

## COMUNICACIONES BREVES

### Presentación de caso

# Hiperplasia adrenal congénita: a propósito de un caso

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler"

Regla C. Broche Candó<sup>1</sup>, Oneida Reyes Romero<sup>2</sup>, Lisette Trelles Porro<sup>3</sup>, Raquel Cabrera Panizo<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Especialista de 1er. Grado en Neonatología y Medicina General Integral, Máster en Ciencias. <sup>2</sup>Especialista de 2do. Grado en Neonatología. <sup>3</sup>Especialista de 1er. Grado en Neonatología y Medicina General Integral. <sup>4</sup>Especialista de 1er. Grado en Pediatría.

### RESUMEN

La hiperplasia adrenal congénita es un trastorno hereditario de la esteroidogénesis suprarrenal, transmitido por mutaciones genéticas con carácter autosómico recesivo, las cuales afectan las enzimas que intervienen en la biosíntesis del cortisol. La causa la constituye, en un 90 a 95% de los casos, la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa. Se presenta el caso clínico de un neonato de 13 días de edad con genitales ambiguos que presenta rechazo al pecho y vómitos al ingreso. Clínicamente evolucionó con alteración en la ganancia de peso, hiponatremia e hiperpotasemia. Se le diagnostica una hiperplasia adrenal congénita. Egresó vivo a los 33 días de edad con mejoría del cuadro clínico.

**Palabras clave:** Recién nacido, mutación, anomalías congénitas.

### INTRODUCCIÓN

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) define un grupo de enfermedades congénitas autosómicas recesivas, en las que se produce un error en la esteroidogénesis suprarrenal debido a la deficiencia en la actividad de una de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol, con aumento compensador de la corticotropina hipofisaria (ACTH) e hiperplasia de la corteza suprarrenal. La causa en el 95% de los casos, está dada por la deficiencia de 21- hidroxilasa (21-OH) producida por una alteración del gen CYP21A2 que codifica esta enzima (1-6).

La incidencia es variable con oscilación según áreas geográficas estudiadas, forma de presentación y diagnóstico clínico o de datos de programas de detección temprana. En los Estados Unidos es de uno por cada 15 000 nacidos vivos, con predominio en la población blanca comparada con la afroamericana. En Europa, es de uno por cada 10 000 a uno por 14 000 y en Japón, de uno por cada 21 000 nacidos vivos. Otras poblaciones de alta incidencia son Brasil con uno por cada 7 500 y Filipinas con uno por cada 7 000. En Venezuela existen focos endémicos de este trastorno endocrino en las regiones sur-oriental y centro-occidental del país (6-8).

En este trabajo se presenta un caso clínico de HAC, con

el objetivo de divulgar esta enfermedad de difícil manejo en el período neonatal, ya que constituye una emergencia clínico-metabólica que debe ser tratada de forma rápida para evitar la crisis adrenal por pérdida salina con riesgo de shock hipovolémico y muerte; así como por las asignaciones erróneas de sexo masculino en niñas virilizadas para prevenir las alteraciones físicas y emocionales causadas por el exceso de andrógenos.

### PRESENTACION DEL CASO

Recién nacido de 13 días, hijo de madre de 26 años, historia obstétrica: G1P1A0, con antecedentes prenatales de sepsis vaginal tratada con clotrimazol, azitromicina y metronidazol, nacido por parto eutócico a una edad gestacional de 40,4 semanas; peso al nacimiento 3 550g, talla 56 cm, circunferencia cefálica 35 cm, apgar 9:9, egresado de la maternidad a los tres días con diagnóstico de genitales ambiguos con evolución favorable hasta los 11 días de edad que comienza con rechazo a la lactancia además de presentar tres vómitos blancos, dos deposiciones y con quejido espiratorio. Al ingreso el peso fue de 3 065 g, lo que representa una pérdida del 13,6% del peso del nacimiento.

Examen físico: Se observa palidez con cianosis distal, hipotonía e hipoactividad, mucosas secas e ictericas; que-

jido espiratorio audible, tiraje intercostal y subcostal.

Al examinarle los genitales se encontró hipertrofia de clítoris, así como fusionamiento de los labios menores, presencia de doble pliegue y único orificio (figuras 1 y 2).

