REPORTE DE CASO CLÍNICO NEONATO CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA EN SU FORMA CLÁSICA PERDEDORA DE SAL

[1]Karla Zambrano,[1]Johanna Huacón, [2] Madhelayne Paucar, [3]Kesia Gránela

[1]Neonatológa, Md Tratante del Área de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Pediátrico Baca Ortiz.
[2]Pediatra, Residente I de la Carrera de Médico Especialista en Neonatología, Universidad San Francisco.
[3]Md Especialista en Endocrinología Pediátrica, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito - Ecuador.

RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), es un desorden endócrino genético debido a alteraciones en la esteroidogénesis adrenal por déficit de una de las enzimas participantes en este ciclo, caracterizado por diferentes grados de alteración en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides más una sobreestimulación de la vía androgénica provocando durante el desarrollo embrionario la virilización de los genitales externos. En el 90 a 95 % de los casos la enzima más afectada es la 21 hidroxilasa y de éstas el 75% tiene déficit de aldosterona con pérdida de sal que da lugar a crisis adrenal con riesgo de vida. Se clasifica en su forma clásica y no clásica. El diagnóstico prenatal es fundamental para delinear estrategias de tratamiento perinatal. El déficit de 21-hidroxilasa es el primer diagnóstico que se plantea ante un recién nacido con genitales ambiguos y se debería iniciar terapia de reemplazo hormonal.

Presentamos un caso clínico de un neonato con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa en su forma clásica perdedor de sal.

Palabras clave: : Trastorno de la diferenciación sexual, hiperplasia suprarrenal congénita, crisis adrenal

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an endocrine genetic disorder due to alterations in adrenal steroidogenesis due to a deficiency of one of the enzymes participating in this cycle, characterized by different degrees of alteration in the synthesis of glucocorticoids and mineralocorticoids plus an overstimulation of the androgenic pathway causing during the embryonic development the virilization of the external genitalia. In 90 to 95% of the cases the most affected enzyme is 21 hydroxylase and of these 75% have aldosterone deficit with salt loss that leads to adrenal crisis with life risk. It is classified in classical and non-classical form. Prenatal diagnosis is essential to delineate perinatal treatment strategies. Deficiency of 21-hydroxylase is the first diagnosis that is presented to a newborn with ambiguous genitalia and should initiate hormone replacement therapy.

We present a clinical case of a neonate with congenital adrenal hyperplasia due to a deficiency of 21-hydroxylase in its classical salt-losing form.

Key words: Disorder of sexual differentiation, congenital adrenal hyperplasia, adrenal crisis

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad genética hereditaria autosómica recesiva, es la endocrinopatía más frecuente en la infancia y la causa más frecuente de Insuficiencia suprarrenal primaria en el recién nacido. La prevalencia estimada a nivel mundial es de 1:10.000 a 1:20.000 recién nacidos vivos y la incidencia anual se estima que va entre 1:5.000 a 1:15.000.[1]

Este trastorno afecta la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol parcial o total produciendo un mecanismo de retroalimentación negativa al hipotálamo y la glándula pituitaria con aumento de la ACTH, provocando una hiperestimulación a nivel suprarrenal que en respuesta produce una excesiva biosíntesis de andrógenos tales como la tetosterona y 5α-dihidrotestosterona[2]. En función del grado de afectación enzimática los pacientes con HSC se clasifican en clásica y no clásica. En la forma grave o clásica (perdedora de sal y virilizante simple), las manifestaciones clínicas se inician desde la época neonatal con pérdida salina en un 75% que da lugar a crisis adrenal entre la segunda y tercera semanas de vida provocando trastornos metabólicos, deshidratación y alteraciones electrolíticas (hipoglicemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiponatremia), siendo una temida causa de afectación neurológica y morbimortalidad, además virilización de genitales que en las niñas va desde una hipertrofia de clítoris (estadio de Prader 1) o una masculinización completa de los genitales; es decir un clítoris parecido a un falo masculino (estadio de Prader 5) y en el varón hiperpigmentación genital con macrogenitosomía; en su forma virilizante simple o sin pérdida salina se manifiesta en un 25% solo por virilización genital con sintomatología clínica mínima. En la forma no clásica los signos aparecen en la infancia, adolescencia e inclusive nunca desarrollan síntomas.

