

CASO CLÍNICO: RECIÉN NACIDO CON GENITALES AMBIGUOS

Paciente de 1 año de edad que requirió la atención médica especialista debido a que nació con genitales ambiguos

La historia médica de este neonato es que nació bajo una Sección Cesárea bajo anestesia espinal y fue producto de una gestación de 39 semanas. Después del nacimiento, se observó la presencia de genitales ambiguos, sin embargo el Obstetra señaló que se trataba de un varón

Historia familiar: El padre es sano, la madre es Para uno, Grávida dos y tuvo una Sección Cesárea previamente en su primer embarazo 3 años antes, de un embarazo de 40 semanas de gestación, debido a falta de progreso después de 3 días de trabajo de parto

El producto de este embarazo fue una niña que se encuentra en la actualidad en estado saludable. La madre no tuvo antecedentes de diabetes o hipertensión durante su embarazo

Historia de medicamentos: La madre no tomó ningún medicamento durante su embarazo reciente, no había historia de abuso de drogas o contacto con agentes químicos o tóxicos

Examen físico: El niño peso 3.925 grm. al nacer y mostraba un Apgar de 9 tanto 1 minuto como 5 minutos después del nacimiento. Los genitales ambiguos consistieron en clitomegalia y una fusión parcial de los pliegues labioescrotales. En sistemas cardiovascular y respiratorio fueron normales

Preguntas relevantes del cuadro clínico y de las pruebas iniciales de laboratorio.

- 1.** -¿Cuales son las pruebas de Laboratorio con resultados más importantes?
- 2.** - ¿Cómo se explican los resultados anormales de este paciente?
- 3.** - ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- 4.** -¿Que pruebas adicionales son apropiadas para efectuar en este paciente y por que?
- 5.** - ¿Cuál es la Etiología de esta condición?
- 6.** - ¿Cómo se diagnostica típicamente la condición de este paciente?
- 7.** -¿Cómo deberá ser tratado el paciente?

Respuestas posibles

1. - Las pruebas de Laboratorio más importantes son la marcada elevación de las hormonas: 17 Hidroxiprogesterona, la Dehidroepiandrosterona Sulfato (DHEA-S), un Potasio elevado y una reducción de los niveles de Sodio, Cortisol y Urea; una Osmolaridad baja y una brecha aniónica normal

2. - Los niveles reducidos de Cortisol y la acumulación de su precursor, 17 Hidroxiprogesterona, sugieren una deficiencia de 21 Hidroxilasa, la cual es la causa más común de deficiencia vista en recién nacidos con Hiperplasia suprarrenal congénita

La acumulación de 17 Hidroxiprogesterona puede conducir a un aumento de la formación de Dehidroepiandrosterona y su metabolito el Sulfato de Dehidroepiandrosterona por una vía alterna

El aumento de la DHEA y el sulfato de DHEA pueden conducir a una síntesis periférica en el hígado de Androstenediona y Testosterona los cuales juntos son los responsables para el desarrollo de genitales ambiguos, Hirsutismo, Virilización en mujeres

La carencia de la enzima 21 Hidroxilasa bloquea las rutas de la formación de Cortisol y Aldosterona los cuales son los principales Glucocorticoides y Mineralocorticoides producidos por la corteza suprarrenal

La Aldosterona causa un aumento de la reabsorción del Ion Sodio y Potasio y una excreción de Ion Hidrógeno por el recambio que sucede en el tubo contorneado distal y los tubos colectores del riñón

La Aldosterona es esencial para la Homeostasis del agua plasmática, el Sodio y las concentraciones del Ion Potasio

La deficiencia de Aldosterona conduce al desarrollo de Hipovolemia, Hiponatremia, Hiperkalemia y Acidosis metabólica

En la deficiencia ligera de Cortisol y Aldosterona, estos cambios bioquímicos podrían no ser evidentes. La deficiencia severa de Cortisol lleva al desarrollo de Hipoglicemia

3. - Diagnóstico más probable: Hiperplasia suprarrenal congénita. Esta enfermedad es un desorden hereditario autosómico recesivo que ocurre con una frecuencia de población de 1 en 1000 casos. Esta clasificado en 2 formas basado en diferentes presentaciones clínicas: las llamadas formas clásicas y no clásicas