Estudios de laboratorio: Gasometría: pH: 7,18; exceso de bases: 16,7; bicarbonato: 9,5 (acidosis metabólica descompensada). Se administra bicarbonato de sodio según fórmula para la corrección de la acidosis metabólica. En el ionograma: sodio 126,9 meq/L potasio 10 meq/L (hiponatremia e hiperpotasemia) se reajustan los electrolitos en la hidratación parenteral y se indica ionograma control en las próximas horas. Hemoglobina 19,3g (normal); creatinina 144,3 mmol/L (normal). Se comienza tratamiento con drogas vasoactivas (dopamina a 5mcg/kg/día), se pone oxígeno en máscara y antibioterapia con ceftriaxona sódica por la posibilidad diagnóstica de sepsis.

Doce horas después de iniciado el tratamiento se observa mejoría de la dificultad respiratoria, diuresis escasa, discreta cianosis ungueal, fontanela anterior ligeramente deprimida, abdomen excavado, ruidos hidroáereos disminuidos, tono y reflejos disminuidos. Se le realiza ultrasonido abdominal donde se constata ligero aumento de la ecogenicidad de ambos riñones. Gasometría: pH 7,31 exceso de bases -11,3 (acidosis metabólica subcompensada), se administra bicarbonato de sodio según fórmula para corrección de acidosis metabólica. En el ionograma: sodio 125,8 meq/L potasio 10 meq/L (hiponatremia e hiperpotasemia). Se reajustan los electrolitos en la hidratación parenteral y se indica ionograma control en las próximas horas. Luego de 24h de tratamiento se nota mejoría de la diuresis y de la dificultad respiratoria, se suspende oxígeno y se inicia vía oral con leche materna. Gasometría control: pH 7,36 exceso de bases -7,5 (acidosis metabólica compensada). En el

ionograma: potasio: 5,7meq/L y sodio 130,6meq/L. Los valores de sodio se mantienen bajos a pesar del tratamiento con bicarbonato; glucemia: 6mmol/L (normal).

A las 48 horas de hospitalización se interconsulta el caso con el Endocrinólogo-Pediatra quien por los antecedentes de genitales ambiguos, manifestaciones clínicas al ingreso y valores del ionograma, indica toma de muestra para la determinación de 17 hidroxiprogesterona (17OHP) por la sospecha diagnóstica de hiperplasia adrenal congénita. Indica sustitución con hidrocortisona parenteral a 2mg c/8h = 25mg/m<sup>2</sup>/día. Se interconsulta con el especialista en Genética y se sugiere realizar estudios específicos que arrojan los siguientes resultados: cromatina sexual en frotis bucal: 0%, cariotipo: 46 XX, estudio molecular del sexo: amxy-sry, correspondiente con hembra; ecografía abdominal: no se visualizan órganos sexuales internos.

La evolución clínica fue estable hasta el 5º día de ingresado que comienza con curva descendente de peso (peso 3 170g). Gasometría e ionograma normales; 17 OHP en suero aumentada (> 68 ng/mL). Se reajusta dosis de hidrocortisona parenteral y se añade fluorhidrocortisona.

Se realiza intercambio del grupo multidisciplinario (endocrinólogo-pediatra, neonatólogo y genetista) con los familiares a los que se informa el diagnóstico de HAC, manejo y pronóstico.

Una vez establecida la ganancia de peso se disminuye la hidrocortisona parenteral hasta suspender y se aumenta la fluorhidrocortisona a 66mg/m<sup>2</sup>/día (1/2tab/día). Desde el punto de vista clínico el paciente se mantuvo sin manifestaciones de descompensación suprarrenal y la evolución clínica fue muy favorable. Egresó vivo a los 33 días de edad con tratamiento esteroideo, ionogramas normales, lactancia mixta y seguimiento por consulta por el equipo multidisciplinario integrado



Figura 1. Clítoris hipertrófico



Figura 2. Fusión de los labios menores, presencia de doble pliegue y único orificio.

por el endocrinólogo-pediatra, psicólogo, neonatólogo y urólogo, para continuar tratamiento según protocolo.

