

Insuficiencia suprarrenal primaria de causa genética

Primary adrenal insufficiency with genetic causes

Júlia Cumeras Osuna, María Clemente León, Ariadna Campos Martorell

Departamento de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La insuficiencia suprarrenal primaria es una condición potencialmente letal que puede presentarse de forma inespecífica y, por lo tanto, ser difícil de diagnosticar. Presentamos un caso clínico de un paciente de 5 años que se orienta de forma inicial como un *shock* séptico de origen abdominal refractario al volumen, con hipoglucemia, que precisa soporte inotrópico y mejora tras el inicio de hidrocortisona. Se confirma posteriormente una insuficiencia suprarrenal con déficit mineral y glucocorticoide que resulta de causa genética por mutación en heterocigosis compuesta en el gen *CYP11A1* (codifica la enzima que cataliza la conversión de colesterol en pregnenolona, el paso inicial de la esteroidogénesis).

Abstract

Primary adrenal insufficiency is a potentially life-threatening condition with a non-specific form of presentation, and can therefore be difficult to diagnose. We present a clinical case of a 5-year-old patient who was initially diagnosed with septic shock of abdominal origin, refractory to volume, with hypoglycaemia, who required inotropic support and improved after starting treatment with hydrocortisone. Adrenal insufficiency with mineral and glucocorticoid deficiency was subsequently confirmed to be genetic due to a compound heterozygosity mutation in the *CYP11A1* gene (which encodes the enzyme that catalyzes the conversion of cholesterol into pregnenolone, the initial step in steroidogenesis).

Correspondencia:

Júlia Cumeras Osuna
Hospital Vall d'Hebrón, Edificio maternoinfantil, planta 1.
Barcelona
julia.cumeras@vallhebron.cat

Caso clínico

La insuficiencia suprarrenal primaria es una condición potencialmente letal que puede presentarse de forma inespecífica y, por lo tanto, ser difícil de diagnosticar.

Presentamos un caso clínico de un paciente de 5 años ingresado en unidad de cuidados intensivos pediátrica por *shock* distributivo refractario a volumen, orientado inicialmente como séptico de posible origen abdominal.

En los antecedentes familiares destacan antecedentes de autoinmunidad. La madre presenta hipotiroidismo autoinmunitario y el padre padece psoriasis. Tiene una hermana de 6 años sana.

Como antecedentes patológicos presenta bronquitis de repetición sin tratamiento de base y un ingreso hospitalario a los 3 años por hipoglucemia de hasta 36 mg/dL en el contexto de una gastroenteritis. Posteriormente están registrados otros episodios de hipoglucemias etiquetados como hipoglucemias cetósicas benignas de la infancia.

Presenta inicialmente un cuadro febril con vómitos y diarrea de 48 horas de evolución, con mal estado general, que evoluciona a *shock* séptico refractario al volumen. En la exploración destaca un abdomen doloroso en la palpación, pero sin signos claros de peritonitis. Requiere soporte vasoactivo con dopamina (dosis máxima: 8 µg/kg/minuto), dobutamina (dosis máxima: 6 µg/kg/minuto) y noradrenalina (dosis máxima: 0,3 µg/kg/minuto); ante la hipotensión refractaria se administra un bolo de hidrocortisona a 50 mg/m², previa extracción de muestra para la determinación de cortisolemia. En este contexto presenta una hipoglucemia de 51 mg/dL y una acidosis metabólica con cetonuria positiva, un EB de -9,8 mmol/L y HCO₃⁻ de 18 mmol/L, con un so-

dio mínimo de 127 mmol/L, que se corrige rápidamente, y un potasio de 3,67 mmol/L.

Ante dolor abdominal y cuadro febril con vómitos y diarreas se orienta el cuadro como shock séptico de probable origen abdominal, se realiza una tomografía computarizada que informa como sugestiva de foco apendicular, con glándulas suprarrenales normales. Se inicia piperacilina-tazobactam y fluconazol, y se interviene por laparotomía exploradora. Se realiza apendicectomía con necrosis macroscópica, pero sin infiltrado inflamatorio, y los cultivos resultan negativos.

