

## Hiperplasia Suprarrenal Congénita Secundaria a Deficiencia de 21-Hidroxilasa: Reporte de un Caso.

Miguel A. Martínez-Medina\*  
Jorge I. Hernández-Blanquel\*\*  
Carlos A. Ramírez-Rodríguez\*\*\*  
Lourdes P. Cordova-Hurtado\*\*  
Héctor M. Esparza-Ledesma\*\*\*\*

### RESUMEN

**Introducción.** La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) secundaria a la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21OH) es una patología de la corteza adrenal caracterizada por deficiencia de cortisol, con o sin deficiencia de aldosterona, y exceso de andrógenos.

**Caso Clínico.** Se reporta el caso de un recién nacido con genitales ambiguos. A los 26 días de edad presentó crisis adrenal perdedora de sal manifestada por choque hipovolémico, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica. En el servicio de urgencias, el paciente fue tratado con solución salina y esteroide endovenoso, mejorando la sintomatología de ingreso. La determinación de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en sangre fue diagnóstica para HSC clásica. Egresó con tratamiento sustitutivo basado en hidrocortisona y fludrocortisona.

**Conclusión.** La principal etiología de genitales ambiguos en el recién nacido es debida a la deficiencia de 21-OH. El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado representan en la actualidad una debilidad y oportunidad de mejorar la atención pediátrica de los niños afectados por este síndrome.

**Palabras Clave:** Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Ambigüedad de Genitales.

### SUMMARY

**Introduction.** Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due deficiency of 21-hydroxylase (21-OH) is a disorder of the adrenal cortex characterised by cortisol deficiency, with or without aldosterone deficiency, and androgen excess.

**Case Report.** We review the case of newborn with ambiguous genitalia. At 26 days of birth, the patient had a salt-losing adrenal crisis with shock, hyponatremia, hyperkalaemia and metabolic acidosis. In the emergency department, the patient was given saline solution and glucocorticoid intravenously with improvement. The high concentration of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in blood sample was diagnostic of classic 21-OH deficiency. The patient was discharged with hydrocortisone and fludrocortisone replacement.

**Conclusion.** The 21-OH deficiency is the most common cause of ambiguous genitalia in newborn. The diagnosis and management of 21-OH are medical challenges and one opportunity of better care of infant with CAH.

**Key Words:** Congenital Adrenal Hyperplasia, Ambiguous Genitalia.

\* Médico Adscrito.

\*\* Médico Residente en Pediatría Médica.

\*\*\* Médico Jefe de Servicio.

\*\*\*\* Médico Residente en Neonatología.

Servicio de Neonatología. Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Solicitud de sobreiros: Dr. Miguel A. Martínez Medina. Reforma No. 355, Col. Ley 57, C.P. 83100, Hermosillo, Sonora, México.

### INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende un grupo de trastornos hereditarios de la estereogénesis adrenal transmitida por un gen autosómico recesivo, en el cual hay deficiencia en la actividad de una de las cinco enzimas necesarias para la

biosíntesis de cortisol<sup>1</sup>. Cerca del 95% de los casos son debidos a la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa (21 OH), esta hidroliza la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) para dar lugar a la 11-desoxicorticosterona (DOC) y 11-desoxicortisol, metabolitos necesarios para la síntesis de aldosterona y cortisol, respectivamente. La enfermedad se caracteriza por una deficiencia en el cortisol, acompañada o no, de deficiencia de aldosterona, y de un exceso de andrógenos adrenales<sup>2,3</sup>.

La HSC se clasifica como perdedora de sal, forma clásica grave, o como no perdedora de sal (virilizante simple), dicho comportamiento clínico refleja en sí el grado de deficiencia de aldosterona. La enfermedad también es la causa más frecuente de genitales ambiguos y pseudohermafroditismo femenino en el recién nacido, debido al exceso de andrógenos virilizantes secundarios al bloqueo de la 21 OH<sup>4</sup>.

