

Presentación de caso

Hiperplasia adrenal congénita. Presentación de caso

Congenital adrenal hyperplasia. Case presentation

Dra. Ángela Belkys Brito García¹, Dra. Roxana Álvarez Navarro¹, Lic. Olga Castañeda Betancourt¹, Dra. Idania Manso Álvarez¹.

1. Hospital Pediátrico Provincial José Martí Pérez. Sancti Spíritus. Cuba.

RESUMEN

Fundamento: La hiperplasia adrenal congénita es el desorden adrenal más común en niños, causa frecuente de pseudohermafroditismo femenino y de ambigüedad sexual. La deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa es la causa más común, ocurre entre un 90 y 95 % de los casos. La incidencia de la enfermedad es de 1:14 000 nacimientos. La determinación de hormona 17 hidroxiprogesterona al quinto día de nacido, facilita el diagnóstico y el adecuado tratamiento.

Presentación de caso: Se describe el diagnóstico de un recién nacido femenino, de nueve días, con antecedentes prenatales de alto riesgo obstétrico, sin manifestaciones clínicas de pérdida adrenal, al examen físico discreto grado de virilización (moderada hipertrofia del clítoris) y niveles elevados de 17 hidroxiprogesterona, al cual se le realizó confirmatorio de 17 hidroxiprogesterona en suero a los nueve días, resultó positivo y ante los antecedentes prenatales, se decidió su diagnóstico y tratamiento oportuno. **Conclusiones:** Se realizó el diagnóstico de una hiperplasia adrenal congénita, en recién nacido femenino de nueve días, se brindó asesoría a sus familiares, se indicó tratamiento médico con hidrocortisona y fluorhidrocortisona, se le siguió por consulta del programa de hiperplasia adrenal congénita y se realizó estudio molecular para precisar déficit enzimático.

DeCS: HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA; TRASTORNOS OVOTESTICULARES DEL DESARROLLO SEXUAL; TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL.

Palabras clave: Hiperplasia adrenal congénita; pseudohermafroditismo femenino; ambigüedad sexual; trastornos ovotesticulares del desarrollo sexual; trastornos del desarrollo sexual.

ABSTRACT

Background: Adrenal hyperplasia, congenital is the most common adrenal disorder in children, a frequent cause of feminine pseudohermaphroditism and sexual ambiguity. The deficiency of the 21 hydroxylase enzyme is the most common cause, occurs between 90 and 95 % of the cases. The incidence of the disease is at about 1:14 000 births. The determination of hormone 17 hydroxyprogesterone on the fifth day of birth facilitates diagnosis and adequate treatment. **Case report:** We describe the diagnosis of a 9 days old feminine infant with a prenatal history of high obstetric risk, with no clinical manifestations of adrenal loss, a discrete physical examination of virilization (moderate clitoris hypertrophy) and elevated levels of 17 hydroxyprogesterone, which was confirmed with serum hydroxyprogesterone at 9 days, was positive and before the prenatal history, the diagnosis and timely treatment was decided. **Conclusion:** Adrenal hyperplasia, congenital was diagnosed in a 9-day-old feminine newborn, counseling was given to her relatives, medical treatment with hydrocortisone and fluorhydrocortisone was indicated, followed by consult with the adrenal hyperplasia, congenital program and molecular study was made to determine enzymatic deficit.

MeSH: ADRENAL HYPERPLASIA CONGENITAL; OVOTESTICULAR DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT; DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT.

Keywords: Adrenal hyperplasia congenital; feminine pseudohermaphroditism; sexual ambiguity; ovotesticular disorders of sex development.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas, cuya causa es un déficit de la biosíntesis del cortisol; existen cinco defectos enzimáticos en la transformación del colesterol en cortisol que pueden originar esta enfermedad. La deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa es la causa más común de hiperplasia suprarrenal congénita, ocurre entre un 90 y 95 % de los casos y pone en peligro la vida del paciente, deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, generada por la mutación del gen CYP21A2 y que afecta a 1 entre 5.000 y 15.000. La incidencia de la enfermedad es de 1:14 000 nacimientos con marcadas variaciones étnicas. El déficit de 21 hidroxilasa tiene diferentes formas clínicas de presentación. La variedad clásica con pérdida salina, con frecuencia aproximada de 1:15 000, representa el 75 % de los pacientes. La variedad clásica virilizante simple (sin pérdida salina), con frecuencia aproximada de 1:50 000 o 60 000 y representa el 25 % de los afectados. La variedad no clásica en su forma tardía y críptica; con una frecuencia aproximada de 1:1 000 ¹.

