

Hiperplasia Adrenal Congénita⁽¹⁾

(Reporte de 5 casos)

Por los Dres.:

JESÚS PEREA CORRAL, (*) JOSÉ BRAVO HERNANDEZ (**)

SRTA. PURA BRAVO, (***) SRA. RAQUEL ESPINOSA (***)

INTRODUCCION:

El motivo principal para publicación de estos casos de Hiperplasia Adrenal Congénita, es llamar la atención sobre una enfermedad poco conocida por los médicos que atienden niños, señalando al mismo tiempo, la importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, para evitar serias y a veces fatales consecuencias.

La hiperplasia adrenal congénita es considerada actualmente, como un error del metabolismo que se hereda con un carácter recesivo autosómico. Los niños que padecen esta enfermedad tienen todos en común, independiente de sus formas clínicas una sobreproducción de andrógenos suprarrenales que son los responsables de las manifestaciones clínicas comunes a todas las formas clínicas: pseudo-hermafroditismo femenino en las hembras y macrogenitosomía o pseudopubertad precoz en el varón. En las hembras, el diagnóstico puede

realizarse en el momento del nacimiento en la gran mayoría de los casos, esto se debe a que los genitales externos del feto femenino estarán expuestos a la producción exagerada de andrógenos de su propia suprarrenal alrededor del tercer mes de embarazo que es cuando comienza la actividad adrenocortical. Como resultado de esto los genitales externos de la niña sufrirán la siguiente modificación: hipertrofia marcada del clítoris simulando un verdadero pene, fusión variable de los pliegues labio-escrotales simulando verdaderas bolsas escrotales y la presencia de seno urogenital. La apariencia de los genitales suele ser similar a la de un varón con completa hipospadia y criptorquidia bilateral de la cual esta enfermedad no puede ser diferenciada por el examen físico, solamente. Notables variaciones en la configuración de los genitales externos han sido descritas, como los casos reportados por Prader¹ y otros² con verdadera uretra peniana simulando verdaderos varones con criptorquidia bilateral. En el varón en ausencia de complicaciones la enfermedad no puede ser diagnosticada al nacimiento. Es alrededor del 2º ó 3er. año en que comienzan los signos de virilización precoz y en estas condiciones el diagnóstico puede ser establecido. Es importante

(1) Trabajo del Dpto. de Endocrinología del Hospital Infantil "William Soler" y del Laboratorio de Bioquímica del Hospital Nacional "Enrique Cabrera" y "William Soler", Alta Habana, La Habana.

(*) Profesor Auxiliar, Pediatra, Jefe Dpto. de Endocrinología.

(**) Bioquímico, Jefe del Laboratorio de Bioquímica.

(***) Técnicos del Laboratorio de Bioquímica.

señalar que los testículos usualmente aparecen infantiles en tamaño siendo esta una observación de gran valor clínico para el diagnóstico diferencial con la pubertad precoz verdadera.¹⁰

Común a todas las formas clínicas de hiperplasia adrenal congénita es la imposibilidad de sintetizar cantidades normales de hidrocortisona, esto produce un aumento en la secreción de A.C.T.H. con la consiguiente hiperplasia de la suprarrenal y secundariamente sobreproducción de andrógenos.

Excesivas cantidades de A.C.T.H. han sido demostradas en el suero de pacientes no tratados por Kelly y Sindner.

En la actualidad existen tres errores del metabolismo en la síntesis de la hidrocortisona, que serán los responsables de las distintas formas clínicas de esta enfermedad.

Déficit de la 21 hidroxilasa.

Déficit de la 11 hidroxilasa.

Déficit de la 3 β OL dehidrogenasa.

Déficit de la 21 hidroxilasa

La imposibilidad para la hidroxilación del carbono 21 de la molécula esteroidea, es la forma más común de la hiperplasia adrenal congénita estando presente esta variedad en el 90% de los casos. Según Bongiovanni^{5, 10} este déficit puede ser parcial o total, el déficit parcial es responsable de la forma más frecuente que se manifiesta clínicamente por la forma virilizante simple, mientras a la forma total se le añade a lo anterior la presencia de crisis addisonianas. Común a ambas formas clínicas es la acumulación de esteroides metilados en el carbono 21. Entre estos compuestos los principales son: 17 alfa hidroxiprogesterona cuyo principal metabolito urinario es el pregnantriol y la 17 alfa hidroxipregnenolone.

También estarán presentes en grandes cantidades el 21 desoxycortisol mucho

del cual se elimina por la orina como 11 ketopregnantriol. La determinación de 17 ketos es de gran valor para el diagnóstico y de gran ayuda para el tratamiento, pero carece de valor para determinar el déficit enzimático. Este diagnóstico se realiza por la detección de esteroides metilados en el carbono 21 como sería la presencia de cantidades elevadas de pregnantriol y 11 keto-pregnantriol. De estos dos esteroides el 11 ketopregnantriol es mucho más específico para el diagnóstico.^{11, 5} La mayoría de los pacientes son capaces de compensar el defecto a expensa de gran actividad adrenal manteniendo niveles adecuados de hidrocortisona para mantener la vida. En la tercera parte de los casos la síntesis de la hidrocortisona está profundamente alterada comprendiendo los casos de déficit total asociada a crisis addisonianas o perdedores de sales.⁵

Este mayor compromiso en el déficit de la 21 hidroxilasa ha sido bien demostrado por Bongiovanni y Eberlein, pero el mecanismo exacto de las pérdidas salinas no está bien determinado.

Déficit de 11 hidroxilasa.