Las complicaciones de la HSC en la etapa neonatal, tales como la pérdida de sal e hipoglucemia, así como las consecuencias durante el desarrollo del niño, que incluyen su virilización, pubertad precoz y talla baja, justifican la detección temprana de la enfermedad y el otorgar un tratamiento oportuno y eficaz. La vida de los pacientes con HSC ha mejorado significativamente desde su manejo con cortisona en los años 50, sin embargo, la práctica clínica varía sustancialmente en los centros de atención de estos niños, y el tratamiento afronta aún algunas controversias<sup>5,6</sup>. El propósito del presente trabajo es presentar y discutir un caso de HSC clásica diagnosticado en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

### Presentación del Caso Clínico.

Se presenta el caso de un recién nacido con fecha de nacimiento e ingreso, al Servicio de Neonatología, del 3 de octubre del 2006 por presentar genitales ambiguos. Madre de 18 años de edad con escolaridad preparatoria, toxicomanías negadas y sin antecedentes heredofamiliares o personales patológicos de importancia. En unión libre, con menarca a los 14 años. Producto de la primera gesta, resuelto por cesárea debida a presentación pélvica en la semana 36 de gestación. Peso al nacer de 2,550 g, talla 46 cm, Apgar 9-9 en tiempos convencionales.

A la exploración física se encontraron genitales ambiguos caracterizados por hipertrofia de clítoris, fusión labioescrotal y seno urogenital abajo del falo o clítoris. No se palparon testículos y el ano estaba permeable. El resto de la exploración se encontró sin anomalías.

Los estudios en sangre reportaron urea de 19mg/dL y creatinina en 0.5 mg/dL. Los electrolitos séricos: sodio 134 mmol/L, potasio 4.8 mmol/L, cloro 104.2 mmol/L, Hemoglobina 18 gr/dL, leucocitos 13,580 mm<sup>3</sup>. El ecosonograma pélvico no visualizó órganos sexuales internos femeninos. Cariotipo 46 XX. Egresó del servicio para continuar estudio en la consulta externa.

El paciente reingresó a los 26 días de vida, al ser enviado del poblado Miguel Alemán, Hermosillo, con el diagnóstico de choque hipovolémico secundario a vómito y rechazo al alimento. A su llegada se le encontró con coloración pálido-

terrosa, hipoactivo, hiporreactivo, con presencia de signos universales de deshidratación, respiración de tipo acidótica y llenado capilar de 3 segundos. Recibió hidratación endovenosa con solución salina a razón de 50 ml/kg/hora más reanimación con presión positiva intermitente, con lo que mejoraron sus condiciones clínicas. El sodio sérico se reportó en 109 mmol/L, potasio 8.9 mmol/L, cloro 86 mmol/L, urea 154 mg/dL y creatinina 1.4 mg/dL. La biometría hemática con hemoglobina de 12.8 g/dL, hematocrito de 37.5%, leucocitos en 15,300 mm<sup>3</sup>, con 71% de neutrófilos y plaquetas de 580,000 mm<sup>3</sup>. La gasometría arterial con acidosis metabólica.

El manejo posterior incluyó la administración endovenosa de solución glucoelectrolítica, corrección de acidosis con bicarbonato de sodio y asociación antimicrobiana de ampicilina/cefotaxima. El cuadro clínico se consideró como característico de crisis adrenal por lo que se agregó al manejo hidrocortisona endovenosa. El sodio se elevó a 129 mmol/L veinticuatro horas después y se inició mineralocorticoide (fludrocortisona) al tratamiento. En el servicio de Neonatología se confirmó el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal con la determinación de 17-OHP en cifras de 339 ng/ml. Fue dado de alta con normalización de electrolitos séricos y tratamiento por vía oral a base de hidrocortisona (1.2 mg cada 8 horas) y fludrocortisona (0.1 mg cada 24 horas).

### DISCUSIÓN

La incidencia de HSC debida a la deficiencia de 21 OH se desconoce en México. Dos centros hospitalarios nacionales informan una frecuencia de 4 casos por año, de los cuales el 56% y 90% respectivamente, presentaban la forma clásica de la enfermedad<sup>7,8</sup>. A nivel mundial y mediante el tamizaje neonatal trece países reportaron la presencia de 1 caso por cada 15 000 recién nacidos. Se reconoce que la incidencia de HSC varía de acuerdo a la raza y área geográfica, por lo que los esquimales Yupic de Alaska, con 1 caso por cada 280 nacimientos, es el grupo más afectado<sup>10</sup>. Corral y Vidal en una población del norte de Sinaloa, México, encontraron una tasa de 1:1,367 en recién nacidos vivos, estimando que dicha frecuen-



Figura 1. Fotografía del caso a los 2 meses de edad, se observa ambigüedad de genitales con hipertrofia de clítoris y fusión de labios mayores.

cia ocupa el segundo lugar a nivel mundial<sup>11</sup>.

