

Hipoaldosteronismo como forma de presentación de una hipoplasia suprarrenal congénita por mutación en *NR0B1* (*DAX1*)

Hypoaldosteronism as a form of presentation of congenital adrenal hypoplasia due to mutation in *NR0B1* (*DAX1*)

Vanesa Cancela Muñiz¹, Elena Artola Aizalde², Miren Alicia Apilanez Urquiola³, Itziar Sota Busselo³

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa (España)

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa (España)

³ Neonatología. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa (España)

Resumen

La hipoplasia suprarrenal congénita es una enfermedad producida por una mutación en el gen *NR0B1* (*DAX1*), localizado en el brazo corto del cromosoma X. Se presenta habitualmente como una insuficiencia suprarrenal primaria en los primeros meses de vida, aunque también están descritas formas de presentación tardía, durante la niñez o incluso en la edad adulta. En la adolescencia, los pacientes presentan un hipogonadismo hipogonadótropo.

Presentamos el caso de un paciente con hipoplasia suprarrenal congénita por mutación en *NR0B1* (*DAX1*), de presentación en los primeros días de vida como un hipoaldosteronismo aislado, con desarrollo posterior del cuadro de hipocortisolismo.

Ante un caso de hipoaldosteronismo primario de causa desconocida, con cortisol normal y corticotropina elevada, hay que descartar una hipoplasia suprarrenal congénita, ya que el déficit de cortisol se puede presentar en etapas posteriores.

Palabras clave: *DAX1*, hipoaldosteronismo, hiponatremia, hipoplasia suprarrenal congénita, *NR0B1*.

Correspondencia:

Vanesa Cancela Muñiz
Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia,
Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa, España, Tel: 943007105
E-mail: vanesa.cancelamuniz@osakidetza.eus

Abstract

Congenital adrenal hypoplasia is a disease caused by a mutation in the *NR0B1* (*DAX1*) gene, located on the short arm of the X chromosome. It usually presents as a primary adrenal insufficiency in the first months of life, although cases of late presentation, during childhood or even in adulthood have also been reported. In adolescence, patients present hypogonadotropic hypogonadism.

We describe the case of a patient with congenital adrenal hypoplasia due to mutation in *NR0B1* (*DAX1*), presenting in the first days of life as isolated hypoaldosteronism, with subsequent development of hypocortisolism.

In a case of primary hypoaldosteronism of unknown cause, with normal cortisol and elevated ACTH, the possibility of congenital adrenal hypoplasia must be considered, since cortisol deficiency may present later.

Key words: *congenital adrenal hypoplasia*, *DAX1*, *hypoaldosteronism*, *hyponatremia*, *NR0B1*.

Introducción

La hipoplasia suprarrenal congénita es una enfermedad poco frecuente. En la forma ligada a X, aparece una insuficiencia suprarrenal primaria, debido a que la glándula pierde la región cortical. Las células remanentes se llaman citomegálicas, ya que

son más grandes que las células normales. Estos hallazgos fueron descritos por Hay et al en 1981 ⁽¹⁾ en cinco pacientes varones con hipoplasia suprarrenal congénita con hallazgos de citomegalia en las células suprarrenales, y que asociaban hipogonadismo hipogonadótropo.

La asociación de este cuadro con mutaciones en el gen *DAX1* (*dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenita critical region on the X-chromosome, gene 1*) se descubrió en 1994 por Zanaria et al ⁽²⁾. *DAX1* es un receptor nuclear que está codificado por el gen *NROB1*, localizado en el brazo corto del cromosoma X (*Xp21.2*).

La enfermedad se presenta habitualmente como un fallo suprarrenal primario en los primeros meses de vida ⁽³⁻¹²⁾. El hipogonadismo hipogonadótropo se presenta durante la adolescencia debido a una ausencia o interrupción de la pubertad normal ^(13, 14).

Existen formas atípicas en las que el fallo suprarrenal ocurre durante la niñez tardía o en la edad adulta ^(3,5, 6,15-21), y en algunos casos puede aparecer una pubertad precoz ^(3, 16, 22-25).

