

## Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Reporte de Caso

### Congenital Adrenal Hyperplasia. Case Report

Carlos Felipe Ponce\* Elba Campos\*\* Alex Milán Gómez Inestroza\*\*\*

#### RESUMEN

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) es una enfermedad endocrina genética. En el 90% de los casos es causada por mutaciones en el gen CYP21A2, que codifica la enzima esteroide adrenal 21-hidroxilasa (21-OH) implicada en la esteroidogénesis. Esto provoca hipersecreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), llevando a la producción anormalmente elevada de andrógenos suprarrenales.

Se trata de un recién nacido con genitales ambiguos caracterizados por hipertrofia de clítoris, con la piel hiperpigmentada en el área genital, fusión labio escrotal en línea media y seno urogenital abajo del falo o clítoris de aproximadamente 1 mm de diámetro. No se palparon gónadas. El estudio sonográfico reportó glándulas suprarrenales dentro de los límites normales, con útero de forma y tamaño normal. No se observó presencia de testículos. El diagnóstico oportuno permitió la instauración del tratamiento en los primeros días de vida con la prevención subsecuente de complicaciones.

#### PALABRAS CLAVE

Hiperplasia suprarrenal congénita, esteroide 17-alfa-hidroxilasa, esteroide 21-hidroxilasa, virilismo.

#### ABSTRACT

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a genetic endocrine disease. In 90% of cases are caused by mutations in the CYP21A2 gene encoding the adrenal steroid enzyme 21-hydroxylase (21-OH) involved in the steroidogenesis. This causes hypersecretion of Adrenocor-

tico-tropic Hormone (ACTH), leading to abnormally high production of adrenal androgens.

This is a newborn with ambiguous genitalia characterized by hypertrophy of the clitoris, with hyperpigmented skin in the genital area, labioscrotal midline fusion and urogenital sinus below the phallus or clitoris of about 1 mm in diameter. No gonads were palpated. The sonographic study reported adrenal glands within normal limits, normal sized and shaped uterus. No presence of testes was observed. Early diagnosis allowed the initiation of treatment in the first days of life with subsequent prevention of complications.

#### KEY WORDS

Congenital adrenal hyperplasia, steroid 17-alpha-hydroxylase, steroid 21-hydroxylase, virilism.

#### INTRODUCCIÓN

La (HSC). Es una de las enfermedades más frecuentes en endocrinología pediátrica. Es una familia de trastornos autosómico recesivos debidos a defectos en uno de los cinco pasos enzimáticos requeridos para la síntesis del cortisol en la glándula suprarrenal.<sup>(1)</sup> Al secretarse deficiente cantidad de cortisol, los niveles de ACTH se elevan, lo que estimula la síntesis hormonal adrenal dando lugar a una hiperplasia del córtex adrenal. El déficit de 21 hidroxilasa: P450c21 supone el 95% de los casos. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas, en función del grado de afectación de la actividad enzimática.<sup>(2)</sup> Presenta un espectro amplio de manifestaciones clínicas categorizándolas en dos formas: a) En las formas severas o clásicas (pérdida salina y virilizante simple), b) en las formas moderadas o no clásicas (sintomática y no sintomática o criptica).<sup>(3-4)</sup>

\* Médico Residente primer año de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras en el Valle de Sula UNAH-VS.

\*\* Pediatra Endocrinóloga Hospital Nacional Mario Catarino Rivas. HNMCR

\*\*\* Cirujano-Urólogo Pediatra HNMCR

Dirigir correspondencia a: cponce\_xs@hotmail.com

Recibido: 20 de Octubre 2014, Aprobado: 10 de Marzo 2,015

Los individuos afectados por HSC clásica presentan hiperandrogenismo intraútero que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer, además sufren pérdida salina (PS), que es la expresión más severa de la enfermedad, existe un déficit importante de cortisol y de aldosterona.<sup>(3,5)</sup> En la forma clásica virilizante simple, la afectación enzimática no es tan severa y hay un mínimo de actividad enzimática residual que determina que la síntesis de aldosterona y de cortisol no estén totalmente suprimidas, por lo que no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los niveles de renina están elevados.<sup>(4,6)</sup>