El paciente presenta una evolución favorable a nivel hemodinámico que permite retirar el soporte inotrópico en las primeras 48 horas. Al tercer día de ingreso se obtiene el resultado de la cortisolemia, $<0,5 \mu\text{g/dL}$, por lo que se decide mantener la hidrocortisona en 20 mg/m^2 y cursar estudio del eje adenohipofisario, y la hormona adrenocorticotropa resulta superior a 1.500 pg/mL . La familia niega la administración de corticoides los días previos. Asimismo, destaca en la exploración física una hiperpigmentación en los nudillos y las encías que la madre refiere como habitual en el paciente (Figura 1). A nivel antropométrico presenta un peso de 20,6 kg (0,58 desviaciones estándar; Carrascosa, 2017), una talla de 120 cm (2,1 desviaciones estándar; Carrascosa, 2017), y un desarrollo puberal G1 P1 con un volumen testicular de $2 \text{ cm}^3/2 \text{ cm}^3$ congruente con la edad del paciente.

Con la sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria se realizan los siguientes estudios complementarios (estudio cursado con hidrocortisona en dosis de estrés): actividad de renina plasmática, $0,3 \text{ ng/mL/hora}$ –valor normal (VN): $0,32-1,84$ –; al-



Figura 1. Hiperpigmentación gingival.

dosterona, pendiente; androstenediona, $<0,1 \text{ ng/mL}$ (VN: $0,1-0,9 \text{ ng/mL}$); sulfato de deshidroepiandrosterona, $<3,17 \mu\text{g/dL}$ (VN: $30-90 \mu\text{g/dL}$); deshidroepiandrosterona, $0,1 \text{ ng/mL}$ (VN: $0,3-2,2 \text{ ng/mL}$); 17-hidroxiprogesterona, $<0,003 \text{ ng/mL}$ (VN: $0,05-1,6 \text{ ng/mL}$); sodio, 138 mmol/L (sin aportes extra); y potasio, $4,71 \text{ mmol/L}$.

Con estos resultados, se orienta como posible deficiencia aislada de glucocorticoides por no poder demostrar una insuficiencia completa, manteniendo una tensión arterial y un sodio normales sin aportes extra. El paciente evoluciona de forma favorable, lo que permite la disminución de la hidrocortisona hasta niveles sustitutivos ($10 \text{ mg/m}^2/\text{día}$), y se le da de alta con control en consultas externas con la determinación de aldosterona pendiente.

Se obtiene una aldosterona suprimida $<0,97 \text{ ng/dL}$ (VN: $1,73-23,3$), que, al repetirla una semana después bajo tratamiento con hidrocortisona con dosis sustitutivas, es de $4,81 \text{ ng/dL}$, con una actividad de renina plasmática superior a los valores de normalidad $>31 \text{ ng/mL/hora}$, con un sodio de $131,6 \text{ mmol/L}$ y un potasio de $4,69 \text{ mmol/L}$.

Con estos resultados se inicia fludrocortisona con dosis habituales de $0,1 \text{ mg}$ repartidos en dos dosis.

Ante una posible causa autoinmunitaria de la disfunción suprarrenal se cursan anticuerpos anticélulas suprarrenales, que resultan negativos, así como las hormonas tiroideas y el metabolismo fosfocálcico resultan normales. El estudio de ácidos grasos de cadena muy larga es normal.

Persiguiendo una causa genética, descartamos una adrenoleucodistrofia ligada al X y se cursa un panel de genes asociados al déficit familiar de glucocorticoides/insuficiencia suprarrenal primaria: *CYP11A1*, *STAR*, *NR0B1*, *NR5A1*, *MCR2*, *MRAP*, *CYP17A1*, *MCM4*, *NNT* y *TXNRD2*.

Se encuentra un defecto en heterocigosis en el gen *CYP11A1* (20,22 desmolasa): $c.940\text{G} > \text{A p. (Glu-314Lys)}$ en el exón 5, de origen paterno, y $c.1402\text{G} > \text{C p. (Ala468Thr)}$ en el exón 8, de origen materno.

Se estudia a su hermana, que presenta un estudio genético idéntico al de nuestro paciente, pero se encuentra totalmente asintomática, con un estudio hormonal dentro de la normalidad.

En el seguimiento del paciente en consultas externas presenta un correcto desarrollo pondoestatural, sin presentar nuevos episodios de pérdida salina. En episodios de intercurrentes infecciosas se duplican las dosis de hidrocortisona. Se mantiene asintomático y más activo, y de forma progresiva va disminuyendo la hiperpigmentación. A nivel analíti-

co presenta normalización de los parámetros analíticos con electrolitos normales.

