

Hiperplasia suprarrenal congénita con crisis salina en un recién nacido

Congenital adrenal hyperplasia with saline crisis in a newborn

doi: [10.61997/bjm.v13i3.427](https://doi.org/10.61997/bjm.v13i3.427)

Francis Andrea Vásquez Triminio¹, Kary Lizer Antúnez Williams², Ivania Lourdes Hernández Portillo³

RESUMEN

Introducción: La esteroidogénesis suprarrenal es un proceso complejo y secuencial que involucra a una serie de enzimas que actúan sobre el colesterol y determinan la síntesis mineralocorticoides, glucocorticoides, andrógenos y estrógenos. La hiperplasia suprarrenal congénita se presenta en 1:9500 a 1:20000 nacidos vivos como un trastorno autosómico recesivo que conlleva a mutación en los genes que codifican las enzimas para el proceso de la biosíntesis de esteroides suprarrenales; en mayor frecuencia ocurre por deficiencia de la enzima 21-alfa hidroxilasa. Las intervenciones incluyen el cribado neonatal temprano para evitar crisis de pérdida de sal y muerte neonatal; terapia de reemplazo hormonal; apoyo psicológico y opciones de cirugía en casos específicos para asignación de sexo. **Caso clínico:** Neonato de 5 días, hipoactivo, sin antecedentes familiares de enfermedad genética. Signos vitales dentro de parámetros normales para la edad, examen físico de genitales externos correspondiente a Prader 4, presencia de falo, labios mayores escrotalizados e hiperpigmentados, no se palpan gónadas. Ultrasonografía reporta ambas glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño, se visualiza útero, ambos ovarios con imagen quística, no se observan testículos. Perfil hormonal: elevación de 17-alfa hidroxiprogesterona, adrenocorticotropa, testosterona y disminución de cortisol. Química sanguínea: creatinina normal, nitrógeno ureico elevado. Electrolitos: hiponatremia e hipertotasemia. Se trata con dosis de estrés de esteroides por crisis salina con buena respuesta. **Conclusiones:** La hiperplasia suprarrenal congénita es un trastorno poco frecuente pero susceptible de detección y tratamiento neonatal temprano con terapia de reemplazo hormonal, específicamente esteroides, que ha demostrado disminuir el riesgo de complicaciones graves.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita; Esteroid 17-alfa-Hidroxilasa; 17-alfa Hidroxiprogesterona

ABSTRACT

Introduction: Adrenal steroidogenesis is a complex and sequential process that involves a series of enzymes that act on cholesterol and determine the synthesis of mineralocorticoids, glucocorticoids, androgens and estrogens. Congenital adrenal hyperplasia occurs in 1:9,500 to 1:20,000 live births as an autosomal recessive disorder that leads to a mutation in the genes that encode the enzymes for the biosynthesis process of adrenal steroids; more frequently, it is due to deficiency of the enzyme 21-alpha hydroxylase. Interventions include early neonatal screening to avoid salt wasting crises and neonatal death; hormone replacement therapy; psychological support and surgery options in specific cases for sex assignment. **Case presentation:** A 5-day-old, hypoactive neonate with no family history of genetic disease. Vital signs within normal parameters for age, physical examination of external genitalia on Prader 4, presence of phallus, scrotalized and hyperpigmented labia majora, no palpable gonads. Ultrasonography reports both adrenal glands enlarged, uterus is visualized, both ovaries are cystic, testicles are not observed. Hormonal profile: elevation of 17-alpha hydroxyprogesterone, adrenocorticotropic, testosterone, and decrease in cortisol. Blood chemistry: normal creatinine, elevated urea nitrogen. Electrolytes: hyponatremia and hyperkalemia. It is managed with stress doses of steroids due to salt crisis with a good response. **Conclusions:** Congenital adrenal hyperplasia is a rare disorder but susceptible to early neonatal detection and treatment with hormone replacement therapy, specifically steroids, which has been shown to reduce the risk of serious complications.