Las formas clásicas (congénitas) por definición, son las formas graves de la enfermedad, dentro de las cuales se distinguen dos subgrupos de formas clásicas: con pérdida salina y la virilizante simple (sin pérdida salina). La forma clásica perdedora de sal es la más severa, y resulta en deficiencia de cortisol y aldosterona, exceso en la producción de andrógenos adrenales desde la vida fetal, virilización de genitales externos en los recién nacidos de sexo femenino y alteraciones por deficiencia de aldosterona. Los síntomas y signos en los recién nacidos incluyen inapetencia, letargia, vómito, diarrea, deshidratación, hipotensión y pérdida de peso; en los no tratados colapso circulatorio y muerte, como el control de líquidos y electrolitos en el feto es mantenido por la placenta, esta "crisis perdedora de sal" se desarrolla solo después del nacimiento, usualmente durante la primera a la cuarta semana de vida ^{2,3}.

Las formas no clásicas pueden ser crípticas o sintomáticas. La forma críptica está caracterizada por carecer de traducción clínica del hiperandrogenismo, que se diagnostica únicamente por los valores hormonales y en la 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 ⁴.

Los síntomas de la forma no clásica o tardía son variables y se pueden presentar a cualquier edad, son pocos, marcados desde únicamente acné a clitoromegalia, oligomenorrea e infertilidad. Por otro lado, la forma críptica no presenta cuadro clínico y se demuestran alteraciones bioquímicas^{5,6}.

La detección precoz de la HAC es el objetivo principal de un nuevo programa de salud, establecido en Sancti Spiritus en el año 2007. El diagnóstico temprano de hiperplasia adrenal congénita es exclusivo de naciones muy desarrolladas, de esta afección en la provincia apenas se conocen dos casos con formas no clásicas virilizantes.

El Programa de Detección Precoz de Hiperplasia Adrenal Congénita parte de recoger una muestra de sangre del talón del neonato, ya sea en los hospitales maternos o en el área comunitaria de salud, para determinar la 17 hidroxiprogesterona (17OHP), si el resultado se encuentran alterados, se le informa a los padres y se repite el análisis, combinado con el examen físico minucioso del niño, para confirmar o descartar la presencia de HAC y proceder en consecuencia.

La terapia con glucocorticoides es la base del tratamiento, pues su administración sustituye la deficiente producción de cortisol y disminuye la ACTH al suprimir la excesiva producción de andrógenos suprarrenales; el tratamiento debe ser regido por un equipo multidisciplinario (endocrinólogo pediatra, psicólogo, neonatólogo y urólogo). En las niñas, la afección constituye un problema grave, puesto que siempre se realiza la reconstrucción quirúrgica hacia el sexo femenino en caso necesario antes del primer año de edad para que la niña establezca un esquema corporal normal^{3,4,7}.

Presentamos el caso de un recién nacido de nueve días, con un diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita clásica virilizante simple, hija de madre con óbito fetal anterior a las 36,2 semanas y seguimiento por genética.

El objetivo de esta presentación es describir el hallazgo clínico, bioquímica, en un paciente que acudió a consulta de hiperplasia adrenal congénita con manifestaciones de hiperandrogenismo (hipertrofia de clítoris) y 17OHP neonatal elevada, al cual se le realizó confirmatorio en suero por tecnología SUMA y resto de complementarios bioquímicos y radiológicos, se constató la presencia de una HAC clásica virilizante simple. Es muy importante el diagnóstico, para el seguimiento del paciente, pues se trata de una patología con una baja frecuencia para la edad, causa de virilización en el feto femenino, en la que un diagnóstico precoz y tratamiento sustitutivo adecuado garantizan la buena evolución del paciente. De ahí la importancia que tiene tanto para la paciente, como para el personal médico conocer bien la patología, tanto para el asesoramiento y manejo adecuado, como para mejorar las expectativas de vida de los pacientes.