La forma clínica de hiperplasia adrenal congénita asociada con hipertensión arterial, es producida por un déficit enzimático responsable de la hidroxilación del carbono 11 de la molécula esteroidea.⁹

Esto está basado en el hallazgo de esteroides circulantes o metabolitos urinarios sin hidroxilación en el carbono 11. Así, grandes cantidades de 11 desoxycortisol están presentes en el plasma de estos pacientes y su principal metabolito urinario, el compuesto tetrahidro S estará elevado en la orina. Estos compuestos, tienen en común con la hidrocortisona y sus metabolitos una cadena lateral con dos grupos hidróxilo y uno

cetónico, valorándose por la reacción de Porter y Silver, para los 17 hidroxicorticoide, luego estos casos suelen tener elevado los 17 hidroxí en orina.¹¹ Tetrahidro DOC estará presente también en cantidades elevadas en la orina y es una expresión del aumento de la 11 desoxicorticosterona en la sangre. Los estrógenos urinarios están elevados en los casos en que han sido determinados.¹¹ Los 17 ketos usualmente están elevados y el fraccionamiento de los mismos indica una desproporcional cantidad de etiocholanolone, mientras los compuestos 11 oxigenados estarán ausentes.

La diferencia más notable entre esta forma clínica y la anterior es la frecuente ocurrencia de hipertensión arterial, esta es presumiblemente debida a una producción anormal de DOC un potente mineral corticoide. Amplias variaciones clínicas han sido señaladas, la hipertensión puede ser intermitente y en ocasiones aunque rara ausentes. En ocasiones esta forma clínica puede tener un inicio post-puberal.³ Este defecto debe ser sospechado en todo paciente con manifestaciones clínicas de virilismo progresivo con o sin hipertensión arterial con cifras de 17 ketos y 17 hidroxí elevada.

El diagnóstico definitivo se realizará por la presencia de grandes cantidades de tetrahidro S en la orina.

Déficit de 3B 01 de hidrogenasa.

Esta forma clínica producida por la imposibilidad de oxidar el grupo OH del carbono 3 fue descrita por Bongiovanni en el año 1961.³ El estudio de los metabolitos urinarios en estos casos, revelan grandes cantidades de dehidroisoandrosterona, delta 5 pregnenetriol y delta 5 pregnenetetrol, sugiriendo imposibilidad para formar 17 alfa hidroxiprogesterona a partir de la 17 alfa hi-

droxipregnenolone, producido por un déficit de la 3beta OL dehidrogenasa. Es posible que otra enzima, *isomerasa* es necesaria a este nivel para la síntesis de la hidrocortisona pero este déficit enzimático todavía no ha sido demostrado.

Los 17 ketos estarán elevados fundamentalmente la dehidroisoandrosterona. Esta variedad presenta un tipo peculiar de virilización, pues la producción de andrógenos es suficiente para producir masculinización de los genitales externos femeninos en el feto, pero en menor extensión que la usualmente vista en los otros déficits. Otra característica es la aparición de anomalías genitales en el recién nacido varón como serían hipospadias, criptorquidias y genitales externos de configuración femenina, etc. Estos hallazgos sugieren un defecto enzimático testicular además del adrenal aunque esto no ha sido demostrado.

Es posible que los casos descritos por Prader a los que llamó hiperplasia lipoidea congénita por los caracteres anatómicos de las suprarrenales, sean formas clínicas de este defecto enzimático. Muchos de estos casos aunque no todos se acompañan de crisis addisoniana.⁶

MATERIAL:

CASO 1.—H.C. 68706 (fig. 1).

E. G. F. de tres meses de edad, del sexo femenino, procedente de Quemados de Güines.

M.I. Malformación de los genitales externos.

H. E. A. Refiere el padre que desde el nacimiento, la niña presenta malformación de sus genitales externos, el médico que asistió a su señora durante el parto le dijo que el niño era varón y que los testículos no le habían bajado



FIG. 1

todavía. Al llevarle el niño a otro médico, éste le dijo que fuera traído a este Hospital donde se decide su ingreso.

Desarrollo psicomotor. Sostiene la cabeza.

Antecedentes obstétricos. Parto fisiológico y Hospitalario. Refiere la madre que no recibió tratamiento hormonal de ninguna clase.

Vacunaciones B. C. G. al nacer.

A. P. F. Es primer hijo. No refieren familiares con enfermedades similares.

E. F. G. Se trata de una niña eutrófica con un peso de 13 lbs, una talla de 63 cms. y una C.C. de 40 cms.

Examen por aparatos A. C. La tensión arterial tomada por el método de Flush 60 mm. la sistólica.

Genitales externos vea (fig. 2).

Nos encontramos los siguientes: presencia de seno urogenital, fusión total de los pliegues labioscrotales, hipertrofia del clítoris simulando un pene y



FIG. 2

ausencia de uretra peniana. En la tabla 1 se puede ver la edad de desarrollo de la niña comparada con la edad cronológica, en ella puede verse una aceleración discreta de la talla y de la edad ósea.

EMERIA GONZALEZ (68704)

EDAD EN TALLA $\diamond$

EDAD EN PESO $\square$

EDAD OSEA *

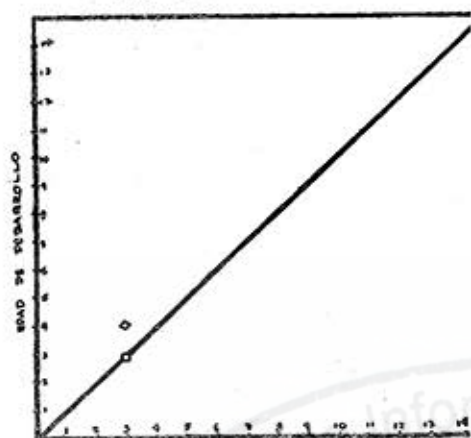


TABLA 1

En la tabla 2 puede verse el desarrollo esquelético.

