

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA PERDEDORA DE SAL

Dres. Nadia Geniuk, Juan Marcos Cáceres, Mónica Diana Warman

CASO CLINICO

Motivo de consulta

Juan C. es traído a la consulta por sus padres a los 21 días de vida con un cuadro de vómitos y mal progreso de peso.

Antecedentes Personales

Nacido de término (40 semanas) Peso adecuado para la edad gestacional 3450 grs.

Parto vaginal. Apgar 9/10 Presentación cefálica.

Al nacer se constata criptorquidia bilateral.

A las 20 horas de vida, presenta registro de hipertermia, requiere internación en el Servicio de Neonatología durante 6 días para cumplir tratamiento antibiótico por sospecha de sepsis con cultivos negativos.

Antecedentes Familiares

Ambos padres sanos, procedentes de la República de Paraguay, con antecedente de consanguinidad. Hermana sana de 3 años de edad.

Enfermedad actual

Al ingreso al Hospital Garrahan se constata paciente en regular estado general, con hipotonía generalizada, vómitos y signos de deshidratación. Se sospecha el diagnóstico de hipertrofia de píloro que se descarta ecográficamente.

En los exámenes de laboratorio presenta hiponatremia e hiperkalemia (Tabla 1) y se indica plan de hidratación parenteral, con corrección de sodio, con buena respuesta clínica.

Luego de 48 horas, al persistir con hiponatremia e hiperkalemia se sospecha deficiencia mi-

TABLA 1: EVOLUCION DEL IONOGRAMA DESDE EL DIAGNOSTICO.

EC (días)	21	23	26	30
Sodio (mEq/l)	101	111	140	135
Potasio (mEq/l)	6.9	6.7	5.3	5.1
Tratamiento	Corrección de Na ⁺ EV	Hidrocortisona 60 mg/m ² /día EV	Hidrocortisona 60 mg/m ² /día EV	Hidrocortisona 15 mg/m ² /día + Fludrocortisona 0.1 mg/día VO
EC: Edad Cronológica				

Servicio de Endocrinología.
Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan.

neralocorticoidea y se indica tratamiento con Hidrocortisona 60 mg/m² parenteral previa extracción de sangre para determinación hormonal.

Examen Físico

Peso al ingreso: 3350 grs. (2.9% por debajo del peso de nacimiento) Mamas estadio Tanner 1, hiperpigmentadas.

Examen genital (Figuras 1a y 1b)

Falo con cuerpos cavernosos delgados y orificio uretral en punta.

Repliegues labioescrotales fusionados, rugosos y hiperpigmentados. No se palpan gónadas en bolsas ni en conducto inguinal.

Los exámenes de laboratorio (Tabla 2) presenta valores elevados de andrógenos séricos com-

TABLA 2: EVOLUCION DE LOS VALORES DE ANDROGENOS DESDE EL DIAGNOSTICO.

EC (meses)	0.7	1	2	4.5
17Hidroxiprogesterona (ng/ml) (VN 0.56-1.99)	743	15.5	9	0.32
Delta 4 Androstenediona (ng/ml) (VN 0.05-0.35)	8.7	3.01	1.20	<0.10
Testosterona (ng/ml) (VN <0.05)	12	0.26	0.06	<0.05
Tratamiento	Hidrocortisona 60 mg/m ² /día EV	Hidrocortisona 15 mg/m ² /día + Fludrocortisona 0.1 mg/día VO	Hidrocortisona 15 mg/m ² /día + Fludrocortisona 0.1 mg/día VO	Hidrocortisona 15 mg/m ² /día + Fludrocortisona 0.1 mg/día VO

EC: Edad Cronológica; VN: Valor de referencia normal.



Figuras 1a y 1b: Examen clínico de los genitales externos

patibles con el cuadro de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) Perdedora de Sal.

Se realiza estudio cromosómico que informa Cariotipo 46 XX, femenino normal, en 40 metafases. Ecografía abdominal donde se observa estructura retrovesical con contenido líquido compatible con vagina que se continúa con imagen sólida tubular con línea central ecogénica compatible con útero.

EVOLUCION

El diagnóstico de HSC fue confirmado por estudio del gen CYP21A2, detectándose de forma homocigota la mutación Q318X, la misma mutación se confirmó de forma heterocigota en ambos padres.

Luego de conversar con los padres, se realizó reasignación al sexo femenino.

Continuó el tratamiento con Hidrocortisona y Fludrocortisona con buena evolución clínica y normalización de los parámetros bioquímicos.

Quedó pendiente la reconstrucción quirúrgica de los genitales externos.

DISCUSION

El examen de los genitales externos en la práctica pediátrica constituye una herramienta irremplazable a la hora de detectar a los niños nacidos con alteraciones en la diferenciación sexual (DSD). Las alteraciones del medio interno representan un desafío para el equipo médico tratante. Y en algunas ocasiones, son un potencial riesgo de vida para el recién nacido si no se sospechan y se trata adecuadamente la insuficiencia suprarrenal. Esto es lo que suele ocurrir con los niños nacidos con HSC con pérdida de sodio.

La HSC constituye un grupo de enfermedades autosómicas recesivas resultante de la deficiencia de alguna de las enzimas que interviene en la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal. La alteración más frecuente es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, presente en más del 90% de los casos¹.