En nuestro paciente, el déficit de aldosterona se dio en el período neonatal inmediato, y posteriormente se presentó el déficit de cortisol, y en la bibliografía existe algún caso similar ^(4, 26, 27).

Está descrito un síndrome de delección de genes contiguos en Xp21 ^(8,25,28,29), en el que existe una asociación de distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol cinasa e hipoplasia suprarrenal congénita, por lo que habría que tenerlo en cuenta si hubiera otros signos o síntomas asociados.

Caso clínico

Paciente varón de 11 días de vida que ingresó en la unidad neonatal por letargo y vómitos, con deshidratación, hiponatremia e hiperpotasemia.

Como antecedentes obstétricos, fue un embarazo de evolución normal, espontáneo; parto instrumental, inducido en la semana 41 + 5 de gestación; APGAR: 10/10; peso de nacimiento: 4.230 g; longitud de nacimiento: 54 cm; y lactancia materna.

Respecto a los antecedentes familiares, el padre era sano. La madre era sana, pero con escasa reserva ovárica. Tenía dos hermanas gemelas mayores sanas, con embarazo conseguido con ovodonación. No había otras enfermedades de interés en la familia.

Exploración física en el momento del ingreso: peso, 3.870 g; frecuencia cardíaca, 140 lpm; tensión arterial, 69/43 mmHg; afectación del estado general; esca-

sa reactividad; palidez cutánea; auscultación cardiopulmonar normal; abdomen normal; genitales externos normoconfigurados, con testes en bolsa; y sin hiperpigmentación cutánea.

Durante su ingreso, se realizó una analítica general y hormonal.

Analítica en el momento del ingreso: hemograma, normal; bioquímica: glucosa, 73 mg/dL (70-110), sodio, 123 mEq/L (135-145), potasio, 7,4 mEq/L (3,6-5,8) y cloro, 84 mEq/L (93-110); resto de la bioquímica, normal; gasometría, normal; y analítica hormonal, pendiente.

Ante sospecha clínica de hiperplasia suprarrenal congénita, se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona intravenosa y sueroterapia intravenosa con aporte de sodio con buena evolución.

Al cuarto día de ingreso, se recibió el resultado de la analítica hormonal: cortisol, 16,7 µg/dL (5-25); corticotropina, 272,8 pg/mL (0-52); 17-hidroxiprogesterona, 2,3 ng/mL (0-16,8); testosterona, 0,63 ng/mL (0-0,3); dehidroepiandrosterona, 0,42 µg/mL (0,32-4,31); androstenodiona, 7 ng/mL (0,1-0,5); renina, >500 µU/mL (2,8-39,9); y aldosterona, 31,8 pg/mL (19,7-260). Más tarde se obtuvieron los resultados de corticosterona, 0,1 µg/dL (0,1-2); y 18 hidroxicorticosterona, 10,6 ng/dL (5-220).

Ante una cifra normal-baja de aldosterona para la hiponatremia que presentaba, con 17OH progesterona normal, se descartó una hiperplasia suprarrenal congénita y se sospechó un hipoaldosteronismo. Se inició tratamiento con fludrocortisona, con disminución progresiva de la dosis de hidrocortisona hasta su suspensión. Posteriormente presentó una evolución favorable, con disminución de la poliuria y normalización del sodio.

Al cuarto día de ingreso, coincidiendo con los resultados hormonales, presentó una infección del tracto urinario por *Escherichia coli*, y se achacó el aumento de corticotropina al estrés del proceso infeccioso. Ocho días después presentó una cifra de corticotropina de 9 pg/mL (0-52). Posteriormente, no se repitió hasta los 8 meses de edad.

Se realizó el estudio genético para descartar un hipoaldosteronismo por déficit de aldosterona sintasa de tipo I (Figura 1).

