

Crisis adrenal neonatal secundaria a hipoplasia hipofisaria

Neonatal Adrenal Crisis Secondary to Pituitary Hypoplasia

Sara Mariana Cárdenas Castro^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1361-8056>

Nicolás David Adarme Ardila¹ <https://orcid.org/0000-0002-4310-3769>

Víctor Clemente Mendoza Rojas^{2,3} <https://orcid.org/0000-0002-0542-1600>

¹Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina. Santander, Colombia.

²Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría. Santander, Colombia.

³Hospital Universitario de Santander. Santander, Colombia.

* Autor para la correspondencia: sara2181364@correo.uis.edu.co

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia adrenal hipotálamo hipofisaria usualmente se manifiesta secundaria a tumores y, cuando resulta congénita se asocia, con frecuencia, con otras deficiencias hormonales. La crisis adrenal suele presentarse en su debut y puede resultar potencialmente mortal.

Objetivo: Examinar el caso de una paciente con insuficiencia adrenal central que debutó con una crisis adrenal congénita.

Presentación del caso: Recién nacida a término, padres no consanguíneos, hospitalizada a los 9 días de vida por clínica de una semana con múltiples episodios eméticos y apnea. Ingresó con deshidratación severa, hipotensa y estuporosa. Además, se encontró acidosis metabólica severa, hipoglucemia persistente, hiponatremia e insuficiencia prerrenal. Ante la no mejoría de su estado hemodinámico, a pesar del uso de cristaloides y vasopresores, finalmente mejoró con la



administración de dosis altas de hidrocortisona. El diagnóstico de deficiencia de cortisol de origen central se realizó con un test dinámico de insulina y la resonancia magnética nuclear hipofisaria.

Conclusiones: La crisis adrenal se debe tener presente como diagnóstico diferencial en episodios agudos con inestabilidad hemodinámica persistente e hipoglucemia de difícil manejo. Adicionalmente, hay que considerar que existen otras causas menos comunes de insuficiencia adrenal en neonatos como la hipoplasia hipofisaria.

Palabras clave: crisis adrenal; insuficiencia adrenal central; hormona adrenocorticotrópica; hidrocortisona; hipopituitarismo.

ABSTRACT

Introduction: Hypothalamic-pituitary adrenal insufficiency usually manifests secondary to tumors and, when congenital, is often associated with other hormonal deficiencies. Adrenal crisis usually occurs at its onset and can be life threatening.

Objective: To review the case of a patient with central adrenal insufficiency who had an onset with a congenital adrenal crisis.

Case presentation: Term newborn, non-consanguineous parents, hospitalized at 9 days of life for a week-long clinical presentation with multiple emetic episodes and apnea. She was admitted with severe dehydration, hypotensive and stuporous. In addition, severe metabolic acidosis, persistent hypoglycemia, hyponatremia and prerenal failure were found. Given the lack of improvement of her hemodynamic status, despite the use of crystalloids and vasopressors, she finally improved with the administration of high doses of hydrocortisone. The diagnosis of cortisol deficiency of central origin was made with a dynamic insulin test and pituitary nuclear magnetic resonance imaging.

Conclusions: Adrenal crisis should be kept in mind as a differential diagnosis in acute episodes with persistent hemodynamic instability and difficult-to-manage hypoglycemia. Additionally, other less common causes of adrenal insufficiency in neonates, such as pituitary hypoplasia, should be considered.



Keywords: adrenal crisis; central adrenal insufficiency; adrenocorticotropic hormone; hydrocortisone; hypopituitarism.

Recibido: 02/05/2023

Aceptado: 24/05/2023

Introducción

La insuficiencia adrenal (IA) es una condición clínica causada por una secreción inadecuada de las hormonas esteroideas, principalmente de los glucocorticoides. Se puede clasificar en insuficiencia adrenal primaria (adrenal), secundaria (hipófisis) o terciaria (hipotálamo).^(1,2) En la edad pediátrica se presenta la primaria como principal causa de IA, que se manifiesta esencialmente en neonatos y lactantes; originada, frecuentemente, por condiciones genéticas como hiperplasia adrenal congénita, adrenoleucodistrofia o hipoplasia adrenal congénita, entre otras.^(1,3,4)