La forma severa (clásica) de la deficiencia de 21-hidroxilasa se presenta en dos formas clínicas: una combinación de déficit de cortisol y aldosterona, llamada forma perdedora de sal, y otra, forma virilizante simple sin deficiencia de aldosterona. En ambas formas existe un incremento anormal de la síntesis de andrógenos suprarrenales y en los precursores esteroideos previos al bloqueo de la síntesis, que es secundario a un desenfreo de corticotrofina (ACTH).

Este incremento de los andrógenos suprarrenales, cuando están presentes durante la vida fetal, genera genitales externos ambiguos en el feto femenino afectado. Además, existe una forma moderada (no clásica) que suele asociarse

con signos post natales de exceso de andrógenos².

El recién nacido con genitales ambiguos constituye una urgencia médica y requiere atención experimentada, como ha sido desarrollado en el capítulo de ambigüedad genital en esta revista.

La evaluación de estos pacientes debe comenzar con la recolección de datos de la historia obstétrica que incluya medicaciones que haya recibido o cualquier evidencia de alteración endocrina durante el embarazo en la madre como la aparición de signos de virilización.

En la historia familiar es importante el antecedente de hermanos u otros miembros con genitales ambiguos, muerte en los primeros meses de la vida, alteraciones en el desarrollo puberal o la presencia de infertilidad.

Se interrogará sobre el estado general, la alimentación y el progreso de peso del recién nacido.

El examen físico comienza con la búsqueda de dismorfias que orienten hacia la presencia de un síndrome genético, para luego concentrarse en el examen de los genitales externos.

El examen físico de los genitales debe ser ordenado. En la línea media se evaluarán las características del falo, su tamaño debe ser constatado palpando los cuerpos cavernosos desde su base, determinando el diámetro longitudinal y transversal, así como la presencia de curvatura. Se constatará el orificio de apertura de las vías urinaria y genital, su ubicación y diámetro. El grado de fusión, rugosidad y el desarrollo de los repliegues labio escrotales deben ser determinados. El grado de pigmentación de la piel genital puede reflejar un exceso de ACTH. Se debe prestar especial atención al inspeccionar su contenido para detectar la presencia de gónadas palpables en bolsa así como a lo largo de todo el trayecto del canal inguinal de ambos lados. El tamaño, ubicación y características palpatorias de las gónadas, o si no fuesen palpables, debe quedar registrado.

No es posible establecer un diagnóstico definitivo basándonos en las características del examen genital exclusivamente ya que la apariencia de los genitales externos puede variar ampliamente aún entre pacientes con la misma patología³.

Debe destacarse que la virilización completa de los genitales externos, como presenta este paciente, es excepcional, siendo lo habitual observar grados variables de masculinización. La problemática del abordaje quirúrgico de la corrección plástica de los genitales se discute ampliamente en otro capítulo de este número.

Una aproximación al diagnóstico etiológico es central para la toma de decisiones. Lo primero que se debe descartar, por su frecuencia y grave-

dad, es el diagnóstico de HSC con pérdida de sodio. Estos niños tienen con frecuencia un cuadro de deshidratación grave que puede llevar a la muerte en las primeras semanas de la vida. En este contexto, la evolución de la curva ponderal es un dato clínico valioso. Frente a un recién nacido con genitales ambiguos en el que no se palpaban gónadas, se debe pedir inmediatamente un ionograma y un dosaje de 17-hidroxiprogesterona en suero⁴.

Ante la sospecha clínica no deberá demorarse la instauración del tratamiento a la espera de los resultados de los dosajes hormonales que confirmen el diagnóstico. El tratamiento de elección durante la infancia es con Hidrocortisona, inicialmente debido a los elevados niveles de andrógenos adrenales, requiere dosis de 60 mg/m²/día, para luego continuar con la dosis habitual de 10-15 mg/m²/día, fraccionada en tres tomas diarias. El objetivo del tratamiento es reemplazar el déficit esteroideo y minimizar el exceso de andrógenos adrenales evitando la virilización y optimizando el crecimiento.

Todos los niños con HSC clásica con pérdida de sodio deberán ser tratados con Fludrocortisona con una dosis de 0.05-0.2 mg/día y suplemen-

tados con cloruro de sodio 1-3 gr/día, en las comidas durante el periodo neonatal. Como el cortisol plasmático aumenta normalmente ante situaciones de estrés, los cuidadores de estos niños, deben estar alertados de adecuar la dosis de Hidrocortisona en estas situaciones⁵.

El estudio cromosómico debe ser solicitado para confirmar la etiología, así como la realización de una ecografía abdomino-pelviana. Estudios posteriores, podrán demostrar la mutación del gen que codifica para la enzima 21-Hidroxilasa (CYP21A2) en ambos alelos, responsable de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-788
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics Section on Endocrinology Section on Urology. Evaluation of the Newborn with Developmental Anomalies of the External Genitalia. *PEDIATRICS* 2000;106.
4. Rivarola M, Belgorosky A. El recién nacido con genitales ambiguos. Nuevos conceptos diagnósticos. www.endopedonline.com.ar. Nov 2004.
5. 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 Endocr & Metabolism* 2002;87:4048-4053.