

Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa. Reporte de un caso

Paloma Valeria Bobadilla Montes de Oca,* Rocío Demesa Arévalo,** Alfredo Valdés López,***
Juan Fernando García Robledo,**** Jorge Arturo Núñez Hernández*****

RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad endocrina genética de transmisión autosómica recesiva, resultado del déficit de una de las enzimas de la esteroidogénesis, responsable de la síntesis de cortisol; comprende cinco diferentes déficit enzimáticos, donde el 21-hidroxilasa es el más frecuente (90-95%), con una incidencia de uno en 20 000 nacimientos en la variedad clásica. Los niños con hiperplasia suprarrenal congénita clásica, en la variedad perdedora de sal inician, con un cuadro a los 7-14 días de vida suelen debutar con una crisis adrenal manifestada por hiponatremia, hiperkalemia e hipoglucemias. El estándar de oro para el diagnóstico es la prueba de estimulación con corticotropina, con la medición de la 17-hidroxiprogesterona. El tratamiento actual de la hiperplasia suprarrenal congénita, en su variedad clásica, está enfocado en proveer un adecuado control glucocorticoide y sustitución mineralocorticoide de ser necesario, para prevenir las crisis adrenales y suprimir la secreción excesiva de hormona liberadora de corticotropina y hormona adrenocorticotropa, disminuyendo las concentraciones circulantes de andrógenos adrenales y precursores esteroideos.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal, déficit de 21-hidroxilasa, variedad perdedora de sal, crisis adrenal, fludrocortisona.

ABSTRACT

The congenital adrenal hyperplasia it produced by autosomal recessive disorders in the cortisol and aldosterone synthesis, includes five different enzymatic disorders; the most common is due to deficiency of 21-hydroxylase (90-95%), with an incidence of 1 in 20,000 births in the classical variety. Classical congenital adrenal hyperplasia due to wasting salt variety usually initiate with a clinical picture at 7 or 14 days of life with an adrenal crisis characterized by hyponatremia, hyperkalemia and hypoglycemia. The diagnostic gold standard for neonatal screening is possible by detection of persistently elevated 17-hydroxyprogesterone. Current treatment of classic congenital adrenal hyperplasia aims to provide adequate glucocorticoid and, when necessary, mineralocorticoid substitution to prevent adrenal crises and to suppress the excessive secretion of CRH and ACTH, thereby reducing circulating concentrations of adrenal androgens and steroid precursor.

Key words: Suprarenal hyperplasia, deficiency of 21-hydroxylase, wasting salt variety, adrenal crisis, fludrocortisone.

* Médico residente de primer año de Pediatría.

** Médico residente de tercer año de Pediatría.

*** Jefe del Servicio de Neonatología.

**** Médico adscrito del Servicio de Neonatología.

***** Endocrinólogo Pediatra.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción anatomo-clínica se remonta al año de 1865, realizada por De Crecchio, el uso de cortisolona como tratamiento para dicha enfermedad se documenta en 1950 por Wilkins; sin embargo, hasta 1953 Jailer planteó que se trataba de una deficiencia de la 21-hidroxilasa.¹

La hiperplasia suprarrenal congénita se produce por alteraciones autosómicas recesivas en la biosíntesis del cortisol, con afectación o no de la síntesis de aldosterona, y comprende cinco diferentes déficit enzimáticos (21-hidroxilasa, 11-β-hidroxilasa, 3-β-hidroxiesteroido deshidrogenasa, 17-α-hidroxilasa/17-20 liasa, STAR); el más frecuente es el de la enzima 21-hidroxilasa (90-95%); el gen se localiza en el cromosoma 6p21.3; se caracteriza por déficit de cortisol, con o sin deficiencia de aldosterona y exceso de andrógenos; su fisiopatología se vincula con el grado de deficiencia enzimática, provocada por las mutaciones en CYP21A2.²

