

Forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita en la niñez y adolescencia

Non-classic way of congenital adrenal hyperplasia in childhood and adolescence

Francisco Carvajal Martínez^I; Teresa Montesino Estévez^{II}; Tania Espinosa Reyes^{III}; Juliette Navarrete Cabrera^{IV}; Cecilia Pérez Gesén^V

^IDoctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Titular. Investigador Titular y de Mérito. Jefe del Departamento de Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Endocrinología. Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Profesora Auxiliar. Jefa de la Sala de Endocrinología del Hospital Pediátrico del Cerro. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Agregada. Departamento de Endocrinología Pediátrica. Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Medicina General y Residente de tercer año de Endocrinología. Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

^VEspecialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Agregada. Asistente. Departamento de Endocrinología Pediátrica, INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la hiperplasia adrenal congénita es un trastorno hereditario de la esteroidogénesis suprarrenal, transmitido por mutaciones genéticas con carácter autosómico recesivo, las cuales afectan las enzimas que intervienen en la biosíntesis del cortisol. La causa la constituye en 90 a 95 % de los casos la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa.

OBJETIVO: exponer la experiencia de los autores de este trabajo en la forma no clásica de esta enfermedad.

MÉTODOS: se realizó la caracterización de 7 pacientes diagnosticados en la sala de endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Endocrinología, ubicada en el Hospital Pediátrico del Cerro, durante el período 1998-2008. Todos los pacientes pertenecían al sexo femenino.

RESULTADOS: los síntomas se iniciaron a una edad promedio de 8,8 años y más de la mitad de los casos presentaron pubarquia precoz. La menarquia se produjo a una edad media de 10,7 años. Se logró el diagnóstico bioquímico al obtenerse valores elevados de 17 hidroxiprogesterona (en condiciones basales). Se emplearon distintas modalidades de tratamiento según la edad de cada paciente y los síntomas predominantes en cada caso.

CONCLUSIONES: se corroboró la mayor frecuencia de diagnóstico de esta enfermedad en el sexo femenino, así como la importancia del estudio y el seguimiento ante un paciente con pubarquia precoz.

Palabras clave: hiperplasia adrenal congénita, 21 hidroxilasa, 17 hidroxiprogesterona, pubarquia precoz.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the congenital adrenal hyperplasia is an inherited disorder of suprarenal steroidogenesis, transmitted by genetic mutations with a autosomal recessive character affecting the enzymes intervening in cortisol biosynthesis. In the 90 to 95% of cases, the cause is a deficiency of Hydroxylase enzyme 21.

OBJECTIVE: to show the current paper authors' experience in the non-classic way of this entity.

METHODS: we made a characterization of 7 female patients diagnosed in the Children Endocrinology Ward of the National Institute of Endocrinology located in the Children Hospital, Cerro municipality during 1998-2008.

RESULTS: symptoms started at a mean age of 8,8 years and more the a half of cases had an early pubarche. Menarche appeared at a mean age of 10,7 years. We made a biochemical diagnosis achieving higher values of 17 hydroxyprogesterone (in basal conditions). Different treatment modalities were used according to each patient and predominant symptoms in each case.

CONCLUSIONS: we verified the great frequency of this entity in female sex, as well as the study and follow-up significance in face of a patient presenting early pubarche.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, Hydroxylase 21, hydroxyprogesterone 17, early pubarche.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) define un grupo de enfermedades

hereditarias autosómicas recesivas en las que se produce un error de la esteroidogénesis suprarrenal, por causa de la deficiencia en la actividad de unas de las enzimas necesarias para la síntesis del cortisol, con aumento compensador de la

corticotropina hipofisaria (ACTH), hiperplasia de la corteza suprarrenal y acumulación de metabolitos y esteroides de las vías metabólicas no afectadas, previos al bloqueo enzimático.¹⁻³