El gen que codifica la 21-OH se localiza en el cromosoma 6p21.3 dentro del complejo de histocompatibilidad HLA, formando parte del citocromo P450 del retículo endoplásmico. Las mutaciones transferidas al gen CYP21 (CYP21A2) por el pseudogen inactivo CYP21A1P (CYP21A,CYP21P) son las responsables de la deficiencia de la enzima 21OH en el 75% de las ocasiones, otro 20% de los casos son ocasionados por delección en segmentos del gen inactivo, durante la recombinación meiótica<sup>4,12</sup>. Recientemente se han identificado mutaciones en la enzima oxidoreductasa P450 en casos con deficiencia combinada de 17 OH y 21 OH. La deficiencia de oxidoreductasa se manifiesta con fenotipos complejos e incluye algunos aspectos no observados en las otras variantes de la HSC, tales como malformaciones esqueléticas similares a lo encontrado en los síndromes de Antley-Bixler, Apert, Crouzon, Jackson-Weiss y Pfeiffer. A pesar de la escasa circulación de andrógenos, las mujeres afectadas por este síndrome presentan virilización, lo que se explica por la existencia de mecanismos alternativos en la biosíntesis de los andrógenos humanos<sup>13</sup>.

Como consecuencia a la exposición de concentraciones elevadas de andrógenos in-útero, las niñas afectadas de HSC clásica tienen genitales ambiguos o pseudohermafroditismo al nacimiento. Por lo general, se observa hipertofia de clítoris, fusión de labios mayores y seno urogenital, mientras que el útero, los ovarios y las trompas de Falopio son normales. Contrariamente, los varones no muestran signos francos de HSC al nacimiento, sólo sí acaso hiperpigmentación escrotal y posiblemente crecimiento del pene. Es común que entre la primera y segunda semana de vida del neonato presente crisis adrenal al no diagnosticarse tempranamente la enfermedad, la cual se caracteriza inicialmente por náuseas, vómitos, hiporexia y letargia. En este sentido el caso presentado no difiere de los pacientes con genitales ambiguos y deficiencia de 21-OH reportados en forma aislada en la literatura nacional<sup>14,15</sup>.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con HSC clásica cursa con síntesis deficiente de aldosterona. En estos pacientes perdedores de sal, la excreción urinaria de sodio es excesiva y puede resultar, de no tratarse, en hipovolemia, hiperreninemia e hiperkalemia. Por otra parte, la deficiencia de cortisol contribuye a una función cardíaca deficiente, con pobre respuesta vascular a las catecolaminas, filtración glomerular disminuida e incremento de la secreción de hormona antidiurética. El resultado de esto son niños con deshidratación muy grave y choque. El patrón electrolítico y ácido base sanguíneo generalmente sugieren la presencia de insuficiencia suprarrenal, es decir se encuentran hiponatremia e hiperkalemia grave, acidosis metabólica descompensada e hipoglicemia que ponen en peligro la vida del paciente<sup>3,5</sup>.

La presencia de genitales ambiguos en el recién nacido por lo tanto representa una urgencia médica. La evaluación debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario e incluir una historia clínica completa, se indicará un estudio ecsonográfico pélvico en busca de los genitales internos femeninos y de las glándulas suprarrenales. También debe de realizarse un cariotipo, la determinación temprana de la hormona 17-OHP y del patrón electrolítico sérico, los cuales deben repetirse en tér-

mino de un mes, hasta cerciorarse que el recién nacido no presenta una forma perdedora de sal. Una determinación de electrolitos no descarta la enfermedad y, como en el caso que se discute, su omisión representa un riesgo para la vida del paciente<sup>16</sup>.

