

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORON



**Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la 21 hidroxilasa.
Presentación de un caso.
Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 Hydroxylase deficiency. A case report.**

Lázaro A. Pérez Samper (1), Nivia Rosa Martínez Ramos (2).

RESUMEN

Se presenta una paciente con el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la 21 hidroxilasa; resultó la primera paciente detectada por el programa de cribado neonatal en la provincia de Ciego de Ávila, lo que permitió un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno; se evitó un desenlace fatal durante la crisis adrenal. La incidencia en la población caucásica es de 1/12000. La paciente presenta antecedentes familiares de consanguinidad y sugiere el diagnóstico la presencia de genitales ambiguos (Prader IV) en el momento del nacimiento; en el trigésimo día de nacida inicia la crisis adrenal, caracterizada por una curva de peso plana, vómitos, irritabilidad, piel pálida, livedo reticularis. Los complementarios mostraron: $17\alpha\text{OH}$ progesterona $> 97 \text{ nmol/L}$ en dos ocasiones; cromatina oral 25%; ionograma: $\text{Na}^+ 120 \text{ mmol/L}$; $\text{K}^+ 6.5 \text{ mmol/L}$; gasometría: PH 7.26, PO₂ 45.3 mmHg, ABE -8.2 mmol/L, PCO₂ 41.7 mmHg, sO₂ 77.0% y SBC 17.5 mmol/L. La paciente recibe al sexto día de nacida tratamiento con prednisona a razón de 5mg/SC/día se le añade posteriormente fludrocortisona 0.05mg/24h.

Palabras clave: HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA/diagnóstico; ESTEROIDE 21-HIDROXILASA; VIRILISMO/etiología.

1. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Especialista de 1er Grado en Endocrinología Pediátrica. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Instructor.
2. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Especialista de 1er Grado en Neonatología.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) define a un grupo de enfermedades congénitas autosómicas recesivas en la que se produce un error en la esteroidogénesis suprarrenal ocasionado por la deficiencia en la actividad de una de las enzimas necesarias en la síntesis de cortisol, con un aumento compensador de la corticotropina hipofisaria (ACTH), hiperplasia de las suprarrenales y acumulación de los metabolitos y esteroides de la vía metabólica no afectada, previo al bloqueo enzimático (1-8).

La incidencia de la enfermedad es variable, oscila según la población estudiada e influenciado, además, por el método diagnóstico utilizado (clínico o programa de detección precoz). La incidencia aproximada de la forma clásica del déficit de 21-hidroxilasa en la población caucásica general sería 1/12.000, y tan elevada como 1/280 en esquimales Yupik de Alaska. Se describe para formas leves o tardía (no clásica) en la población caucásica una frecuencia del 0.1% (2, 6). Washinton reporta una incidencia de la forma clásica de 1/15.000, con un 75% perdedora de sal y un 15% virilizante simple (1/50.000) (2-4).

La deficiencia de la 21-hidroxilasa es producida por una alteración del gen (CYP21A2) que codifica esta enzima localizado en el brazo corto del cromosoma 6, la disminución de la síntesis de cortisol produce una elevación compensatoria de ACTH y acumulación de la 17 hidroxiprogesterona como

metabolito previo al bloqueo enzimático. Aumenta la producción de andrógenos suprarrenales, por lo que no necesita de la enzima en defecto para su síntesis, con la reducción en la síntesis de aldosterona altera el balance hidrosalino (pérdida salina), todo lo anterior es la causa de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (5,10).

Estos pacientes suelen hacer la crisis adrenal a partir de la segunda semana de vida (5), por lo que es necesario tener el diagnóstico confirmado de la enfermedad en los primeros diez días, buscar los signos y síntomas secundarios a la pérdida salina e imponer el tratamiento adecuado y oportuno y así evitar un desenlace fatal.

Se presenta la experiencia de los autores con el primer caso de HSC en su forma clásica perdedora de sal por el riesgo que constituye para la vida de la paciente, diagnosticado por programa de detección precoz iniciado en la provincia de Ciego de Ávila en Octubre del 2005.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de raza mestiza, con antecedentes prenatales de un embarazo de alto riesgo obstétrico por la presencia de consanguinidad (primos de segundo grado), con seguimiento por genética, G1P0A0, α feto proteína normal, US del programa normal, TG 39.4 semana, parto eutócico, Apgar 9/9, peso al nacer 3900g, talla 52 cm, CC 34cm, CT 33 cm. APF nada a señalar.