Se le dio de alta a los 34 días de vida, bajo tratamiento con fludrocortisona, 0,05 mg cada 12 horas, y cloruro sódico oral, con posterior seguimiento en consultas externas de endocrinología infantil.

Durante su seguimiento en consulta, al inicio, presentó normalidad de los niveles de cortisol (>10 µg/dL).

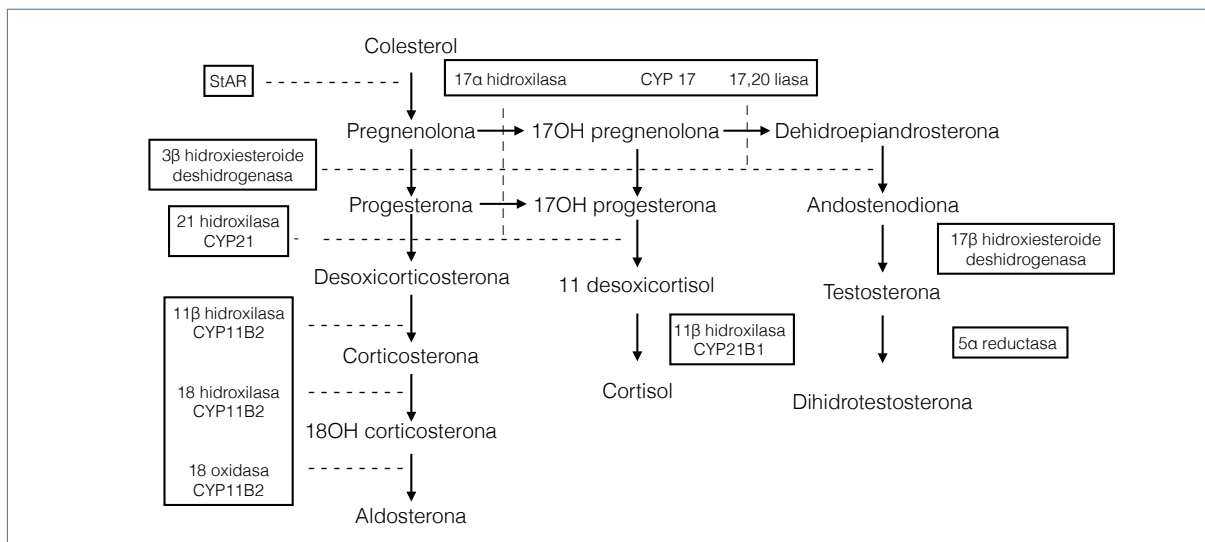


Figura 1. Metabolismo suprarrenal.

La aldosterona continuó baja (hasta < 9,7 pg/mL). Asimismo, llegó el resultado negativo del estudio genético de déficit de aldosterona sintasa (*CYP11B2*).

A los 8 meses de edad, los niveles de cortisol comenzaron a descender, con una cifra elevada de corticotropina de 2.297 pg/mL (0-52), y se le realizó un test de corticotropina con cortisol basal de 2,5 µg/dL (5-25) y pico de 1,81 µg/dL, para confirmar el diagnóstico de hipocortisolismo, aunque éste no habría sido necesario dadas las cifras basales (Tabla 1).

Ante el déficit de aldosterona y, posteriormente, de cortisol, con corticotropina elevada, se sospechó una hipoplasia suprarrenal congénita por mutación del gen *DAX1*, y se solicitó el estudio genético.

Se inició tratamiento con hidrocortisona oral con 16 mg/m², continuando el tratamiento con fludrocortisona. La evolución posterior del paciente fue satisfactoria, y se pudo disminuir la dosis sustitutiva de hidrocortisona hasta 8 mg/m².

El resultado del estudio de gen *DAX1* confirmó la mutación en el gen *DAX1* en el exón 1, c.528C>G; p.Tyr176*: el paciente presentaba en hemicigosis

una alteración consistente en la sustitución de citosina por guanina en la posición 528, lo que conlleva, a nivel proteico, el cambio de tirosina en la posición 176 por un codón de parada. Esta alteración no se ha descrito previamente. La madre presentó la misma mutación. El padre no presentaba la mutación. En las hermanas no se realizó estudio genético por ser embarazo con ovodonación.