La elevación de 17OHP en una muestra sanguínea después del tercer día de vida establece el diagnóstico de HSC clásica, las mediciones por radioinmunoensayo generalmente reportan cifras superiores a los 100 ng/ml (3 nmol/dL)<sup>4</sup>. La determinación urinaria de 17 cetosteroides, actualmente está en desuso por el número elevado de falsos negativos en la etapa neonatal y las dificultades que representa la colección de orina en estas edades<sup>7</sup>. Los beneficios del diagnóstico temprano a través del tamiz metabólico realizado a todo recién nacido en países desarrollados son inquestionables. El programa en Suecia, por ejemplo, reporta la prevención de muertes por crisis adrenal, las cifras promedio de sodio en casos detectados fueron de 134 mmol/L, la confirmación del diagnóstico se realiza a una edad de 9 días, la asignación sexual a los 14 días de vida y el costo por niño tamizado fue 2.70 dólares americanos<sup>17</sup>. En nuestro país, a partir del año 2005 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) realiza la detección de HSC, fenilcetonuria y deficiencia de biotinidasa en unidades de medicina familiar entre el tercero y quinto día de vida del neonato sano y enfermo. Lo anterior ha permitido diagnosticar con oportunidad 16 casos de HSC, superando con ello a todos los diagnosticados oportunamente antes de la implementación de dicho programa<sup>18</sup>.

El tratamiento del padecimiento es sustitutivo y consiste en reponer las hormonas deficitarias. Los objetivos del tratamiento son frenar la secreción de hormona corticotropa disminuyendo el hiperandrogenismo secundario mediante la administración de glucocorticoides, corregir el déficit de aldosterona para evitar depleción de sodio y alcanzar una actividad de renina normal, así como asegurar un crecimiento y desarrollo normal<sup>1, 3-5</sup>. En niños, la hidrocortisona (HC) es el glucocorticoide de elección, la dosis de mantenimiento varía de 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dividida en 3 tomas; las dosis por arriba de 100 mg/m<sup>2</sup>/día son necesarias para el manejo de crisis adrenales y en situaciones de estrés como enfermedades febriles, trauma o cirugía. La eficacia del tratamiento debe monitorizarse a través de los niveles de 17-OHP que varía entre 100-1000 ng/dL. Aunque los glucocorticoides de acción prolongada, tales como la prednisona (5.0-7.0 mg por día en 2 dosis) y dexametasona (0.25-0.50 mg por día en dos dosis) no están indicados en la infancia debido a una mayor supresión del crecimiento que la HC<sup>5,6</sup>, estos son prescritos en países donde no existe disponibilidad de HC en su forma de cipionato oral<sup>19</sup>.

Las necesidades de mineralocorticoide son alcanzadas con la administración oral de fluorhidrocortisona. La dosis se ajusta para mantener una actividad de renina plasmática en rangos bajos a normal, y varía entre 0.1 mg a 0.2 mg. La actividad de este corticoide se favorece sólo si el riñón recibe suficiente cantidad de sodio. Por ello, es necesaria la suplementación de sal, de 1 g a 2 g diarios, durante 6 a 12 meses. Los parámetros de vigilancia del niño

con HSC deben ser clínicos (edad ósea, talla y peso) y bioquímicos a través de la medición de las concentraciones plasmáticas de 17-OHP, testosterona y renina<sup>1,3-6</sup>.

Por su mayor facilidad técnica, el manejo quirúrgico del niño con HSC clásica se recomienda entre los 2 y 6 meses de edad. Debe practicarse en centros hospitalarios dotados de un equipo multidisciplinario con suficiente experiencia<sup>6</sup>.

El consejo genético debe ser realizado en toda familia con un niño afectado de HSC. Debe aportarse a los padres todo tipo de información sobre la enfermedad, su recurrencia, diagnóstico y tratamiento prenatal. Cuando los padres son portadores el riesgo de tener un feto femenino afectado es de uno en ocho, por lo que el tratamiento prenatal con dexametasona es controversial. El programa de tratamiento prenatal de la HSC se conforma con estrictos criterios de inclusión y procedimientos de diagnóstico mediante el DNA fetal, obtenido a través de la biopsia de vellosidades coriónicas posterior a la confirmación de la gestación. El sexo del feto se determina con la identificación del cromosoma Y a través de la reacción en cadena de la polimerasa o cariotipo<sup>5,6</sup>.