El examen físico al nacer arrojó como dato positivo genitales externos ambiguos, falo de 2 cm con aspecto de pene, glándula sin meato uretral externo, pliegues labios escrotales hiperpigmentados y ligeramente rugosos, fusionados en su tercio inferior, el meato uretral externo desemboca en el periné, entre ambos pliegues labios escrotales, se observa este como único orificio en el vestíbulo, no se palpan las gónadas (Figura No. 1).

Se le realiza ultrasonido abdominal no se visualizan las gónadas y el renal sin alteraciones, ionograma Na 137, K 4.7, Ca⁺ 1.18, cromatina oral 25%, 17 α OH progesterona al quinto día de nacido mayor de 75nmol/L, resultado que se recibe al día siguiente. Se toma muestra para primera confirmación y se inicia al sexto día de nacida tratamiento con prednisona a una dosis de 5 mg/SC/día vía oral. Llega el resultado de la primera confirmación de la 17 α OH progesterona mayor de 75 ng/ml.

Al tercer día de evolución presenta fiebre de 37.8° C, distensión abdominal, tos húmeda ocasional e íctero. Se le realiza Rx de tórax se observa lesiones inflamatorias y una cituria patológica (amarillo intenso, turbio, albúmina dosificable y leucocitos incontables). Se comienza antibioticoterapia de primera línea y se realiza al séptimo día Rx de tórax evolutivo que fue negativo, cituria: leucos 290 X 106/L, htes 0.0 X 106/, cil 0.0 X 106/L. Se decide realizar cituria y urocultivo por punción vesical. La primera llega patológica, pero no crece germen patógeno en el último.

El neonato al cumplir 13 días, presenta vómitos en número de dos, irritabilidad, piel pálida, livedo reticularis, abdomen distendido, sin otros signos de deshidratación. La gasometría y el ionograma muestran los siguientes resultados: PH 7.26, PO₂ 45.3 mmHg, ABE -8.2 mmol/L, PCO₂ 41.7 mmHg, sO₂ 77.0%, SBC 17.5 mmol/L, Na⁺ 120 mmol/L, K⁺ 6.5 mmol/L y Ca⁺⁺ 0.71 mmol/L

El cuadro clínico y el resultado de los complementarios permite diagnosticar una crisis adrenal, se reporta de grave la paciente y se comienza a suministrar succinato sódico de hidrocortisona, a razón de 50mg/m²/dosis en bolo endovenoso, se agrega 100mg/m²/24h en la hidratación, se suministró solución fisiológica en dextrosa al 10% a 105ml/Kg/día. Al tercer día, en presencia de una mejoría clínica del paciente, se pasa la terapia a vía oral con prednisona a la dosis ya mencionada asociada a la fludrocortisona (0.1mg) ½ tab/día.

Una vez la paciente libre de signos y síntomas, con una curva de peso estable y su tratamiento sustitutivo se decide el alta hospitalaria con seguimiento mensual en consulta de endocrinología.

DISCUSIÓN

Los trastornos de la diferenciación sexual constituyen un grupo complejo de síndromes y enfermedades. Existen numerosas clasificaciones que intentan agrupar estas entidades, una muy común es la que los subclasifica en pseudohermafroditismo masculino, pseudohermafroditismo femenino y hermafroditismo verdadero, según la presencia de una gónada masculina (testículo), femenina (ovario) o la presencia de ambas estructuras (ovoteste) (11-12).

La HSC constituye la causa más frecuente en el grupo del pseudohermafroditismo femenino; y dentro de la primera el 95% de los casos está representado por el déficit de la 21-hidroxilasa (5,10)

que en su forma clásica se caracteriza hormonalmente por un aumento de la síntesis de andrógenos adrenales en el feto antes o durante el período crítico (9na a 13ra semana de gestación), momento en que ocurre la diferenciación sexual, esto ocasiona virilización en el feto femenino afectado y macrogenitosomía en el varón. El grado de masculinización de los genitales externos es muy variable, fueron clasificados por Prader en cinco estadios según la magnitud de la virilización (5, 11, 13).

La forma clásica puede presentar, además, en un 75% de los pacientes, pérdidas salinas debidas a una disminución en la síntesis de aldosterona, caracterizada por hiponatremia, hiperkaliemia, acidosis metabólica, natriuresis elevada, con una actividad renina plasmática elevada (ARP) y un cociente ARP/aldosterona elevado. Clínicamente se caracteriza por un cuadro progresivo en el recién nacido, con anorexia, curva de peso plana, decaimiento, poliuria y vómitos, de comienzo a partir del décimo día de nacido. Si no se reconoce el cuadro y no se instaura el tratamiento oportuno, evoluciona en poco tiempo a una severa deshidratación hipotónica con shock y muerte (5, 11, 14).