Es necesario que el personal de salud y los familiares se encuentren preparados para enfrentar el cuidado que requiere esta paciente, el reconocimiento precoz de síntomas o signos propios de la enfermedad, para facilitar el seguimiento y ofrecer una mejor calidad de vida para la enferma y los familiares.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se describe el diagnóstico de un recién nacido femenino, raza mestiza, de nueve días de nacida, con antecedentes prenatales de alto riesgo obstétrico por un óbito fetal anterior a las 36,2 semanas de gestación (sexo femenino) y un pretérmino de 28 semanas que falleció a los 16 días de nacido (sexo masculino), en seguimiento por genética, alfa feto normal y ultrasonido del programa normal; nacida de embarazo a término, parto distócico por cesárea anterior, apgar al nacer de 8/9 y un peso de 3050 g, talla 50 cm, circunferencia cefálica de 34 cm, circunferencia torácica de 32 cm, no se recogieron datos de hipoxia o sufrimiento fetal, egresó como recién nacido a término de buen peso para la edad gestacional con lactancia materna exclusiva; se le realizó historia clínica bajo consentimiento informado de su madre y se cumplieron los principios éticos.

En la paciente se constató al examen físico la presencia de moderada hipertrofia del clítoris, sin manifestaciones de pérdida adrenal y alteraciones bioquímicas en los niveles de 17 hidroxiprogesterona propio de la HAC a la cual se le realizó confirmatorio de 17 hidroxiprogesterona en suero a los nueve días de nacida el que resultó positivo, ionograma y gasometría normal y ante estos antecedentes prenatales y examen físico positivo se decidió su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Evolución: Acudió a consulta de HAC, a los nueve días de nacida, por haber tenido niveles elevados de 17OHP por *screening* al quinto día de nacida 85,08 nmol/L y a la evaluación clínica del recién nacido se constató al examen físico la presencia de moderada hipertrofia del clítoris, por lo que se le indicó confirmatorio de 17OHP en suero por tecnología SUMA, resultó mayor de 75 ng/ml, ionograma y gasometría normales.

Diagnóstico: Hiperplasia adrenal congénita clásica virilizante simple. Se le indicó tratamiento médico con hidrocortisona 20 mg (10 mg/kg/día y fluorhidrocortisona (0,1 mg) a razón de 0,05-0,125 mg /&kg /día ².

Evolución al año de edad

Niveles de 17OHP de suero por tecnología SUMA: 0.0 ng/ml, cortisol basal 375 nmol/L testosterona 1.07 nmol/L y resto de bioquímica normal. En radiografía de edad ósea coincide con edad cronológica. Se reevaluó en consulta nacional del programa por especialistas de urología y endocrinología no alteraciones estéticas marcadas se descarta cirugía estética genital. Se decide retirar fluorhidrocortisona ante la ausencia de manifestaciones clínicas de pérdida adrenal en el período de un año.

Se realizó estudio molecular posnatal con el apoyo del centro nacional de genética médica radicado en La Habana resultando heterocigótica para G318X. No resultó presentar las restantes mutaciones estudiadas (P3OL, intrón2, del 8pb).

DISCUSIÓN

La HAC es una enfermedad autosómica recesiva que se debe en la mayoría de los casos a una deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, necesaria para la síntesis de cortisol y aldosterona. Se puede presentar de diversas formas dependiendo del tipo, de déficit enzimático.

Al ser una enfermedad autosómica recesiva, su riesgo de recurrencia es de 25 % de los embarazos de los padres biológicos del afectado, por lo que es fundamental realizar consejo genético.

Así, al contar los padres de la paciente con el antecedente de haber tenido un hijo con HAC y tener de este modo riesgo de transmitir una enfermedad genética, era esencial realizar un consejo genético en donde se les haya informado de las consecuencias de la alteración, probabilidad de transmitirla y como puede ser evitada o tratada, para así realizar una adecuada planificación familiar³.

En los pacientes afectados, el exceso de producción de andrógenos desde la vida fetal temprana causa virilización en genitales externos femeninos. La síntesis de aldosterona no está significativamente afectada, en las formas moderadas de déficit enzimático de 21-hidroxilasa, por lo que no existe pérdida salina, hay un adecuado mantenimiento de sodio renal, pero la actividad de la renina está aumentada. Si no son diagnosticados, el exceso de andrógenos causa hipertrofia del clítoris En la hembra o agrandamiento del pene en el varón, con crecimiento acelerado, pubarquia temprana y posteriormente pubertad precoz y baja estatura final por cierre prematuro de las epífisis óseas⁸.