Un defecto en la biosíntesis del cortisol lleva a un incremento compensatorio en la producción pituitaria de corticotropina y la producción hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina (CRH), llevando a una ausencia de retroalimentación negativa de cortisol. El hipercortisolismo iatrogénico, en combinación con un exceso de andrógenos y estrógenos, puede detener el crecimiento en niños y provocar daños metabólicos, resultando en una resistencia a la insulina, síndrome metabólico e infertilidad. Se cree que la estimulación crónica de corticotropina presenta un rol importante en el desarrollo de tumores adrenocorticales.³

El fenotipo clínico de la deficiencia de 21-hidroxilasa se clasifica como: clásica pierde sal, clásica virilizante simple, no clásica o de presentación tardía.

El estándar de oro para el diagnóstico es la prueba de estimulación de corticotropina, con la medición de la 17-hidroxiprogesterona, que diagnostica la deficiencia de 21-hidroxilasa en la variedad perdedora de sal.

REPORTE DE CASO

Masculino de 22 días de vida extrauterina originario y residente de Texcoco, Estado de México; cuenta con servicios básicos intradomiciliarios, convivencia con animales positiva, hacinamiento negativo, regulares hábitos higiénicos, alimentación al seno materno, inmunizaciones incompletas, desconoce grupo y factor Rh. Madre de 25 años, padre de 40 años, sanos, hermano de 18 meses sano, resto interrogado y negado. Producto de la gesta II/II, sin control prenatal, embarazo normoevolutivo, parto fortuito en casa, sin complicaciones, lloró y respiró al nacer. *Antecedentes personales patológicos* negativos.

Padecimiento actual: inicia dos días antes de su ingreso, manifestado por vómito gastroalimentario en 5 ocasiones, postprandial inmediato evacuaciones semiliquidas,

verdes, en seis ocasiones sin moco ni sangre, hipoactividad y rechazo a la alimentación de dos días de evolución.

A la exploración física con FC 146 por minuto, FR 28 por minuto, T 36°, TA 80/50 mmHg, PC 36 cm, PT 31 cm, PA 29 cm, T 46 cm, P 3.250 kg, glucometría 99 mg/dL.

Activo, reactivo, regularmente hidratado, con hiperpigmentación generalizada, normocéfalo, fontanela anterior



Figuras 1 y 2. Imágenes del paciente a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, donde se observa la acentuada hiperpigmentación generalizada.



Figura 3. Imagen con área genital con un pene aumentado en tamaño para la edad.

normotensa, soplo sistólico continuo grado II/VI, campos pulmonares sin compromiso, abdomen sin alteraciones, genitales fenotípicamente masculinos, pene de cinco cm, ano permeable, extremidades íntegras, llenado capilar dos segundos, pulsos periféricos presentes.

A su ingreso 29.08.10 con los siguientes exámenes de laboratorio: hemoglobina de 12.4 mg/dL, hematocrito



Figura 4. Imagen del paciente durante su estancia en la UCIN, quien se encontró con bajo peso para edad gestacional de acuerdo con las curvas de crecimiento y desarrollo para edad y sexo de la Organización Mundial de la Salud.

40.2%, leucocitos 7,500, linfocitos 65%, eosinófilos 1%, monocitos 1%, segmentados 29%, bandas 4%, plaquetas 340,000, glucosa 89, urea 5.9, creatinina 0.4.

Metabólicamente cursa con hiponatremia (sodio 126 mEq/L), hiperkalemia (potasio 7.61 mEq/L), cloro 94 mEq/L, calcio 11.45 mg/dL, fósforo 6.7 mg/dL, magnesio 1.94 mg/dL. Se inicia manejo con hidrocortisona 12.5 mg/m² SC/día c/24 h.

30.08.10: valoración por endocrinología, Servicio que solicita 17-hidroxiprogesterona, electrólitos séricos de control y continuar con hidrocortisona en soluciones parenterales con hidrocortisona a 150 mg/m² SC; se solicita fludrocortisona a familiar.