Keywords: Adrenal Hyperplasia, Congenital; Steroid 17-alpha-Hydroxylase; 17-alpha-Hydroxyprogesterone

¹Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras, C.A. ORCID <https://orcid.org/0009-0001-1436-0360> Correspondencia: andrea_92triminio@yahoo.com

²Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras, C.A. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-8190-3995>

³Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría. Subespecialista en Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría (México). San Pedro Sula, Cortés, Honduras, C.A. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-9178-7917>

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), descrita en 1564 por Eustachio,¹ es un trastorno hereditario autosómico recesivo, con una incidencia global actual de 1:9500 a 1:20000 nacidos vivos,² que ocurre por mutación en los genes que codifican las enzimas para el proceso de la biosíntesis de esteroides.² Se produce principalmente por deficiencia de la enzima 21-alfa hidroxilasa en más del 90 % al 99 % de los casos; específicamente por mutaciones en el gen CYP21A2-D,³⁻⁵ aunque, en menor frecuencia se reporta por deficiencia de 11B-hidroxilasa (gen CYP11B1-D), de 17a-hidroxilasa/17-20 liasa (gen CYP17A1-D), de 3B-hidroxiesteroido deshidrogenasa (gen HDS3B2-D), de oxidoreductasa P450 (POR-D), deficiencia de escisión de la cadena lateral del citocromo P450 (gen CYP11A1-D) y deficiencia de StAR (StAR-D).^{3,5} Esta deficiencia conlleva a defectos en la biosíntesis del cortisol y una hipersecreción compensatoria de la hormona adrenocorticotropa que estimula la síntesis de grandes cantidades de 11-deoxicorticosterona y corticosterona.^{3,6}

Las expresiones fenotípicas o formas clínicas van desde la insuficiencia suprarrenal temprana con pérdida de sal, que se presenta con <1 % de la actividad enzimática, la virilizante simple entre 1-2 % de actividad enzimática, y la forma No clásica, con el 20-60 %, que puede permanecer asintomática o detectarse durante la adolescencia con rasgos de hiperandrogenismo.^{3,6} La incidencia de las formas clásicas (pérdida de sal y virilizante simple) oscilan entre 1:18000 y 1:15000 nacidos vivos, respectivamente.^{4,7}

Los neonatos afectados por HSC con formas clásicas, muestran diversos grados de virilización genital debido a la exposición a exceso de andrógenos suprarrenales intrauterinos, de tal manera que ante cualquier recién nacido con genitales ambiguos o en casos extremos de genitales aparentemente masculinos y gónadas no palpables, debe sospecharse HSC con pérdida de sal.^{3,4} Los recién nacidos 46XX muy a menudo muestran una vagina que se abre hacia un seno urogenital común con clítoris agrandado y cuello uterino normal, útero y ovarios; mientras que los 46XY pueden presentar macrogenitosomía e hiperpigmentación genital, aunque generalmente no se reconocen al nacimiento.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de deficiencia de cortisol y aldosterona; la pérdida de sal puede presentarse como una emergencia médica fatal, con deshidratación grave, hiponatremia e hipertotasemias, poliuria e hiperpigmentación.^{5,8} Se estima que aproximadamente el

75 % de los pacientes con HSC clásica por deficiencia de la enzima 21-alfa hidroxilasa pueden presentar una crisis por pérdida de sal.⁸ El diagnóstico de crisis suprarrenal se basa en la sospecha clínica, que incluye manifestaciones inespecíficas como debilidad, letargo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, shock y rara vez convulsiones.⁶ La pérdida de sodio y la retención de potasio ocurren en los recién nacidos con HSC con pérdida de sal debido a deficiencia de mineralocorticoides,³ que podría ser detectada bioquímicamente entre los 4 y 7 días de vida, aunque en algunos casos puede detectarse de forma tardía, hasta después de dos semanas a un mes de vida.³ Sin embargo, estos recién nacidos pueden desarrollar rápidamente crisis de pérdida de sal que se manifiesta por hiponatremia, hipertotasemias, acidosis e incluso shock; aunque, aquellos pacientes que producen un poco más de aldosterona tienen menos probabilidad de sufrir crisis aguda de pérdida de sal, pero todavía tienen deficiencia grave de cortisol y producción de andrógenos suprarrenales marcadamente elevada.⁴

