

Diagnóstico y manejo de hiperplasia adrenal congénita debida a deficiencia de 21-hidroxilasa

Francisco Álvarez-Nava¹, Sandra González¹, Evelina Fonseca de Chacón²
Julio Montero², Marisol Soto¹, Alicia Rojas de Atencio¹

¹Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

²Consulta Externa de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Maracaibo

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina

Universidad del Zulia, Apartado 526. Maracaibo, Venezuela

Recibido: 13-03-96. Aceptado: 10-06-96

Resumen

La Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) debida a deficiencia de la 21-hidroxilasa esteroidea es un trastorno hereditario relativamente común en la biosíntesis de cortisol y aldosterona que conduce a un exceso en la producción y secreción de andrógenos adrenales. Este trastorno presenta un amplio espectro clínico que incluye una forma severa con trastorno concomitante en la biosíntesis de aldosterona (Forma Perdedora de Sal), una forma con biosíntesis de aldosterona normal (Forma Simple Virilizante) y una forma no-clásica que puede ser asintomática o puede estar asociada con síntomas de exceso de andrógeno durante la infancia o después de la pubertad. Este estudio analiza las principales características clínicas así como el tratamiento administrado en 36 pacientes con HAC. Los pacientes fueron identificados de un estudio de las Anormalidades de la Diferenciación Sexual que se llevó a cabo en la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela, durante el periodo de 1980 a 1995. Varios parámetros clínicos y bioquímicos fueron analizados en cada paciente cuando fueron admitidos y durante el seguimiento que se les hizo. 36 pacientes llenaron los criterios diagnósticos establecidos. 92% de los pacientes consultaron por Ambigüedad Genital. La variedad clínica más frecuente fue la forma Perdedora de Sal, presente en un 70% de los casos. 61% de los pacientes fueron diagnosticados a una edad menor de 12 meses. El análisis de crecimiento somático mostró que los pacientes estaban categorizados en los percentiles más bajos. Estos resultados son similares a los reportados en la literatura mundial.

Palabras clave: Ambigüedad genital; hiperplasia adrenal congénita.

Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency

Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to steroid 21-hydroxylase deficiency is a common inherited disorder of cortisol and aldosterone, biosynthesis leading to excess precursor secretion and overproduction of adrenal androgens. The disorder presents in a spectrum of clinical forms including a severe form with a concurrent defect of aldosterone biosynthesis (salt-losing form), a

* Autor para la correspondencia.

form with normal aldosterone biosynthesis (simple virilizing form) and a non-classical form that may be asymptomatic or may be associated with symptoms of androgen excess during childhood or after puberty. This study analyzes the main clinical features as well as the treatment administered in 36 patients with CAH. Patients were identified from an Abnormalities Sexual Differentiation study which was carried out in Medical Genetics Unit of University of Zulia, Maracaibo, Venezuela, during 1980 to 1995. The patients were analyzed for various clinical and biochemical parameters when were admitted and during their follow-up. 36 patients fulfilled the diagnostic criteria. 92% consulted for genitalia ambiguity. The most frequent clinical variety was salt-losing form in 70% of the cases. 61% of patients were diagnosed of age less than 12 months. Growth chart analysis showed that patients grew and were categorized in lowest percentiles. These results are similar to those reported in worldwide literature.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia; genitalia ambiguity.