Los pacientes ya diagnosticados deben ser examinados regularmente por endocrinólogo además de cumplir su tratamiento medicamentoso. La enfermedad nunca se “se quita con el crecimiento” así que los niños con HAC deberán tomar medicamentos para el remplazo de hormonas durante toda su vida. El pediatra endocrinólogo revisará la estatura, peso, presión sanguínea y, ordenará rayos x de las muñecas si son necesarias para ver la madurez de los huesos, al mismo tiempo que pruebas sanguíneas para medir el nivel de las hormonas. La cantidad del medicamento será diferente en cada niño y deberá cambiarse cuando el niño crezca, se enferme o lastime^{9,10}.

Nuestro paciente es un recién nacido femenino, de nueve días, con antecedentes prenatales de alto riesgo obstétrico por óbito fetal anterior a las 36,2 semanas de gestación y un pretérmino de 28 semanas fallecido a los 16 días de nacido (sexo masculino) en seguimiento por genética, nacido de embarazo a término (38.3 sem), parto distócico, no presentaba manifestaciones clínicas de pérdida adrenal solo se constató al examen físico discreto grado de virilización (moderada hipertrofia del clítoris) y niveles elevados de 17 hidroxiprogesterona, por lo que se considera una presentación de hiperplasia adrenal congénita clásica virilizante simple.

El avance de la tecnología ha permitido que en la actualidad se pueda llegar a cabo el diagnóstico temprano a través del pesquiasaje de 17OHP entre el quinto al séptimo día de nacido el paciente, favoreciendo la confirmación del diagnóstico y tratamiento médico oportuno, seguido del estudio molecular para lograr una mejor calidad de vida en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Se realizó el diagnóstico de una hiperplasia adrenal congénita clásica virilizante simple a recién nacido femenino de nueve días, se le ofreció asesoría a sus familiares, se le indicó tratamiento médico con hidrocortisona y fluorhidrocortisona, se da su seguimiento por consulta de programa de hiperplasia adrenal congénita y se realizó estudio molecular para precisar déficit enzimático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1983 Feb [cited: 2015 jan];56(2):222-9. Available from: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem-56-2-222?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
2. Zaldívar Ochoa JR, Rodríguez Carballo A, Quesada Cortés M, Navarro Lautén A, Martínez Álvarez M. Hiperplasia adrenal congénita clásica .Tratamiento medico y quirúrgico. *Medisan* [Internet]. 2010 [citada: 2015/02/16];14(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000600017
3. Carvajal Martínez F, Montesino Estévez T, Espinosa Reyes T, Navarrete Cabrera J, Pérez Gesén C. Forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita en la niñez y adolescencia .*Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2010 ene-abr[citada: 2015/02/16]; 21(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000100005
4. 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; Elsevier. 2000.p.995-1042.
5. Argente J. Pubertad Normal. En: *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Madrid: Ergon; 2010.p.97-107.
6. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia swing21 hydroxilase deficiency: growth, developmente and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2001 Mar [cited: 2015/02/16]; 30(1):193-206.Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Congenital+adrenal+hyperplasia+swing21+hydroxilase+deficiency%3A+growth%2C+developmente+and+therapeutic+considerations.+Endocrinol+Metab+Clin+North+Am.+2001>
7. Zaldívar Ochoa JR, Rodríguez Carballo A, Quesada Cortés M. Hiperplasia adrenal congénita clásica. Tratamiento médico y quirúrgico. *Medisan* [Internet]. 2010 [citado 28 Jul 2010];14(6):1-18. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000600017
8. Güell R. Hiperplasia adrenal congénita. En: Güell R. *Temas de Endocrinología Infantil*. La Habana: Instituto Cubano del Libro;1974. p.151-88.
9. 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=S1561-2953201200010001
10. Khadilkar W, Maskati GB. Impact of availability of oral hydrocortisone on growth of children with CAH. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2005 [cited: 2015/02/16]; 72(4):310-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15876756>

Recibido: 2016-01-05

Aprobado: 2016-10-14