La secundaria se asocia comúnmente a tumores hipofisarios o adyacentes a la zona, con deficiencia de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por el tumor o como secuelas del tratamiento. Es más común hallarla en combinación con el déficit de otras hormonas hipofisarias o presentarse aislada. Lo más frecuente consiste en que se produzca por mutaciones recesivas en el gen TBX19 (anteriormente denominado TPIT, factor de transcripción T-BOX), un factor de transcripción encargado de la diferenciación terminal de las células hipofisarias que expresan proopiomelanocortina (POMC).^(3,5,6) Por otro lado, la terciaria muestra como principal causa el tratamiento con corticoides exógenos de uso prolongado en enfermedades como el asma, síndrome nefrótico, oncológicas, entre otras, que suprimen el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y, al retirarlos abruptamente, desarrollan la IA.⁽⁵⁾

En la población pediátrica la incidencia de la IA no está bien descrita. Se conocen datos casi exclusivamente de la hiperplasia adrenal congénita, que se presenta en 1/10 000-18 000 recién nacidos.⁽⁷⁾ Con respecto a la crisis adrenal, no se pueden extrapolar las estimaciones



epidemiológicas porque solo se tiene, en específico, información de la población adulta.⁽⁸⁾ No obstante, un estudio que evaluó la incidencia de la crisis adrenal en niños con insuficiencia adrenal tratada encontró que se presentaban 6,5 eventos/100 pacientes-año, pero solo en pacientes con hiperplasia adrenal congénita, por lo que resulta incierta la frecuencia de presentación en otras etiologías de la insuficiencia adrenal en niños.⁽⁹⁾

La insuficiencia adrenal secundaria usualmente es menos severa que la primaria porque existe conservación de la producción de los mineralocorticoides. Los recién nacidos presentan ictericia colestásica prolongada, falla de crecimiento, hipoglucemia grave asociada a convulsiones e, incluso, coma.⁽³⁾ Por otra parte, los electrolitos séricos no suelen estar alterados porque no afecta la producción de aldosterona. Su debut puede ser la crisis adrenal: complicación más grave de esta entidad. En niños se caracteriza por un deterioro agudo del estado de salud debido a un trastorno hemodinámico agudo o un desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipercalemia, hipoglucemia sin otra causa aparente).^(3,10) Es común que la crisis adrenal no se sospeche y su desenlace resulte fatal si no se trata adecuadamente porque puede confundirse con otras causas de choque como sepsis, bacteriemia, gastroenteritis.^(3,9) Por esta razón, el objetivo de este trabajo fue examinar el caso de una paciente con insuficiencia adrenal central que debutó con una crisis adrenal congénita.

Presentación del caso

Recién nacida a término (39 semanas de gestación), parto vaginal, fruto de segunda gestación, peso al nacer de 2860 g, talla al nacer 52 cm y Apgar de 8 y 10, padres no consanguíneos y antecedente de hermano fallecido en la primera semana de vida por aparente infección bacteriana. Se hospitalizó a los nueve días de vida por presentar emesis progresiva que no respondía al tratamiento con antieméticos, y posteriormente, desarrolló episodios de apnea. Ingresó a servicios de urgencias con deshidratación severa y estuporosa, glucometría 34 mg/dL, con presión arterial 45/30 mm Hg (en percentil < 5 para la edad), frecuencia cardíaca 168 lpm, frecuencia respiratoria 68 rpm, temperatura de 36,6 °C, saturación de oxígeno 85 %, peso 2,3 gr (P/T: -2,5), talla 52 cm (T/E: 0,71) y PC 35 cm (PC/E: 0,22). Al examen físico no se encontró soplo cardíaco; se reportó abdomen sin masas y genitales femeninos normoconfigurados.



Recibió reanimación hidroelectrolítica con solución salina normal (SSN) bolo de 40 cc que requirió repetir; además, se administró un bolo de dextrosa al 10 %, y ante hipoglucemia refractaria se necesitó mantener un flujo metabólico de 14 mg/kg/min. Los laboratorios informaron acidosis metabólica severa con brecha aniónica aumentada, hipoglucemia central, hiponatremia y falla renal prerrenal. Por la sospecha de sepsis neonatal tardía, se inició tratamiento con antibióticos (ceftriaxona) con previa toma de urocultivo y hemocultivos. Se trasladó para la unidad de cuidado intensivo pediátrico en la que precisó tratamiento vasopresor con dobutamina y milrinona. Sin embargo, ante el choque refractario a catecolaminas se administró hidrocortisona a 100 mg/m²/día en infusión continua con posterior mejoría. Se mantuvo la hidrocortisona durante tres días y se disminuyó a 30 mg/m²/día.

Una vez estable se tomó una muestra crítica con hipoglucemia-insulina bajo estricta supervisión, que registró una deficiencia de cortisol de origen central. Adicionalmente, se realizaron estudios para evaluar hormonas de la adenohipófisis y no se encontraron alteraciones, por lo que se confirmó el diagnóstico de deficiencia aislada de cortisol de origen central (tabla).