En las formas no clásicas existe un hiperandrogenismo de aparición postnatal. Nacen con genitales normales apareciendo los signos de exceso de andrógenos más tardíamente, en la infancia, la pubertad o la vida adulta.<sup>(4)</sup> Los signos clínicos en la infancia incluyen pubarquia prematura, acné y piel grasa, aceleración de la edad ósea y del crecimiento con afectación variable de la talla adulta, y en las niñas una moderada hipertrofia del clítoris.<sup>(7)</sup> Las adolescentes y las mujeres adultas presentan acné, hirsutismo, irregularidades menstruales e hipofertilidad.<sup>(3,6)</sup>

La clasificación de Prader puede ser de utilidad en la descripción de los hallazgos al examen físico de los genitales e identificar grados de virilización como se define a continuación: Prader tipo 1: Hipertrofia simple del clítoris, Prader tipo 2: Hipertrofia del clítoris, mínima fusión de labios menores, Prader tipo 3: Hipertrofia de clítoris, fusión de labios, un solo orificio en el periné (seno urogenital único), Prader tipo 4: Hipertrofia de clítoris con apariencia de micropene, fusión total de labios mayores con apariencia escrotal, hipospadias penescrotal, Prader tipo 5: Gran hipertrofia de clítoris, con meato uretral en la punta del clítoris, Apariencia completa de genitales masculinos, sin testículos.

Aparte de los aspectos clínicos mencionados anteriormente al momento del nacimiento debe sospecharse la enfermedad en las primeras semanas de vida post-natal cuando existen cuadros de vómitos, deshidratación y choque sin causa aparente. El diagnóstico hormonal del déficit de 21-OH se basa en la demostración de niveles plasmáticos elevados de 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-OHP), en el déficit clásico de 21-OH, la 17-OHP basal está muy elevada y se encuentra generalmente por encima de 20 ng/ml a las 48 horas de vida, aunque en realidad se alcanzan valores superiores a 30-100 ng/ml. En las formas con pérdida de sal, la renina plasmática está elevada y la relación aldosterona/renina está siempre descendida.<sup>(7)</sup>

La genitografía es un estudio diagnóstico útil. El diagnóstico molecular, es de gran importancia ya que, diagnosticada, se puede buscar igual anomalía en vellosidades coriales de futuros embarazos de la pareja, tratarlos y evitar la malformación genital.<sup>(8)</sup>

El tratamiento médico se basa en la sustitución reemplazo hormonal. La sustitución terapéutica incluye: a) a la hidrocortisona por vía oral=10-20 mg/m<sup>2</sup> (repartidas en 3 tomas diarias), b) mineralocorticoides sólo en formas clásicas perdedoras de sal (9 alfa fluorhidrocortisona 0.1mg/día): c) extra sal entre 1 y 2 gr/ día en los primeros meses de vida hasta el inicio de la alimentación de semisólidos.

El tratamiento quirúrgico consiste en la corrección plástica genital en niñas, preferentemente antes de los 18 meses de vida dado que la niña inicia en esta etapa el reconocimiento de los genitales externos.<sup>(9)</sup>

El propósito del presente trabajo es presentar y discutir un caso de HSC clásica diagnosticado en el Hospital Leonardo Martínez Valenzuela.

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un recién nacido de 1 día de vida ingresado al servicio de neonatología, por presentar genitales ambiguos. Madre de

34 años de edad, es su segundo embarazo sin antecedentes heredofamiliares o personales patológicos de importancia durante el embarazo.

Nació por cesárea por antecedente obstétrico de una cesárea previa, sin complicaciones. Al examen físico se encontró activo, en buen estado general e hidratada. Sus medidas antropométricas fueron 4000 gr de peso, midió 51 cms de talla, el perímetro cefálico fue de 35 cms. Los signos vitales estaban normales, normoglucémico. Se encontró además genitales ambiguos caracterizados por hipertrofia de clítoris, con hiperpigmentación de piel en área genital con fusión labioescrotal en línea media y seno urogenital abajo del falo o clítoris de aproximadamente 1 mm de diámetro. No se palparon gónadas en aparentes bolsas escrotales ni en canal inguinal. El ano estaba permeable. El resto de la exploración se encontró normal. Ver Imagen No 1.