Por estas razones, las intervenciones deben incluir el cribado neonatal temprano para evitar crisis de pérdida de sal y muerte neonatal. La terapia de reemplazo hormonal es el tratamiento de la crisis suprarrenal para recién nacidos con formas clásicas de HSC; específicamente, hidrocortisona oral como primera línea durante la infancia, con el propósito de compensar la falta de cortisol endógeno;^{2,4,6} además de lograr un crecimiento, maduración ósea y pubertad normal, así como apoyo psicológico para lograr un desarrollo cognitivo adecuado, autoestima y calidad de vida, así como prevenir secuelas a largo plazo. Particularmente en niñas mínimamente virilizadas (Prader I-II) y niños levemente subvirilizados, se debe informar a los padres sobre las opciones de cirugía para la asignación del sexo.^{4,9}

En este artículo se describe el caso de un neonato que presentó una forma clásica de HSC, y la conducta seguida con el mismo.

CASO CLÍNICO

Recién nacido de 5 días referido del Hospital Enrique Aguilar Cerrato con diagnóstico de diferencia en el desarrollo sexual. Datos maternos: edad 30 años, bajo nivel de escolaridad (primaria incompleta), procedente de la comunidad Quebrada de Vuelta, Intibucá, Honduras. Historia ginecoobstétrica: gestaciones 5, partos 5, hijos vivos 4, hijos muertos 1 por neumonía y parálisis cerebral infantil, número de controles prenatales 8, realizados por el médico en un establecimiento



de salud pública. Tipo y Rh O positivo, VIH negativo, VDRL no reactivo, inmunización toxoide tetánico no vigente. Antecedentes personales, familiares y genéticos negativos: Infección del tracto urinario durante el primer trimestre del embarazo, manejada con antibiótico, aunque desconoce nombre y agente infeccioso.

Datos del nacimiento: producto único, vivo,cefálico, con edad gestacional de 38 semanas por fecha de última menstruación. Líquido amniótico claro, no fétido, no caliente, no circular de cordón. Puntaje Apgar al primer y cinco minutos 8 y 9, respectivamente. Antropometría: peso 3100 gramos, talla 49 centímetros, perímetrocefálico 34,5 centímetros, perímetro abdominal 33 centímetros.

Examen físico al ingreso

Signos vitales: frecuencia cardíaca y pulso 146 por minuto, frecuencia respiratoria 44 por minuto, saturación de oxígeno 97 %, fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) 21 %, presión arterial 79/43 mmHg, presión arterial media 55 mmHg (todos los valores normales para la edad).

Neurológico: Hipoactivo.

Genitales: Prader 4, presencia de falo, labios mayores escrotalizados e hiperpigmentados, no se palpan gónadas, ano perforado (Figura 1 y 2).



Figura 1. Genitales externos de neonato con hiperplasia suprarrenal congénita.

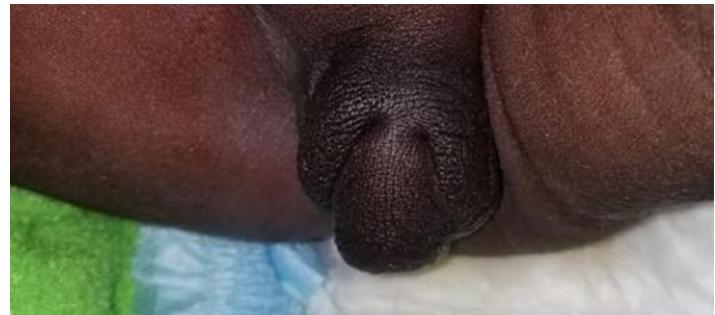


Figura 2. Genitales externos de neonato con hiperplasia suprarrenal congénita.