Posteriormente, se solicitó una resonancia magnética nuclear (RMN) con Gadolinio de región hipotálamo hipofisaria y se observó hipoplasia adenohipofisaria (fig.).

Se continuó la administración de hidrocortisona a 30 mg/m²/día vía oral con evolución favorable; egresó a los 16 días y continuó en seguimiento por consulta externa con controles periódicos por endocrinología pediátrica y pediatría.

Tabla - Valores de los resultados de laboratorio de la paciente con los valores de referencia

Laboratorios	Resultado	Valores de referencia
Hormona de crecimiento	10,4 ng/ml	> 10 ng/mL
Cortisol	2,3 mcg/dL	5 - 25 mcg/dL
17 alfa Hidroxiprogesterona	2,8 ng/mL	<5 ng/mL
ACTH	10,2 pg/mL	20-60 pg/mL
Insulina basal	3,1 U/mL	5-15 U/mL
Prolactina	21,4 ng/mL	4.5-56 ng/mL
T4 libre	18,4 pmol/L	15-34 pmol/L

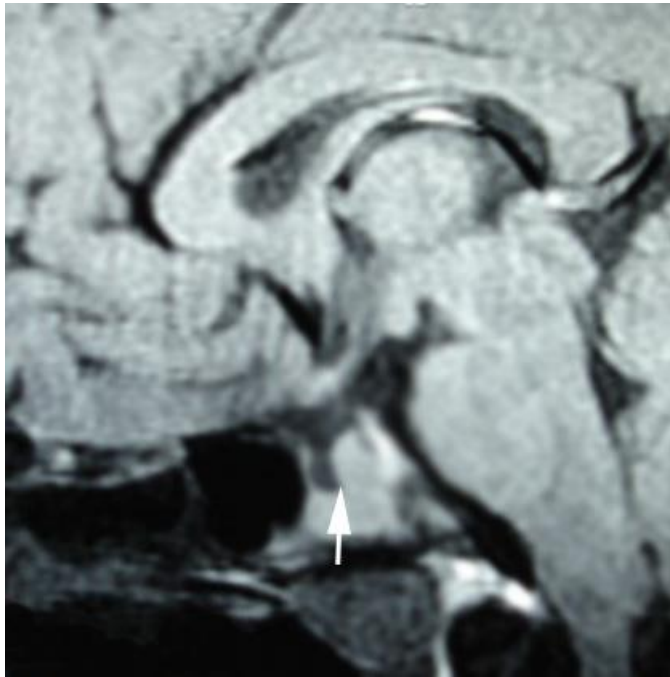


Fig. - RMN corte sagital T1 con glándula hipofisaria anterior de tamaño reducido, borde superior convexo y una altura de 2 mm. La imagen hiperintensa corresponde a la neurohipófisis.

Discusión

La IA puede pasar desapercibida por su sintomatología inespecífica como pérdida de peso, fatiga, mialgia, dolor abdominal recurrente, entre otras⁽²⁾. Cuando se presenta la crisis adrenal aparecen síntomas como hipotensión de difícil manejo, deshidratación, náuseas intensas, confusión, hiponatremia, hipoglucemia o trastornos del potasio; de ahí su alta morbilidad y mortalidad.^(2,10)

En la IA primaria se presenta alteración de los mineralocorticoides, a diferencia de las de origen central, en la que la renina evita la hiponatremia; no obstante, los pacientes pueden presentar hiponatremia dilucional sin trastornos del potasio debido a que el cortisol ayuda a regular la excreción de agua libre.^(3,11)

La paciente presentó hipoglucemia temprana de difícil atención médica que es frecuente encontrarla en la IA central congénita aislada.⁽¹²⁾ Puede acompañarse de choque sin respuesta a catecolaminas, como sucedió en el caso descrito, con posterior mejoría después de la administración endovenosa de hidrocortisona a dosis de estrés. En la paciente, asumir el antecedente de la muerte neonatal temprana del hermano orientó el diagnóstico hacia la deficiencia de ACTH congénita aislada, la cual, en la mayoría descritas hasta el momento, resultan secundarias a mutaciones en el gen TPIT;^(5,6) desafortunadamente no fue posible realizar su determinación por no disponer de laboratorio de biología molecular.