Comentarios

Ante un déficit de aldosterona sin causa conocida, hay que pensar en la posibilidad de hipoplasia suprarrenal congénita, ya que el déficit de cortisol puede aparecer posteriormente, tal como sucedió en nuestro paciente y en otros pacientes en la bibliografía. Los controles seriados de corticotropina pudieron haber sido de utilidad para un diagnóstico más precoz. En nuestro caso, el inicio fue en el período neonatal, pero hay casos descritos en la niñez o incluso en la edad adulta.

En el seguimiento de los pacientes hay que tener en cuenta que en la pubertad presentan un hipogonadismo hipogonadotrópico, pero también pueden desarrollar, con menos frecuencia, una pubertad precoz.

Tabla 1. Valores hormonales.

	11 días	19 días	4 meses y 23 días	5 meses y 14 días	8 meses y 10 días
Aldosterona (pg/mL)	31,8 (19,7-260)	30 (19,7-260)	25 (17,6-232)	< 9,7 (17,6-232)	22,5 (17,6-232)
Cortisol (µg/dL)	16,7 (5-25)		10,6 (5-25)	11,7 (5-25)	2,9 (5-25)
Corticotropina (pg/mL)	272,8 (0-52)	9 (0-52)			2.297 (0-52)

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Hay ID, Smail PJ, Forsyth CC. Familial cytomegalic adrenocortical hypoplasia: an X linked syndrome of pubertal failure. *Arch Dis Child* 1981; 56: 715-21.
2. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, Strom TM, Guioli S, Guo W, Lalli E, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 1994; 372: 635-41.
3. Suthiworachai C, Tammachote R, Srichomthong C, Ittiwut R, Suphapeetiporn K, Sahakitungruang T, et al. Identification and functional analysis of six DAX1 mutations in patients with X-linked adrenal hypoplasia congénita. *J Endocr Soc* 2018; 3: 171-80.
4. Al Mer AM, Al Rubaya KM, Alzahrani AS. Adrenal hypoplasia congenita in identical twins. *Saudi Med J* 2019; 40: 87-92.
5. Reutens AT, Acherman JC, Ito M, Ito M, Gu W, Habiby RL, et al. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 504-11.
6. Pi Y1, Zhang Y, Li Y, Qi Z, Zhang H. Clinical and mutational analysis of 7 children with X-linked adrenal dysplasia congenita. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2019; 36: 561-5.
7. Gerster K, Katschnig C, Wyss S, Kolly A, Sproll P, BIASON-Laubert A, et al. Novel DAX-1 (NR0B1) mutation in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2017; 30: 1321-5.
8. Chung ST, Chi CH, Haymond MW, Jeha GS. Infantile Growth hormone deficiency and X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J Pediatr* 2015; 1: 003.
9. Loureiro M, Reis F, Robalo B, Pereira C, Sampaio L. Adrenal hypoplasia congenita: a rare cause of primary adrenal insufficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatric Rep* 2015; 7: 5936.
10. Rodríguez Estevez A, Pérez-Nanclares G, Fernández Toral J, Rivas-Crespo F, López Sigüero JP, Díez I, et al. Clinical and molecular characterization of five Spanish kindreds with X-linked adrenal hypoplasia congenita: atypical findings and a novel mutation in NR0B1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1129-37.
11. Pereira BD, Pereira I, Portugal JR, Goncalves J, Raimundo L. X-linked adrenal hypoplasia congénita: clinical and follow-up findings of two kindreds, one with a novel NR0B1 mutation. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59: 181-5.
12. Rojek A, Flader M, Malecka E, Niedziela M. A novel mutation in the NR0B1 (DAX1) gene in a large family with two boys affected by congenital adrenal hypoplasia. *Hormones (Athens)* 2014; 13: 413-9.
13. Zheng ZQ, Wu BB, Zhang MY, Lu W, Luo FH. Recurrent anorexia and pigmentation of skin for more than 2 months in an infant. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2017; 19: 926-9.
14. Jadhav U, M. Harris R, Jameson JL. Hypogonadotropic hypogonadism in subjects with DAX1 mutation. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 346: 65-73.
15. Liu S, Yan L, Zhou X, Chen C, Wang D, Yuan G. Delayed-onset adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism caused by a novel mutation in DAX1. *J Int Med Res* 2019; 0: 1-9.
16. Gupta S, Joshi K, Zaidi G, Sarangi AN, Mandal K, Bhavani N, et al. Novel mutations and spectrum of the disease of NR0B1 (DAX-1)-related adrenal insufficiency in Indian children. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2019; 32: 863-9.
17. Gerards J, M Ritter M, Kaminsky E, Gal A, Hopper W, Quinkler M. A novel stop mutation (p. (Gln22*)) of DAX (NR0B1) results in late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Endocrine Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017: 17-0054.
18. Tabarin A, Achermann J, Recan D, Bex V, Bertagna X, Christin-Maitre S, et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 2000; 105: 321-8.