El diagnóstico de HSC clásica se establece en recién nacidos con características clínicas de ambigüedad genital y estudios complementarios tales como 17-OHP (17 hidroxiprogesterona) sérico, si éste presenta resultados muy elevados la causa de la hiperplasia suprarrenal es por déficit de la enzima 21 hidroxilasa frecuente en el periodo neonatal. Además, se debe realizar cariotipo para determinar el sexo del neonato con genitales anormales[3]. En la forma no clásica el déficit es parcial y la 17-OHP puede estar discretamente elevada.

Correspondencia: Karla Zambrano
Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Ave 6 de Diciembre y Colón.
0995118395 / markar2316@gmail.com
Rev. Ecuat. Pediatr. 2017; 18 (1) ; 26-28

El tratamiento es sustitutivo supliendo el déficit hormonal a base de glucocorticoides siendo de elección la hidrocortisona; y con mineralocorticoides como la fludrocortisona; para favorecer el efecto mineralocorticoide se suplementa con cloruro de sodio.

El objetivo de este reporte es presentar un caso de hiperplasia suprarrenal congénita clásica en su forma perdedora de sal en un neonato que requirió manejo con terapia a base de glucocorticoide a dosis altas en episodios de crisis adrenal hasta llegar a una dosis sustitutiva fisiológica.

CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido a término, obtenido por parto eutócico simple a las 40 semanas de gestación por capurro, sin complicaciones, con apgar de 8-9, peso de 3.405 gramos, talla: 49.5 cm, perímetro cefálico: 37,5 cm. Madre de 26 años, primigesta, 7 controles prenatales, sin antecedentes previos. Al nacimiento por presentar genitales ambiguos le otorgan turno para control por consulta externa por endocrinólogo pediatra. A los 11 días de vida ingresa por emergencia con sintomatología caracterizada por rechazo a la alimentación, hipoactividad, deshidratación, pérdida de peso importante. Al exámen físico se evidencia hipertrofia del clítoris, fusión de labios mayores, genitales hiperpigmentados, considerándose como prader III; (Figura 1) el resto de la exploración estaba dentro de la normalidad, se realiza exámenes de laboratorio con valores de electrolitos: sodio121mEq/L, potasio 8,1mEq/L, gasometría con acidosis metabólica, glicemia 48 mg/dl. Se inicia tratamiento con expansión de la volemia, se corrige la hipoglicemia y la acidosis metabólica, por sospecha de hiperplasia suprarrenal perdedora de sal se administra hidrocortisona dosis de ataque a 100mg/m2 de superficie corporal, lográndose estabilización, se ingresa a terapia intensiva neonatal donde es seguido por endocrinólogo. Durante su internación presenta tres crisis adrenales a pesar de tratamiento según dosis respuesta de hidrocortisona; se asocia fludrocortisona y aporte de sodio oral hasta llegar a dosis sustitutiva. Se reciben resultados de tamizaje neonatal a los 18 días de vida con valores de 17-HOP en 653,53nmol/dl (considerados patológicos y confirmatorios de la enfermedad), las muestras fueron tomadas al cuarto día de vida. Se solicita ecosonografía pélvica que reporta presencia de útero y cariotipo con resultado 46XX. El egreso hospitalario fue con hidrocortisona, fludrocortisona y cloruro de sodio via oral. Fallece a los 5 meses y 15 días por crisis adrenal.

Figura 1: Se observa una hipertrofia de clítoris, fusión de labios mayores e hiperpigmentación genital. Prader 3