La causa es en 95 % de los casos por deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa (21-OH) producida por la alteración del gen CYP 21A2 (antes denominado CYP 21B) que codifica esta enzima, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), en estrecha relación con el locus B del complejo mayor de histocompatibilidad.^{4,5}

La disminución de la síntesis de cortisol, en este defecto, produce una elevación compensadora de ACTH y acumulación de 17-hidroxiprogesterona (17 OHP) como metabolito previo al bloqueo enzimático. Aumenta la síntesis de andrógenos suprarrenales como consecuencia de ser una vía metabólica no afectada y la reducción en la síntesis de aldosterona altera el balance hidrosalino (pérdida salina). Todo ello produce los síntomas característicos de esta enfermedad.⁶⁻⁸

Desde el punto de vista clínico el déficit de 21 hidroxilasa se caracteriza por presentar un espectro muy amplio de manifestaciones, las cuales constituyen el resultado de la afectación genética molecular, es decir, esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al grado de afectación de los alelos P450c21.⁴

Este espectro continuo de manifestaciones clínicas se clasifica en 2 grandes categorías: según la enfermedad se inicie en útero (formas clásicas) o no (formas no clásicas).^{4,9}

Las formas clásicas (congénitas) por definición, son las formas graves de la enfermedad, dentro de las cuales se distinguen 2 subgrupos de formas clásicas: con pérdida salina y la virilizante simple (sin pérdida salina).⁹⁻¹¹ La excesiva secreción suprarrenal de andrógenos en época fetal precoz causa la virilización de los genitales externos del feto femenino afectado y macrogenitosomía en el varón.¹²⁻¹⁴

Las formas no clásicas pueden ser crípticas o sintomáticas. La forma críptica está caracterizada por carecer de traducción clínica del hiperandrogenismo, diagnosticándose únicamente por los valores hormonales.^{15,16}

En la forma no clásica sintomática de HAC (también denominada adquirida, tardía, atenuada o parcial) por causa de deficiencia de 21 hidroxilasa se inicia la virilización en la segunda infancia o edades peripuberales o pospuberales.¹⁷ Los síntomas clínicos de la forma no clásica son variables y se pueden presentar a cualquier edad.^{18,19} Desde únicamente acné (en general quístico) y(o) clitoromegalia, oligomenorrea, alopecia de distribución masculina e infertilidad. La mayoría de las veces los síntomas de hiperandrogenismo aparecen de modo peripuberal, coincidentes con el inicio de la adrenarquia.^{1,20}

La adrenarquia, en condiciones normales, se produce cuando la edad ósea es de 6 a 8 años, aumentando la producción de andrógenos, especialmente dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona, cuyos niveles se elevan en sangre. Esta secreción está de modo parcial bajo el control de la ACTH y es gonadotrofin independiente.²¹ La adrenarquia fisiológica es responsable de una pequeña aceleración del crecimiento estatural prepuberal, de una moderada aceleración de la maduración ósea y, después, de la aparición de vello axilar y pubiano en la niña y en menor cuantía en el varón. En algunos niños, con más frecuencia del sexo femenino, aparece varios años antes del desarrollo puberal y de forma aislada vello pubiano y(o) axilar (pubarquia y(o) axilarquia precoz). En la mayoría de estos niños los niveles de andrógenos suprarrenales circulantes son

moderadamente superiores a la media para la edad y es razonable considerar que estos casos de pubarquia precoz son por causa de una adrenarquia exagerada. Siempre debe ser motivo de preocupación la aparición de vello púbico en el varón que no ha experimentado crecimiento testicular. En estos casos se debe considerar la posibilidad de que exista una fuente suprarrenal de andrógenos.^{22,23} En ocasiones (5-20 %) la pubarquia precoz es la expresión clínica de la forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa.^{9,18}

Esta forma no clásica sintomática de HAC constituye el objetivo del presente trabajo, es por ello que se muestra a continuación la caracterización de 7 pacientes diagnosticados en la sala de endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Endocrinología, ubicada en el Hospital Pediátrico del Cerro.

