

REPORTE DE CASOS

Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

Congenital adrenal hyperplasia by 21-hydroxylase deficiency

Dr. Ramón Vargas^{1,2,3}

Dr. Joel Pinto²

Dra. Susana Villota²

Dra. Martha Placencia¹

Dr. Kalid Vargas¹

Dr. Lisseth Toapanta¹

Cómo citar este artículo:

Vargas R., Pinto J., Villota S., Placencia M., Vargas K., Toapanta L.: Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. Rev. Latin. Perinat. (2020) 23:433.

Fecha de recepción: 07 de julio 2020

Fecha de aceptación: 12 de agosto 2020

RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita es una alteración hereditaria debida a falla en la esteroidogénesis suprarrenal. El 95% de los casos se debe a déficit de 21-hidroxilasa (21OHD). Se produce bloqueo en la síntesis de los glucocorticoides (cortisol) y en los casos graves, también de los mineralocorticoides (aldosterona), que da lugar a casos clínicos, que pueden manifestarse en el período neonatal, durante la infancia o en la edad adulta. Se presenta un caso clínico en el que es evidente la ambigüedad de los genitales externos, con presencia de un falo o clítoris peniforme de 2 cm de longitud, labios mayores escrotizados, no se palpan testículos, presentó un orificio genital único (seno urogenital) a nivel de tercio medio de rafe. Se concluye haciendo énfasis en el diagnóstico neonatal para identificar el origen, ya que es una patología hereditaria que afecta el desarrollo de los genitales externos de las niñas y el riesgo de causar la muerte en la infancia por la pérdida de sales. Es importante el asesoramiento preconcepcional, así como el tamizaje a los recién nacidos.

PALABRAS CLAVES: Hiperplasia suprarrenal. Ambigüedad sexual. Seudohermafrodita.

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia is an inherited disorder due to failure in adrenal steroidogenesis. 95% of cases are due to 21-hydroxylase (21OHD) deficiency. Blockage occurs in the glucocorticoids synthesis (cortisol) and in severe cases, also of mineral corticoids (aldosterone), which results in clinical cases, which may occur in the neonatal period, during

childhood or in adulthood. A clinical case is reported. External genitalia is evident, with the presence of a 2 cms peniform clitoris, larger squealed vulvar lips, no testicles are felt, a single genital hole (urogenital sinus). It is concluded emphasizing neonatal diagnosis to identify origin, as it is an inherited pathology that affects the development of girls' external genitalia and the risk of causing death in childhood from salt loss. Preconceptional counseling as well as screening for newborns is important.

KEY WORDS: Hyperplasia; adrenal. sexual ambiguity. Pseudohermaphrodite.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un trastorno genético, hereditario, autosómico recesivo, que implica fallo en la esteroidogénesis suprarrenal, debido a déficit en la actividad de la enzima esteroide 21-hidroxilasa 1,2 que es causado por mutaciones presentes en el gen que la codifica.

Este déficit da lugar a disminución de la síntesis de las hormonas situadas por debajo del bloqueo, los glucocorticoides (cortisol) y mineralocorticoides (aldosterona), aumento de los productos previos a dicho bloqueo, como 17-hidroxiprogesterona (17OHP) que no afecta la vía metabólica de los andrógenos (1,2). El déficit de cortisol produce un aumento de ACTH compensatorio y con ello, genera hiperplasia de la glándula.

Existen tres formas clínicas de presentación: 1. La forma clásica con pérdida salina, con actividad

enzimática del 1%. 2. La forma clásica virilizante sin pérdida salina, con actividad enzimática del 2%. 3. La forma tardía, con actividad enzimática hasta del 50%, suficiente para la síntesis de mineralocorticoides y cortisol.

El seguimiento de estos casos a menudo muestra signos de hiperandrogenismo de aparición tardía. La forma clásica es la más grave, puede detectarse en programas para la detección en recién nacidos y la pérdida salina. Ocupa el 75% de los casos. En nuestro medio, la frecuencia de formas clásicas neonatales es de 1:10.000, lo que implica una frecuencia de portadores de mutación grave de 1:60 en población general; de ahí, la importancia de realizar un adecuado asesoramiento genético (3,8).