01.09.10: revaloración por endocrinología con niveles de 17-hidroxiprogesterona > 250 ng/mL, cortisol 25.8 µg/nL, ACTH 312 pg/mL; se inicia disminución gradual de hidrocortisona en infusión, sin embargo no tolera disminución de esteroide intravenoso y presenta crisis adrenal con hiperkalemia de 6.5 e hiponatremia de 132; se incrementa hidrocortisona en infusión a 200 mg/m² SC/día.

02.09.10: *ultrasonido abdominal* con presencia de órganos pélvicos normales para edad y sexo.

04.09.10: electrocardiograma y radiografía de tórax sin alteraciones.

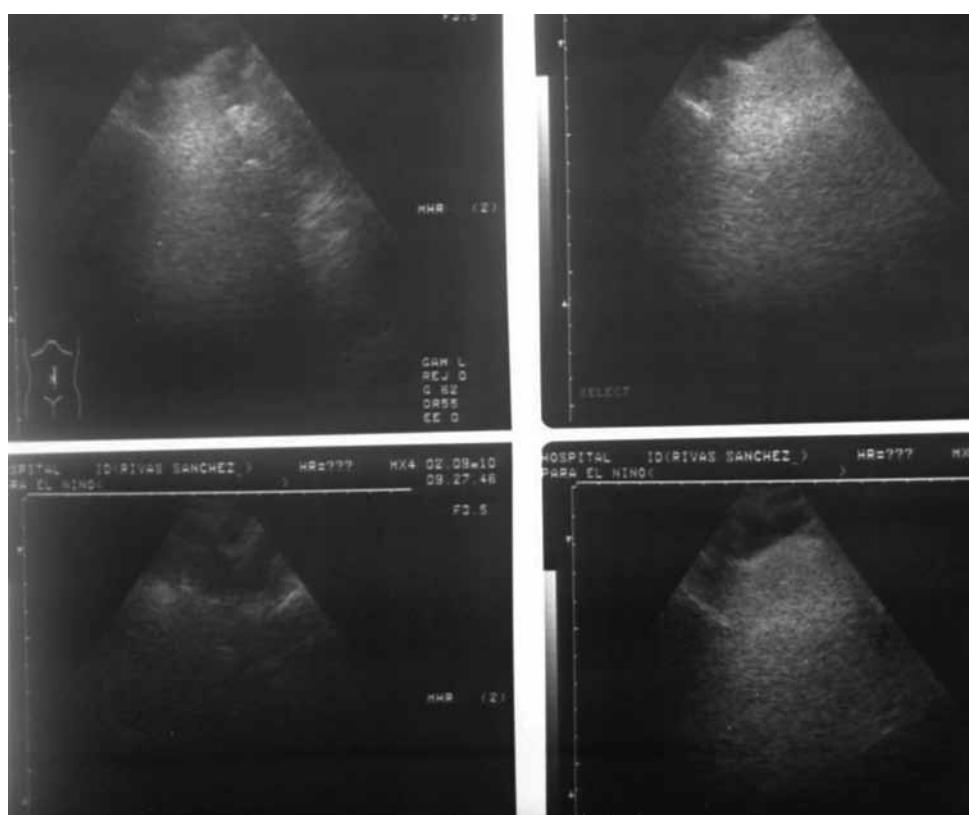


Figura 5. USG abdominal.

