

Experiencias en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita en un Hospital General Regional

(Experiences in patients of congenital adrenal hyperplasia in a Regional General Hospital)

Rosa María Hernández Camacho*

RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad endocrina y hereditaria causada por una mutación en el gen de la 21-hidroxilasa que ocasiona disminución del cortisol, exceso de andrógenos y a veces disminución de aldosterona. Este trabajo hace mención de los aspectos clínicos y diagnósticos de esta enfermedad y revisa la experiencia lograda en el manejo de 22 niños con este padecimiento en los pasados 16 años.

Conclusiones. Nuestra experiencia personal ha sido que en las niñas el diagnóstico y tratamiento ha sido más temprano, por la ambigüedad de genitales, y que el número de fallecimientos es mayor en los hombres y que la estatura baja es común en esos pacientes.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, genitales ambiguos, pubertad precoz, talla baja, crisis suprarrenal, virilización inapropiada.

SUMMARY

The congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive inherited disorder due to a mutation of the gene of 21-hydroxylase. In the deficiency of this enzyme the cortisol is reduced and there is an excess of androgens and low level of aldosterone. In this report a special mention of the clinical and diagnostic features in this disease is done and our experience in the management of 22 children in the last 16 years.

Conclusions. Mean time elapsing before diagnosis and mortality by CAH are greater in males than in females. Short stature is common in patients with classic congenital adrenal hyperplasia.

Key words: Adrenal congenital hyperplasia, ambiguous genitalia, pseudoprecocious puberty, short stature, adrenal crisis, inappropriate virilization

La hiperplasia congénita de las suprarrenales (HCS) es el trastorno endocrino de naturaleza congénita más frecuente y se hereda de manera autosómica recesiva. En 90 a 95% de los casos se debe a una mutación en el gen CYP21, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) que codifica para la enzima 21 hidroxilasa (21-OH): requerida en la biosíntesis de esteroides en las suprarrenales. Es un citocromo ubicado en el retículo endoplásmico e identificado como CYP21, CYP21A2 y/o P450c21, que cataliza la conversión de 17 hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol, precursor del cortisol y

la conversión de progesterona a desoxicorticosterona, un precursor de aldosterona.^{1,2}

La deficiencia en la actividad de esta enzima da lugar a una deficiente producción de cortisol y un exceso de andrógenos suprarrenales, y a veces con disminución de la biosíntesis de aldosterona: dependiendo del tipo de mutación génica, el sexo de los pacientes; la severidad depende de particularidades clínicas y puede diferir ampliamente entre los pacientes.³

Desde el punto de vista clínico, se han identificado tres subtipos de deficiencia de la hidroxilasa 21: la forma perdedora de sal caracterizada por crisis metabólicas (crisis suprarrenal) que ponen en riesgo la vida. Ésta se presenta en forma típica en las primeras semanas después del nacimiento, con hipoglucemia, pérdida de sal, hipernatremia, hipercaliemia, deshidratación, choque y con genitales ambiguos en mujeres. Las niñas con defi-

* Servicio de Genética. HGR Núm. 36 Instituto Mexicano del Seguro Social CMN «Manuel Ávila Camacho» Puebla.

ciencia clásica están expuestas a gran cantidad de andrógenos de las suprarrenales desde la séptima semana de la gestación, lo que ocasiona que sus genitales externos sean ambiguos: el clítoris se agranda, los labios mayores se fusionan y se hacen rugosos, y puede haber un seno urogenital común, en vez de tener la uretra separada de la vagina; por otra parte, los órganos internos: útero, ovarios y las trompas de Falopio, se encuentran bien formados. En los niños afectados por esta enfermedad, solamente se aprecia hiperpigmentación y agrandamiento del pene.⁴

La forma virilizante simple en las mujeres generalmente se reconoce por tener un grado variable de hipertrofia del clítoris, la fusión labial posterior y en los hombres pubertad pseudoprecoz. La forma no clásica rara vez se diagnostica antes de la aparición de la pubertad y generalmente es sospechada en aquellas mujeres con hirsutismo y menstruación irregular.