MÉTODOS

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita, que ingresaron en la sala de endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Endocrinología, ubicada en el Hospital Pediátrico del Cerro durante el período comprendido desde el 1ro. de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2008.

Se obtuvieron datos de interés como sexo, edad, síntomas iniciales y edad de comienzo, síntomas al diagnóstico, edad de la menarquia, antecedentes patológicos familiares, edad ósea al diagnóstico, enfermedades asociadas y los valores de 17 hidroxiprogesterona en condiciones basales. Se describió el tratamiento utilizado en cada paciente.

RESULTADOS

La totalidad de los pacientes estudiados (7) pertenecen al sexo femenino.

Al realizar la distribución de las pacientes según edad de inicio de los síntomas se observó que en 5 de ellas, se presentaron entre los 5 y 9 años de edad. En las 2 pacientes restantes los síntomas se iniciaron a una edad más tardía, en una paciente a los 12 años y en la otra a los 17 años.

Los síntomas de la enfermedad fueron descritos en 2 momentos: al inicio y al diagnóstico. Se encontró como síntoma predominante al inicio de la enfermedad la pubarquia precoz, presente en 5 pacientes. En una paciente se encontró hirsutismo de manera aislada (con un índice de 24 puntos) y en otra asociado a oligomenorrea.

Al momento del diagnóstico se observó predominio de los síntomas asociados: oligomenorrea más hirsutismo presente en 3 pacientes (con índices de 13, 18 y 24 puntos), seguido del hirsutismo aislado en 2 pacientes (índices de 13 y 33 puntos). En las 2 pacientes restantes, los síntomas se presentaron a manera de oligomenorrea aislada y síndrome de desarrollo sexual precoz (la paciente presentaba pubarquia, telarquia, sangrado vaginal cíclico y aceleración de la velocidad de crecimiento). No se observó la presencia de acné en las pacientes estudiadas.

Se encontró al examen físico en 2 pacientes la presencia de clitoromegalia. Con respecto a la valoración nutricional, 4 pacientes presentaron relación talla/edad por encima del 97 percentil en el momento del diagnóstico. El sobrepeso corporal se presentó en una paciente y la obesidad exógena en 2, esta última resultó la enfermedad asociada que con mayor frecuencia se encontró.

La menarquia se produjo a una edad promedio de 10,7 años.

Se encontraron antecedentes patológicos familiares de interés en 3 pacientes, los cuales fueron: presencia de hirsutismo, síndrome de ovario poliquístico e hiperprolactinemia en la línea materna.

Se observó aceleración de la maduración ósea en una paciente al momento del diagnóstico, con edad ósea de 12 años y cronológica de 7, se observaron las consecuencias del hiperandrogenismo en edades pediátricas.

En 5 pacientes los valores basales de 17 hidroxiprogesterona detectados oscilaron entre: 3,27 y 10 nmol/L. En una paciente se encontraron cifras de 16,2 nmol/L y en otra de 49 nmol/L (valores de referencia: 0,33-3,26 nmol/L).

Las 7 pacientes mantienen tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, específicamente hidrocortisona; en 3 casos se usaron además anticonceptivos orales combinados (trienor) y en otro caso se requirió antiandrógeno, se utilizó el androcur.

DISCUSIÓN

El déficit de 21-hidroxilasa es la forma más frecuente y más estudiada de HAC (> 90 %) y por ello a menudo se considera como sinónimo de esta afección. Globalmente es así mismo la más frecuente de las enfermedades metabólicas hereditarias, con una incidencia en las formas clásicas que oscila entre 1: 10 000 y 1: 15 000, y en las no clásicas alrededor de 0,1 % (1: 1000) de la población general.⁹

