ausencia de manifestaciones clínicas. En México se realiza la detección sistemática sólo en una pequeña población que tiene acceso a servicios privados de atención médica. Quizá al incrementar el número de niños tamizados, se encuentren más casos<sup>32</sup>. Es labor del pediatra, lograr que a todos los recién nacidos se efectúe el tamiz neonatal para determinar el máximo de enfermedades posibles y lograr una medicina preventiva más eficaz en nuestro país.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- White PC, New MI, DuPont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1987;316:1519-24
- Miller WL, Levine LS. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1987;111:1-17
- Barnes ND, Atherden SM. Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by measurement of plasma 17-hydroxyprogesterone. *Arch Dis Child* 1972;47:62-5
- De Araujo M, Sánchez 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
- 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
- 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
- Kalaitzoglou G, New MI. Congenital adrenal hyperplasia. Molecular insights learned from patients. *Receptor* 1993;3:211-22
- Cutler GB, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990;323:1806-13
- Di George AM. Endocrine system. Disorders of the adrenal glands. In Vaughan VC, McKay RJ, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics* 11<sup>th</sup> Ed. Philadelphia WB Saunders Co. 1979;1688-73
- 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
- Ordoñez-Sánchez ML, Ramírez-Jiménez S, López-Gutiérrez AU, Riba L, Gamboa-Cardiel S, Cerrillo-Hinojosa M, et al. Molecular genetic analysis of patients carrying steroid 21-hydroxylase deficiency in the Mexican population: identification of possible new mutations and high prevalence of apparent germ-line mutations. *Hum Genet* 1998;102:170-7
- Rodríguez CE, Vargas BJ. Seudohermafroditismo femenino secundario a hiperplasia adrenal congénita: experiencia de 12 casos. *Bol Col Mex Urol* 1992;9:124-30
- Thilen A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, von Dobeln U, Guthenberg D, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden. *Pediatrics* 1998;101:E11
- Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr* 1997;86:22-5
- Rodríguez LGA, Bautista RJJ, Dorantes ALM. Hiperplasia adrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990;47:562-6
- Deaton MA, Glorioso JE, McLean DB. Congenital adrenal hyperplasia: not really a zebra. *Am Fam Physician* 1999;59:1190-6
- 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-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr* 1997;128:33
- Tusié-Luna MT, Ramírez-Jiménez S, Ordoñez-Sánchez ML, Cabello-Villegas J, Altamirano-Bustamante N, Calzada-León R, et al. Low frequency of deletion alleles in patients with steroid 21-hydroxylase deficiency in a Mexican population. *Hum Genet* 1996;98:376-9
- Speiser PW. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 1999;162:543-6
- 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
- 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
- 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
- Tusié-Luna MT, Wraktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 1990;265:20916-22
- 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
- White PC, New MI, SuPont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1987;316:1580-6
- Dumic M, Brkljacic L, Plavsic V, Zunec R, Ilie J, Wilson RC, et al. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Croatia. *Am J Med Genet* 1997;72:302-6
- Pang S, Pollak MS, Marshall RN, Immken L. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990;322:111-5

28. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:853-91
29. 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
30. Nomura S. Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants. *Early Hum Dev* 1997;10:225-33
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. 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
33. 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
34. 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

**CONGRESO CONMEMORATIVO DEL 30 ANIVERSARIO  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
ORGANIZADO POR LA ASOCIACIÓN MÉDICA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

*Del 8 al 10 de noviembre del 2000*

**Sede: Auditorio del Instituto Nacional de Pediatría**

**Informes**

Asociación Médica del Instituto Nacional de Pediatría.  
Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco,  
CP 04530, tel./fax (directo): 5606-7933 o 5606-0002 ext. 245.  
Unidad de Congresos del Instituto Nacional de Pediatría.  
Tel. (directo): 5606-3300 o 5606-0002 ext. 192

**Trabajos libres**

Fecha límite para su recepción: 31 de agosto del 2000  
Premios al primero, segundo y tercer lugar