La actividad de la 21 hidroxilasa se encuentra reducida de 0-1% de lo observado normalmente, en cambio en la variedad perdedora de sal la reducción varía entre 1-2% y en la forma no clásica la variación está entre 20-50%. La clasificación de los subtipos es difícil, dada la heterogeneidad de los datos clínicos y los resultados de laboratorio, debido en parte por heterocigosidad.^{5,6}

La frecuencia estimada de la variedad clásica es de un caso en 16,000;⁷ en nuestro país se desconoce la frecuencia, pero de acuerdo a los egresos en un hospital infantil en 20 años, los autores estimaron 1.99 por 10,000 egresos.⁸ Y en cuanto al punto de vista del tratamiento, lo ideal es detectar a los enfermos de manera temprana, sobre todo a los pacientes de la variedad perdedora de sal (para evitar un desenlace fatal) y en cuanto a los pacientes con la variedad virilizante es también deseable hacer el diagnóstico precoz para evitar la maduración ósea acelerada y el eventual desarrollo de una estatura baja, la pubertad precoz en hombres y la virilización en niñas.⁹

Sin tratamiento o cuando éste es inadecuado ocurre una mayor virilización y el crecimiento somático con una edad ósea avanzada, lo que puede dar lugar a una talla baja y pubertad precoz en varones; debido a la exposición prolongada a los andrógenos se puede activar al eje hipotálamo-hipófisis-gónada.¹⁰

A pesar de un monitoreo adecuado el crecimiento se ve afectado, ya que la talla final de estos niños se encuentra 1.4 desviaciones estándar por abajo de la media poblacional. Tanto por la deficiencia como por el exceso en el tratamiento, el crecimiento se afecta, sea por el cierre temprano de las epífisis y el exceso de andrógenos o por la inhibición inducida del crecimiento por glucocorticoides actuando en el eje de crecimiento.^{11,12}

Las mujeres con la variedad perdedora de sal se identifican antes de la crisis por la ambigüedad de sus genitales y los hombres a veces ni cuando ocurre el primer episodio de crisis suprarrenal que a menudo ocasiona la muerte.

Aunque estos problemas de diagnóstico son bien conocidos, se requiere de una prueba de tamizaje metabólico para detectar este trastorno y dar el tratamiento oportuno a los enfermos, pero aún no se dispone de esta prueba de tamizaje para todos los niños nacidos en México y tiene poco tiempo en que están disponibles en la población derechohabiente del IMSS.

Es así como el diagnóstico suele hacerse cuando hay manifestaciones clínicas y se confirma la enfermedad por la medición de las concentraciones en la sangre de 17 α -hidroxiprogesterona, cortisol y testosterona, electrólitos séricos (ES).

El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoide (hidrocortisona) 10 a 20 mg/m² al día en dos dosis y en algunos eventos como enfermedades graves o cirugías, se aumenta la dosis de 5 a 10 veces, pero por pocos días. Cabe hacer mención que en la variedad perdedora de sal se agrega fludrocortisona 100 a 200 mg/día.¹³

El propósito de este trabajo fue conocer la evolución de los pacientes con HCS en el hospital para conocer el momento en que se hizo el diagnóstico, la respuesta al tratamiento que se les dio y su relación con la respuesta clínica, su crecimiento y otra información acerca de su familia como el antecedente de fallecimientos en hermanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de 22 pacientes atendidos en la consulta externa del Servicio de Genética para identificar a los niños con diagnóstico clínico de ambigüedad de genitales y/o crisis suprarrenal, que tuviesen elevación de 17 α -hidroxiprogesterona, y de testosterona, y la disminución de cortisol compatible de HSC. Se obtuvo también información acerca de sus mediciones somáticas, las características de sus genitales externos, los resultados de laboratorio, su evolución clínica y la respuesta al tratamiento, desde su valoración inicial, incluyendo en el estudio a todos los niños atendidos desde enero de 1992 al 31 de julio de 2008.