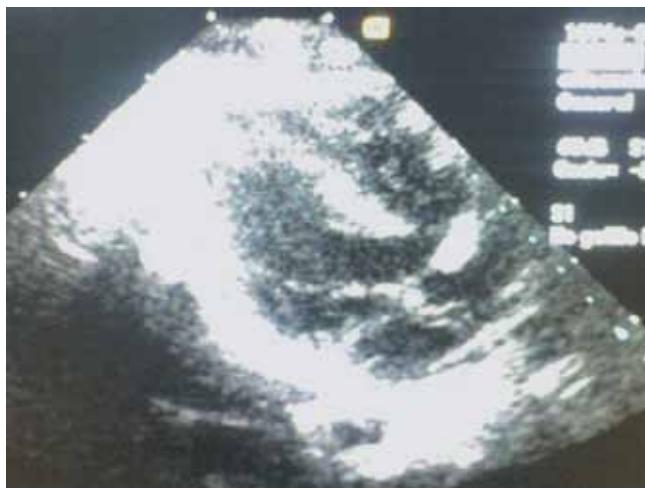


Figura 6. Ecocardiograma Doppler.

10.09.10: se inicia manejo con fludrocortisona 0.3 mg/kg/día y se continúa aporte de hidrocortisona a 150 mg/m² SC, con disminución gradual de hidrocortisona en rol de soluciones.

15.09.10: ecocardiograma con comunicación interventricular (*septum interventricular* en diástole de 0.78 cm) sin ameritar manejo médico por parte de cardiología, únicamente seguimiento en la consulta externa.

08.10.10: se egresa con tratamiento a base de hidrocortisona (cortril) 50 mg/m²/SC/día c/8 h (2.5 mg c/8 h) y aporte de bicarbonato vía oral c/8 h (4 mL c/8 h); cita a la consulta externa de endocrinología.

DISCUSIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita se produce cuando una de las cinco enzimas que participan en la síntesis del cortisol, a partir del colesterol, presenta deficiencia funcional parcial o total. La deficiencia de cortisol ocasiona la hipersecreción de la ACTH, lo que provoca, además de la hiperplasia de las suprarrenales, exceso de producción de aquellos esteroides que no tienen bloqueo. El cuadro clínico es muy variable y depende del tipo de deficiencia enzimática, así como del grado de ésta. Si la deficiencia es severa y afecta la síntesis de aldosterona, se producen formas leves a severas de insuficiencia suprarrenal; si hay hipersecreción de mineralocorticoides, se presenta hipertensión arterial. La hipersecreción de andrógenos conduce a dos situaciones clínicas: por un lado, es causa de estados intersexuales en productos femeninos (pseudohermafroditismo femenino), ya que la hipersecreción de andrógenos se inicia en la etapa de diferenciación sexual fetal; por otro lado, si no se trata apropiadamente, causa virilización progresiva durante la infancia en ambos sexos. Además, dado que la misma deficiencia enzimática ocurre en las

gónadas cuando el paso de biosíntesis es común para ambas, falla la síntesis de testosterona por el testículo en la etapa fetal del producto masculino y se producen anomalías de la diferenciación sexual (pseudohermafroditismo masculino). En las edades puberales, la falla de producción de esteroides sexuales por las gónadas condiciona la ausencia de desarrollo puberal.

Las cinco variedades de hiperplasia suprarrenal congénita tienen transmisión hereditaria con carácter autosómico recesivo. Cuatro de las cinco pertenecen a la familia de los citocromos P450 (CYP450), excepto la 3 beta-deshidrogenasa.

La variedad más común de hiperplasia suprarrenal congénita es la deficiencia de la 21-hidroxilasa, encontrándose aproximadamente en el 95% de los casos. Aparece como consecuencia de mutaciones del gen CYP21, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, junto al sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), entre los locus HLADR y HLAB. Posee un pseudogen homólogo no activo (CYP21P) que, junto con el gen CYP21, se encuentra situado alternativamente con los dos genes del cuarto componente del complemento (C4A y C4B), en la secuencia C4A-CYP21P-C4B-CYP21, lo cual parece favorecer la ocurrencia de mutaciones por transferencias, conversiones o pérdidas de material genético. Esto explica su alta incidencia en comparación con las otras variedades. Por su relación con el sistema HLA, se han encontrado algunos haplotipos con esta variedad de hiperplasia suprarrenal congénita, lo que sirve para detectar personas susceptibles.⁸