La existencia de formas no clásicas de HAC secundarias a deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa fue comunicada por primera vez por *Balieu* y otros, en mujeres adultas con cierto grado de hirsutismo, acné e infertilidad. En estas mujeres se demostró la existencia de un hiperandrogenismo supresible desde los puntos de vista clínico y analítico, tras la administración de glucocorticoides. El estudio posterior de familias afectadas permitió identificar otros miembros afectados de formas atenuadas o de presentación más tardía.²⁴

Clínicamente se manifiesta por un cuadro variable de hiperandrogenismo que puede hacerse evidente durante la infancia, adolescencia e incluso la edad adulta. Nunca existe en estos casos síndrome de pérdida salina, ni virilización prenatal.¹⁸ Los pacientes que presentan una forma no clásica (NC) del déficit de 21 hidroxilasa son en apariencia normales al nacer, pero presentan signos de hiperandrogenismo más tarde en su vida.²⁰

El hiperandrogenismo se define como una producción elevada de andrógenos para la edad y el sexo, independiente de que estos sean secretados por la gónada o deriven de la conversión periférica de los precursores secretados en cantidad anormalmente elevada (bloques enzimáticos).

En estas formas NC hay una aceleración de la producción de andrógenos suprarrenales, la cual con el tiempo se asocia en la niña a una alteración del mecanismo de control de los andrógenos ováricos. Por ello las formas no clásicas se expresan más a menudo en la niña en el período peripuberal. También puede presentarse a una edad precoz bajo la forma de pseudopubertad precoz disociada en los 2 sexos.²⁰

Se puede ver, esquemáticamente, en los niños de los 2 sexos una aceleración inexplicada de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, una pubarquia (aparición de vello pubiano) o adrenarquia (aparición de vello axilar) de manera precoz (antes de los 8 años de edad); o un acné más o menos grave de forma aislada o asociada.¹⁵

En el sexo femenino puede presentarse además clitoromegalia, trastorno del ciclo menstrual, hirsutismo (5-6 % de las mujeres hirsutas se debe a esta causa) e infertilidad.

En los varones puede manifestarse como un cuadro de pseudopubertad precoz, de evolución lenta en la infancia, sin embargo, en los adolescentes varones las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo suprarrenal son completamente enmascaradas por las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo fisiológico de origen testicular. Se diagnostica solo a través de alteraciones analíticas o estudios genéticos en poblaciones de riesgo, lo cual trae como consecuencia una menor frecuencia de diagnóstico de esta enfermedad en el sexo masculino.¹⁸

En la muestra estudiada todos los pacientes pertenecen al sexo femenino (total: 7 casos), demostrándose la mayor frecuencia de diagnóstico en dicho sexo. En la historia clínica de 5 de ellas se recoge como antecedente patológico la presentación de una pubarquia precoz, lo cual no motivó en el momento en que se presentó la asistencia a consulta, por desconocimiento de los familiares. Esta forma de presentación clínica es una de las más frecuentes que describe la literatura como manifestación de defectos no clásicos de la esteroidogénesis suprarrenal,^{15,18} que coincide con nuestros resultados. En un estudio realizado en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Salamanca en 2006, se describió la pubarquia precoz como el principal motivo de consulta en las pacientes con diagnóstico de forma no clásica de HAC.²⁵

Se observó además en nuestra serie la presentación clínica a manera de pubertad precoz, lo cual se detectó en una paciente. Es importante recordar que la pubertad precoz periférica puede desencadenar secundariamente una pubertad precoz central, porque los esteroides sexuales pueden producir aceleración en la maduración ósea (hasta alcanzar edad ósea de 12 a 13 años y sensibilizar al eje hipotálamo-hipófisis-gonadal). Por tanto parece existir una relación entre la cantidad de esteroides sexuales que son necesarios para avanzar la edad ósea en cierta magnitud y para activar el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.¹⁶

Esta situación clínica se observó en una de nuestras pacientes, que presentó al momento del diagnóstico desarrollo mamario, vello pubiano, sangrado uterino, aceleración del ritmo de crecimiento y de la maduración ósea; se detectaron valores puberales de gonadotropinas. Presentó por tanto una pubertad precoz central o verdadera como consecuencia de una pubertad precoz periférica, por causa de una forma no clásica de HAC.