Introducción

La Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) debida deficiencia de la enzima 21-Hidroxilasa es un trastorno hereditario autosómico recesivo en la biosíntesis del cortisol que provoca alteraciones en la diferenciación sexual y en el crecimiento somático. Debido a la disminución en la síntesis de cortisol, esto influye positivamente en la Adenohipófisis, la cual aumenta los niveles de ACTH en un esfuerzo por incrementar la síntesis de la glándula adrenal; pero debido a la existencia de un bloqueo enzimático tanto en la vía de la síntesis de cortisol como en la vía de la síntesis de aldosterona, los precursores anteriores al bloqueo se acumulan y son desviados a la vía de la síntesis de los andrógenos (1). El aumento en la producción de andrógenos provoca virilización, dicha virilización puede ser prenatal lo que origina la Forma Clásica de la enfermedad o postnatal lo que provoca la Forma No Clásica de la enfermedad. Esta última puede ser Sintomática y es la forma de Inicio Tardío, o Asintomática llamada Críptica (2). Dos tercios de los pacientes que sufren la Forma Clásica tienen alteración en la síntesis de aldosterona y son incapaces de reabsorber sodio y agua a nivel de los túbulos renales distales, lo que condiciona desequilibrio hidro-electrolítico que de no tratarse origina la muerte en el periodo neonatal o en la lactancia temprana. Es la forma conocida como Perdedora de Sal. El otro tercio que no sufre

de desequilibrio hidro-electrolítico es conocida como la forma Simple Virilizante.

El objetivo de este trabajo es analizar los hallazgos clínicos así como el tratamiento administrado en relación a dosis, patrón de crecimiento y variedad clínica en los pacientes con HAC atendidos en la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia (UGM-LUZ) y en la Consulta de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario de Maracaibo (CEI-HUM) durante el periodo comprendido entre 1980 y 1995.

Materiales y Métodos

Los pacientes fueron identificados a partir de un estudio de las Anormalidades de la Diferenciación Sexual, el cual se llevó a cabo en UGM-LUZ quienes consultaron por ambigüedad genital y/o pubertad precoz o fueron referidos por CEI-HUM. Con la finalidad de descartar otras causas de ambigüedad genital y/o pubertad precoz, se establecieron los siguientes criterios diagnósticos para HAC debido a deficiencia de 21-Hidroxilasa:

A. Mujer virilizada:

1. Genitales Externos: Ambiguos.
2. Cariotipo: 46, XX.
3. Evaluación Hormonal:
 - a. 17-Hidroxiprogesterona sérica: >2 ng/ml.

- b. 17-cetosteroides urinarios en 24 horas: >2 mg en 24 horas en menores de 12 años y >6 mg/24 horas en mayores de 12 años.
 - 4. Genitales Internos: Femeninos, corroborados por:
 - a. Laparoscopia y/o Biopsia Gonadal,
 - b. Estudios radiológicos y/o ecográficos.
 - 5. Signos de virilización Postpuberal (si no ha sido tratada).
 - 6. Desequilibrio Hidroelectrolítico (Criterios para la Forma Perdedora de Sal) corroborado por:
 - a. Clínica.
 - b. Electrolitos Séricos.
 - c. Mejoría en los parámetros a y b post-terapia con glucocorticoides.
 - 7. Disminución o desaparición de los signos de Virilización con terapia sustitutiva a largo plazo.
 - 8. Historia Familiar positiva si el primer afectado de la familia reúne todos los criterios anteriores.
- B. Varón:
- 1. Genitales Externos: Masculinos no ambiguos.
 - 2. Cariotipo: 46,XY.
 - 3. Evaluación Hormonal: lo mismo que para A.
 - 4. Signos de Pseudopubertad Precoz.
 - 5. Desequilibrio Hidroelectrolítico: igual que para A.
 - 6. Disminución o desaparición de los signos de Virilización precoz con terapia sustitutiva a largo plazo.
 - 7. Historia Familiar positiva igual que para A.

Se analizaron los siguientes parámetros: edad al momento del diagnóstico, motivo de consulta, lugar de nacimiento del propósito, de sus padres y de sus abuelos, otros afectados en la familia, consanguinidad, características clínicas, talla al momento del diagnóstico y en controles posteriores, datos de laboratorio (electrolitos séricos, 17-cetosteroides urinarios y 17-hidroxiprogesterona sérica) así como los exámenes hormonales de control realizados en el seguimiento de los pacientes, evaluación citogenética, hallazgos radiológicos y/o ecográficos, hallazgos laparoscópicos y biopsia gonadal.