MAJURACION OSEA

EMERIA GONZALEZ (68704)

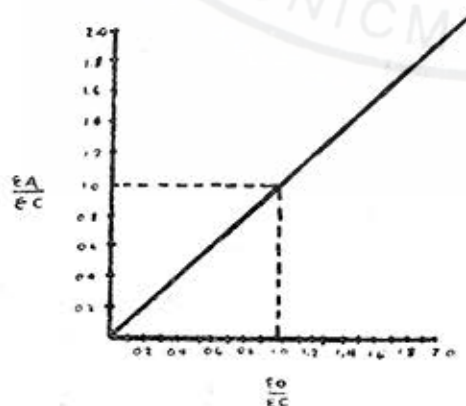


TABLA 2

Exámenes de Laboratorio.

Ionograma, sodio 140 meq.

Cloro 107 meq.

Potasio 4 meq.

Bicarbonato 20 meq.

17 ketos por el método de Dreker 2.8 mlg.

17 hidroxí determinado por el método de Porter y Silver 1.2 mlg.

Pregnantriol por el método cromatográfico de Bongiovanni y Clayton 1.6 mlg.

Dehidroisoandrosterona, método colorimétrico de Allen, resultado valores dentro de límites normales.

Glicemia: 70 mlg.

Estudio radiológico.

Edad ósea: 6 meses.

Ginecografía (fig. 3).

Presencia de seno urogenital relleno de la uretra y vejiga por delante y vagina y útero por detrás.



FIG. 3

Retroneumoperitoneo ambas suprarrenales ligeramente aumentadas de tamaño.

Cromatina sexual realizada en leucocitos de sangre periférica positiva.

Tratamiento y evolución (tabla 3).

Se inició el tratamiento con hidrocortisona I.M., a la dosis de 10 mlgs. al día, a los diez días de tratamiento la cifra de 17 ketos persistía elevada 1.8 mlgs., se le sube la dosis a 15 mlgs.

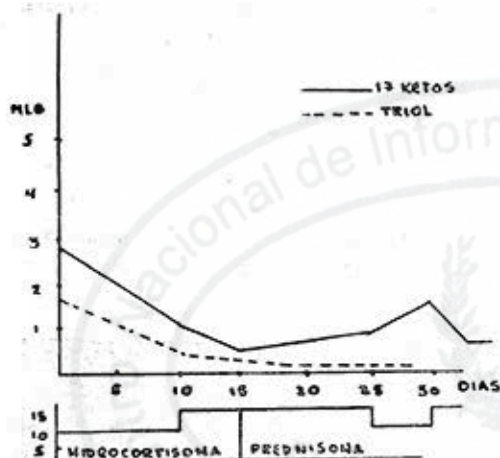


TABLA 3

al día y 5 días después las cifras de keto se normalizaron 0.5 mlgs. Se le sustituye la hidrocortisona por prednisona por vía oral a la dosis de 15 mlgs. al día. A los 10 días de tratamiento las cifras de ketos persistían dentro de los límites aceptados 0.8 mlgs., se les disminuye la dosis a 10 mlgs. pero la determinación de 17 ketos a los 5 días de tratamiento se llevó a 1.8 mlgs. aumentándose la dosis a 15 mlgs. al día siendo dado de alta con esta dosis. La determinación de pregnantriol a su ingreso fue de 1.6 mlgs., a los 15 días de tratamiento fue de 0.2 persistiendo con esta cifra en el momento del alta. Esta niña regresó a la

consulta externa de Endocrinología a la edad de 9 meses estando durante 6 meses con tratamiento, en este momento los estudios hormonales realizados muestran una cifra de 17 ketos de 0.8 mlgs. y un pregnantriol de 0.04 mlgs.

La niña no presentó manifestaciones clínicas de sobre dosis esteroideas y se aprecia una notable disminución alrededor de un 40% en el tamaño del clitoris.

Los estudios hormonales realizados a los padres son los siguientes:

Padre: 17 ketos 10 mlgs., Pregnantriol 0.1 mlgs., Pregnantriol 0.15 mlgs.

Madre: 17 ketos 7 mlgs., Pregnantriol 0.5 mlgs., Pregnantriol 0.1 mlgs.

CASO No. 2 (fig. 4).

Hospital Pedro Borrás, Médico de asistencia: Dr. Pascual.

N. R. S. de 9 años de edad de la raza blanca del sexo femenino, procedente de Oriente.

M.I. Alteración de los genitales externos.

H. E. A. Refiere el padre que desde el nacimiento le notan una hipertrofia del clitoris. Desde hace 3 años le notan una hipertriosis progresiva y voz gruesa así como un aspecto general masculino.

A. P. F. Hermana caso No. 3 con iguales alteraciones. Otros cuatro hermanos normales. Padre y madre primos-hermanos.

Desarrollo psicomotor: Normal. Va al colegio, es sociable, hace amistad fácil, ayuda a los trabajos en la casa, tiene inclinaciones femeninas.

Escolaridad, 2º grado.

E. F. G. Paciente de 9 años de edad de la raza blanca con hipertriosis generalizada más marcada a nivel de las extremidades. Desarrollo muscular aumentado con configuración masculina (fig. 4).



FIG. 4

En la tabla 4 se puede ver la edad de desarrollo de la niña comparada con la edad cronológica.

Examen físico por aparatos.

A.C. T.A. 120 y 80.

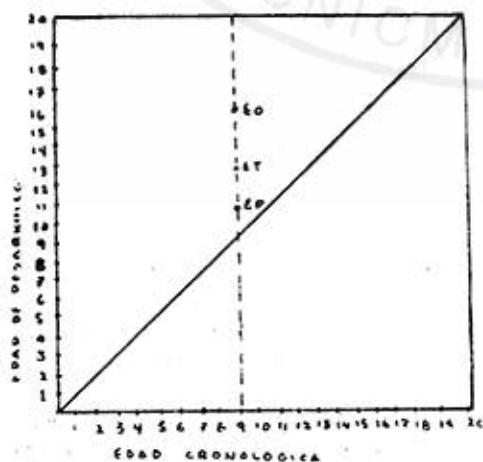


TABLA 4

A. *Génito urinario* (fig. 5).

Aumento de tamaño del clitoris. Fusión parcial labio-escrotal. Debajo del clitoris se observa un orificio que luce corresponder a la entrada del seno urogenital. Presencia de vello pubiano.