Es más prevalente en algunos grupos étnicos como los esquimales. El exceso de secreción suprarrenal de andrógenos que se presenta en el 25% no afecta a la diferenciación de los genitales externos en el varón. Sin embargo, el hiperandrogenismo en las niñas produce virilización de los genitales externos que lleva a la aparición de genitales ambiguos. Algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita pueden causar problemas con el crecimiento y el desarrollo normal de los niños e incluso poner en riesgo la vida. La hiperplasia suprarrenal congénita de forma más leve conocida como hiperplasia suprarrenal congénita «no clásica» puede ser parcial o tardía. En Algunos pacientes tanto varones como mujeres, pueden no manifestar síntomas de la enfermedad y es conocida como forma críptica. Los portadores son aquellos pacientes con mutación en un solo alelo, son sanos que no requieren ningún tratamiento específico.

El objeto de este trabajo es presentar el caso de un recién nacido con genitales ambiguos en el Hospital Alcívar

CASO CLÍNICO

Neonato de 21 horas de vida al momento de la consulta, hijo de padres sanos no consanguíneo de 25 años cada uno, una hermana de 7 años aparentemente sana, transferido del hospital universitario de Guayaquil. Nació por parto eutócico simple con un APGAR de 8 al minuto y 9 a los 5 minutos, valorado en 38sg con un peso adecuado para edad gestacional; no se reportan antecedentes genealógicos de importancia. Al examen físico llamó la atención la ambigüedad de los genitales externos, con presencia de un falo o



Figura 1. Hipertrofia de clítoris y fusión de labios menores. (Estadio de Prader II).

clítoris peniforme de 2 cm de longitud, labios mayores escrotizados, no se palpan testículos, presentó un orificio genital único (seno urogenital) a nivel de tercio medio de rafe. Extremidades simétricas con signo de Ortolani negativo.(Fig. 1)

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Ecografía transfontanelar sin alteraciones; ecografía de abdomen y pelvis: vesícula biliar adecuadamente distendida, con engrosamiento parietal, hipocogénico que mide 3.6 mm en relación con hidrops vesicular, sin contenido anómalo en su interior; páncreas sin lesiones focales; riñones de tamaño, forma y topografía normal; se observan ambas glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño; marcado engrosamiento de la pared de la vejiga urinaria en su región postero-lateral derecha, con incremento del flujo vascular al estudio doppler. Se visualiza útero; cuello uterino con fondo de saco cervico-vaginales. Rx. de enema baritado de colon sin alteraciones. En la cistografía se evidencia engrosamiento de la pared vesical hacia su región posterior derecha. En la gasometría al ingreso se evidencia acidosis metabólica.

Se realizó estudio citogenético por medio de cultivo en linfocitos en sangre periférica, y bandeado con técnicas standard y bandeo GTG, no encontrando alteraciones numéricas, ni estructurales en 20 metafases analizadas resultando un cariotipo 46,XX compatible con un femenino normal.

DISCUSIÓN

Se desconoce la incidencia en Ecuador, de HSC debida a la deficiencia de 21(OHD). Una revisión

de los pacientes tamizados por Ocampo y col. en 2014 (8) observaron que 11.7 casos por cada 10.000 recién nacidos fueron positivos en el período marzo – noviembre. Esto es contrario a lo reportado en una evaluación multicéntrica en 13 países, en que se observó 1 caso por cada 15.000 recién nacidos. (6). En México reportan 4 casos al año en dos centros hospitalarios nacionales, de los cuales el 56% y el 90% presentaron la forma clásica de la enfermedad. (7,8). Se registra una tasa de 1:1367 recién nacidos vivos, estimando que dicha frecuencia ocupa el segundo lugar a nivel mundial, después de los esquimales Yupic de Alaska, con 1 caso por cada 280 nacimientos (8). Se reconoce que la incidencia de HSC varía de acuerdo a la raza y área geográfica.

Las mutaciones transferidas al gen CYP21A2 por el pseudogen inactivo CYP21A1P (CYP21A, CYP21P) son las responsables de la deficiencia de la enzima 21(OH) en el 75% de los casos; el 20% son ocasionados por delección en segmentos de gen inactivo, durante la recombinación meiótica. (6,7,8).