El patrón de crecimiento se analizó utilizando las tablas de crecimiento para niños venezolanos de Fundacredesa (3). Los estudios citogenéticos se realizaron a partir de linfocitos de sangre periférica por técnicas convencionales (4) y Bandas G en UGM-LUZ. A cada paciente se les practicó determinación de electrolitos séricos, 17-cetosteroides urinarios y 17-hidroxiprogesterona sérica. Las muestras de sangre fueron tomadas a las 8:00 a.m. bajo condiciones basales y en ausencia de tratamiento. En caso de haber estado recibiendo corticoterapia, ésta se suprimió gradualmente en 7 ó 15 días. Las determinaciones hormonales se realizaron por radioinmunoensayo. Los estudios radiológicos y ecográficos así como la laparoscopia y la biopsia gonadal se llevaron a cabo en HUM.

En todos los pacientes la dosis administrada de cortisol estuvo alrededor de la considerada como fisiológica (10-15 mg/m² SC/día en 2 ó 3 dosis) en forma de cortisona. En ocasiones, ante la eventualidad de no poder administrar cortisona oral (no disponibilidad del medicamento), se administró una dosis equivalente de dexametasona o prednisona. Después de la introducción en el mercado venezolano del mineralocorticoide sintético 9 α -fludrocortisona (Florinef), se administró a una dosis de 0,2-0,3 mg/diario en todo paciente con sospecha de HAC independiente de la variedad clínica.

Tabla 1
Distribución por Edad del Propósito al
Momento del Diagnóstico en Pacientes con
Hiperplasia Adrenal Congénita

Edad	n	%
< 1 ^m	8	22
1-12 ^m	14	39
13-23 ^m	1	2,5
2-6 ^a	6	17
7-12 ^a	6	17
13-18 ^a	-	-
18 ^a	1	2,5
Total	36	100,0

F. de I.: UGM-LUZ. ^mmeses. ^aaños.

Resultados

Treinta y seis (36) pacientes pertenecientes a 33 familias llenaron todos los criterios diagnósticos citados. 33 (92%) consultaron por ambigüedad genital. 3 pacientes masculinos consultaron por desarrollo sexual precoz, todos tenían historia familiar positiva, por lo que ningún paciente de sexo masculino fue el propósito en su familia. Además, se pudo detectar 8 hermanos de los propósitos con antecedentes de ambigüedad genital, desequilibrio hidroelectrolítico o pubertad precoz, quienes habían muerto o no asistieron a la consulta.

Veintidós (22) (61%) pacientes se diagnosticaron a una edad menor de los 12 meses; de estos 8 (37%) se diagnosticaron en los primeros 28 días. 12 (34%) se diagnosticaron en edades comprendidas entre 2 y 11 años (Tabla 1).

Los lugares de nacimiento de los propósitos, de sus padres y de sus abuelos se describen en la Tabla 2. Se recogió consanguinidad en 7 familias (21%) e isonimia en 9 (27%).

Veinticinco (25) (70%) pacientes presentaron la variedad Perdedora de Sal, tres murieron en la lactancia temprana. 11 (30%)

Tabla 2
Lugar de nacimiento en hiperplasia adrenal
congénita

Lugar	Propósito n (%)	Padres n (%)	Abuelos n (%)
Zulia	25 (70)	33 (50)	38 (38)
Maracaibo	14 (56)	12 (37)	13 (34)
Cabimas	6 (24)	5 (15)	3 (8)
Sinamaica	2 (8)	2 (6)	4 (11)
San José	1 (4)	1 (3)	-
Caja Seca	1 (4)	-	-
San Rafael	1 (4)	1 (3)	-
Bobures	-	2 (6)	-
Carrasquero	-	2 (6)	6 (16)
La Villa	-	2 (6)	1 (2)
Sta. Bárbara	-	1 (3)	2 (5)
Mene Grande	-	1 (3)	-
Altagracia	-	1 (3)	2 (5)
C. Ojeda	-	1 (3)	-
Cojoro	-	1 (3)	4 (11)
Lagunillas	-	1 (3)	-
La Ensenada	-	-	1 (2)
Ceuta	-	-	1 (2)
Machiques	-	-	1 (2)
Falcón	4 (11)	13 (20)	19 (21)
Lara	3 (8,5)	4 (6)	8 (8,5)
Trujillo	2 (5,5)	4 (6)	7 (7,5)
Bolívar	1 (2,5)	1 (1,5)	3 (4,5)
Carabobo	1 (2,5)	1 (1,5)	-
Mérida	-	5 (7,5)	7 (7,5)
Anzoátegui	-	1 (1,5)	-
Miranda	-	1 (1,5)	-
Nva. Esparta	-	-	2 (2,5)
Portuguesa	-	-	1 (1,5)
Colombia	-	3 (5,5)	3 (4,5)