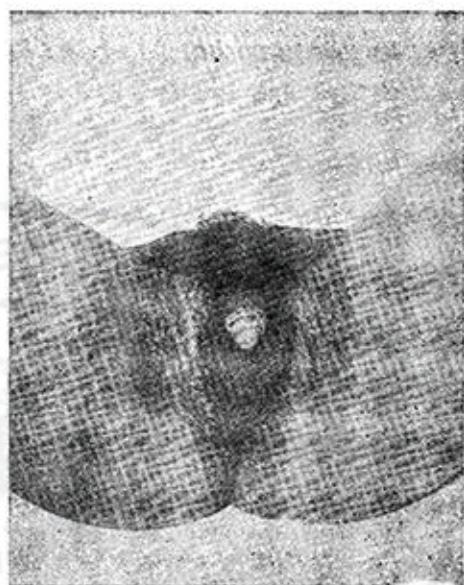


FIG. 5

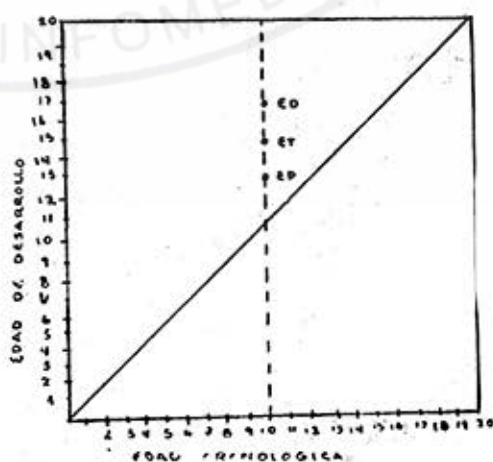


TABLA 5

Exámenes de laboratorio.

17 ketos, 57 mlg. Pregnanliol 6.6 mlg. Pregnantriol 15 mlg., 17-OH 3 mlg.

Cromatina sexual en los leucocitos: positiva.

Ionograma: Sodio 148 meq., Cl. 97 meq., K, 4.2 meq.

Glicemia: 80 mlg.

Estudios radiológicos.

Edad ósea evidentemente acelerada: 16 años.

Vaginografía: Muestra la existencia de útero con sus dos trompas.

Retroneumoperitoneo (fig. 6). Aumento de tamaño de ambas suprarrenales las que conservan su aspecto normal.

Evolución y tratamiento. Se inició el tratamiento con Prednisona oral 30 mlg. al día durante 15 días, con lo cual descendió la cifra de 17 ketos a

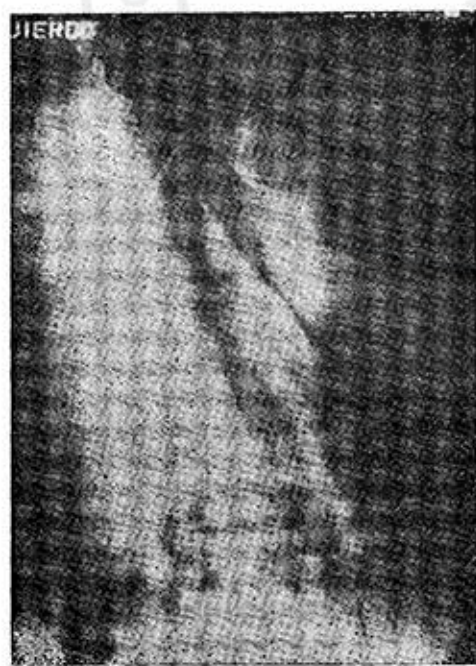


FIG. 6

8.6 mlg. bajándose la dosis a 15 mlg. durante 20 días para buscar dosis de mantenimiento con lo cual se elevó la cifra de 17 ketos a 14 mlg., aumentándose de nuevo la dosis a 30 mlg. descendiendo la dosis a 8 mlg. por lo que se redujo la dosis de nuevo a 20 mlg. durante 25 días obteniéndose la cifra de 12 mlg. por lo que se elevó la dosis a 30 mlg. de Prednisolona al día durante 20 días ascendiendo sorpresivamente hasta 15 mlg.

Debido a la irregularidad de la respuesta al tratamiento se decidió iniciar vía I.M. durante 9 días al cabo de los

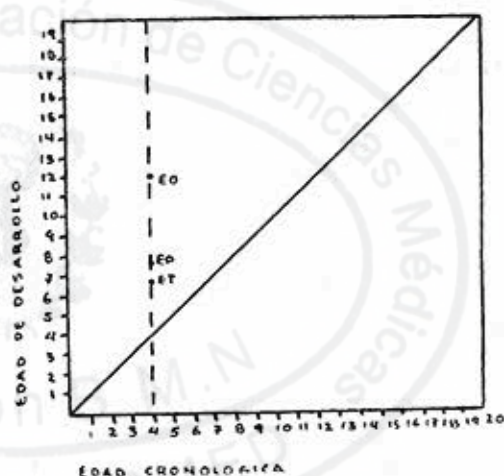


TABLA 6

cuales la cifra obtenida fue de 4.9 mlg. se le dio de alta con 25 mlg. I.M. de Prednisolona al día. El Prenantriol que al principio era de 15 mlg. a los 93 días de tratamiento fue de 0.29 mlg. Durante el tratamiento los casos presentaron como complicación Cushing iatrogénico, hipertensión y osteoporosis.