La adrenalectomía bilateral realizada por laparoscopia

tiene una indicación precisa en pacientes con HSC. De la misma manera, tratamientos promisorios son los diseñados con bajas dosis de hidrocortisona, fludrocortisona, flutamida (antagonista de los receptores de andrógenos) y testolactona (inhibidor de la aromatasa que bloquea la producción de estrógenos). Los antagonistas de la hormona liberadora de la corticotropina están siendo probados en modelos animales. Otra opción de tratamiento lo representa la restauración de la actividad de la 21-OH mediante la implantación de un adenovirus codificador del gen mutado en las glándulas suprarrenales. Asimismo, se ha planteado también el trasplante de células adrenales y células madre<sup>6,20</sup>.

En la medida que el tamiz ampliado se implemente como una norma general en nuestro país, los pediatras y neonatólogos tendremos una mayor responsabilidad de participar en el diagnóstico, tratamiento y control del niño con HSC. El subsanar las debilidades de este proceso representa un reto y a la vez una oportunidad para mejorar la calidad de atención y sobrevivencia del niño afectado por enfermedades metabólicas congénitas<sup>21</sup>.

## REFERENCIAS

- 1.- Levine LS, White PC. Hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados. En Nelson. Tratado de Pediatría. Eds. Behrman RE, Illieghman RM, Jenson HB. 17a. ed. Elseviere, España, 2004: 1909-15.
- 2.- White PC, New MI, Dupont B. congenital adrenal hyperplasia. Part I. N Engl J Med 1987; 316: 1519-24.
- 3.- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocrine reviews 2000; 21: 245-91.
- 4.- Speiser PW, white PC. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 766-88.
- 5.- Merke D, bornstein RS. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005, 365: 2125-36.
- 6.- Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4048-53.
- 7.- Rodríguez LG, Bautista RJ, Dorantes AL. Hiperplasia adrenal congénita secundaria a deficiencia de 21 hidroxilasa. Bol Med Hosp. Infant Mex 1990; 47: 562-5.
- 8.- Pesantes GJ, López CC, Róbles VC, Valencia SG, Millote GG. Hiperplasia suprarrenal. Revisión de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Méx 2000; 21: 137-41.
- 9.- Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 15-30.
- 10.- Pang S, Murphey W, Levine S. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 413-20.
- 11.- Corral CC, Vidal OM. Frecuencia de hiperplasia adrenal congénita y del estado de protador en el norte de Sinaloa. Estudio de casos y controles. Bol Med Hosp Infant Mex 1994; 51: 572-8.
- 12.- Levine LS, Zachmann M, New MI, ET AL. Genetic mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group. N Engl J Med 1978; 299: 911-5.
- 13.- Krone N, Dhir V, Ivison EH, Arlt N. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductasa deficiency. Clinical Endocrinology 2007; 66: 162-72.
- 14.- Islas DL, Jiménez JJ, Verduzco GM. Pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita. Reporte de un caso. Rev Mex Pediatr 2005; 72: 74-7.
- 15.- Rojas PG, Kably AA, Reyes CH, De la Rosa AE, Díaz AD. Hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. Informe de un caso. An Med Asoc Med Hosp ABC 1995; 40: 34-9.
- 16.- Esmer SM, Castillo RV, Calzada LR. Clasificación y abordaje de la ambigüedad de genitales. Acta Pediátrica de México 2000; 21: 76-81.
- 17.- Thilén A, Nordenström A, Hagenfeldt L, Doblen U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. Pediatrics 1998; 101: p. e11.
- 18.- Instituto Mexicano del Seguro Social. ENCOPREVENIMSS 2006:39. México.
- 19.- Khadilkar VV, Khadilkar AV, Maskati GB. Impact of availability of oral hydrocortisone on growth of children with CAH. Indian J Pediatr 2005; 72: 301-3.
- 20.- Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002; 136: 320-4.
- 21.- Joshi RR, Rao S, Desai M. Etiology and clinical profile of ambiguous genitalia an overview of 10 years experience. Indian Pediatr 2006; 43: 974-9.