En el período pospuberal, un cuadro de hiperandrogenismo solo concierne en la práctica a niñas jóvenes que presentan en particular acné rebelde, hirsutismo, trastornos menstruales (oligomenorrea o amenorrea) o esterilidad. Cada una de

estas manifestaciones puede darse de forma aislada, predominante o asociarse con una o más de las demás.^{26,27} En cierto número de casos se añade un exceso de peso, e incluso obesidad, intolerancia a los hidratos de carbono e hiperinsulinismo.^{9,28}

El sobrepeso se presentó en una paciente, la obesidad se presentó en 2, asociada a hiperinsulinismo en una de ellas.

La literatura describe que la forma no clásica de HAC representa alrededor de 5 a 6 % de los casos de hirsutismo.²⁹ En nuestra serie la mayoría de los casos (5 pacientes de un total de 7) presentaban hirsutismo en el momento en que se realizó el diagnóstico, lo cual se asoció en 3 pacientes a la presencia de oligomenorrea. En un estudio de 2 familias con miembros afectados de forma no clásica realizado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla durante 1999,³⁰ se describió como manifestación clínica aislada en un caso, la presencia de hirsutismo de aparición peripuberal. En nuestra muestra el hirsutismo se presentó de manera aislada solo en 2 casos, en el resto de las pacientes se observó acompañando a otras manifestaciones.

Como se observa nuestras pacientes mostraron manifestaciones clínicas variables, con diversas asociaciones.

La edad promedio para el inicio de los síntomas fue de 8,8 años y para la menarquia de 10,7 años.

El diagnóstico bioquímico de deficiencia de 21 hidroxilasa se basa en la demostración de valores elevados de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La determinación de 17 hidroxiprogesterona en plasma por radioinmunoanálisis es la utilizada para hacer el diagnóstico. Con anterioridad se valoró el estudio de su metabolito pregnanetriol en orina.

En la forma no clásica del déficit de 21 hidroxilasa, por causa de las sutiles alteraciones que se pretenden poner de manifiesto, la determinación de 17 OHP se realiza no solo en condiciones basales, sino que es de mayor utilidad tras el estímulo con ACTH exógena, se observa en el déficit de 21 hidroxilasa una respuesta exagerada de los valores de 17OHP (mayores que 30 a 60 nmol/L), después de la estimulación. En esta forma no clásica las cifras basales de testosterona, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona son variables, de moderadamente aumentadas a normales y no son útiles en ocasiones para el diagnóstico.³¹

Los exámenes complementarios efectuados en las pacientes mostraron cifras elevadas de 17OHP en condiciones basales, se corroboró bioquímicamente el diagnóstico clínico realizado.

Como se ha expresado, la afectación de la enzima 21 hidroxilasa constituye la causa más frecuente de HAC (más de 90 % de los casos), pero se hace necesario señalar la existencia de cuadros de hiperandrogenismo muy similares en las formas no clásicas de HAC causadas por defectos en la enzima 11B hidroxilasa (defecto más frecuente tras el déficit de 21 hidroxilasa). En estos casos los síntomas podrían ser los mismos que en las formas no clásicas del déficit de 21 hidroxilasa y más cuando la hipertensión arterial (elemento clínico diferencial presente en el déficit de 11B hidroxilasa) no se observa a edades pre y peripuberales en las formas poco intensas. Incluso, esta forma de HAC evoluciona con cifras de 17OHP un poco elevadas, además de la elevación del metabolito 11desoxicortisol (elemento que permite hacer el diagnóstico). La determinación del 11desoxicortisol no se realiza

en nuestra práctica médica, por lo que la posibilidad diagnóstica de HAC por déficit de 11B hidroxilasa, aunque es rara no puede ser descartada por completo, porque no se cuenta con las determinaciones para el diagnóstico diferencial. El déficit de la enzima 11B hidroxilasa solo representa de 5 a 8 % de los casos de HAC.