La paciente presenta genitales externos que se corresponden con un estadio IV de Prader, una 17OH progesterona realizada al quinto día de nacida elevada, una cromatina oral con un 25% de cuerpo de Bar, todos estos elementos son suficientes, según la literatura nacional e internacional para realizar el diagnóstico de HSC por déficit de 21-hidroxilasa. La presencia de una crisis addisoniana al cumplir 13 días de nacida permite clasificarla en forma clásica con pérdida salina.

La paciente presentó, además, una sepsis urinaria diagnosticada por cituria, se tomó muestra de orina por punción vesical, para la cual recibió tratamiento con antibioticoterapia; se considera como factor de riesgo la presencia del seno urogenital.

ABSTRACT

A patient with congenital adrenal hyperplasia by deficit of 21-Hydroxylase is presented; she was the first patient detected by neonatal screening program in Ciego de Avila, that allow an early diagnosis and opportune treatment and avoided a fatal outcome during the adrenal crisis. The incidence in the caucasian population is 1/12000. This patient presents consanguinity familiar antecedents and the diagnosis suggests the presence of ambiguous genitals (Prader IV) at the time of delivery, the adrenal crisis initiate in the thirteenth day of life, characterized by a curve of weight flat, vomits, irritability, pale skin, livedo reticularis; the complementaries show: 17 α OH progesterone > 97 nmol/L in two occasions; oral chromatin 25%; ionogram: Na⁺ 120 mmol/L., K⁺ 6.5 mmol/L; gasometry: PH 7.26, PO₂ 45.3 mmHg, ABE -8.2 mmol/L, PCO₂ 41.7 mmHg, sO 77.0% y SBC 17.5 mmol/L. In her sixth day of life this patient received treatment with prednisona at the rate of 5mg/SC/day; later, Fludrocortisone 0.05mg/24h was included.

Key words: ADRENAL HYPERPLASIA, CONGENITAL/diagnosis; STEROID 21-HYDROXYLASE, VIRILISM/etiology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Güell R. Hiperplasia adrenal congénita. En: Güell R. Temas de Endocrinología Infantil. La Habana: Instituto Cubano del Libro; 1974. p. 151-88.
2. Espinosa Reyes TM, Hernández Benítez M, Carvajal Martínez F, González Reyes E, Domínguez Alonso E. Influencia de factores perinatales en la pesquisa neonatal de hiperplasia adrenal congénita en Ciudad de La Habana y La Habana. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2012 [citado 11 Jul 2012]; 23(1): 1-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000100001&lng=es
3. Soriano GL, Velázquez de Cuéllar PM. Hiperplasia suprarrenal congénita. Rev Pediatr Integr. 2007; 11(7):601-10.
4. Grumbach MM, Hughes LA, Conte FA. Trastornos de la diferenciación sexual. En: Kronenberg HM, Shlomo M, Polonsky KS, Reed Larsen P. Williams. Tratado de Endocrinología. 10ª ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 917-1054.
5. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez A, Badillo K, Velasco A, Dulín E, Ezquieta B. Déficit de 21-hidroxilasa: aspectos actuales. Endocrinol Nutr. 2006; 53(2): 124-36.
6. American Academy of Pediatrics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 2000; 106: 1511-8.
7. White PC, Spenser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.

- Endocrinol Rev. 2000; 21: 245-91.
8. Merke DP, Bernstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005; 365: 2125-36.
 9. Ezquieta B, Ruano MLF, Dulín E, Arnao MDR, Rodríguez A. Estimación de la prevalencia de enfermedades recesivas frecuentes mediante análisis de ADN en muestra del cribado neonatal. *Med Clín (Barc)*. 2005; 1255: 493-5.
 10. Stewart PM. Adrenal cortex. En: Reed PL, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10 ed. Washington: Faith Vait. 2002. p. 491-542.
 11. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9 ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1303-425.
 12. González Fernández P, Quesada Dorta M, Cabrera Panizo R, Bello Álvarez D. Disgenesia gonadal mixta con fórmula cromosómica 45,X/46,X, (mar). Presentación de una paciente. *Rev Cubana Endocrinol [Internet]*. 2002 [citado 20 Ene 2013]; 13(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532002000300007&lng=es&nrm=iso
 13. Baumgartne Parzer SM, Nowotny P, Hainze G, Waldausl W, Vierhapper H. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle european population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 775-8.
 14. Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin End Metab*. 2005; 10: 1210-33.

ANEXO

Figura No.1. Vista de los genitales externos de la paciente.