## DISCUSIÓN

La HAC es un trastorno hereditario que ocasiona la deficiencia de una enzima (21-hidroxilasa), provocando que las glándulas adrenales no puedan producir las hormonas necesarias para vivir. La gravedad de la hiperplasia depende del grado de afectación de la deficiencia de enzimas (1-3).

La producción de las enzimas adrenales es controlada por los genes. Normalmente los padres no tienen este desorden, pero son portadores del mismo; es decir, han heredado un gen normal y otro afectado en cuanto a la enzima de sus padres.

Cuando aparecen los síntomas, suelen estar asociados con una disminución de la producción de cortisol, pero también podrían estar relacionados con la disminución en la producción de aldosterona. En el primero de los casos, el cortisol regula la tensión sanguínea, mantiene el nivel de azúcar, los niveles de energía y protege al organismo frente al estrés. En el segundo, la aldosterona baja puede disminuir la tensión sanguínea, bajar el nivel de sodio y elevar el potasio, por lo que no se regulan los fluidos en el cuerpo y se relajan los músculos.

Existen tre formas clínicas de la enfermedad: clásica, no clásica o tardía y críptica. La forma clásica diagnosticada durante el periodo neonatal o perinatal se caracteriza por diferentes grados de virilización que en una niña va, desde una simple hipertrofia clitoridiana hasta una masculinización completa de sus genitales externos; sin embargo, en el varón, en los primeros días es indistinguible de un niño sano, aunque es muy característica la hiperpigmentación de los genitales. En ambos sexos, si no se aplica tratamiento oportunamente evolucionan hacia una deshidratación hipotónica grave, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, natriuresis elevada, hipoglucemia, choque y muerte, y generalmente a una pubertad precoz periférica, heterosexual en la hembra (9-12).

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 cursa únicamente con hallazgos hormonales sin ninguna sintomatología. Actualmente se cree que pueden presentar eventualmente algún signo clínico de hiperandrogenismo (13).

En nuestro paciente el cuadro clínico presentado se corresponde con la variante clásica con pérdida de sal grave ya que presentó vómitos, dificultad para ganar peso, dificultad para alimentarse de comienzo hacia la segunda semana de vida, con hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica.

Hoy en día existen los medios necesarios para diagnosticar la HAC en el feto. Cuando existe un historial familiar de esta enfermedad, es posible diagnosticar a un niño

antes de su nacimiento a través de las pruebas realizadas durante el embarazo. Se puede empezar a tratar al feto y, para ello, la madre tendrá que empezar a tomar una hormona similar al cortisol, la dexametasona (14).

El diagnóstico de deficiencia de 21-OH es generalmente el primero que se plantea en un recién nacido con genitales ambiguos. Con el programa de detección precoz de HAC implantado en Santiago de Cuba desde el 2005, se evita el diagnóstico tardío que puede ser incluso letal en los varones con pérdida salina y la asignación incorrecta del sexo en las recién nacidas (niñas) que posean genitales muy virilizados. Se conoce, a la vez, la prevalencia real de la enfermedad. En esta provincia apenas se conocen ocho casos en los últimos 30 años (1).

El Programa de Detección Precoz de HAC 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 OHP (1).

El médico Pediatra-Neonatólogo encargado de recibir al recién nacido tiene que manejar y enfrentar la angustia de los padres y familiares los cuales, además de no comprender por qué el médico no puede definir el sexo del recién nacido, exigen una rápida solución del problema lo cual no siempre es fácil. Los padres deben ser advertidos de que el desarrollo genital de su hijo no ha terminado al nacer, que se harán pruebas para determinar el sexo correcto y que el anuncio del nacimiento a amigos y familiares debe demorarse hasta que se efectúen estas pruebas.

Un examen genético puede determinar si el recién nacido es genéticamente masculino o femenino. A menudo, la muestra necesaria para este examen se obtiene de un raspado de la parte interior de las mejillas del niño (frotis bucal) y el análisis de estas células es usualmente suficiente para determinar el sexo genético del recién nacido. El análisis cromosómico es un estudio de células más exhaustivo que puede ser necesario en casos más cuestionables (15).

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).

Generalmente, no se requiere corrección quirúrgica del aumento de tamaño leve o moderado del clítoris; el tamaño de este tiende a permanecer estable o a disminuir cuando crece la niña. Cuando esté indicada, se realiza la reconstrucción quirúrgica antes del año de edad para que la niña establezca un esquema corporal normal (15).