Tratamiento quirúrgico. Realizado por el Prof. Echevarría amputación del clítoris, plastia vaginal ampliándose el introito.



FIG. 7

CASO No. 3 (fig. 7).

Hospital Pedro Borrás. Médico de asistencia Dr. Pascual.

C. R. S. de 10 años de edad, de la raza blanca, del sexo femenino, procedente de Oriente.

M. I. Alteración de los genitales externos.

H. E. A. Refiere el padre que al igual que la otra hermana caso No. 2 desde que la niña nació le notó aumento de volumen del clitoris, hace

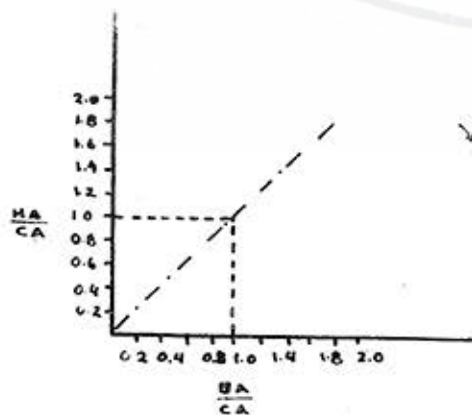


TABLA 7

3 años le observaron hirsutismo marcado y voz gruesa.

A. P. F. Hermana caso No. 2 con iguales características.

Desarrollo psicomotor normal. Va al colegio, ayuda en la casa, le gusta jugar con muñecas.

Escolaridad: 2º grado.

E. F. G. Paciente de 10 años de edad con marcada hipertrichosis, siendo ésta más marcada a nivel de los M.I. y desarrollo muscular con caracteres masculinos (fig. 7). En la tabla 5 se puede ver la comparación de la edad de desarrollo de la niña comparada con la edad cronológica.

Examen físico por aparatos.

A.C. T.A. 120-80.

A. Génito urinario (fig. 8).

Desarrollo marcado del vello pubiano, clitoris hipertrofiado aumentado notablemente de tamaño, por debajo del cual se observa un orificio que pudiera corresponder con un seno urogenital.



FIG. 8

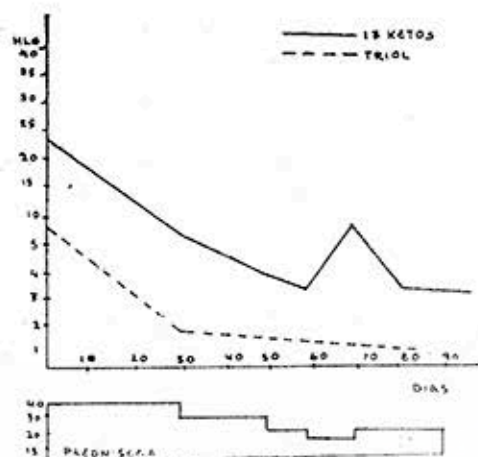


TABLA 8

Exámenes complementarios.

17 ketos: 50 mg.
 Pregnantriol: 10 mg.
 Pregnantriol: 5.4 mg. 17 OH- 2.4 mg.
 Cromatina sexual en los leucocitos: positiva.
 Ionograma: sodio: 135, cloro: 96 meq., potasio: 4 meq.
 Glicemia: 75 mg.

Estudio radiológico.

Edad ósea: 16 años.
 Vaginografía. Muestra la existencia de útero y trompas.
 Retroneumoperitoneo. (Fig. 9) suprarrenales aumentadas de tamaño.

Evolución y tratamiento.

Se comenzó el tratamiento con Prednisona oral a la dosis de 30 mg. al día. A los días de tratamiento la cifra de 17 ketos bajó a 2.5 mg. se redujo la dosis a 15 mg. al día con una cifra de ketos de 4 mg. por lo que se redujo la dosis a 5 mg. lo cual produjo una elevación de los ketos a 16 mg. por lo que se aumentó a 10 mg. diarios produciéndose un descenso a 9 mg. de ketos en 24 horas.



Fig. 9

Debido a la gran irregularidad con este tratamiento se empleó la Prednisona I.M. 20 mg. cayendo los 17 ketos a 1.5 mg. dándose de alta con 20 mg. de Prednisona I.M.

El Pregnantriol que al inicio eran de 10 mg. a los 2 meses de tratamiento llegó a 0.06 mg.

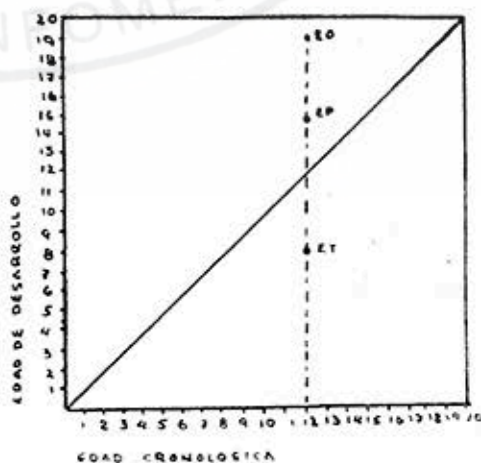


TABLA 9

Tratamiento quirúrgico.

Se le realizó la amputación del clítoris con reconstrucción de los labios mayores y menores. Como complicación del tratamiento se presentó, cushing iatrogénico y osteoporosis.

Caso No. 4. (Fig. 10).

H.C. 76730.

R.R.G. de 4 años de edad de la raza blanca y del sexo masculino, procedente de Santa Clara.

M.I. Crecimiento de los genitales externos.

