



PRESENTACIÓN DE CASO

Forma clásica virilizante simple grado IV de Hiperplasia suprarrenal congénita: reporte de un caso

Simple classical virilizing form grade-IV congenital adrenal hyperplasia: case report

Nuvia Suárez-García¹  , Sergio Germán Piloña-Ruiz¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. Cuba.

Recibido: 9 de junio de 2021

Aceptado: 11 de octubre de 2021

Publicado: 5 de noviembre de 2021

Citar como: Suárez-García N, Piloña-Ruiz SG. Forma clásica virilizante simple grado IV de Hiperplasia suprarrenal congénita: reporte de un caso. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(6): e5161. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5161>

RESUMEN

Introducción: la hiperplasia suprarrenal congénita es la causa más frecuente de alteraciones en la diferenciación sexual.

Presentación de caso: se presenta el caso clínico de un recién nacido a término, buen peso, sin antecedentes perinatales patológicos. Nace en buenas condiciones y por método clínico se diagnóstica precozmente anomalía en el desarrollo de los genitales (ambiguos). Por lo que requiere interconsulta multidisciplinaria con genética, endocrinología, neonatología, urología, ginecología, psicología y cirugía, previo consentimiento informado familiar. En su evolución presenta: íctero flavínico de piel y mucosas a las 72 horas, en relación con íctero fisiológico, dosificación de 17 hidroxiprogesterona en suero de 200 ng/ml (elevado) y una pérdida fisiológica de peso del 10 %, límite máximo de la normalidad, según madurez. Por Programa de Tamizaje Neonatal se corroboró diagnóstico de HSC 21-hidroxilasa, a forma clásica virilizante simple grado IV, que lleva asociado hiponatremia e hiperpotasemia en estudios hemoquímicos. En cuidados especiales neonatales requirió estabilización, corrección de trastornos electrolíticos así como tratamiento con Fludrocortisona y acetato de cortisona. Evolucionó estable. Es egresado con seguimiento por consulta de Endocrinología y Genética. En la actualidad en espera de cirugía correctiva. La pareja involucrada requirió estudio, asesoramiento genético para la prevención de próximos nacimientos y se siguió en consulta multidisciplinaria.

Conclusiones: la asistencia médica inmediata y la prontitud en el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita forma clásica virilizante simple grado IV, debutante en el período neonatal, permitió anticiparse a una pérdida salina aguda grave, lo que redujo el impacto biopsicosocial y mejoró la supervivencia infantil.

Palabras clave: Hiperplasia Suprarrenal Congénita; Fenilcetonuria Materna; Tamizaje Neonatal.

ABSTRACT

Introduction: congenital adrenal hyperplasia is the most frequent cause of alterations in sexual differentiation.

Case report: the clinical case of a full-term newborn, good-weight, with no pathological perinatal history is presented. He was born in good condition and by clinical method an early diagnosis of anomalies in the development of genitalia (ambiguous) was made, requiring multidisciplinary consultation with genetics, endocrinology, neonatology, urology, gynecology, psychology and surgery, with prior informed consent of the family. During the evolution he presented: flavinic jaundice of skin and mucous membranes at 72 hours, in relation to physiological jaundice, levels of 17-hydroxyprogesterone serum in 200ng/ml (elevated) and a physiological weight loss of 10%, maximum limit of normality, according to maturity. The Neonatal Screening Program corroborated the diagnosis of HSC 21-hydroxylase, in the simple classical virilizing form IV-grade, with associated hyponatremia and hyperkalemia in hemochemical studies. In special neonatal care he required stabilization, correction of electrolyte disorders and treatment with Fludrocortisone and cortisone acetate. He evolved stable. He was discharged with follow-up by Endocrinology and Genetics consultations. Currently awaiting corrective surgery, the couple involved required studies, genetic counseling for the prevention of future births and was followed-up in a medical multidisciplinary consultation.

Conclusions: immediate medical assistance and timely diagnosis of congenital adrenal hyperplasia, simple classical virilizing form grade- IV, debuting in the neonatal period, allowed anticipating severe acute saline loss, reducing the biopsychosocial impact and improving infant survival.