RESULTADOS

Los pacientes de este estudio son originarios y residentes de los estados de Tlaxcala y Puebla y han estado en estudio, a partir de su diagnóstico, en los últimos 16 años

entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de julio de 2008. En ese lapso se revisaron 23 expedientes, de los cuales se excluyó el de una paciente recién nacida con ambigüedad de genitales del sexo femenino (cariotipo: 46, XX), por no haber realizado los estudios complementarios por su egreso voluntario al no ser derechohabiente (era hija de una madre atendida por seguro estudiantil).

Con relación a los antecedentes familiares y consanguinidad de los pacientes, es necesario mencionar lo siguiente: en una pareja hubo consanguinidad (son primos-hermanos) y hasta ahora sólo han tenido una hija. De otra familia dos hermanas están afectadas y tienen el antecedente de un hermano que falleció a los seis meses, antes de nacer las dos hermanas; también de otra familia son dos hermanos los afectados; de tres familias con un hijo son tres de los niños en seguimiento y en dos tienen el antecedente de haber fallecido un hermano (respectivamente a los cuatro y seis meses) de los niños en seguimiento. De los pacientes en seguimiento ninguno ha fallecido.

La edad de los 22 pacientes, a su ingreso al estudio, varía desde los tres años siete meses y los 20 años. A todos se les hicieron dos (y a algunos más) estudios de la 17 α -hidroxiprogesterona al sospechar el diagnóstico; también se les hicieron estudios de cortisol, testosterona y electrólitos séricos tres o cuatro veces al año, además de los estudios de rutina según lo requerido por la evolución de su padecimiento y los problemas agregados.

El tratamiento que han recibido los pacientes con la variedad clínica «perdedora de sal» ha sido: prednisona tabletas de 5 mg en base a la dosis de hidrocortisona 10-

15 mg/m² de superficie corporal/día, y fludrocortisona en tabletas de 0.1 mg cada 12 a 24 horas. Los que tienen la variedad virilizante reciben únicamente prednisona a la misma dosis.

A 13 de las pacientes del sexo femenino se les hizo cromatina sexual y cariotipo, así como estudio de ultrasonido para investigar genitales internos. Su rango de edad va de los tres años nueve meses a los 20 años. Su peso al nacer varió entre 2.5 y 3.8 kg, con una media: 3.150 kg. Once tienen hiperplasia suprarrenal congénita clásica perdedora de sal y dos la variedad virilizante simple.

Edad al diagnóstico en la variedad clásica (perdedora de sal) la edad al diagnóstico varió entre dos días de vida y 16 meses con una moda menor de 15 días en cuatro pacientes; en las dos pacientes de la variedad virilizante simple, el diagnóstico se hizo entre un año a tres años y seis meses y en la otra a los seis años dos meses (*Cuadro 1*).

Nueve de los varones y todos de la variedad clásica (perdedora de sal) tuvieron un peso al nacer que fue de 1.675 a 4 kg, con una media de 3,108 kg y su edad varió entre tres años siete meses y 12 años ocho meses (*Cuadro 2*).

La edad del diagnóstico fue entre un día y los cinco años con una media de 288 días y tres meses. Y en cuanto a la evolución los 20 pacientes que tuvieron, en algún momento, la variedad perdedora de sal por una o varias ocasiones, han presentado crisis de las suprarrenales (aun con tratamiento) y síndrome de Cushing.

Nueve han tenido desnutrición de primer grado (10 a 25%) de acuerdo a su peso con relación a su edad

Cuadro 1. Datos clínicos en los pacientes de sexo femenino con hiperplasia suprarrenal congénita.

Identificación	Variedad	Peso al nacer kg	Edad al Dx días	Hermano fallecido	Talla cm	Edad años/meses	Edad ósea	Edad pubertad años
LBM	Perdedora	3.30	60	Sí	140	20	=	17
LBD	Perdedora	3.50	30	Hermana**	143	17	=	
DQG	Virilizante	3.30	1,277	No	142.5	15	=	8
MDD	Perdedora	2.72	60	No	143	12	13	4
GMM	Perdedora	3.80	3	No	130	8/8	12	4 y 5 m
FVZ	Virilizante	3.20	2,250	No	139	8	13	
VXR*	Perdedora	2.50	480	No	102	6/9	=	
ChOJ	Perdedora	3.45	30	No		5/9	=	
SFE	Perdedora	3.00	2	No	102.5	5/2	=	
RGP	Perdedora	3.20	30	No	103.2	4/9	=	
GGG	Perdedora	3.25	60	Sí	89	4/5	=	
MRM	Perdedora	2.80	2	No		4/2	=	
CHC	Perdedora	3.00	90	Sí	89	3/9	=	

* Enfermedad agregada: Cardiopatía congénita tipo drenaje anómalo.