#### Imagen No. 1: Genitales del paciente.



a. Hipertrofia de clítoris, b. seno urogenital abajo del falo o clítoris de aproximadamente 1 mm de diámetro, c. piel hiperpigmentada en el área genital, d. fusión labioescrotal en línea media.

Se practicó estudio sonográfico, el cual reportó hígado, vesícula biliar, páncreas, riñones y glándulas suprarrenales dentro de los límites normales, con útero en línea media en anteversión de forma y tamaño normal, no se observó presencia de testículos. Externamente se apreciaba imagen simulando cuerpo cavernoso y esponjoso.

Se diagnosticó hiperplasia suprarrenal congénita en su forma clásica. El paciente se mantuvo estable y en vigilancia por 72 horas por lo que se egresó del servicio de neonatología con tratamiento vía oral a base de hidrocortisona más reposición de sodio por vía oral, con citas periódicas en la consulta externa de endocrinología y cirugía pediátrica.

#### DISCUSIÓN

A nivel mundial y mediante el tamizaje neonatal trece países reportaron la presencia de HSC en 1 de cada 15000 recién nacidos vivos siendo más frecuente la deficiencia de 21 OH.<sup>(8)</sup> En México, encontraron una tasa de 1:1,367 recién nacidos vivos, estimando que dicha frecuencia ocupa el segundo lugar a nivel mundial.<sup>(9)</sup> Considerando que hay poca investigación sobre dicha patología en Honduras, la frecuencia puede ser similar o incluso mayor a la de México, tomando en cuenta además los casos subdiagnosticados que pasan desapercibidos en muchos centros hospitalarios ya sea por desconocimiento o diagnósticos erróneos.

El caso presentado trata de una forma clásica de hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, lo que implica la existencia de un hiperandrogenismo ya intraútero que condiciona la aparición de genitales grandes en el varón, y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la niña; por lo general, se observa hipertrofia de clítoris, fusión de labios mayores y seno urogenital, mientras que el útero, los ovarios y las trompas de Falopio son normales.<sup>(10)</sup>

Dichos hallazgos fueron confirmados ultrasonográficamente en este paciente confiriéndole por lo tanto el sexo femenino. Esta descrito

que entre la primera y segunda semana de vida del neonato puede presentar crisis adrenal al no diagnosticarse tempranamente la enfermedad, la cual se caracteriza inicialmente por náuseas, vómitos, hiporexia y letargia.<sup>(10)</sup> El paciente presetado no manifestó ningún síntoma antes mencionado, probablemente por la instauración oportuna del tratamiento médico.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con HSC clásica cursa con síntesis deficiente de aldosterona.<sup>(11)</sup> Por otra parte, la deficiencia de cortisol contribuye a una función cardíaca (deficiente), pobre respuesta vascular a las catecolaminas, filtración glomerular disminuida e incremento de la secreción de hormona antidiurética; esta entidad clínica, constituye un marcador de cromosopatías, como el síndrome de Down, además se ha asociado a anomalías estructurales, en especial cardiopatías congénitas y diversos síndromes.<sup>(11)</sup> Por lo explicado anteriormente para poder realizar un diagnóstico más preciso a este paciente se necesitan ciertos estudios de laboratorio o de imagen que por limitaciones económicas de los padres no fue posible su realización o por no contar con reactivos y equipo necesario por parte de la institución hospitalaria como ser cariotipo, ecocardiograma, estudios hormonales (niveles de renina, testosterona, cortisol), gases arteriales los cuales según Endocrine Society Clinical Practice Guideline forman parte fundamental del panel de estudio de todo paciente con sospecha de HSC.<sup>(11)</sup>

Desde el año 2000 en Cuba se inició la pesquisa de la hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, mediante el test de determinación de 17-OH progesterona en sangre de talón, según estudios publicados dicho procedimiento es efectivo y de bajo costo.<sup>(12)</sup> Consideramos puede ser una alternativa diagnóstica que podría utilizarse en nuestro país para el tamizaje neonatal e identificación temprana de esta patología.