Keywords: Adrenal Hyperplasia, Congenital; Phenylketonuria, Maternal; Neonatal Screening.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la causa más frecuente de alteraciones en la diferenciación sexual que comprende un conjunto de anomalías con un patrón de herencia autosómica recesiva por el déficit de una de las cinco enzimas necesarias para la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. Es la enfermedad endocrina congénita más común. La causa más frecuente es la deficiencia de 21 hidroxilasa, que explica más del 95 % de los casos. Se clasifica en: no clásica (forma que se presenta en la infancia, adolescencia o adultez temprana) y una variante clásica que se subclasifica en una forma con pérdidas salinas (75 %) y virilizante simple (25 %), siempre grave y debutantes en el período neonatal.⁽¹⁾ La HSC es una enfermedad cuya presentación es heterogénea, de gran variabilidad clínica y paraclínica que debuta con insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo.

La sospecha diagnóstica parte de las manifestaciones clínicas propias de la virilización, por ello el paso inicial en la evaluación de un lactante con genitales ambiguos es una exploración física detallada para definir la anatomía de los genitales, localizar el meato urinario, palpar el escroto o los labios y las regiones inguinales en busca de los testículos y otras anomalías anatómicas, lo que se correlaciona con la concentración de 17 OHP elevada a través del tamizaje neonatal por tecnología SUMA, que según cifras reportadas por este programa en Cuba señalan en el período 1986-2015; 61 casos diagnosticados con una incidencia de 1:20 737.⁽²⁾

También resulta útil la ecografía para demostrar la presencia o la ausencia de útero que permite a menudo, localizar las gónadas. Un cariotipo rápido puede determinar con rapidez el sexo genético del lactante, por tanto esta enfermedad requiere diagnóstico genético, tratamiento adecuado (glucocorticoides), apoyo psicoterapéutico, además de monitorización y seguimiento del paciente por el elevado riesgo de desarrollar una morbilidad neonatal, fallecer o estar sujetos a complicaciones a largo plazo como: baja talla, osteopenia, osteoporosis, riesgo elevado de síndrome metabólico, infertilidad por tumor testicular, retraso en el desarrollo psicosexual con la consiguiente baja tasa de embarazos, retraso en el desarrollo psicosexual, dispareunia, afectación del desarrollo cerebral en niñas con un comportamiento sexual atípico, entre otras, al no ser el tratamiento totalmente inocuo.^(1,3)

Se describe la presentación de un error congénito del metabolismo poco frecuente y grave que cursa con anomalías en el desarrollo genital; cuyo diagnóstico precoz a través del tamizaje neonatal resulta de gran utilidad en la práctica médica pues evita una incorrecta asignación del sexo, se anticipa a la aparición de una crisis de pérdida salina grave, potencialmente letal, evita la morbimortalidad, así como importantes problemas médicos -legales y éticos. Por tanto, el objetivo de la presente investigación es presentar un caso diagnosticado con una forma clásica virilizante simple grado IV de hiperplasia suprarrenal congénita exclusiva del período neonatal con una evolución clínica favorable.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de un recién nacido a término, tiempo de gestación 39,4 semanas, hijo de una madre de 20 años, Grupo 0+, prueba de Coombs negativa, serología no reactiva, sin antecedentes patológicos personales ni familiares, con historia obstétrica previa de un aborto espontáneo a las 11 semanas en su primer embarazo.

Antecedentes perinatales actuales: parto eutócico, Apgar 9/9 puntos y un peso de 3700 gramos. Nace en buenas condiciones y a través del método clínico se diagnostica anomalía en el desarrollo genital por lo que requiere interconsulta multidisciplinaria con genética, endocrinología, neonatología, urología, ginecología, psicología y cirugía, previo consentimiento informado a la familia. En su evolución también presenta íctero flavínico de piel y mucosas a las 72 horas en relación con un íctero fisiológico del recién nacido. La pérdida fisiológica de peso fue de un 10 %; en el límite de la normalidad según su madurez.