Ante la sospecha de crisis adrenal se recomienda la toma de muestra del cortisol plasmático y de la ACTH, e iniciar el tratamiento independiente de los resultados.⁽⁶⁾ Una vez se estabilice el cuadro agudo se deben realizar pruebas dinámicas para evaluar la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, en especial cuando los valores plasmáticos no permiten la confirmación diagnóstica.^(2,3) En la paciente, una vez estable y con supervisión estricta, se realizó el test de hipoglucemia-insulina para evaluar la función del eje; aunque este se considera el *gold standard* para el diagnóstico de IA secundaria, puede causar convulsiones inducidas por hipoglucemia e hipocalcemia posterior al tratamiento con infusión de glucosa, por lo que se suele reservar como alternativa a otras pruebas más seguras.^(3,12)

Una vez se diagnostica la IA secundaria resulta necesario revisar los demás ejes hipofisarios porque la deficiencia de ACTH aislada se toma como un diagnóstico de exclusión dada su escasa frecuencia. Adicionalmente, se debe realizar una RMN con Gadolinio de la región hipotálamo hipofisaria para identificar tumores u otras lesiones y considerar que las causas más comunes resultan los procesos neoplásicos, infiltrativos, infecciosos o el tratamiento de estos (radioterapia o cirugía).^(1,2) En la resonancia de la paciente se observó al corte sagital T1 la glándula hipofisaria anterior con un tamaño reducido, pero la imagen hiperintensa que correspondió a la neurohipófisis se mostraba en concordancia con la ausencia de poliuria.

Existe un caso en el que un paciente con hipoplasia adenohipofisaria congénita aislada mostraba sintomatología similar, pero con complicaciones como convulsiones y dificultad para la regulación térmica; además, tenía la hipoplasia hipofisaria con otras alteraciones hormonales de la

adenohipófisis que explicaban su sintomatología, para la cual requirió tratamiento con hidrocortisona y levotiroxina.⁽¹³⁾

El tratamiento de la crisis adrenal se basa en la reposición de líquidos endovenosos isotónicos, glucosa intravenosa y dosis altas de hidrocortisona. En la población pediátrica se puede iniciar con un bolo entre 25 y 50 mg/m² de área de superficie corporal seguido de 75-100 mg/m² por día en infusión continua y en el buretrol cada 6 h.^(1,5,8,10) Una vez resuelto el cuadro agudo, el tratamiento continúa con las dosis recomendadas de 10-20 mg/m²/día dividida en 2 o 3 dosis. Actualmente, la hidrocortisona resulta el glucocorticoide de elección por su perfil de seguridad, se considera la más fisiológica y la que menos compromete el crecimiento.^(12,14)

En conclusión, la crisis adrenal debe sospecharse ante cuadros agudos con choque hemodinámico persistente, los cuales no respondan al tratamiento convencional y que pueden estar asociado a hipoglucemia de difícil control. Es fundamental el uso de hidrocortisona a dosis de estrés y tener en cuenta la hipoplasia hipofisaria como una causa de insuficiencia adrenal en neonatos. El tratamiento de la IA debe ser oportuno teniendo en cuenta factores desencadenantes para evitar la crisis adrenal que presenta una alta mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021 [acceso 25/09/2021];397(10274):613-29. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621001367/fulltext>
2. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta*. 2020 [acceso 23/11/2021];505:78-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035851/>
3. Patti G, Guzzetti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S, *et al*. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 [acceso 23/11/2021];32(4):425-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086867/>



4. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1248-61. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1909786>
5. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, Lahoti A, Kamboj MK, *et al.* Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med.* 2020;68(1):16-25. DOI: <https://doi.org/10.1136/jim-2019-000999>
6. Couture C, Saveanu A, Barlier A, Carel JC, Fassnacht M, Flück CE, *et al.* Phenotypic Homogeneity and Genotypic Variability in a Large Series of Congenital Isolated ACTH-Deficiency Patients with TPIT Gene Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E486-95. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1659>
7. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol (Paris).* 2017 [acceso 23/11/2021];78(6):490-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003426617309198>
8. Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal Crises in Children: Perspectives and Research Directions. *Horm Res Paediatr.* 2018 [acceso 23/11/2021];89(5):341-51. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000481660>
9. Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dörr H-G, Schmidt H, Wildner M, Bonfig W. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):177-86. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0775>
10. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med.* 2019 [acceso 23/11/2021];852-61. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1807486>
11. Gangat M, Radovick S. Pituitary Hypoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(2):247-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.003>
12. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, *et al.* SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(1):1-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.12.001>



-
13. León M, Muchart J, García-Alix A. Hipoplasia adenohipofisiaria congénita aislada. An Pediatr (Barc). 2012;76(3):165-6.
14. Ramirez J, Halper A. Adrenal insufficiency updates in children. Curr Opin Endocrinol Diabet Obes. 2021;28(1):75-81. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000591>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.