** Hermana del paciente anterior.

Cuadro 2. Hiperplasia suprarrenal congénita clásica. Datos clínicos en niños.

Iniciales	Peso al nacer	Edad días al Dx	Hermano fallecido	Talla cm	Edad años/meses	Edad ósea	Enfermedad agregada
TMJ	3.8	1,825	No	125	12/8	10	Epilepsia
PIH	3.15	90	No	107	10/8	10	Parálisis cerebral
LCP	1.675	150	No		9	05	Parálisis cerebral**
GGA*	3.2	240	Hermano de GGG	134	8	9	
FRD*	4.0	35	No	107	5	7	
GLJ	3.0	240	Sí	100	3/7	4	
ARA	3.15	13	Sí	94	3/7	4	
HOD	2.85	30	No	94	3/7	=	
MRL	3.15	13	No	95	3/8	=	

* Hipospadias en ambos casos.

** Prematurez y hemorragia cerebral.

y sexo. De éstos, uno de sexo femenino, que además tenía una cardiopatía congénita acianógena y ocho del sexo masculino, cinco con desnutrición hasta los tres años de edad y cuatro de éstos hasta la actualidad (la ya mencionada de sexo femenino, y tres pacientes tienen aparte: dos parálisis cerebral infantil y el otro epilepsia). Todos ellos con variedad perdedora de sal.

En lo que atañe a la estatura, 16 de los pacientes tienen talla baja, de ellos, cuatro han alcanzado ya su talla final, encontrándose a casi una desviación estándar por abajo de la percentila tres. Los otros seis son menores de cinco años, de los cuales dos tienen una talla en percentil 25, con edad ósea igual a la cronológica. Dos están en el percentil 50, uno en P 90 y otra por arriba del P 97: estos últimos cuatro con una edad ósea mayor a la cronológica. Entre los que están en su desarrollo pubebral, una con variedad virilizante tuvo menarca a los ocho años. De las perdedoras de sal, una tuvo menarca a los cuatro años y seis meses, y otra que actualmente tiene 12 años e inició pubertad a los cuatro años sin menarca, pero con aparición de vello púbico y crecimiento mamario; las tres reciben acetato de leucoprolide. Una paciente de variedad perdedora de sal tuvo menarca a los 17 años y su hermana de 17 años aún no la tiene.

DISCUSIÓN

Es importante mencionar que se desconoce la incidencia de esta enfermedad en México y que es natural pensar que los pacientes de este estudio corresponden a los de un hospital de referencia donde probablemente se concentra un mayor número de pacientes con enfermedades poco frecuentes.

Se considera que 90% de la HSC es por la deficiencia de 21 hidroxilasa, pero en esta corta serie encontramos

que fue 100%, probablemente porque sólo se trata de los niños que tuvieron la suerte de ser atendidos en un hospital de un Centro Médico. Aunque no fue posible hacerles una determinación enzimática amplia, por su comportamiento clínico podemos clasificarlos de esa manera: 20 pacientes (91%) fueron de la variedad clásica perdedora de sal, los que se reportan que 75% pertenecen a esta variedad.⁷

Encontramos más mujeres (13 vs 11), aunque se informa que la frecuencia del trastorno es igual en ambos géneros, lo que se debe a que el diagnóstico en las mujeres es más fácil y temprano por la ambigüedad de los genitales y es probable que fallezcan los niños con la variedad perdedora de sal en los que no se hace el diagnóstico, fue similar a lo observado en un estudio hecho en cinco países europeos, donde se informa una frecuencia de 57 vs 43% respectivamente para mujeres y hombres.¹⁴

La variedad virilizante simple se encontró en dos mujeres y en el citado estudio se informa que a esta variedad corresponden 25% de los pacientes. Es probable que la baja frecuencia encontrada en los niños de este estudio se deba a que no se hizo el diagnóstico en algunas niñas y que éstas sean asignadas erróneamente al sexo masculino (mismas que probablemente tengan conflictos sexuales en la vida adulta) y el que no haya ningún caso del sexo masculino se debe a que el trastorno no se diagnostica en los niños, aunque cursen con una pubertad precoz.