Tabla 3
Parámetros clínicos y de laboratorio de pacientes con hiperplasia adrenal congénita

17-OHP	17-CETOS	Na ⁺ /K ⁺	Peso	Talla
Variedad perdedora de sal				
1) ----	>15	125 → 138 6,1 → 3,8	P50 → P10	P50 → P3
2) ----	10	125 → 140 7,7 → ,5	P25 → <P3	P10 → <P3*
3) ----	17,2	123 → 134 6,5 → 3,8	P10 → P3	P10 → P3
4) ----	11,1	120 → 135 8,5 → 4,1	P10 → P3	P10 → P3
5) ----	10,5	123 → 138 7,6 → 4	P3 → P3	P10 → P3
6) ----	42,25	121 → 136 6,5 → 4,5	P25 → P3	P3 → <P3
7) >20	12,6	119 → 135 7,5 → 4,6	P97 → P25	P97 → P10
8) 18,7	16,3	123 → 139 6,3 → 3,8	P50 → P25	P50 → P25
9) >20	7,86	130 → 135 4,7 → 3,8	P25 → P25	P25 → P10
10) >20	10,3	130 → 138 6,9 → 4	P50 → P25	P50 → P10
11) 42	16,25	130 → 136 7 → 4,5	P25 → P25	P25 → P10
12) 12,1	7,8	125 → 139 5 → 3,9	P50 → P3	P50 → P3
13) >20	8,7	128 → 137 5,2 → 4,1	P25 → P10	P25 → P10
14) >20	18	119 → 132 6,7 → 5,5	P50	P25*
15) >20	24,8	122 → 130 7,5 → 6	P50	P25*
16) >20	8,45	120 → 135 6 → 3,8	P25 → <P3	P25 → <P3
17) 29,5	10,28	131 → 141 7 → 3,5	P97 → <P3	P97 → <P3
18) 25	14,65	112 → 134 8,2 → 5	P75 → P3	P75 → <P3

Tabla 3
Parámetros clínicos y de laboratorio de pacientes con hiperplasia adrenal congénita
(Continuación)

17-OHP	17-CETOS	Na ⁺ /K ⁺	Peso	Talla
Variedad perdedora de sal				
19) ----	13,25	118 → 137 7,3 → 4,4	P97 → P3	P97 → P3
20) ----	16,25	125 → 138 6 → 3,7	P10 → <P3	P10 → <P3
21) ----	15	129 → 136 4,4 → 3,7	P3 → <P3	P3 → <P3
22) ----	10,9	130 → 141 4,2 → 3,6	P25 → P3	P25 → <P3
23) ----	22,5	122 → 135 7 → 4,7	P3 → <P3	P3 → <P3
24) ----	12,7	127 → 138 4,3 → 4	P25 → P3	P25 → P3
25) ----	14,3	121 → 139 6 → 3,7	P3 → <P3	P3 → <P3
Variedad Simple Virilizante				
26) ----	20,3	----	P97 → P50	P97 → P50**
27) 20	20,5	----	P75 → P90	P75 → P97
28) 20	6	----	P50 → P3	P50 → P3
29) 20	10	----	P97 → <P3	P97 → <P3
30) 28	16	----	P97 → P50	P97 → P50**
31) 20	14,3	----	P97 → P75	P97 → P50**
32) 20	10,3	----	P97 → P50	P97 → P50**
33) --	6,4	----	P25 → P3	P25 → P3
34) --	11,6	----	P25 → P3	P10 → P3
35) 20	26	----	P97 → P3	P97 → <P3
36) 20	14,8	----	P97 → P50	P97 → P50**