Al examen físico se observan signos clínicos que sugieren anomalías de la diferenciación sexual. Al nacer se aprecian genitales ambiguos con pliegues que se fusionan en sentido antero-posterior con labios escrotales pigmentados y rugosos (Fig. 1), falo hipertrófico de aproximadamente 3,5 cm (Fig. 2), presencia de orificio miccional de 0,5 cm en la base del falo, recuerda apertura de seno urogenital (Fig. 3), se extienden dos cuerdas tendinosas desde este y hasta el extremo distal del falo. No se palpan gónadas en los pliegues escrotales.



Fig. 1. Aspecto morfológico de los genitales externos al nacer: pliegues que se fusionan en sentido antero-posterior con labios escrotales pigmentados y rugosos.



Fig. 2. Aspecto morfológico de los genitales externos al nacer: Falo hipertrófico de aproximadamente 3,5 cm.



Fig. 3. Aspecto morfológico de los genitales externos al nacer: Orificio miccional de 0,5 cm en la base del falo, recuerda apertura de seno urogenital.

Laboratorio al ingreso:

Ionograma: Sodio=111 mEq /l (hiponatremia), Potasio=6,9 mEq/l (hiperpotasemia), Cloro=87 mEq/l.

Dosificación de 17 hidroxiprogesterona en suero: 200 ng/ml (elevado).

Resultado del Cariotipo: 46, XX.

Ecografía ginecológica con presencia de órganos sexuales femeninos normales.

Se corrobora el diagnóstico de HSC 21-hidroxilasa, forma clásica virilizante simple, se procede a frenar hiperandrogenismo e hipersecreción de corticotropina, se inicia tratamiento con Fludrocortisona 0,1 mg/día y acetato de cortisona 25 mg/m²/día. Además de la estabilización y corrección de los trastornos electrolíticos señalados. Mantuvo una evolución estable en cuidados especiales neonatales. Fue egresado con seguimiento en la consulta de Endocrinología y Genética. En la actualidad espera cirugía correctiva. La pareja involucrada requirió estudio, recibió asesoramiento genético para la prevención de próximos nacimientos y se siguió en consulta multidisciplinaria.

DISCUSIÓN

El caso presentado, según método clínico-analítico, valoración genética y multidisciplinaria, responde a hiperplasia suprarrenal congénita forma clásica virilizante simple grado IV, al ser evidente desde el momento del nacimiento alteración en la morfogénesis genital a causa de un hiperandrogenismo, corroborado por tamizaje neonatal precozmente.

Es una enfermedad compleja que agrupa varias formas clínicas, biológicas y genéticas. La deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa es la causa más común, mientras que la deficiencia de 11β-hidroxilasa es la segunda causa de hiperplasia suprarrenal congénita, representa alrededor del 5 % de los pacientes afectados. Con menor frecuencia, el déficit 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD), 17α-hidroxilasa, P450 oxidorreductasa o excepcionalmente; hiperplasia suprarrenal congénita lipoide por una mutación en el gen *STAR* (*steroidogenic acute regulatory protein*), que codifica para la proteína que regula la síntesis de hormonas esteroideas.⁽⁴⁾

Independientemente de su etiología, resulta un cuadro clínico grave que registra una elevada morbimortalidad. Una revisión actualizada del tema, muestra que esta situación resulta rara en el período neonatal. En la HSC por déficit de 21-hidroxilasa la síntesis de cortisol y aldosterona son insuficientes lo que lleva a un aumento de la secreción de ACTH. Este aumento de ACTH estimula la síntesis esteroidea suprarrenal con un aumento de los precursores previos al defecto enzimático y la síntesis de andrógenos. En la forma clásica de la enfermedad la hiperproducción androgénica fetal provoca una virilización de los genitales externos en las niñas recién nacidas.^(5,6)

Los recién nacidos de género femenino presentan virilización de los genitales externos en diferentes grados que se clasifican según la escala de Prader (estadios de masculinización en una mujer con hiperplasia suprarrenal congénita) desde el 1 al 5; máximo grado de virilización, esto da lugar a un fenotipo masculino con hipertrofia del clítoris, hipospadias perineal y labios mayores escrotalizados, con ausencia de testes. Las niñas muy virilizadas pueden ser erróneamente identificadas como varones con criptorquidia.^(3,7)