Piel: seca, pliegue cutáneo positivo, hiperpigmentación cutánea (Figura 3).



Figura 3. Hiperpigmentación cutánea de neonato con hiperplasia suprarrenal congénita.

Estudios de imagen

Ultrasonografía (5 días de nacido): ambas glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño, se visualiza útero, ambos ovarios con imagen quística, no se observan testículos.

Estudios de laboratorio (5 días de nacido)

Perfil hormonal: 17-alfa hidroxiprogesterona 900 ng/dl (elevada, valor normal ≤ 420 ng/dl); adrenocorticotropa 465 pg/ml (elevada, valores normales 7,2-63,3 pg/ml), cortisol: 2,36 pg/dl (disminuido, valores normales 5-25 pg/ml), testosterona: 8,14 ng/ml (elevada, valores normales femenina 1-5 días de nacido 0.01-0.02 ng/ml).

Perfil tiroideo: tiroxina libre 2,22 ng/dl (normal, valores de referencia 0,96-4,08 ng/dl), hormona estimulante de la tiroides (TSH) 4,15 mu/ml (normal, valores de referencia 0,58-5,58 mu/ml).

Química sanguínea: creatinina 1 mg/dl (normal, valor de referencia 0,3-1 mg/dl); nitrógeno ureico 27,7 mg/dl (elevado, valor de referencia 3-25 mg/dl); calcio 11 mg/dl (normal, valor de referencia 6,2-11 mg/dl); potasio 6,34 mmol/L (elevado, valor de referencia 3-5 mmol/L); sodio 128,6 mmol/L (disminuido, valor de referencia 133-145 mmol/L); transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) 13,36 mg/dl (normal, valor de referencia 10-30 mg/dl); transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) 5,6 mg/dl (normal, valor de referencia 7-80 mg/dl).

Tratamiento y evolución

Se ingresa en la Sala de Recién Nacidos del Hospital María de Especialidades Pediátricas con diagnóstico de HSC.

Evaluación por Servicio de Endocrinología: recién nacido en crisis salina por lo que se inicia dosis de estrés de esteroide intravenosa (carga de hidrocortisona 100mg/m² de superficie corporal) y dosis de mantenimiento (hidrocortisona 100mg/m² de superficie corporal dividido en 4 dosis).

Evolución satisfactoria. Se decide egreso hospitalario a los 14 días de vida con seguimiento en consulta externa de Endocrinología y tratamiento con prednisona 12 mg/m² de superficie corporal, dividido en dos dosis.

DISCUSIÓN

La HSC clásica, generalmente es causada por mutaciones en el gen CYP21A2 lo que resulta en una deficiencia de la enzima 21-alfa hidroxilasa, trastorno poco frecuente ligado a la herencia autosómica recesiva.^{4,5} Particularmente, en este

caso de un recién nacido de 5 días de edad, sin antecedentes familiares de enfermedad genética, que presentaba diferencias en el desarrollo sexual, específicamente, genitales externos con presencia de falo, labios mayores escrotalizados e hiperpigmentados y no se palparon gónadas, se sospechó clínicamente una HSC. La ultrasonografía confirmó que las glándulas suprarrenales estaban aumentadas de tamaño, presencia de útero, ovarios, pero no de testículos. Similares hallazgos al caso reportado por Khanal D, et al⁸ sobre un neonato de 35 días de vida que no tenía antecedentes de enfermedades genéticas en la familia, pero a la exploración física se encontraron genitales masculinos normales, pero con pigmentación oscura.