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona: (ng/ml). 17-CETOS: 17-Cetosteroides Urinarios: mg%/h. Na⁺/K⁺: Sodio y Potasio en sangre (mEq/L). [---: Pre-tratamiento y Postratamiento (Para Electrolitos Séricos). [---: En el momento del Diagnóstico y última Evaluación (Para Peso y Talla). * Muerte en el período neonatal o lactancia temprana. ** Pacientes con la Variedad Simple Virilizante quienes recibieron Fluorinef.

presentaron la forma Simple Virilizante. 8 (8/25 32%) pacientes con la variedad Perdedora de Sal tenían peso y talla para su edad y sexo en o por encima del percentil 50 al momento del diagnóstico; sin embargo, todos estaban por debajo del mismo en sus últimos

controles clínicos, incluso 13 (13/25: 52%) estaban en o por debajo del percentil 3. Esta distribución no se observó para los pacientes con la variedad Simple Virilizante, donde 9 (9/11: 82%) estaban en o por encima del percentil 50 para su edad y sexo en relación

a su peso y talla al momento del diagnóstico y 5 (5/11: 45%) estaban en o por debajo del percentil 3 para su peso y talla en relación a su edad y sexo en la última evaluación.

En relación a la evaluación hormonal, el diagnóstico de HAC debida a deficiencia de 21-hidroxilasa se hizo en base a la determinación de 17-hidroxiprogesterona sérica en 20 (56%) de los pacientes. La determinación de 17-cetosteroides urinarios en 24 horas confirmó el diagnóstico en 10 (28%). A todos los pacientes con 17-hidroxiprogesterona sérica elevada se les determinó niveles de 17-cetosteroides urinarios en 24 horas, como parámetro hormonal de seguimiento terapéutico.

La evaluación citogenética efectuada en cada uno de los pacientes reportó 46,XX en 33 (92%) de los pacientes. 3 (8%) de los pacientes tenían cariotipo 46,XY.

Se practicó laparoscopia en 3 pacientes, realizándose toma de biopsia en cada una de ella, confirmando la presencia de ovarios. En todos los casos, los hallazgos histológicos fueron similares: "los cortes histológicos correspondientes a ovarios en los cuales se observó varias formaciones quísticas recubiertas por epitelio cúbico simple: quistes germinales de inclusión" o "los cortes histológicos correspondieron a ovarios, los cuales presentaron varias cavidades revestidas por células de la granulosa y de la teca, conteniendo en su interior material hialino eosinofílico. Hay abundantes folículos primarios".

Se practicaron estudios de imágenes por ultrasonido y por radiología en 32 (89%) de los pacientes. En todos los casos la edad ósea estuvo por encima de la edad cronológica. La urografía de eliminación se practicó en 10 (28%) de los pacientes sin evidenciar alguna anormalidad estructural o funcional en los pacientes a quienes se les practicó. A estos mismos pacientes se les realizó uretrovagino-grafía o uretrocistografía miccional, encontrándose en todos los pacientes alargamiento de la uretra fállica; hubo un paciente femenino con valvas en uretra posterior y en otro pa-

ciente se comprobó la presencia de fistula uretrovaginal sospechada por ultrasonido. La ecografía pélvica utilizada para detectar derivados müllerianos y ovarios pudo comprobar la presencia de éstos en 17 pacientes de los 32 estudiados por ultrasonido.