La forma No clásica se debe a una deficiencia parcial de 21 Hidroxilasa y es la enfermedad autosómica recesiva más común de todas

La forma Clásica de Hiperplasia suprarrenal congénita se debe a una deficiencia de Hidroxilasa que ocurre como resultado de un invalence entre la producción de Cortisol, Aldosterona y Andrógenos

La consecuencia de tener pequeñas concentraciones de Cortisol durante estrés físico conduce a que se desarrolle baja presión arterial y a menudo la muerte

La falta de producción de Aldosterona dá como resultado una pérdida de sal. El exceso de producción de Andrógeno causa un desarrollo físico anormal

La forma No clásica de Hiperplasia suprarrenal congénita es una reacción más ligera de la forma clásica de esta enfermedad. Los pacientes con Hiperplasia suprarrenal congénita No clásica no son deficientes en Cortisol y Aldosterona; sin embargo, ellos producen un exceso de Androgenos

Las formas de pérdida salina de la Hiperplasia suprarrenal son acompañadas por una baja concentración de Aldosterona del suero, Hiponatremia, Hiperkalemia, una elevación de la actividad de Renina plasmática, Hipovolemia e Hipotensión

En contraste, las formas hipertensivas de Hiperplasia suprarrenal (por ejemplo las debidas a deficiencias de la enzima Beta 11- Hidroxilasa y deficiencia de la enzima 17 Alfahidroxilasa) van asociadas con una supresión de la actividad de Renina plasmática y a menudo Hipokalemia

El diagnóstico de la Hiperplasia suprarrenal congénita depende de la demostración de una producción inadecuada de Cortisol y/o de Aldosterona y la presencia de acumulación de una concentración excesiva de precursores de hormonas

Por ejemplo, las características distintivas de la deficiencia de 21 Hidroxilasa es un valor muy alto (a menudo por arriba de 1000 ng/dl) de la 17 Hidroxiprogesterona del suero y su metabolito urinario que es Pregnantriol (metabolito de la 17 Hidroxiprogesterona) en la presencia de hallazgos clínicos sugestivos de la enfermedad (mujer con genitales ambiguos, evidencia de pérdida salina, Clitoromegalia, desarrollo precoz de vello pubiano, excesivo crecimiento, crecimiento prematuro del falo en la ausencia de desarrollo testicular, hirsutismo, oligomenorrea y/o infertilidad femenina

4. - La Aldosterona del suero, la actividad de Renina plasmática, la Testosterona del suero, la determinación de Hormona Adrenocorticotrófica del plasma y los niveles de Pregnantriol urinario son útiles en estos pacientes

Una concentración disminuida de Aldosterona es lo que se espera en pacientes con Hiperplasia suprarrenal congénita, mientras la actividad de la Renina plasmática puede estar aumentada o disminuida dependiendo del tipo de la deficiencia enzimática que esta presente y el grado de deficiencia de mineralocorticoides

Además, la Testosterona del suero esta aumentada debido a la disminución del Cortisol y los niveles de Aldosterona de tales pacientes ya que la ruta metabólica esta cambiada desde los precursores de Cortisol hacia la producción de Andrógenos suprarrenales

Además, la deficiencia de Cortisol conduce al desarrollo de una elevación de la Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) de la hipófisis la cual trata de aumentar los niveles de Cortisol y Aldosterona sin embargo, debido a la deficiencia enzimática no lo logra y lo que conduce es a una Hiperplasia histológica de la glándula

El estímulo de la hormona Adrenocorticotrófica ante la presencia de bloqueos enzimáticos da como resultado que la ruta de los esteroides se cambie hacia la producción de Andrógenos y por tal motivo la medición de la 17 Hidroxiprogesterona y el Pregnantriol urinario son de utilidad

Las pruebas genéticas para la búsqueda de mutaciones en el gen de la enzima 21 Hidroxilasa raramente son utilizados para llegar a diagnosticar las formas clásicas de Hiperplasia suprarrenal, pero son esenciales en el diagnóstico prenatal de esta enfermedad