En nuestro caso, el análisis del perfil hormonal reportó elevación de los niveles de 17-alfa hidroxiprogesterona, adrenocorticotropa y testosterona, mientras que los niveles de cortisol estaban disminuidos; hallazgos que también coincidieron con el reporte de Khanal D, et al,⁸ donde el neonato también presentaba niveles aumentados de 17-alfa hidroxiprogesterona (405 ng/ml) lo que confirmó el diagnóstico de HSC. Autores como Miller y White refieren que el perfil hormonal debe incluir la determinación de niveles de la enzima 21-alfa hidroxilasa debido a que el tipo más común de HSC es causado por deficiencias de esta enzima;¹ no obstante, en este caso no fue posible determinar los niveles de 21-alfa hidroxilasa por limitaciones con respecto a los recursos hospitalarios, sin embargo, está documentado en la literatura que la 21-alfa hidroxilasa se encarga de ayudar a las glándulas suprarrenales a utilizar la 17-alfa hidroxiprogesterona (aumentada en este caso) para la producción de cortisol (disminuido en este caso) por lo que los niveles elevados de 17-alfa hidroxiprogesterona son evidencia de HSC por deficiencia de 21-alfa hidroxilasa.^{1,4} Además, las glándulas suprarrenales utilizan la 17-alfa hidroxiprogesterona adicional para producir cantidades mayores de hormonas sexuales masculinas, incluyendo la testosterona (aumentada en este caso) que se utiliza para confirmar el diagnóstico de HSC de forma indirecta.

Adicionalmente, el recién nacido mostró alteraciones en valores de electrolitos séricos, específicamente, hipertotasemia e hiponatremia; y aunque el nitrógeno ureico en sangre estaba elevado, la creatinina se encontró dentro de los parámetros normales. Estos hallazgos no concuerdan con el reporte de caso por Reddy NA, et al;¹⁰ de un lactante de 4 meses de edad con diagnóstico de HSC en quien se encontraron alteraciones electrolíticas como hiponatremia

(sodio 119 mmol/L), hipopotasemia (potasio 1,7 mmol/L) y creatinina sérica aumentada 61,89 μ mol/L; explicando la hiponatremia y la hipopotasemia por deshidratación grave secundario a diarrea y vómitos de tres días de evolución. Es probable que esta diferencia en los hallazgos se explique por las diferencias de edad al momento del diagnóstico (temprano en nuestro caso) y que el neonato no presentaba diarreas ni vómitos; aunque sí tenía deshidratación leve, sin acidosis ni signos de choque, en crisis salina, por lo que se inició terapia de reemplazo hormonal (dosis de estrés de esteroides) con buena respuesta clínica.

Con respecto a la pérdida de sal; Claahsen-van der Grinten H, et al.⁴ refieren que la actividad enzimática gravemente reducida o ausente produce alteración en la producción de cortisol que se manifiesta clínicamente en el período neonatal; en las formas más graves de HSC clásica con pérdida de sal, hay poca o ninguna actividad enzimática residual como resultado de la deficiencia de cortisol (igual a este caso) y aldosterona; por consiguiente, la falta de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, donde el eje pituitario-suprarrenal conduce a un exceso en la producción de andrógenos suprarrenales como precursor elevado; y si estos recién nacidos no se tratan de inmediato desarrollan rápidamente crisis de pérdida de sal potencialmente fatal con hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis y shock. Así también, Dabas A, et al.⁶ refieren que los pacientes con HSC clásica no logran producir suficientes esteroides endógenos por lo que requieren dosis suplementarias durante períodos de estrés; recomendando administrar en todos los casos dosis más altas de hidrocortisona de 50-75 mg/m²/día durante el período de estrés ya sea por vía oral o intravenosa.