Actualmente el término más aceptado para su uso es el de desórdenes del desarrollo sexual, se evita así estigmatizar a los pacientes y sus familias desde el punto de vista ético. Defensores de los pacientes y especialistas en ética han cuestionado recientemente los protocolos utilizados hasta ahora, debido a que con estas actuaciones hay valores que pueden lesionarse, como son la violación del consentimiento informado, el derecho de los pacientes a decidir sobre su propio cuerpo y la no aseguración en el éxito percibido por el propio paciente.⁽⁸⁾

Es importante en el abordaje inicial de cada paciente un examen físico exhaustivo, sin embargo la presencia de genitales ambiguos no confirma el diagnóstico. El diagnóstico postnatal de esta enfermedad es certificado por la elevación de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en sangre, detectada con el Programa de Tamizaje Neonatal y después de haber excluido otras condiciones que cursan con valores transitoriamente elevados (prematuridad, bajo peso, enfermedad neonatal grave). Su objetivo fundamental, es la detección oportuna de errores congénitos del metabolismo pero puede utilizarse simultáneamente para estudiar la epidemiología de cada enfermedad.

Cuba es pionera en América Latina en implementar la pesquisa neonatal que cubre al 100 % de los nacidos vivos, más conocida como prueba del talón, que permite al quinto día del nacimiento la detección temprana de enfermedades heredo -metabólicas y congénitas como: el hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa, fenilcetonuria, galactosemia y fibrosis quística del páncreas. Estas enfermedades pueden conducir potencialmente a problemas de graves consecuencias para la salud y la sociedad, cuyos efectos desfavorables pueden ser modificados por la intervención terapéutica temprana, antes del primer mes de vida y evitar de esta forma la presencia de individuos con retraso mental u otras anomalías por esta causa. Lo que también permite la inserción de los mismos en la sociedad, y se considera como una herramienta de prevención en salud.⁽⁹⁾

La HSC puede causar complicaciones neonatales con riesgo para la vida por lo que resulta importante realizar el diagnóstico temprano como ocurrió en el presente caso donde se logró anticiparse a una pérdida salina aguda grave al demostrarse en estudios hemoquímicos hiponatremia e hiperpotasemia ligera pero sin excesiva pérdida de peso, ni deshidratación concomitante. A ello se suma la efectividad del tratamiento intraútero según criterios y protocolos establecidos, porque previene la virilización intraútero, evita asignaciones erróneas del sexo, así como extensas cirugías ginecológicas e incluso urológicas.⁽¹⁰⁾

Para aminorar de manera sustancial las malformaciones en los genitales externos de fetos femeninos se ha iniciado tratamiento prenatal con dexametasona, desde la cuarta semana de gestación, por lo que es imperiosa la obtención previa del consentimiento informado.

El tema está actualmente en investigación, pues los efectos a largo plazo en el desarrollo físico y neuropsicológico de los niños no son del todo claro. Mientras que para la gestante en general el tratamiento es bien tolerado, no suponen un gran riesgo materno y se asocia con complicaciones maternas leves y manejables como una mayor ganancia ponderal, incremento de estrías o vergeturas, edemas, malestar gástrico, cambios de humor, entre otras, no así de diabetes.^(11,12,13)

Se ha considerado que para disponer de un tratamiento se requiere del consentimiento materno, un equipo médico, así como de protocolos que se modificaría según las manifestaciones clínicas, bioquímicas y las circunstancias individuales de cada paciente. En el recién nacido y la infancia temprana se recomienda el uso de fludrocortisona o glucocorticoides de acción prolongada más mineralocorticoides, por lo que se aumenta la dosis de glucocorticoides ante enfermedades intercurrentes. Se señala, además, la monitorización de complicaciones secundarias al uso de glucocorticoides, así como por exceso o déficit de mineralocorticoides e instrumentar el

tratamiento quirúrgico (reconstrucción genital) que sea menos agresivo, preservando la sensibilidad de los tejidos.