Desde que en 1949 *Wilkins, Bartter* y otros describieron inicialmente la eficacia del tratamiento con cortisona en la HAC, por causa de la deficiencia de 21 hidroxilasa, la terapia con glucocorticoides es la base del tratamiento de esta enfermedad. Su administración sustituye la deficiente producción de cortisol y disminuye la de ACTH, por lo que no se produce hiperestimulación de la corteza suprarrenal y suprime la excesiva producción de andrógenos suprarrenales.³² De esta forma mejoran los efectos nocivos dependientes de andrógenos, se evita la virilización, el acelerado crecimiento y el avance de la maduración ósea, para conseguir un inicio normal de la pubertad. El objetivo del tratamiento es suprimir la secreción de andrógenos suprarrenales sin causar efectos secundarios por exceso de dosis.^{21,32}

De forma ideal, el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides debería mimetizar la secreción normal de cortisol, con ritmo circadiano y variaciones episódicas. Estudios recientes tienden a demostrar que la secreción diaria de cortisol es de aproximadamente 7 mg/m²/d.⁹ En la infancia el glucocorticoide de elección es la hidrocortisona.^{9,30} Es el más fisiológico y no produce complicaciones en su dosificación correcta, por su potencia superponible a la del cortisol endógeno y vida media biológica corta.³³ La dosis diaria de mantenimiento de hidrocortisona oral es de 10 a 20 mg/m²/d, repartida en 2 o 3 fracciones. El fraccionamiento del aporte de hidrocortisona oral busca normalizar los niveles de ACTH e imita la secreción normal de cortisol.⁹

En las formas no clásicas las indicaciones terapéuticas aparecen en función de los síntomas predominantes y la edad. Si el diagnóstico se presenta en un niño que tiene una gran talla o adrenaquia precoz, el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona está indicado para frenar el hiperandrogenismo, causa de un siempre nefasto adelanto de la edad ósea que compromete el pronóstico de la talla adulta de estos niños.^{1,20} Estas formas no clásicas de manifestación relativamente precoz son ciertamente más graves que las mostradas en la edad adulta.⁹ Sin embargo estos niños no presentan pérdida salina asociada, por lo que no hay indicación alguna de tratamiento mineralocorticoideo.¹ La hidrocortisona y el acetato de cortisona son los glucocorticoides de preferencia en edades pediátricas, porque se consideran relativamente débiles y de acción más breve, lo cual facilita, cambios pequeños en el incremento de dosis, los glucocorticoides sintéticos de larga acción como prednisona y dexametasona, poseen un mayor efecto supresor del crecimiento.⁸ Si la enfermedad no se inicia hasta el período peripuberal, la situación es del todo diferente. En la niña muy joven puede verse una mejoría espectacular de los síntomas clínicos de hiperandrogenismo (en particular acné, trastornos menstruales) con el tratamiento glucocorticoideo sustitutivo. Por el contrario, si el signo principal es el hirsutismo, el tratamiento con glucocorticoides se revela a menudo decepcionante en el plano clínico, aun cuando normalice el perfil biológico. La utilización de un antiandrogénico (asociado o no con la estrogenoterapia) da mejores resultados.⁹

El tratamiento utilizado en nuestras pacientes dependió de la edad y de los síntomas predominantes, se utilizó tratamiento sustitutivo con glucocorticoides en las 7 pacientes, 6 usaron hidrocortisona desde el diagnóstico (en dosis de aproximadamente 10 mg/m²/d); sin embargo, en una se requirió utilizar dexametasona de manera temporal y sustituirla después por hidrocortisona, por el grado de aceleración de la maduración ósea que presentaba; en este caso es de gran interés lograr una talla adulta aceptable. En relación con el tratamiento con anticonceptivos orales combinados (trienor), por un período entre 3 a 6 meses se

utilizaron en 3 pacientes, porque mantenían oligomenorrea a pesar del uso de hidrocortisona. En otra paciente se utilizó acetato de ciproterona (antiandrógeno) a dosis de 100 mg/m²/d puesto que presentaba un hirsutismo importante, con índice de 33 puntos.