19. Kyriakakis N, Shonibare T, Kyaw-Tun J, Lynch J, Lagos CF, Achermann JC, et al. Late onset X-linked adrenal hypoplasia (*DAX-1*, *NROB1*): two new adult onset cases from a single center. *Pituitary* 2017; 20: 585-93.
20. Zhang Z, Feng Y, Ye D, Li CJ, Tong Y. Clinical and molecular genetic analysis of a chinese family with congenital X-linked adrenal hypoplasia caused by novel mutation 1268 delA in the *DAX-1* gene. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015; 16: 963-8.
21. Ali JM, Jalaludin MY, Harun F. Late onset X-linked adrenal hypoplasia congénita with hypogonadotropic hypogonadism due to a novel 4-bp deletion in exon 2 of *NROB1*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 1189-92.
22. Darkan S, Goksen D, Ozen S, Ozkinay F, Durmaz B, Lalli E. Gonadotropin-dependent precocious puberty in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congénita caused by a novel *DAX-1* mutation. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 153-6.
23. Angel SA, Hartmann MF, Riepe FG, Wudy SA, Wabitsch M. Gonadotropin and adrenocorticotrophic hormone independent precocious puberty of gonadal origin in a patient with adrenal hypoplasia congenita due to *DAX1* gene mutation-a case report and review of the literature: implications for the pathomechanism. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 336-45.
24. Guzzetti C, Bizarri C, Pisaneschi E, Mucciolo M, Bellacchio E, Ibba A, et al. Next-generation sequencing identifies different genetic defects in 2 patients with primary adrenal insufficiency and gonadotropin-independent precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2018; 90: 203-11.
25. Koh JW, Kang SY, Kim GH, Yoo HW, Yu J. Central precocious puberty a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita and Xp21 contiguous gene deletion syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 18: 90-4.
26. Lughetti L, Lucaccioni L, Bruzzi P, Ciancia S, Bigi E, Madeo SF, et al. Isolated hypoaldosteronism as first sign of X-linked adrenal hypoplasia congenita caused by a novel mutation in *NROB1/DAX-1* gene: a case report. *BMC Med Genet* 2019; 20: 98.
27. Khattab A, Nelson-Williams C, Cabreza V, Macdonald A, Loring E, Saland J, et al. A novel de novo frameshift mutation in *NROB1* and low prenatal estriol in adrenal hypoplasia congenita. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1433: 7-11.
28. Zheng JJ, Wu XY, Nie M, Liu XZ, Wang X, Huang BK, et al. Dysfunction of hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with adrenal hypoplasia congenita due to *DAX-1* gene mutation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 1183-7.
29. Montoya-Williams D, Moritz M. Cholestasis and hepatic iron deposition in an infant with complex glycerol kinase deficiency. *Pediatrics* 2017; 140: e20161479.