Los recién nacidos masculinos con hiperplasia suprarrenal congénita clásica generalmente presentan una sutil hiperpigmentación y crecimiento del pene, a diferencia de la presencia en recién nacidos femeninos, esto debido a que la sospecha clínica se hace de manera más precoz ante la presencia de genitales ambiguos.²

Los genitales masculinos externos suelen presentar una mayor virilización, desde aumento mínimo del falo hasta masculinización precoz o avanzada; sin embargo, a pesar de la marcada alteración de los genitales, sobre todo en pacientes femeninos, el diagnóstico de esta emergencia médico-social frecuentemente se hace después de una crisis de pérdida de sal, y se requiere de un rastreo abdominal para confirmar la ausencia de genitales internos.⁴

En la deficiencia de 21-hidroxilasa hay hipersecreción de precursores como la pregnenolona, progesterona y sus derivados 17-OH (17-hidroxi-), que se convierten en los andrógenos DHEA y androstenediona. Parte de esta última se transforma en testosterona en los tejidos periféricos, con sus efectos virilizantes. Por otro lado, si el defecto enzimático es leve, la suprarrenal es capaz de producir cantidades mayores de aldosterona, estimulada por la renina-angiotensina, lo que permite la homeostasis. Si la deficiencia enzimática es severa, los niveles de cortisol y aldosterona se encuentran muy disminuidos, lo que pro-

duce insuficiencia suprarrenal. En vista de que el grado de deficiencia enzimática es muy variable (lo que ocasiona que su expresión clínica también lo sea), se le reconocen tres grandes formas: la virilizante simple, la que pierde sal y la no clásica o tardía; esta última aparece en la infancia tardía o en edades puberales.

La forma simple de deficiencia de 21-hidroxilasa no cursa con insuficiencia suprarrenal, o bien, ésta puede ser muy leve durante períodos de tensión significativa.¹⁰

La variedad perdedora de sal presenta insuficiencia suprarrenal grave, siendo la forma más frecuente (alrededor del 75%), el cuadro clínico, se presenta a los 7-14 días de vida con un cuadro caracterizado por vómito, pérdida de peso, letargo, deshidratación, hiponatremia, hiperkalemia, así como también acidosis metabólica e hipoglucemia. Puede confundirse con estenosis pilórica. Si se trata de producto femenino con genitales ambiguos, la sospecha diagnóstica es más fácil. En esta forma grave la virilización de los genitales externos femeninos es más severa, pues llega a producir un fenotipo masculino normal, sólo que con ausencia de testículos palpables, lo que frecuentemente es clasificado como *criptorquidia bilateral*. En casos de virilización menos severa se presentan grados variables de ambigüedad de los genitales externos. Se puede presentar un cuadro característico de una crisis adrenal, la cual, si no se busca intencionadamente podría pasar desapercibida, y ser responsable de fallecimientos neonatales que quedan sin etiología esclarecida.^{2,4,8}

En ambos sexos y en ambas formas si no se ha establecido el tratamiento permanente, la hipersecreción androgénica continúa, con desarrollo estatural acelerado, crecimiento del pene o del clítoris, acné, vello púbico, tono grave de la voz y maduración esquelética acelerada. En el recién nacido masculino pocas veces se aprecia la macrogenitosomía precoz. Si no han sido tratados, o han recibido tratamiento en forma irregular, el crecimiento culmina entre los 11 y 12 años de edad, lo que resulta en talla baja. En masculinos no tratados se han descrito casos que presentan nódulos o crecimiento testicular que corresponde a hiperplasia de tejido suprarrenal ectópico, lo cual puede confundirse con pubertad precoz o tumor de testículo que funciona.

El diagnóstico se establece por la demostración de niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona en sangre (que constituye la mejor prueba), de androstenediona en sangre o de 17-cetosteroides o pregnantriol en orina. En masculinos, el diagnóstico diferencial debe hacerse con neoplasias virilizantes o con pubertad precoz.