No obstante, se ha determinado que el cribado neonatal podría evitar la crisis de pérdida de sal y muerte neonatal; que además tiene un impacto positivo en el desarrollo cognitivo del niño, probablemente debido a la prevención de crisis de pérdida de sal y la hipoglucemia, así como evitar el uso de altas dosis de glucocorticoides para tratar una crisis suprarrenal. Las nuevas estrategias terapéuticas están justificadas para reducir o eliminar los efectos a largo plazo, complicaciones por sobredosis y la subdosificación de glucocorticoides. Especialmente, se han descrito el uso de glucocorticoides de liberación modificada; el clorhidrato de nevanimiba, que podría reducir la esteroidogénesis suprarrenal en todas las vías al disminuir el depósito de colesterol; el acetato de abiraterona, desarrollado para reducir la carga de andrógenos, así como el uso de receptores antagonistas de la hormona

liberadora de corticotropina.⁹

CONCLUSIONES

La HSC es un trastorno endocrino poco frecuente pero susceptible de detección y tratamiento neonatal temprano con terapia de reemplazo hormonal, específicamente esteroides durante las crisis de estrés que ha demostrado disminuir el riesgo de complicaciones graves.

Los autores recomiendan una revisión de las estrategias de tratamiento actuales y novedosas para niños con HSC que potencialmente podrían mejorar los resultados a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Miller WL, White PC. A Brief History of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2022; 95(6):529-45. doi: [10.1159/000526468](https://doi.org/10.1159/000526468)
- Glazova O, Bastrich A, Deviatkin A, Onyanov N, Kaziakhmedova S, Shevkova L, et al. Models of Congenital Adrenal Hyperplasia for Gene Therapies Testing. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6):5365. doi: [10.3390/ijms24065365](https://doi.org/10.3390/ijms24065365)
- Balsamo A, Baronio F, Ortolano R, Menabo S, Baldazzi L, Di Natale V, et al. Congenital Adrenal Hyperplasias Presenting in the Newborn and Young Infant. *Front Pediatr.* 2020; 8:593315. doi: [10.3389/fped.2020.593315](https://doi.org/10.3389/fped.2020.593315)
- Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Physiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev.* 2022;43(1):91-159. doi: [10.1210/endrev/bnab016](https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016)
- Koprulu O, Ozkan B, Acar S, Nalbantoglu O, Ozkaya Donmez B, Arslan G, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Common and Rare Types of Congenital Adrenal Hyperplasia: Novel Variants in STAR and CYP17A1. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022;56(2):291-8. doi: [10.14744/SEMB.2021.28044](https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.28044)
- Dabas A, Vats P, Sharma R, Singh P, Seth A, Jain V, et al. Management of Infants with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Indian Pediatr.* 2020;57(2):159-64. Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/feb2020/feb-159-164.htm>
- Guran T, Tezel B, Gurbuz F, Selver Eklioglu B, Hatipoglu N, Kara C, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(1):13-23. doi: [10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0117](https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0117)
- Khanal D, Mandal D, Phuyal R, Adhikari U. Congenital Adrenal Hyperplasia with Salt Wasting Crisis: A Case

- Report. JNMA J Nepal Med Assoc. 2020;58(221):56-8.
doi: [10.31729/jnma.4811](https://doi.org/10.31729/jnma.4811)
9. Nordenstrom A, Falhammar H, Lajic S. Current and Novel Treatment Strategies in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. Horm Res Paediatr. 2023;96(6):560-72. doi: [10.1159/000522260](https://doi.org/10.1159/000522260)
10. Reddy NA, Sharma S, Das M, Kapoor A, Maskey U. Devastating salt-wasting crisis in a four-month-old male child with congenital adrenal hyperplasia, highlighting the essence of neonatal screening. Clin Case Rep. 2022;10(7):e6010. doi: [10.1002/ccr3.6010](https://doi.org/10.1002/ccr3.6010)

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por el autor

Autoría

- Francis Andrea Vásquez Triminio: Conceptualización, ideas, formulación de objetivos y metas generales de la investigación, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, metodología, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción, revisión y edición.
- Kary Lizer Antúnez Williams: Conceptualización, ideas, formulación de objetivos y metas generales de la investigación, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, metodología, redacción.
- Ivania Lourdes Hernández Portillo: Conceptualización, ideas, formulación de objetivos y metas generales de la investigación, metodología, redacción.

Recibido: 19 abril 2024

Aceptado: 15 junio 2024