H.E.A. Refiere la madre que desde la edad de 3 años aproximadamente notó que sus genitales externos le han aumentado de tamaño, han aparecido vello pubiano abundantes así como que



Fig. 10

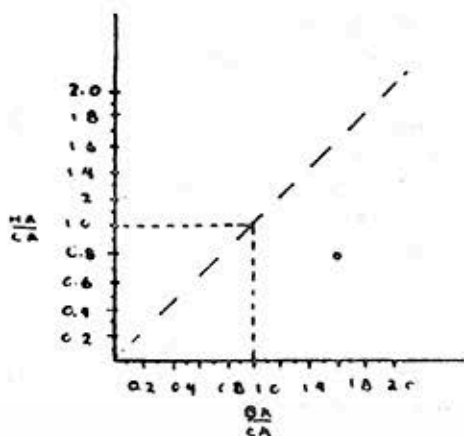


TABLA 10

la piel de la cara es grasienta y con granitos, señalando también que la voz es gruesa como la del padre.

Lo llevó a varios médicos sin indicarle ningún tratamiento por lo que decidió traerlo a este Hospital.

A.P.F. Padre y madre vivos y sanos, un tío con un desarrollo precoz a los ocho años, un hermano vivo y sano y otro hermano con la misma enfermedad caso No. 5.

E.F.G. Niño de 2ª infancia con una talla de 120 cms. y con un peso de 54 lbs.

Marcado desarrollo muscular. (Figura 10).

E.F.A.

A.C. tensión arterial de 90 y 60.

G.E. Marcado desarrollo del pene 9 cms. vello pubiano, testículos infantiles.

En la tabla No. 6 se puede ver la edad de desarrollo del niño comparada con la edad cronológica y en la tabla No. 7 se observa el desarrollo esquelético.

Los exámenes de laboratorio nos indican:

Ionograma, sodio: 138 meq.

Potasio: 3.9 meq.

Cloro: 111 meq.

Bicarbonato: 18 meq.
Glicemia: 80 mg.
R.X. edad ósea de 12 años.

Retroneumo. Ambas suprarrenales están moderadamente aumentadas de tamaño aunque conservando su forma y contornos normales.

17 ketos: 24 mg.
17 hidrox: 4 mg.
Pregnandiol: 3.7.
Pregnantriol: 9.7 mg.

D.I.A. Método colorimétrico de Allen valores dentro de límites normales.

Tratamiento y evolución.

Se inició el tratamiento con Prednisona oral 30 mg. al día durante 10 días al persistir los ketos elevados se sube la dosis a 40 mg. al día teniendo una cifra de ketos de 6 mg. alrededor del día 30 de tratamiento, se disminuye la dosis a 30 mg. y después de 20 días de tratamiento los ketos estaban alrededor de 4 mg. se vuelve a disminuir la dosis a 20 mg. al día y la cifra de ketos persistió alrededor de 4 mg., se le administran entonces 15 mg. al día y los ketos se elevaron a 13 mg. siendo dado de alta con una dosis de Prednisona de 20 mg.

Durante su tratamiento en la sala no se notaron variaciones en el cuadro clínico del niño solamente una disminución discreta del grosor de la voz, concurre a la consulta externa a los 6 meses de tratamiento y los estudios endocrinológicos señalan una cifra de ketos de 4.8 mg. con Pregnantriol de 0.8 mg.

Los estudios hormonales realizados a la madre fueron:

17 ketos: 34 mg.
Diol: 0.5 mg. con orina /24.
Triol: 0.3 mg. en orina 1/2/24.

Caso No. 5. H.C. 77,409.

R.R.G. de 12 años de edad de la raza blanca y del sexo masculino procedente de Santa Clara.

M.I. Desarrollo sexual precoz.

H.E.A. Refiere la madre que a la edad de 3 años, comenzó a presentar aumento de volumen del pene y vello pubiano, motivo por lo cual lo trajo al Hospital Reina Mercedes donde estuvo ingresado durante 5 meses siendo dado de alta con Deltacortil 2 tabletas al día, estuvo tomando este medicamento por espacio de un año al cabo del cual lo suspendió, últimamente nota la madre que a pesar de ser un niño al principio mayor que sus demás compañeros de la misma edad ahora lo nota mucho más pequeño por lo que decide traerlo a este hospital para su tratamiento ya que tiene un hermano ingresado de 4 años con el mismo cuadro clínico caso No. 4.

A.P.F. igual que su hermano.

E.F.G. Niño de 12 años de edad con



FIG. 11

una talla de 49 pulgadas y 116 lbs de peso con gran desarrollo muscular, voz gruesa, gran desarrollo piloso, bigote y esbozo de barba. (Fig. 11).

E.P.A.

A.C. T.A.: 120 y 70.

Genitales externos (Fig. 11). Marcado desarrollo del pene con relación a su edad, vello pubiano con caracteres de un adulto. Testículos pequeños, distribución pilosa del adulto.

En la tabla No. 9 se puede ver el desarrollo del niño comparada con la edad cronológica, en la tabla No. 10 el desarrollo esquelético.

Exámenes de laboratorio.

Ionograma, sodio: 140 meq.

Cl.: 104 meq.

Potasio: 4 meq.

17 ketos: 93 mlg.

Diol: 10.8.

Triol: 15.6.

D.I.A. dentro de las cifras normales.

17 hidrox: 5 mlg.

RX: gran aceleración en la edad ósea, con cierre total de los cartílagos del crecimiento.

Tratamiento.

Se inició el tratamiento con Prednisona por vía oral con 30 mlg. al día, a los 10 días las cifras de 17 ketos en orina fueron de 50 mlg. se le sube la dosis a 40 mlg. y los 17 ketos a los 10 días de tratamiento estaban en 30 mlg.

Actualmente en el momento de la publicación de este trabajo está tomando 50 mlg. de Prednisona al día. (Este tratamiento se está realizando por Consulta Externa dada la edad del niño).

COMENTARIOS

De los cinco casos reportados, tres corresponden al sexo femenino y dos al masculino. Los tres casos del sexo femenino presentaron el cuadro clásico

de pseudohermafroditismo femenino y los dos casos del sexo masculino se presentaron como pseudopubertad precoz o macrogenitosomía.