Existen formas subclínicas de Hiperplasia suprarrenal asociada con formas no clásicas de deficiencia de 21 Hidroxilasa y la enzima 3 beta Hidroxiesteroide Dehidrogenasa que a menudo requieren que se efectúe la prueba de Cortrosin (ACTH sintético) mediante una prueba de estimulación con esa sustancia para demostrar que se acumulan en forma anormal las hormonas a partir de precursores esteroideos

5. - Varias deficiencias enzimáticas pueden causar Hiperplasia suprarrenal congénita, entre ellas podemos encontrar que la 21 Hidroxilasa, la 11 Betahidroxilasa, la 3 Betahidroxiesteroidehidrogenasa, la 17 Alfahidroxilasa, la 17, 20 Colesterol Desmolasa y la Corticoesterona 18 Metiloxilasa tipo 2. La deficiencia de la enzima 21 Hidroxilasa es la responsable de más del 90% de los casos de Hiperplasia suprarrenal congénita

En este tipo de enfermedad hay un aumento en la producción de Progesterona, 17 Hidroxiprogesterona, Dehidroepiandrosterona y Androestenediona

Además se pueden encontrar elevados los metabolitos de estas hormonas como son (17 Cetoesteroides y Pregnenolol) mientras que los niveles de Cortisol del suero se encuentran disminuidos

Los síntomas clínicos de la Hiperplasia suprarrenal congénita están exacerbados por el estrés (demanda de Cortisol) secundario a un aumento de la actividad física

El gen (CYP 21) que es el que codifica la producción de la enzima 21 Hidroxilasa se localiza en el cromosoma VI p 21, adyacente al gen que codifica el Antígeno HLA de los Leucocitos humanos

Este gen es de aproximadamente 30 kilobases y está alejado de un pseudogene (CYP 21P), el cual el 98% es homólogo en su estructura con el gen CYP 21; pequeñas diferencias pueden existir entre ambos genes de manera tal que el pseudogene se inactiva en la producción de la enzima 21 Hidroxilasa funcional

La deficiencia de la enzima 11 Betahidroxilasa causa 3 a 5% de todos los casos de Hiperplasia suprarrenal congénita y se asocia con una característica elevación del 11 desoxicortisol del suero y de la concentración de Desoxicorticosterona

Además, los niveles urinarios del 17 Hidroxicorticosteroides también se observan elevados

Debido a que la Desoxicorticosterona tiene actividad de Mineralocorticoide los pacientes que tienen una deficiencia de la enzima 11 Betahidroxilasa muestran una retención de Sodio, disminución de la actividad de Renina plasmática e Hipertensión con alcalosis Hipokalemica

El gen 11 Betahidroxilasa esta codificado en CYP11B1 y reside en el cromosoma 8 u21. Un gen vecino (CYP11B2) codifica para la sintetasa de Aldosterona, la cual cataliza la conversión de Corticoesterona a Aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal

Las mutaciones y las lesiones de este gen CYP11B2 da como resultado una disminución en la síntesis de Aldosterona

De esta manera un individuo que tiene una mutación del gen CYP11B2 va a desarrollar Hiponatremia, Hiperkalemia y deshidratación

La deficiencia de la enzima 3 Betahidroxiesteroide Dehidrogenasa, esta indicada por una relación anormal de 17 Hidroxipregnenolonas a 17 Hidroxiprogesterona y la concentración de la Dehidroepiandrosterona sobre la concentración de Androestenediona

El gen de la 3 Betahidroxiesteroide Dehidrogenasa reside en el cromosoma 1p13. La deficiencia de la 17 Alfahidroxilasa, 17, 20 liasa y 17, 20 Colesterol desmolasa da como resultado virilización de las niñas afectadas y poca virilización en los niños de sexo masculino

Un gen sencillo (CYP17) que sufre una mutación causa la deficiencia en la actividad de estas enzimas. Además la proteína reguladora de la Esteroidogenesis al parecer esta involucrada en el transporte del colesterol a través de la membrana Mitocondrial puede actuar sobre el sistemas de la 6p 450 en la síntesis de Pregnenolona la cual es entonces convertida en varios tejidos que tienen una actividad Esteroidogenica en Cortisol, Aldosterona o esteroides sexuales