Discusión

La Hiperplasia Adrenal Congénita es un conjunto sindromático de deficiencias enzimáticas en la esteroidogénesis adrenal, siendo el déficit de 21-Hidroxilasa la causa más común, con una incidencia de 1 en 10.000 recién nacidos (5-6). Dado que la deficiencia se presenta en la vida embrionaria posterior a la diferenciación de los órganos genitales internos y antes de la diferenciación de los genitales externos, la causa más frecuente de consulta es la ambigüedad genital (7). Esta sólo ocurre en recién nacidos femeninos ya que los genitales externos indiferenciados del feto masculino no se alteran con la sobrecarga de andrógenos adrenales. En este trabajo la ambigüedad genital representó el 92% de los motivos de consulta. Se reconoce a la HAC como la causa más frecuente de las alteraciones de la diferenciación sexual en el periodo neonatal, por lo que en todo recién nacido con ambigüedad genital sin gónada palpable se debe descartar HAC. Sin embargo, como en el recién nacido masculino afectado de HAC debida a deficiencia de 21-hidroxilasa no presenta ambigüedad genital, todo recién nacido o lactante menor masculino con desequilibrio hidroelectrolítico, debe pensarse en HAC, más si tiene historia familiar positiva de muertes neonatales, ya que la variedad clínica más frecuente en esta entidad es la Perdedora de Sal, como se corroboró en este trabajo, por lo que es factible que con cierta frecuencia los recién nacidos masculinos fallezcan por una insuficiencia adrenal erróneamente no diagnosticada.

Dos tercios de los pacientes presentaron la variedad Perdedora de Sal y el otro tercio restante, la variedad Simple Virilizante. Esto está en concordancia con los resultados ob-

tenidos en los grupos latinoamericanos (8-11) y en la literatura mundial (2, 5-6, 12).

La utilización de criterios estrictos clínicos y paraclínicos en este trabajo, podrían conducir a un subregistro, sin embargo es necesario, ya que en muchas ocasiones la utilización de parámetros clínicos como la ambigüedad genital, por sí solos no son definitivos para diagnosticar un paciente con cariotipo 46,XX como HAC. Es más, la utilización de una determinación urinaria de 17-cetosteroides en 24 horas podría producir falsos negativos y falsos positivos, y aunque se reconozca una sensibilidad de hasta el 90% (11) no es una prueba específica para HAC, ya que cualquier sobreproducción de andrógenos (p.ej., adenoma adrenal) podría dar falsos positivos para HAC (13). Por otra parte, la determinación de 17-hidroxiprogesterona en el periodo neonatal puede dar falsos positivos sobre todo en RN prematuro, de bajo peso o que estén sometidos a estrés (cuadro séptico, dificultad respiratorio, etc.) (1, 9). Sin embargo, se recomienda la determinación de 17-hidroxiprogesterona sérica para corroborar el diagnóstico presuntivo de HAC debida a deficiencia de 21-hidroxilasa, ya que es un hallazgo bioquímico constante en el bloqueo de 21-hidroxilasa.

Como es de esperar, la mayoría de los pacientes se diagnosticaron a edades menores de un año. Resultados similares fueron reportados en Chile por Vivanco y cols. en 1987 (8) y en Brasil por Freire y cols. en 1989 (9). Fonseca-Chacón y cols. en 1990 reportaron resultados similares estudiando población venezolana (10). Sin embargo, a pesar de la realización del diagnóstico a esta edad, sólo el 37% de éstos fueron referidos a UGM-LUZ o a CEI-HUM a una edad menor de un mes, con las graves consecuencias que trae la asignación tardía del sexo, no solamente al niño afectado, sino también al grupo familiar.

Debido al área de influencia que tiene UGM-LUZ y HUM (estados Zulia, Falcón, Lara, Mérida, Trujillo e incluso la República de Colombia) (14), es de esperar, por una