La evolución clínica y bioquímica de las pacientes fue favorable: en la paciente con síndrome de desarrollo sexual precoz, una vez iniciado el tratamiento sustitutivo, desapareció el sangrado vaginal cíclico y se estabilizó el ritmo de crecimiento; se logró la disminución de los valores de 17OHP de 49 nmol/L a 3,57 nmol/L en alrededor de 3 a 4 meses de tratamiento. En la paciente que presentó oligomenorrea aislada, se logró normalizar el ciclo menstrual al segundo mes del tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, las cifras de 17OHP disminuyeron de 6,96 nmol/L a 3,57 nmol/L en un período aproximado de 6 semanas. Sin embargo, en 3 pacientes que presentaron oligomenorrea asociada a otras manifestaciones clínicas, una vez obtenido el ultrasonido ginecológico normal, se decidió asociar anticonceptivos orales combinados (trienor) por un período de 3 a 6 meses, porque mantuvieron oligomenorrea a pesar del tratamiento sustitutivo, una vez retirados los anticonceptivos orales combinados, las pacientes mantienen hasta el momento ciclos menstruales espontáneos normales. En estas pacientes se logró disminuir los valores de de 17OHP de 6,87 a 3,54 nmol/L, de 8,6 a 3,85 nmol/L y de 5,12 a 3,3 nmol/L, respectivamente. La paciente en la cual se asoció acetato de ciproterona además de hidrocortisona, la mejoría clínica fue evidente, y se logró disminuir los valores de 17OHP de 16,2 a 4,7 nmol/L. Es decir, en 3 pacientes se logró el control de las manifestaciones clínicas con solo tratamiento sustitutivo esteroideo, y en 4 pacientes se requirió asociar otro grupo de medicamentos en función de los síntomas constatados al diagnóstico.

Como se ha señalado en el presente trabajo, se observó mayor frecuencia de diagnóstico de esta enfermedad en el sexo femenino, es posible que el hiperandrogenismo fisiológico del varón pueda enmascarar el cuadro. Debe sospecharse la enfermedad ante todo paciente con un cuadro de pseudopubertad precoz. La pubarquia precoz es el signo inicial más frecuente observado en pacientes pediátricos prepuberales con diagnóstico de forma no clásica de HAC por lo que siempre debe constituir motivo de estudio. Se debe valorar esta posibilidad diagnóstica en las pacientes puberales con hirsutismo y oligomenorrea. La detección de los valores de 17 OH progesterona son imprescindibles para establecer el diagnóstico. En edades pediátricas no existen publicaciones nacionales anteriores a esta presentación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Arno MD, Rodríguez A. Déficit de 21 hidroxilasa: aspectos actuales. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(2):124-36.
2. Levine S. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Pediatrics Review* 2000;21:215-28.
3. Fardella B. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev. Chil. Pediatr* 2001;72(5):408-15.
4. Ezquieta B, Cueva López E, Varela Junquera JM. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Esp.* 2001;59:479-96.