Finalmente, resulta interesante comentar la gran variabilidad descrita con respecto a la

dosificación de la hidrocortisona y fludrocortisona en el tratamiento de estos recién nacidos. Actualmente, la mayoría de los autores recomiendan iniciar el tratamiento con hidrocortisona a una dosis media de 15 mg/m<sup>2</sup>/día, y se puede aumentar a 20 mg/m<sup>2</sup>/día en el primer mes de vida. Sin embargo, otros autores también han sugerido la utilización de dosis mucho más elevadas (50 mg/m<sup>2</sup>/día) durante los primeros 15 días de vida y a 25 mg/m<sup>2</sup>/día los siguientes. Tampoco existe unanimidad en cuanto a la distribución de la dosis; así algunos autores recomiendan una pauta de 3 dosis iguales, administrada cada 8 h, mientras que otros utilizan 2 o 3 dosis, administrando una dosis mayor por la mañana. También existen autores que recomiendan administrar la mitad o los 2 tercios de la dosis por la noche al acostarse, con el fin de disminuir el pico de secreción de ACTH que se observa a las 2-4 h de la madrugada; sin embargo, no es seguro que los resultados a largo plazo sean mejores.<sup>(8)</sup> Aunque se necesitan más estudios para delimitar con exactitud la dosis óptima necesaria, es posible que ésta varíe para cada paciente, y se vea influida por diversos factores, como la absorción intestinal y la variabilidad genética en el metabolismo del cortisol. En nuestro caso iniciamos el tratamiento con una dosis relativamente baja de hidrocortisona, 15 mg/m<sup>2</sup>/día, sin embargo, la literatura menciona como primera elección de glucocorticoide la fludrocortisona a dosis de 0,05-0.2 mg una o dos veces al día, pero desafortunadamente no contamos con este medicamento en nuestro medio. De igual forma se inició suplementos de cloruro de sodio (1-2 g/d), durante el primer año de vida en forma profiláctica, proporcionándole el seguimiento adecuado por consulta externa.

Respecto al tratamiento quirúrgico The British Society of Paediatric Endocrinology recomienda una actitud terapéutica quirúrgica con el objetivo de una corrección completa de los genitales externos antes de los 18 meses de edad, ya que cuando se realizan después de los dos años de edad frecuentemente ocurren trastornos psicológicos y sociales en el pa-

ciente y en su núcleo familiar.<sup>(13)</sup> Este paciente está pendiente de ser programado quirúrgicamente al alcanzar la edad recomendada.

En la medida que el tamiz ampliado se implemente como una norma general en nuestro país, los pediatras y neonatólogos tendrán

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.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrández Longás Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatri*. 2011;1:117-8.
2. Warman M, Rivarola MA, Belgorosky A. Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. *Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. 2010;1:29-34.
3. Parajes S, Loidi L, Reisch N, Dhir V, Rose IT, Hampel R, et al. Functional consequences of seven novel mutations in the CYP11B1 gene: four mutations associated with non classical and three mutations causing classical 11-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:779-788.
4. Merke DP, Bornstein SR. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Lancet* 2005;365:2125-36.
5. Phyllis W Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S Baskin, Lucia Ghizzoni, Terry W Hensle. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010;95(9):4133-4160.
6. Milagros Alonso, Begoña Ezquieta. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012;3:61-73.
7. Mendoza N, Motos MA. Androgen insensitivity syndrome, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Granada. *J Endocrinol Ginecol*, January 2013;29:1-5.
8. Speiser P, Azziz R, Baskin L, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-4160.
9. Corral CC, Vidal OM. Frecuencia de hiperplasia adrenal congénita y del estado de portador en el norte de Sinaloa. Estudio de casos y controles. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004;51:572-8.
10. Claahsen-van der Grinten H, Sweep FCG, Blickman JG, Hermus Ad RM, Otten BJ. 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.
11. Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kutten F, et. al. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1391-6.
12. Valdés Alonso M, Basain J, Bioti Torres Y. Hiperplasia adrenal congénita en forma clásica virilizante simple. *Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez"*. *Rev Cubana Pediatr*. 2014;86(3):381-389.
13. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group; Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4048-53.