DISCUSIÓN

La hiperpasia suprarrenal en un 95% de los casos es causada por una mutación en el gen CYP21A2 ubicado en el cromosoma 6p21.3.[4] En nuestro país no se cuenta con un adecuado diagnóstico prenatal por la limitación de especialistas en medicina fetal, siendo de gran importancia para pezquisar precozmente esta patología que puede ser letal. Además la comprobacion diagnóstica por medio del estudio de biologia molecular contribuye al asesoramiento genético de madres con antecedentes. Se considera que los niveles de 17-OHP son normalmente altos al momento del nacimiento y disminuyen durante los primeros días después del parto, por este motivo se ha implementado un programa de tamizaje neonatal en diferentes países con la finalidad de reducir la morbimortalidad a consecuencia de enfermedades metabólicas. En el Ecuador este proyecto inicia el 02 de diciembre de 2011 con la detección de cuatro enfermedades metabólicas, entre ellas, la HSC; la prueba se realiza al cuarto día de vida por sangre extraída del talón derecho en papel filtro.[5] Si se detecta niveles elevados de 17 HO-progesterona, está indicado iniciar estudio de 21- hidroxilasa y si es negativo, investigar los otros tipos de deficit menos frecuentes. Se debe ejecutar estudio prenatal en madres que tuvieron hijos previos con déficit clasico de 21-hidroxilasa mediante biopsia de vellosidades coriónicas entre las 8 a 12 semanas que permite identificar los alelos CYP21A2, paterno y materno y determina si el feto es afecto, sano o solo portador; y la amniocentesis entre las 12 a 14 semanas, para prevenir la virilización de los genitales externos en fetos femeninos.[6] Una vez confirmado el diagnóstico se debe administrar un glucocorticoide que no se degrada por la placenta, como la dexametasona, éste suprime la ACTH fetal y el hiperandrogenismo en más del 85% de las niñas prenatalmente tratadas. El estudio de CYP21A2 en el ADN fetal circulante en la sangre materna es un planteamiento de futuro estudios.

En nuestro caso, se sospecha al nacimiento de hiperplasia suprarrenal congénita por presentar ambigüedad genital, al no presentar disturbios al nacimiento se le otorga egreso hospitalario y se deriva al endocrinólogo por consulta externa. Lamentablemente en el sector público, el acceso a controles inmediatos de salud no es factible por la alta demanda de usuarios. La presentación clínica en este caso se da en el período neonatal, con desórdenes electrolíticos severos, virilización genital y una 17-HOP muy elevada, que es la manifestación más severa de la enfermedad HSC perdedora de sal donde existe un déficit importante de cortisol y aldosterona. Es primordial brindar educación a los padres, que en nuestro caso se dió la asesoria respectiva, para que hagan conciencia que es una enfermedad con riesgo de muerte si no se realiza los tratamientos y controles consecutivos. En éste paciente la muerte es desencadenada por crisis adrenal debido a que los padres no tomaron la precaución suficiente de abastecerse de los respectivos medicamentos. En este tipo de patologías es imprescindible detectar precozmente, brindar un tratamiento y seguimiento regular adecuados de manera que limite la discapacidad intelectual a largo plazo y la muerte precoz.

CONCLUSIÓN

La HSC por ser una enfermedad endocrinogenética que dependiendo de su forma de presentación clínica va desde leve a severa, requiere un abordaje multidisciplinario con un equipo de profesionales altamente calificados (neonatólogos, pediatras, endocrinólogos y cirujanos) que realicen un diagnóstico--tratamiento oportuno y preciso para cada situación, con el fin de prevenir y disminuir la morbimortalidad de los pacientes que en muchas ocasiones pueden realizar crisis potencialmente mortales sobre todo en las forma clásica con pérdida salina.

En nuestro país la implantación del programa de tamizaje neonatal en el 2011 y el programa de detección precoz de HSC por el Ministerio de Salud Pública en el año 2014, el cual aborda: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), son instrumentos y guías que ayudan al profesional para disminuir errores en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep; 95 (9): 4133-60.

2. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinolog,The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 87, Issue 9, 1 September 2002, Pages 4048–4053

3. Pelayo Baeza FJ, Carabaño Aguado I, Sanz Santaeufemia FJ, La Orden Izquierdo E. Genitales ambiguos. Pediatría Aten Primaria. 2011;13(51):41933.

4. Tomohiro I, Makoto A, Masanori A, et al, Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol. 2015 Jul; 24(3): 77–105.

5. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), Guía de Práctica Clínica (GPC). 1.ª edición. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización; 2014.

6. Witchel SF. Management of CAH during pregnancy: optimizing outcomes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012 Dec; 19 (6): 489-96.