La forma tardía o no clásica de la deficiencia de 21-hidroxilasa constituye una forma leve de la enfermedad, que no causa estado intersexual en productos femeninos. Se hace aparente desde la infancia tardía o en la adolescencia, con signos leves a moderados de hiperandrogenismo, retraso en el desarrollo puberal o trastornos menstruales. El diagnóstico se hace igual que en las formas

anteriores, pero en casos muy leves requiere del estímulo de la ACTH para demostrar respuesta exagerada de la 17-hidroxiprogesterona.

Prueba de rastreo neonatal de la deficiencia de 21-hidroxilasa: la práctica del rastreo neonatal de esta enfermedad se ha vuelto más común. Para realizarla se toma sangre capilar del talón del pie del recién nacido y se mide la 17-hidroxiprogesterona. El diagnóstico temprano disminuye mucho el riesgo de los cuadros de insuficiencia suprarrenal, sobre todo en varones o en niñas asignadas equivocadamente como varones. Además, permite iniciar el tratamiento temprano.⁸

El diagnóstico de la enfermedad, en la etapa intrauterina, se puede establecer mediante biopsia de las villosidades coriales de la séptima a décima semanas de vida, mediante un estudio genético del DNA o bien por amniocentesis en las semanas 15 a 18, mediante cariotipo HLA, y 17-hidroxiprogesterona. La principal ventaja de un diagnóstico intrauterino temprano consiste en inhibir la producción exagerada de andrógenos, y evitar o disminuir la virilización de los genitales externos de los productos femeninos, ya que la corrección quirúrgica de esas anomalías es muy costosa y con frecuencia no se obtiene la restitución completa de la anatomía normal. En embarazos con riesgo alto de que el feto presente hiperplasia suprarrenal congénita, se utiliza tratamiento con dexametasona, la cual traspasa la placenta e inhibe la ACTH fetal y por tanto la función suprarrenal fetal, con lo que se reduce el riesgo de presentar genitales ambiguos en productos femeninos. La dosis de dexametasona es de 20 µg/kg/día, una vez que se ha seleccionado a la madre, quien debe estar completamente sana y con riesgo alto de tener un producto con este padecimiento por haber tenido previamente un hijo afectado, se inicia la administración de dexametasona en la octava semana de la gestación; entre la semana 15 y 18 se suspende por 8 a 10 días realizándose amniocentesis, para después reanudar el tratamiento. Si el cariotipo es femenino y la 17-hidroxiprogesterona es alta o el estudio de DNA confirma la mutación genética, el tratamiento se continúa hasta el final del embarazo; si no es así, se suspende. El tratamiento deberá iniciarse tan pronto como sea confirmado el embarazo. Cerca del 85% de los productos femeninos tratados son normales o con discreta virilización. Sin embargo, el tratamiento prenatal es controversial, debido a que el riesgo de tener un producto femenino afectado es de uno de cada ocho cuando ambos padres son portadores.^{2,8}

El tratamiento actual de la hiperplasia suprarrenal congénita requiere proveer una sustitución adecuada de mineralocorticoide y glucocorticoide para prevenir la presencia de crisis adrenales y suprimir la excesiva secreción de hormona corticotropina y hormona adrenocorticotropina, disminuyendo las concentraciones circulantes de andrógenos adrenales y precursores esteroideos.⁵