La acción de la 20,22 desmolasa es el primer paso en la esteroidogénesis, que implica la escisión del colesterol en pregnenolona por la enzima de escisión de la cadena lateral del citocromo P450 (CYP11A1). CYP11A1 se expresa en tejidos esteroideógenos clave, como la glándula suprarrenal y las gónadas^(1,2).

La insuficiencia suprarrenal hereditaria aislada por deficiencia de CYP11A1 es un trastorno de insuficiencia suprarrenal crónica primaria, poco frecuente, debido a mutaciones en *CYP11A1* *missense* o *stop*⁽³⁾.

Está caracterizada por insuficiencia suprarrenal de inicio temprano, y los afectados presentan signos de crisis suprarrenal, que incluyen alteraciones electrolíticas, debilidad grave, vómitos y convulsiones. La ecografía en ocasiones revela glándulas suprarrenales ausentes (o muy pequeñas).

La pérdida completa de CYP11A1 previene la biosíntesis de todas las hormonas esteroideas y se predijo que era incompatible con la vida ante la falta de producción placentaria de progesterona para mantener el embarazo. Sin embargo, ha quedado claro que las mutaciones bialélicas en *CYP11A1* son compatibles con la supervivencia a término⁽³⁾. Los defectos en *CYP11A1* pueden presentarse de múltiples formas clínicas: desde la deficiencia clásica de *CYP11A1* con grave interrupción de la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal, lo que causa insuficiencia suprarrenal con pérdida de sal en los primeros días de vida, a cuadros más leves, incluso asintomáticos. Recientemente se han detectado casos de pérdida parcial de función en pacientes con hipospadias o insuficiencia glucocorticoide aislada.

A nivel fenotípico, debido a la alteración de la diferenciación sexual por una pérdida total o parcial de la producción de hormonas esteroideas, el espectro puede ser amplio. Los varones afectados con 46,XY pueden presentar desde un desarrollo normal y defectos leves reparables quirúrgicamente, que incluyen criptorquidia e hipospadias, hasta la feminización completa de las gónadas externas, acompañadas de síntomas de disfunción suprarrenal. En el caso de las pacientes XX, vemos ausencia de la pubertad en los casos más graves^(2,3).

Revisando la bibliografía, de acuerdo con la revisión de 19 casos de Maharaj et al de 2018⁽³⁾, la edad en el diagnóstico es muy variable, entre 6 meses y 16 años. La hiperpigmentación estaba presente al diagnóstico en un 68% de los casos, y más de la mitad presentó hipoglucemias cetósicas o convulsiones hipoglucémicas. En todos los casos

se inició tratamiento con glucocorticoides sustitutivo, y mineralocorticoide en un 43% de los casos. Por lo que refiere al desarrollo puberal, cuatro pacientes presentaron una pubertad retrasada (el 44% teniendo en cuenta sólo a los pacientes varones) y el resto presentó una pubertad normal. En seis de los 19 pacientes (32%) el diagnóstico fue a raíz de un hermano afecto, lo que demuestra la importancia de estudiar a los pacientes de riesgo.

Como conclusiones, debemos tener claro que el primer signo de insuficiencia suprarrenal puede ser una crisis suprarrenal, lo que obliga a hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías con clínica de vómitos, deshidratación, dolor abdominal e hipotensión grave. Es fundamental conocer la situación clínica y los tratamientos recibidos para interpretar correctamente los resultados de la función endocrina. En este caso, la exploración física y el contexto de hipotensión refractaria a volumen fueron la guía hacia el diagnóstico, lo que permitió un tratamiento precoz y oportuno.

Por otro lado, siempre debemos considerar el estudio genético, sobre todo tras descartar la causa inmunológica, independientemente de la edad del paciente.

Bibliografía

1. Lara-Velázquez M, Perdomo-Pantoja A, Blackburn PR, Gass JM, Caulfield TR, Atwal PS. A novel splice site variant in CYP11A1 in trans with the p.E314K variant in a male patient with congenital adrenal insufficiency. *Mol Genet Genomic Med* 2017; 5: 781-7.
2. Gurpinar Tosun B, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023; Online ahead of print.
3. Maharaj A, Buonocore F, Meimaridou E, Ruiz-Babot G, Guasti L, Peng HM, et al. Predicted benign and synonymous variants in CYP11A1 cause primary adrenal insufficiency through missplicing. *J Endocr Soc* 2018; 3: 201-21.