El examen de los genitales externos nos encontramos; en el caso No. 1. (Fig. 2) presencia de seno urogenital, hipertrofia marcada del clitoris y fusión total de los pliegues labioescrotales simulando un varón con hipospadia perineal y criptorquidia bilateral, con lo cual este caso fue confundido en el momento del nacimiento. Los casos Nos. 2 y 3. (Figs. 5 y 8) presentaron hipertrofia marcada del clitoris, seno urogenital y fusión parcial de los pliegues labioescrotales. Estos casos no tuvieron dificultades para el diagnóstico del sexo ya que ambos casos fueron desde el nacimiento considerados como femeninos.

En los casos Nos. 4 y 5. (Figs. 10 y 11) encontramos aumento del tamaño del pene, presencia de vello pubiano y persistencia de testículos con caracteres infantiles (pequeños e inmaduros).

Aumento marcado del desarrollo muscular estuvo presente en los casos Nos. 2, 3 y 4. Como puede verse en las Figs. 4 y 7 estas niñas debido al desarrollo marcado de su sistema muscular les confiere una apariencia masculina.

El caso No. 5. (Fig. 11) tiene un gran desarrollo muscular mientras el caso No. 4. (Fig. 10) el desarrollo muscular es mucho más discreto.

Hirsutismo marcado estuvo presente en los casos Nos. 2 y 3. (Fig. 7 y 8), aunque mucho más marcado en el caso No. 3.

Un crecimiento rápido que se manifiesta por un aumento de la edad en talla estuvo presente en los casos 2, 3 y 4 (véase tablas 4, 5 y 6). En el caso No. 1 este aumento fue discreto y en el caso No. 5 la edad en talla (Tab. 9) está retardada, esto se debe a la gran

aceleración de la edad ósea con cierre de los cartílagos de crecimiento dando lugar a un adulto pequeño en un niño que anteriormente presentaba una edad en talla superior a su edad cronológica.

Una marcada aceleración de la edad ósea estuvo presente en los 5 casos. El caso No. 5 presentó el mayor grado de aceleración y el menor fue el caso No. 1, donde se apreciaba solamente una ligera aceleración. Esto coincide con lo señalado por Bongiovanni,⁵ de que en los niños el nacimiento o poco tiempo después del mismo no se aprecian modificaciones apreciables en la edad ósea.

Manifestaciones clínicas atribuibles a la forma de hiperplasia adrenal congénita asociada con crisis addisonianas o perdedores de sales estuvieron ausentes en los 5 casos. Las determinaciones de sodio y potasio estuvieron en los 5 casos dentro de los valores normales. Es importante señalar que esta forma clínica es de extraordinaria importancia su conocimiento, pues tiene un tratamiento específico que si se ignora llevaría al niño hacia una muerte segura.

De esta variedad nosotros tuvimos un caso, pero debido a la gravedad del mismo y su desenlace fatal en corto tiempo no fue adecuadamente estudiado para incluirlo en este reporte.

La tensión arterial en los cinco casos fue siempre dentro de los límites normales.

Las cifras de glicemia se mantuvieron dentro de la normalidad, así como nunca presentaron fiebre de ningún tipo, señalamos esto, porque se han reportado casos con crisis de hipoglicemia y fiebre intercurrente en esta enfermedad.

Las cifras de 17 ketos en orina de 24 horas por el método de Drechter estuvo elevada en todos los casos. Su relación con la edad de los casos fue la siguiente:

Edad	17 Ketos MLG.	Valores Normales
		MLG.
3 meses	2.8	menos de 0.5
4 años	24	menos de 1
9 años	57	menos de 2
10 años	50	menos de 10
12 años	93	menos de 10

Como es de suponer a medida que avanza la edad del niño la cifra de 17 ketos es mayor.

Las determinaciones de 17 OH en orina de 24 horas valorada por la reacción de Porter y Silver en nuestros casos estuvieron dentro de los valores normales. Las cifras de dehidroisoandrosterona valoradas por la reacción colorimétrica de Allen dieron dentro de límites normales. Casos 1, 4 y 5. La determinación de Pregnantriol metabolito urinario de la 17 hidroxiprogesterona, determinado por el método cromatográfico en columnas de Bongiovanni y Clayton comparadas con la edad del niño fue la siguiente:

Edad	Pregnantriol
3 meses	1.6 mlg.
4 años	9.7 mlg.
9 años	15 mlg.
10 años	10 mlg.
12 años	15.6 mlg.

En cuanto al diagnóstico del tipo de defecto enzimático presente en nuestros casos podemos señalar, basados en los cuadros clínicos reportados, en la ausencia de hipertensión y de síntomas atribuibles a los perdedores de sales y por los estudios hormonales realizados, que se tratan de casos pertenecientes a la variedad más común por déficit parcial de la 21 hidroxilasa. El retroneumope-

ritoneo se realizó en tres casos, demostrando en los tres que ambas suprarrenales estaban aumentadas de tamaño pero conservando su forma. (Figs. 6 y 9). Debemos señalar que esta investigación radiológica no es necesaria para el diagnóstico de esta enfermedad y que puede en ocasiones desencadenar cuadros de insuficiencia suprarrenal aguda por lo cual no se recomienda su empleo.

La vaginografía es importante para el estudio de los genitales internos en los casos del sexo femenino.

El diagnóstico precoz solamente se realizó en el caso No. 1 los demás casos fueron diagnosticados tardíamente cuando ya estaban presentes los signos de virilización progresiva. El diagnóstico precoz es fundamental para el pronóstico de estos enfermos, pues una vez que están presentes signos marcados de virilización, es imposible obtener una regresión satisfactoria, solamente conseguiremos con el tratamiento la detención de estas manifestaciones clínicas o algunas ligeras regresiones. Así sucedió en nuestros casos donde solamente hemos conseguido la detención de la virilización pero poco en cuanto a la regresión del hirsutismo, del desarrollo muscular etc.