En algunas ocasiones el grado de la ambigüedad genital es tal que se debe tomar la decisión de educar al niño como hombre o como mujer (independientemente de sus cromosomas). Sin embargo, esta decisión puede tener en el niño un impacto social y psicológico tan dramático que se recomienda solicitar ayuda profesional (15).

Con frecuencia es técnicamente más fácil tratar (y por

lo tanto educar) a un recién nacido como mujer (para un cirujano es más fácil hacer genitales femeninos que masculinos) de tal manera que, en algunos casos, este procedimiento es recomendable incluso si el bebé es genéticamente masculino. Sin embargo, esta es una decisión difícil y se debe tomar con la familia, con el médico y con el cirujano (15).

La HAC es una enfermedad mortal, aunque la mayoría

de las personas pueden vivir normalmente con un tratamiento adecuado.

Con este estudio se hace patente la necesidad de la pesquisa neonatal para identificar niños afectados antes de desarrollar crisis perdedoras de sal, reduciendo la mortalidad de esta condición al garantizar el diagnóstico y tratamiento precoz de los afectados y establecer una asignación sexual psicosocial correcta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zaldívar Ochoa JR, Rodríguez Carballo A, Quesada Cortés M, Navarro Lautén A, Martínez Álvarez M. Hiperplasia adrenal congénita clásica. Tratamiento médico y quirúrgico. *Medisan* 2010;14(6):854-8.
2. Huynh T, Mc Gown I, Cowley D, Nyunt O, Leong GM, Harris M, Cotterill AM. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Biochem Rev.* 2009;30 (2):75-86.
3. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(4):349-63.
4. Torresani T, Biasen Lauber A. Congenital adrenal hyperplasia: diagnostic advances. *J Inherit Metab. Dis* 2007;30:563-75.
5. Merke DP, Bornstein S. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005;365 (9477): 2125-36.
6. New MI. Nonclassical 21- Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4205-14.
7. Gruñero-Papendick L, Chiesa A, Méndez V, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(1):73-8.
8. Martínez MMA, Hernández BJ, Ramírez RCA, Hurtado CL, Esparza LH. Hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a deficiencia de 21- hidroxilasa. Reporte de un caso. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2007;24(1):38-41.
9. Perry R et al. Primary adrenal insufficiency in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3243-50.
10. Cardoso Martens IR, Sotelo Cruz N. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico y tratamiento en 20 casos. *Rev Mexicana de Pediatría.* 2007;74(6):251-6.
11. Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT. Hipotensión, hiponatremia e hiperkalemia. Insuficiencia suprarrenal aguda. En: *Urgencias y tratamiento del niño grave. 2ª Edición, Madrid: Ergon; 2007, p.1232-6*
12. *Archivos venezolanos de Puericultura y Pediatría.* 2007;70(Supl.1):4-5.
13. Hayes Dorado JP, de Pommier ME, Montero Lustiniano W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Rev Soc Bol Ped.* 2005;44(2):93-6.
14. Warne G et al. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol.* 2005;4(1):19-29.
15. Diamond DA. Sexual differentiation: Normal and abnormal. In: Wein AJ, ed. *Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: Chap. 128.*

### Congenital adrenal hyperplasia: a case study

#### SUMMARY

Congenital adrenal hyperplasia is a suprarenal steroidogenesis hereditary disorder transmitted by genetic mutations with a recessive autosomal nature that affect the enzymes that intervene in the biosynthesis of cortisol. In 90 to 95% of cases the cause is due to the deficiency of the enzyme 21 hydroxylase. The clinical case is presented of a 13 day old infant with ambiguous genitalia who rejects breast milk and presents vomiting at admission. The case evolves clinically with a change in weight gain, hyponatremia and hyperpotassemia. The infant was diagnosed with congenital adrenal hyperplasia and discharged after 20 days with an improvement in the clinical case.

**Key words:** Newborn, mutation, congenital abnormalities.

#### Dirección para la correspondencia:

Dra. Regla C. Broche Candó. Ave 63 # 11603 e/ 116 y 118, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba.

**E-mail:** reglabroche@infomed.sld.cu