parte que el mayor número de pacientes nacieran en la ciudad de Maracaibo y por otra parte que existieran pacientes provenientes de las áreas de influencias mencionadas. Así, se observó que más de la mitad de los pacientes nacieron en el estado Zulia. Sin embargo, al analizar el lugar de nacimiento de los padres se observó, que aunque el mayor número nacieron en el estado Zulia, proporcionalmente disminuyó con respecto a otras áreas geográficas, las cuales o mantuvieron su proporción o la aumentaron (Tabla 2). Igual situación se presentó al analizar los lugares de nacimientos de los abuelos de los afectados, lo que orienta hacia el probable origen común de los genes de HAC en los pacientes examinados en UGM-LUZ; 38% del estado Zulia, 21% del estado Falcón; 8,5% de Lara y 7,5% de Trujillo y Mérida. Un origen común de genes para HAC también fue reportado por Layrisse y cols. en 1987, estudiando haplotipos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad entre pacientes venezolanos con HAC (15) y por Arias en 1985 para otras enfermedades autosómicas recesivas en Venezuela (16). Por otra parte, se recogió consanguinidad en el 21% de los casos e isonimia en 27%.

Muy pocos pacientes alcanzaron un peso y una talla para su edad y peso en el percentil 50. La mayoría tenían un peso y una talla por debajo del percentil 50. También se observó que los pacientes con la variedad Perdedora de Sal tenían una mayor afectación del proceso de crecimiento que los no perdedores de sal: ningún paciente en el primer grupo sobrepasó el percentil 50 e incluso la mayoría estuvieron en o por debajo del percentil 3. Esta observación no es diferente a lo encontrado en otras series (11, 17). En los pacientes con la variedad Perdedora de Sal, la afectación del crecimiento puede deberse a varias causas, entre otras, condiciones socioeconómicas (malnutrición e imposibilidad del cumplimiento del tratamiento) en los pacientes, deficiencia de mineralocorticoides, crisis perdedoras de sal recurrentes que implican la administración de altas dosis de glucocorticoides, etc. En relación a la admi-

nistración de Fluorinef se observó que en pacientes con la variedad Simple Virilizante que recibieron el mineralocorticoide sintético alcanzaron talla más alta que aquellos que no la recibieron (antes de la introducción del producto en el mercado), por lo que se sugiere el uso de mineralocorticoides aún para pacientes con esta variedad clínica no perdedora de sal.

La realización de estudios de imágenes por ultrasonido y radiología fue posible practicarla en aproximadamente en el 90% de los pacientes. Los estudios ecográficos fueron de gran ayuda para el diagnóstico de órganos genitales internos femeninos en edades mayores al control de esfínteres, siendo su uso limitado a edades menores. Aunque la urografía de eliminación fue normal en todos los pacientes a quienes se les practicó, a una paciente se le detectó valvas en uretra posterior masculinizada con la uretrovaginografía, por lo que se sugiere la realización completa de estudios radiológicos, sobre todo con la finalidad de delinear la anatomía existente a través de orificios perineales encontrados en los pacientes en quienes se sospeche HAC. Consideraciones similares hace Willi (18). Así mismo, fue detectado en una paciente una fistula vesico-vaginal a través de la uretrocistografía miccional practicada aunque la urografía de eliminación fue normal.

Por otra parte, la presencia de microquistes en la biopsia gonadal en las tres muestras de diferentes pacientes descritas en este trabajo, está en concordancia con lo reportado por otros autores (19-20), y corrobora la presencia de tres sistemas endocrinos diferentes afectados en la HAC: el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que regula la producción de cortisol; el eje renina-angiotensina-aldosterona que regula la producción de aldosterona y el eje hipotálamo-hipófisis-gónada que regula la producción de esteroides gonadales (19).

Por último, los principios del tratamiento médico para HAC involucra el reemplazo apropiado de la producción inadecuada de la

glándula adrenal, usando preparaciones hormonales sintéticas y la asignación óptima del sexo. Es necesario la terapia sustitutiva con glucocorticoides y mineralocorticoides para reemplazar el déficit de cortisol y suprimir la sobreproducción de ACTH, disminuyendo así la excesiva producción de andrógenos adrenales. Esta terapia debe permitir la homeostasis normal tanto energética como la de los hidratos de carbono, y prevenir signos y síntomas del exceso de andrógenos, esto debe permitir un crecimiento y una maduración sexual normales. Debido a que los principios de la asignación del sexo en el recién nacido con ambigüedad genital están basados en tres aspectos igualmente importantes como lo son: a) la capacidad de la actividad sexual basado en los genitales externos, b) la probabilidad de que la pubertad conforme la asignación del sexo y c) la posibilidad de fertilidad basada en los genitales internos y función gonadal, todo paciente con HAC y ambigüedad genital debe asignársele el sexo femenino en el periodo neonatal lo más pronto sea posible, a pesar de la virilización de los genitales externos, debido a su pubertad femenina y a su capacidad de ser fértil.