El tratamiento debe estar basado en la adecuación funcional y se deben tener en cuenta sus implicaciones futuras. El manejo de dicha situación debe ser realizado por un equipo multidisciplinario: neonatólogos, genetistas, endocrinólogos, cirujanos pediátricos y psicólogos como se practicó en el presente caso.⁽⁵⁾

Se concluye que la hiperplasia suprarrenal congénita es una importante condición, rara pero grave, clínico-analítica en el período neonatal, de presentación heterogénea de acuerdo a la afectación de la función enzimática y del sexo del paciente, cuya identificación temprana a través de programas de pesquijaje facilita intervenciones oportunas y precoces. Todo esto resulta en una significativa disminución de la morbilidad, mortalidad y discapacidad infantil y otorga una mejor calidad de vida para los pacientes y las familias afectadas por la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

NSG Y SGPR: se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchán S, Jacomussi L, Maldonado S. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med Cir [Internet]*. 2016 [citado 8/ 08/ 2021]; 25(2): 79-88. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121737216300292>
- 2-González EC, Castells EM, Frómeta A, Arteaga AL, Del Río L, Tejeda Y, et al. SUMA Technology and Newborn Screening Tests for Inherited Metabolic Diseases in Cuba: An Overview of the First 30 Years. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening [Internet]*. 2016 [citado 21/ 08/ 2021]; 4: 1-9. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2326409816661356>
- 3- Rodríguez M, Espinosa F. Uso de glucocorticoides sistémicos en Pediatría: generalidades. *Acta Pediatr Mex [Internet]*. 2016 [citado 9/ 08/ 2021]; 37(6): 349-354. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423648197007.pdf>
- 4- Feldman S. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]*. 2017 [citado 8/ 08/ 2021]; 30(5): 520-534. Disponible en: <https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188%2816%2930343-6/abstract>

- 5-Phyllis W. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [citado 1/ 08/ 2021]; 103(11): 4043-4088. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30272171>
- 6- Roblejo H, Marcheco B. Genetics and genomic medicine in Cuba. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [Internet]. 2017 May [citado 18/ 08/ 2021]; 5(3): 196-201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441404/pdf/MGG3-5-196.pdf>
- 7-Ponce CF, Campos E, Milán A. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Reporte de Caso. *Acta Pediátrica Hondureña* [Internet]. Oct 2013-Mar 2014 [citado 8/ 08 /2021]; 4(2): 313-317. Disponible en: <http://www.bvs.hn/APH/pdf/APHVol4/pdf/APHVol4-2-2013-7.pdf>
- 8-Donoso Sanz MA. Aspectos éticos en el abordaje médico de menores con diferencias en el desarrollo sexual. Hechos, valores y deberes en las DDS. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 18/08/2021]; 7(2): 27-31. Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E20/P1-E20-S945-A380.pdf>
- 9-Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2017 [citado 26/ 08/ 2021]; 40(1): 131-140. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v40n1/1137-6627-asisna-40-01-00131.pdf>
- 10-Bañuelos B, González R, Ludwikowski B, Lingnau A. Effectiveness of Prenatal Intervention on the Outcome of Diseases That Have a Postnatal Urological Impact. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 22/ 08/ 2021]; 7(118): 1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454137/pdf/fped-07-00118.pdf>
- 11-Clemente M, Puga B, Campos A, Yeste D. Tratamiento prenatal de la HSC. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 18/ 08/ 2021]; 9(Suppl1): 26-29. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E25/P1-E25-S1412-A456.pdf>
- 12-Fidalgo SG. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico y tratamiento prenatal. Actualización. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* [Internet]. 2016 [citado 23/ 08/ 2021]; 23(1): 18-28. Disponible en: <http://www.sae gre.org.ar/revista/numeros/2016/n1/7-trabajo.pdf>
- 13-Riaño I, Chueca M. Consideraciones sobre el tratamiento prenatal en Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 28/ 08/ 2021]; 7(2): 32-36. Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E20/P1-E20-S945-A381.pdf>