5. Wedel A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr.* 1998;87:159-64.
6. Soriano Guillén L, Velazquez de Cuellar Paracchi M. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Pediatr Integral.* 2007;XI(7):601-10.
7. With PC, Speicer PW. Congenital adrenal hyperplasia. *Engl J Med.* 2003;349:766-8.
8. Carvajal Martínez F. Hiperplasia Adrenal Congénita. En: *Pediatría 7. La Habana: Ecimed; 2004. p. 85-90.*
9. Pombo M. Desarrollo Sexual y Pubertad. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra ed. Madrid: ESPAX; 2002. p. 719-42.*
10. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21 hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:31-60.
11. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21:245-91.
12. Islas DL, Jimenez JJ, Verdozco GM. Pseudohermafroditismo femenino por Hiperplasia suprarrenal congénita. Reporte de un caso. *Rev Mex Pediatr.* 2005;72:74-7.
13. Gussinye M, Carrascosa A, Gussinye MP, Potau N. Talla final en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. *Endocrinología.* 1994;41(Suppl 2):35-9.
14. Balbi V, González V, Santucci Z, Apezteguía M. Crecimiento y dosis de hidrocortisona oral en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita, forma perdedora de sal. *Arch Agent Pediatr.* 2002;100(3):197-203.
15. Pesantes EL, López CC, Robles UC, Valencia SG, Millonte GG. Hiperplasia Suprarrenal. Revisión de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Paediatr Mex.* 2000;21:137-41.
16. Merke D, Borstein S. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005;365: 2125-36.
17. Ibanez L, Potau N, Dunger D. Precocious pubarche in girls and the development of androgen excess. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1261-3.
18. Oliver A, Ezquieta B, Gussinye M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Argente J, Carrascosa A, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2da ed. Barcelona; 2000. p. 995-1042.*
19. Martínez MA, Hernández BJ, Ramírez RCA, Esparza LH. Hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. Reporte de un caso. *Bol Clin Hosp Infant Endocrinol.* 2007;24(1):38-41.
20. White PC, Speiser PW. Long term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:273-88.

21. Argente J. Pubertad Normal. En: Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid: EDIMSA; 1995. p. 679-712.
22. Oliver A, Ezquieta B, Valera JM. Estudio auxológico, bioquímico, clínico y puberal en las formas no clásicas de déficits de 21 hidroxilasa. Rev Horm Fact CECIM. 1999;4:1-8.
23. Fernández R, Domínguez Vega E. Hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica. Rev Pediatr Atención Prim. 2002;4(15):81-8.
24. Labarta J, Bellos E, Ruiz-Echarri M, Rueda C. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la HSC. An Pediatr. 2003;58(Supl2):12-34.
25. García MD, Prieto P, González R, Martín M, Torres R, Prieto J. Hiperplasia suprarrenal congénita. A propósito de 6 casos. Salamanca: Hospital Universitario de Salamanca. Reuniones XIX Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez Villares; 2006.
26. Sepúlveda Agudelo J. Síndrome de hiperplasia adrenal congénita no clásica y embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2003;68(1):28-31.
27. Cardoso MIR, Sotelo CN. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico y tratamiento en 20 casos. Rev Mex Pediatr. 2007;74(6):251-6.
28. Muirhead S, Sellers EAC, Guyda H. Indicatos of adult height outcome in classical 21-hidroxilase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr. 2002;141:247-52.
29. Bakalar K. Hirsutismo. Rev Evidencia Atención Primaria. 2000;3(5):39-48.
30. Relimpio A, Mangas C, Losada V, Pumar L. Non-classical 21 hydroxilase deficiency: clinico-hormonal discrepancies and intrafamilial phenotypic variability. Rev Clin Esp. 1999;199(6):366-8.
31. Merke D, Bortein SR, Avila NA. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxilase deficiency. Ann Intern Med. 2002;136:320-34.
32. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia swing 21 hydroxilase deficiency: growth, development and therapeutic considerations. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30(1):193-206.
33. Khadilkar W, Maskati GB. Impact of availability of oral hydrocortisone on growth of children with CAH. Indian J Pediatr. 2005;72:310-3.

Recibido: 8 de octubre de 2009.

Aprobado: 17 de diciembre de 2009.

Dr. *Francisco Carvajal*. Instituto Nacional de Endocrinología. Departamento de Endocrinología Pediátrica. Calle 17 No. 510 Esq. D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: endoped@infomed.sld.cu