En conclusión, los resultados presentados aquí son similares a los de la literatura mundial. El desconocimiento de esta entidad nosológica, relativamente común en nuestro medio, es una de las causas de no-referencia a centros especializados. El uso de un protocolo clínico y de laboratorio permitirá un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno que evitará secuelas clínicas y psicológicas en estos pacientes y en su núcleo familiar en nuestra población.

Referencias Bibliográficas

1. HONOUR J.M., RUMSBY G. *J Steroid Biochem Molec Biol* 45: 69-74, 1993.
2. NEW M.I., WHITE P.C., PANG S., DUPONT B., SPEISER P.W. The adrenal hyperplasia. In *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly

- W.S., Valle D. (eds). McGraw-Hill, New York (EEUU), pp. 1881-1917, 1989.
3. MENDEZ-CASTELLANO H., LOPEZ-BLANCO M.E., LANDAETA-JIMENEZ M., TINEO A., PEREIRA I. *Arch Venez Puer Ped* 19:137-144, 1985.
 4. MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J., et al. *Exp Cell Res* 20: 61-616, 1960.
 5. MOREL Y., MILLER W.L. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. In Harris H., Hirschorn, K. (eds.): *Advances in Humans genetics*. New York (EEUU), Plenum Press, pp. 1-207, 1991.
 6. PANG S., WALLACE M.A., THULINE H.C., et al. *Pediatrics* 81: 866-874, 1988.
 7. NEW M.I. *Ann N Y Acad Sci* 458: 1-27, 1985.
 8. VIVANCO X., TELLERIAS L., ABODOVSKI N., et al. *Bol Hosp San Juan de Dios* 34: 158-161, 1987.
 9. FREIRE I., CHAGAS A.J., CORDEIRO J.G. *J Pediatr* 65:241-252, 1989.
 10. FONSECA-CHACON E., CHACON-FONSECA N., MARTINEZ-BASALO C. *Rev Acad Med Zulia* 23:14-19, 1990.
 11. RODRIGUEZ-LEON G.A., BAUTISTA-ROJAS J.L., DORANTES-ALVAREZ L.M. *Bol Med Hosp Infant Mex* 47:562-566, 1990.
 12. MCKUSICK V.A. *Mendelian Inheritance in Man*. The Johns Hopkins University Press. Ninth Edition 1012, 1990.
 13. FONSECA-CHACON E., PARODI-HUECK L., AGUILAR J., et al. *Rev Acad Med Zulia* 22: 84-87, 1989.
 14. GONZALEZ-FERRER S., PINEDA-DEL VILLAR L., BRITO-BRITO J., et al. *Invest Clín* 2:47-60, 1995.
 15. LAYRISSE Z., WHITE C., GUNCZLER P., et al. *Immunogenetics* 25:99-103, 1987.
 16. ARIAS S. Simposio sobre focos de enfermedades monogénicas en Latinoamérica. La experiencia venezolana del Laboratorio de Genética Humana del IVIC. *Memorias del VII Congreso Latinoamericano de Genética*. 1985.
 17. SPERLING M.A., KENNY F.M., SCHUTT J.C., et al. *Am J Dis Child* 122:408-413, 1971.
 18. WILLI U.V. *Curr Opin Radiol* 3: 936-945, 1991.
 19. Cutler G., LAUE L. *N Engl J Med* 323:1806-1813, 1990.
 20. FELDMAN S., BILLAUD L., THALABARD J.C., et al. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 635-639, 1992.