En el caso No. 1 con el tratamiento esteroideo se ha conseguido una regresión en un 40% en el tamaño del clítoris. Esto ha sido señalado por Bongiovanni⁵ quien recomienda que se posponga el tratamiento quirúrgico siempre que sea posible hasta después de 2 años de tratamiento con esteroides. El recomienda esta conducta sobre todo en los casos de diagnóstico precoz en los primeros meses de nacido el niño.

En cuanto al tratamiento, el principio fundamental es suprimir la actividad suprarrenal, por la administración de cantidades fisiológicas de hidrocortisona o similares, para prevenir la formación de sus precursores con actividad

androgénica y algunas veces efectos hipertensivos. Es importante para el pronóstico iniciar el tratamiento lo más precozmente posible. Cuando los pacientes son tratados antes de los 2 primeros años de la vida, estos enfermos crecen y se desarrollan como un niño normal y toda la virilización e hirsutismo puede ser prevenido, esto sucedió con el caso No. 1. Todo lo contrario en los demás casos el tratamiento fue comenzado después del 4º año cuando ya muy poco se puede hacer para prevenir las manifestaciones clínicas de virilización y sólo logramos en estos casos su detención o ligera mejoría. Wilkins¹⁰ señala que si la edad ósea del paciente está próxima a la edad de la adolescencia antes del comienzo del tratamiento, ésta ocurrirá con gran rapidez una vez comenzado el tratamiento, desarrollándose en las niñas ciclos menstruales ovulatorios y fertilidad y en los niños maduración testicular y espermatogénesis. No pudimos demostrar esta afirmación de Wilkins en nuestros casos 3, 4 y 5 con edad ósea alrededor o mayor que la edad de la pubertad. Es ideal para el tratamiento de estos casos mantener las cifras de 17 ketos en orina dentro de los límites normales para su edad, muchas veces el clínico tratando de mantener cifras de 17 ketos normales aumenta la dosis de esteroides, apareciendo en estos casos síntomas de Cushing iatrogénico, además es importante conocer que estos esteroides pueden ser eliminados por la orina aunque en pequeñas cantidades en forma de 17 ketos simulando que el caso no está bien tratado y que la dosis de esteroides sea insuficiente. Basado en esto se recomienda por Bongiovanni y Root⁵ que aunque es importante mantener los 17 ketos dentro de los valores normales para su edad, alguna variación modesta por encima de estas cifras puede ser aceptada y así recomienda lo siguiente:

EDAD	17 KETOS
entre 0 y 5 años	2 a 3 mlg.
entre 6 a 10 años	4 a 8 mlg.
mayor de 10 años	10 a 18 mlg.

En nuestros casos nos encontramos que el caso No. 1 y el 4º fueron bien controlados manteniendo el criterio señalado anteriormente. No sucedió lo mismo con los casos 2 y 3 en los cuales se insistió en tratar de normalizar las cifras de 17 ketos en orina produciéndose en los mismos síntomas de Cushing iatrogénico, por último debido a las dificultades en el control de estos casos se usó la vía I.M. que es recomendable para el tratamiento de inicio pero no como dosis de mantenimiento para tratamiento ambulatorio.

En cuanto al tratamiento quirúrgico existe discusión sobre el momento en que debe realizarse la corrección quirúrgica de los genitales externos en los casos del sexo femenino, sin embargo, esta debe realizarse en todas las niñas independiente de la edad. La edad ideal para realizar la corrección es en los primeros 4 años de la vida. Es preferible diferir la cirugía hasta los 2 años de edad siempre que sea posible, pues en ocasiones los padres se desesperan y pudiera acelerarse algo la operación. Esta demora se fundamenta en lo siguiente: el tamaño del clitoris puede reducirse notablemente con el tratamiento hormonal y se puede con esta conducta evitar la clitorrectomía en algunos casos como sucede en el caso No. 1. La corrección antes de esta edad a veces es poco satisfactoria y los labios separados suelen fusionarse nuevamente necesitando otra intervención. El riesgo de presentarse crisis de insuficiencia suprarrenal aguda en el momento de la intervención es de importancia por lo que se recomienda intervenir una sola vez. Como señalamos anteriormente en el caso No. 1 hemos diferido

la intervención hasta que la niña cumpla los 2 años de edad con el objetivo de evitar la clitorrectomía, pues es de gran importancia para el pronóstico de la vida sexual de estas niñas en el futuro.

En los casos 2 y 3 debido a lo demorado en el diagnóstico, se le realizó a los dos casos clitorrectomía y plástica de los genitales.

No tuvimos ningún caso de pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia adrenal congénita con sexo psíquico masculinos.

RESUMEN

- 1.—Se reportan 5 casos de hiperplasia adrenal congénita.
- 2.—3 casos correspondieron a la forma de pseudohermafroditismo femenino y 2 a la forma de pseudopubertad precoz o macrogenitosomía.
- 3.—Todos pertenecen a la variedad más frecuente por déficit parcial de la 21 hidroxilasa.
- 4.—Se insiste en la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz.
- 5.—Se recomienda posponer el tratamiento quirúrgico hasta la edad de 2 años cuando esto sea posible.
- 6.—Se señalan las cifras de 17 ketos como aceptadas para un tratamiento correcto.

SUMMARY

- 1.—Five cases of congenital adrenal hyperplasia are reported.
- 2.—Three were cases of female pseudohermaphroditism and two were cases of early pseudo-puberty or macrogenitosomía.
- 3.—All of these cases corresponded to the type with the highest incidence due to a partial deficiency of 21-hydroxylase.
- 4.—The importance of early diagnosis and treatment is emphasized.