El tratamiento es hormonal y de por vida con hidrocortisona o con glucocorticoide. Los objetivos son normalizar

los niveles de hidrocortisona y bloquear sólo el exceso de secreción androgénica, para lograr un crecimiento y desarrollo lo más normal posible. Se emplea de preferencia la hidrocortisona (20-25 mg/m² SC/día), la prednisona (4-6 mg/m² SC/día) o la dexametasona (0.75 mg/m² SC/día); se administran dos terceras partes de la dosis en la mañana y la tercera parte restante en la noche. La secreción fisiológica de cortisol es de alrededor de 6 mg/m²/día y la mayoría de los pacientes presentan un control satisfactorio de la producción andrógena con las dosis referidas. Otro parámetro que nos indica que las dosis están correctas es alcanzar un rango de 12-36 nmol/L de 17-hidroxiprogesterona. Las dosis se regulan por la velocidad de crecimiento, signos clínicos de exceso o deficiencia hormonal, maduración esquelética y por determinaciones frecuentes de 17-hidroxiprogesterona en sangre o 17-cetosteroides en orina, además de la actividad de la renina en plasma; su elevación indica un control deficiente. En las formas que pierden sal se debe agregar un mineralocorticoide, 9-fluorhidrocortisona en dosis de 0.1 a 0.4 mg/día y comúnmente se requiere de suplementación con cloruro de sodio (1-2 g/día); sin embargo, la suplementación rutinaria de sal no es necesaria típicamente después de los 6-12 meses de vida.^{2,8}

Se cree que la estimulación crónica de corticotropina presenta un rol importante en el desarrollo de tumores adrenocorticales. Los tumores testiculares son una complicación frecuente en pacientes masculinos con hiperplasia adrenal congénita con una prevalencia mayor del 94%, y usualmente se encuentran en pacientes mayores de 10 años, generalmente son benignos; sin embargo, por su localización suelen conllevar a una obstrucción de los túbulos seminíferos con una posible disfunción gonadal secundaria e infertilidad, por lo cual es importante tener esto en cuenta en el seguimiento de estos pacientes.³

A pesar de los nuevos avances, los tratamientos existentes han fallado en lograr un crecimiento y desarrollo normal en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita y el manejo médico se puede complicar con síndrome de Cushing, hiperandrogenismo e infertilidad.^{7,8}

La observación a largo plazo de pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa muestra que la talla final es menor al promedio normal y que la fertilidad en el varón es generalmente normal, mientras que en las mujeres es de alrededor del 50% en la forma simple y del 10% o menor en la de pérdida de sal, lo que se relaciona con el grado de control de la enfermedad.⁸

La mortalidad del paciente con deficiencia de 21-hidroxilasa durante las crisis adrenales es particularmente importante, debido a que puede incrementarse hasta por tres veces;⁶ sin embargo, la supervivencia ha mejorado desde que se descubrió la cortisona como tratamiento efectivo para este padecimiento desde 1950.²

BIBLIOGRAFÍA

1. Amaro-Méndez S. *Breve historia de la endocrinología*. Científico-Médica. Cuba, 1975.
2. Merke D, Bornstein S. *Congenital adrenal hyperplasia*. *The Lancet* 2005; 365: 2125-2133.
3. Claahsen-van der Grinten H, et al. *Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. European Journal of Endocrinology 2007; 157: 339-344.
4. Steagani M. *Hiperplasia suprarrenal congénita: experiencia de 30 años*. Rev de Cir Infantil 2000; 10 (1): 1-10.
5. Charmandari E, et al. *Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty*. European Journal of Endocrinology 2004; 151: 77-82.
6. Charmandari E, et al. *Congenital adrenal hyperplasia: Management during critical illness*. Archives of Disease in Childhood 2001; 85 (1): 26-28.
7. New M. *Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia*. Annual Review of Medicine 1998; 49: 311-328.
8. Cos-Welsh S, Flores-Lozano F, Cabeza-Gómez A. *Padecimientos de la corteza suprarrenal. Temas de Pediatría, Asociación Mexicana de Pediatría, A.C. Endocrinología*, McGraw-Hill Interamericana, 1998: 161-184.

Correspondencia:

Dra. Paloma Valeria Bobadilla Montes de Oca,
Médico residente de primer año,
Hospital para el Niño, paseo Tollocan s/n,
Colonia Isidro Fabela, Toluca, México.
E-mail: pigeon8408@gmail.com