El espectro clínico de la forma virilizante, se observa como hipertrofia de clítoris, fusión de labios mayores y seno urogenital, con útero, ovarios y trompas de Falopio normales. En los varones no muestran signos francos de HSC al nacimiento, sólo hiperpigmentación escrotal y crecimiento del pene en ciertos casos. La forma no virilizante es común, a la primera y segunda semana de vida el neonato presenta crisis adrenal por no diagnosticarse tempranamente la enfermedad, la cual se caracteriza por náuseas, vómitos, hiporexia y letargia.

En nuestro caso la recién nacida con todo el espectro de virilización, que se corroboró con exámenes de 17 hidroxiprogesterona, y ecografía pélvica que se evidencia presencia de genitales internos femeninos, confirmado con el estudio citogenético; es importante resaltar que los padres son genéticamente diferentes, sin consanguinidad, lo cual demuestra que el gen es frecuente en nuestra población ecuatoriana.

CONCLUSIONES

La HSC es una patología hereditaria que afecta el desarrollo de los genitales externos de las niñas en particular y el riesgo de causar la muerte en la infancia por la pérdida de sales. Es importante el asesoramiento preconcepcional, el diagnóstico prenatal en los portadores así como el tamizaje a

los recién nacidos para actuar oportunamente en el tratamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dabon Westphal P, Míguez Navarro C, Rodríguez Arnao M. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de la 21-hidroxilasa. *Acta Pediátrica Española*. 2001; 59: 497-510.
2. Ezquieta B, Ruano MF, Dulin E, Arnao DR, Rodríguez A. (Prevalence of frequent recessive diseases in the Spanish population through DNA analyses on samples from the neonatal screening). *Med Clin*. 2005; 125: 493-5.
3. Rodríguez Arnao M, Rodríguez Sánchez A, Dulín Iñiguez: “Detección precoz de alteraciones endocrinas”. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; (Supl): 59-71.
4. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática. https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201305CribadoHiperplasia.pdf. 2014
5. Huidobro Fernández B, Echeverría Fernández B, Dulín Iñiguez E, Roldán Martín B, Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: Transitory elevation of 17-hydroxyprogesterona. *J Pediatric Endocrinol Metabol*. 2011; 24(3-4): 155-62.
6. Ezquieta B, Cueva E, Oyarzabal M, Oliver A, Varela JM, Jariego C. Gene conversion (655G splicing mutation) and the founder effect Gln318Stop contribute to the most frequent severe point mutations in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in the Spanish population. *Clin Genet*. 2002; 62: 181-8.
7. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bacheg T, Baker LA et als: Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: Evidence form de CARES foundation initiative. *International Journal of Pediatrics Endocrinology*. 2010; Article ID 275213: 1-17; doi: 10.1155/2010/275213..
8. New MI, Abraham M, González B, Dumic M, Razzaghy M, Chitayat D, Sun L, Zidi M, Wilson RC, Yuen T. Correlación genotipo-fenotipo en 1.507 familias con hiperplasia suprarrenal congénita debido a deficiencia de 21-hidroxilasa. *PNAS* 12 de febrero de 2013 110 (7) 2611-2616; <https://doi.org/10.1073/pnas.1300057110>
9. Rodríguez Sánchez A.; Sanz Fernández M.; Echeverría Fernández M. Hiperplasia suprarrenal

congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integral* 2015; XIX (7): 488-497

10. Vidal I, Gorduza, DB, Haraux E, Gay C, Chatelain P, Nicolino M. Surgical options in disorders of sex development with ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24: 311-24.

11 Ocampo Bustos, Juan Emilio Vega Insuasti, Andrea Carolina. Prevalencia en Ecuador de hiperplasia suprarrenal congénita detectada mediante la técnica inmunoenzimática umelisa 17OH progesterona neonatal en el proyecto nacional de tamizaje metabólico neonatal. marzo-noviembre 2014. Titulación - Tecnología Médica <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/9261>

12. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. Guías de Prácticas Clínicas. Hiperplasia suprarrenal congénita <http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/guias%202014/GPC%20Hiplerplasia%20suprerrenal%20congenita.pdf>

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Ramón Vargas

dr.ramonvargasvera@hotmail.com

Guayaquil.Ecuador