La edad al diagnóstico en las mujeres con variedad clásica fue de 76 días y la media en ellas fue a los 30 días. En cambio en las pacientes con la variedad virilizante simple fue extremadamente diferente (a los tres años seis meses y a los seis años). En los hombres la media al diagnóstico fue de 288 días y mediana fue de 90

días, mientras que en el estudio mencionado en países europeos,⁴ muestra que hay una diferencia importante en las medianas al diagnóstico, sobre todo en hombres (13 vs 26 días respectivamente).

En ese mencionado estudio¹⁴ se relata el antecedente de fallecimiento de 17 hermanos (7.3%) previo al diagnóstico, entre los 231 pacientes observados, y en nuestra población observamos antecedente de 4 fallecimientos (18%).

Por otra parte, se observó la desnutrición en 9 de los pacientes de estudio y llama la atención que en pacientes estudiados en Sonora se encontró que alrededor de uno de cada tres (30%) estaban desnutridos y no 9 de los 22 de este reporte. Sin embargo, cabe mencionar que los niños más desnutridos y con mayor afectación en su talla, fueron cuatro pacientes que tenían además otras enfermedades (una niña con cardiopatía, los dos niños con parálisis cerebral y uno con epilepsia); y uno de estos pacientes tenía además el antecedente de haber nacido con un peso de 1,675 g y tuvo hemorragia intracraneana. Los otros con PCI y el de epilepsia, fueron diagnosticados tardíamente y al parecer no tienen otra enfermedad a la que pudiera atribuirse su PCI (tienen TAC de cráneo y otros numerosos estudios normales).

La talla baja estuvo presente en 16 y es semejante a lo que ha sido reportado, aunque en muchos estudios se menciona que la diferencia de talla es de 1.4 DE que es menor que la talla media poblacional y entre nuestros niños. Aún no sabe si la talla baja ocurre por inadecuada supresión de andrógenos o por sobretratamiento; al menos en un estudio sobre talla final en el sexo masculino se encontró que la altura media adulta fue de 165.64 ± 8.4 y que no había correlación entre la talla final adulta y el grado de control hormonal.^{7,15}

Referencias

- I. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia [Review Article]. *The New Engl J Med* 2003; 349(8): 776-88.
2. Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Phyllis W et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84(3): 960-6.
3. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-91.
4. Wpelfle J, Hoepffnert W, Sippel G, Bramswig J et al. Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia: clinical course, medical management and disease related complications. *Clinical Endocrinology* 2002; 56: 231-8.
5. Moudiotis C, Warner J. Disorder of the adrenal cortex in childhood. *Current Paediatrics* 2003; 13: 120-7.
6. Merke D, Bornstein S. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125-35.
7. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 15-30.
8. Cardosa-Martens IR, Sotelo-Cruz N. Hiperplasia suprarrenal congénita. Diagnóstico y tratamiento en 20 casos. *Rev Mex Pediatr* 2007; 74: 251-6.
9. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1285-92.
10. Merke D, Bortein S, Ávila N, Chrousos G. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002; 36(4): 320-334.
11. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997; 41: 30-3.
12. Yu AC, Grant DB. Adult height in women with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. *Acta Paediatr* 1995; 84: 899-903.
13. Merke D, Gordon C. New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Medical Progress* 1997; 277(13): 1073-6.
14. Kovacs J, Votava F, Hcinze G, Solyom J, Lebl J, Pribilincova Z et al. Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of in five middle European countries. *Congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2954-8.
15. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New ML. Long term outcome in adult males with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070-8.

Correspondencia:

Dra. Rosa María Hernández Camacho.
Hospital General Regional Núm. 36, IMSS.
10 Poniente Núm. 2721, Col. Amor
70090 Puebla, Pue.