Una deficiencia de esta proteína reguladora de la Esteroidogenesis da como resultado una deficiencia global de esteroides. Por último, la deficiencia de la Corticoesterona 18 metiloxidasa tipo 2 se caracteriza por deficiencia de Aldosterona (concentración de Aldosterona disminuida plasmática) asociado a Hiperkalemia crónica y sin anomalías de diferenciación sexual

6. - El diagnóstico prenatal de la deficiencia de 21 Hidroxilasa puede realizarse utilizando análisis de DNA sobre células fetales que se obtienen de líquido amniótico después de practicar una amniocentesis o a través de muestras tomadas de las vellosidades coriónicas. Esta técnica será capaz de detectar 95% de todos los genes anormales de la Hiperplasia suprarrenal congénita

El estudio neonatal para la deficiencia de 21 Hidroxilasa es suficientemente específico y sensible para detectar casi todos los niños con las formas clásicas de Hiperplasia suprarrenal congénita y algunos niños con las formas No clásicas

El análisis de 17 Hidroxiprogesterona en muestras secas de sangre en papel filtro obtenidas de recién nacidos de 2 a 3 días de edad es el método típico de investigar la Hiperplasia suprarrenal congénita en los recién nacidos

Una prueba positiva de tamizaje debe ser confirmado por una análisis cuantitativo de 17 Hidroxiprogesterona, utilizando métodos más sensibles y específicos en muestras de plasma o suero, el análisis de Esteroides urinarios o un análisis de mutación del gen CYP 21

7. - Algunos trabajos de investigación han descrito que un tratamiento temprano alrededor de la semana 9 después del último período menstrual de una mujer embarazada que lleva el gene anormal de la Hiperplasia suprarrenal congénita, puede ser útil para prevenir el desarrollo de Virilización del feto femenino cuando se trata de una deficiencia de la enzima 21 Hidroxilasa

Sin embargo, una guía más detallada para el uso de este tratamiento es requerido y algunas ocasiones es controversial

Los infantes que nacen con genitales ambiguos deberán ser observados cercanamente para ver si tienen algunos signos o síntomas de pérdida de sal mientras el diagnóstico de Hiperplasia suprarrenal congénita esta siendo establecido

Tales niños deberán someterse a una evaluación quirúrgica para efectuar una corrección quirúrgica si se hace necesario. Además el recién nacido con deshidratación, Hiponatremia, Hiperkalemia o Hipoglicemia, deberá ser tratado inmediatamente para corregir estos síntomas

El tratamiento de reemplazo mediante Glucocorticoides y/o Aldosterona puede ser necesario dependiendo del grado de deficiencia enzimática involucrada y si las síntesis de Cortisol y Aldosterona están afectados

Un nuevo tratamiento utilizando la combinación de Glucocorticoides, un Mineralocorticoide, un inhibidor de Aromatasa y la Flutamida esta en la actualidad siendo estudiado en algunos trabajos de investigación

En nuestro paciente descrito en este caso, se efectuó una Clitoroplastía y el desarrollo de sus genitales externos progresó adecuadamente

Nuestro paciente ha estado en tratamiento con Corticoesteroides y es observado regularmente por el Endocrinólogo Pediatra determinando 17 Hidroxiprogesterona, Renina y Electrolitos periódicamente

REFERENCIA

1. - Newmi y colaboradores. Diagnóstico prenatal de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en 532 embarazos. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001; 86:5651-5657.

2. - Lee P. A. Cirugía genital para mujeres con Hiperplasia Suprarrenal Congénita: Cambios después de 5 décadas. Journal Pediatrics Endocrinology and Metabolism, 2002; 15:1473-1477.

3. - Meng Q.H. y colaboradores. Caso de estudio. Departamento de Patología y Medicina Molecular de la Universidad Master Ontario Canadá, Laboratory Medicine, Julio 2003, vol. 34: 532-534