

Insuficiencia adrenal primaria causada por delección en el gen DAX1

Primary adrenal insufficiency caused by DAX1 gene deletion

Ana Luíza Velten Mendes¹, Wallace Sales Gaspar¹, Isabel Rey Madeira², Ana Paula Neves Bordallo³, Daniel Schueftan Gilban³, Clarice Borschiver³, Paulo Ferrez Collet-Solberg⁴

Palabras-clave:

Insuficiencia Suprarrenal, Receptor Nuclear Huérfano DAX-1, Corteza Suprarrenal, Corticosteroides.

Resumen

La insuficiencia adrenal primaria (IAP) es una enfermedad potencialmente grave que requiere de un diagnóstico y tratamiento precoz para la reducción en su morbimortalidad. El presente artículo contiene el relato de un recién nacido (RN) que con dos días de vida manifestó signos y síntomas sugestivos de insuficiencia adrenal primaria congénita. El tratamiento adecuado, aunque, recién fue iniciado a los tres meses de vida, después de la evaluación por parte de la endocrinología pediátrica. El análisis genético posterior evidenció la mutación en el gen DAX1. El cuadro clínico inicial de la IAP, puede ser inespecífico y confundido con varias patologías comunes del período neonatal, retardando la institución de la terapia adecuada. El análisis genético viene mostrándose como cada vez más importante en el manejo de estos casos, no apenas para el consejo familiar, sino también por la posibilidad de anticipar el diagnóstico y de esta forma prevenir las manifestaciones clínicas graves de la enfermedad con institución de la terapia adecuada.

Keywords:

adrenal insufficiency, DAX-1 orphan nuclear receptor, adrenal cortex, corticosteroids.

Abstract

Primary adrenal insufficiency (PAI) is a potentially serious disease. Early diagnosis and treatment are required to reduce its morbidity and mortality. This article reports the case of a newborn who started showing signs and symptoms suggestive of congenital PAI at 2 days of age. However, adequate treatment was started only at 3 months of age, after an evaluation by pediatric endocrinologists. Later, a genetic analysis showed a mutation in the DAX1 gene. In PAI, the initial clinical presentation may be nonspecific and mistaken for several common diseases of the neonatal period, which delays the administration of adequate therapy. Genetic analysis is increasingly important for the management of such cases, not only in family counseling but also because it allows an earlier diagnosis, which can prevent the serious clinical manifestations of this disease by administering adequate therapy.

¹ Médico Pediatra - Residente en Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Pedro Ernesto.

² Profesora adjunta del Departamento de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas de la UERJ, coordinadora del Sector de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Docente Asistencial de Endocrinología del HUPE-UERJ - Supervisora del Programa de Residencia Médica en Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Pedro Ernesto (HUPE) de la UERJ.

³ Médico del sector de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Docente Asistencial de Endocrinología del HUPE-UERJ - Preceptor del Programa de Residencia Médica en Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Pedro Ernesto.

⁴ Profesor Adjunto de la Unidad Docente Asistencial de Endocrinología y Metabolología del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la UERJ. Médico del Sector de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Docente Asistencial de Endocrinología del HUPE-UERJ - Preceptor del Programa de Residencia Médica en Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Pedro Ernesto.

Dirección:

Ana Luíza Velten Mendes.

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Boulevard 28 de setembro, nº 77, Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ. Brazil. CEP: 20.551-030. E-mail: aluiza.velten@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Insuficiencia adrenal primaria (IAP) es definida por la inhabilidad de la corteza adrenal en producir cantidades suficientes de glucocorticoides y/o mineralocorticoides^{1,2}. Es una condición rara, pero grave y potencialmente letal. En niños la forma congénita es más común, siendo la hiperplasia adrenal congénita (HAC) su principal etiología, con una incidencia estimada en 1:10.000 a 1:15.000 nacidos vivos³. El defecto más prevalente, en este caso, ocurre por mutaciones en el gen CYP21A2, con deficiencia de la enzima 21 β -hidroxilasa. Otros genes también pueden ser atacados con menor frecuencia, como 11 β -hidroxilasa, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 α -hidroxilasa, etc³. Todos estos defectos son heredados de forma autosómica recesiva.

Además de los defectos en la estereoidogénesis, algunas de las otras formas de IAP son: hipoplasia adrenal, deficiencia familiar de glucocorticoide o resistencia a la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y destrucción de la glándula por causa infecciosa o autoinmune^{4,5}. El cuadro clínico inicial de la insuficiencia adrenal puede ser inespecífico y niños afectados pueden morir por convulsión, malestar respiratorio o crisis de la pérdida de sales, incluso antes de llegar al hospital. Pueden también ser erróneamente diagnosticados con sepsis u otras enfermedades, retardando el inicio del tratamiento adecuado.

Específicamente en el caso de la HAC, los niños pueden presentar cuadros clínicos variados dependiendo del nivel de comprometimiento en la estereoidogénesis adrenal y de la actividad enzimática residual³. El exceso de andrógenos puede estar presente desde el nacimiento en las formas clásicas de la HAC generando la virilización en los genitales masculinos en los primeros años de vida y genitales ambiguos en niñas.

Reconocimiento y tratamiento precoces son factores determinantes en la morbimortalidad de la enfermedad. Recientemente, varias mutaciones genéticas han sido identificadas, con gran valor debido a la posibilidad del consejo genético, además de permitir el diagnóstico y tratamiento pre-sintomáticos⁵.

INFORME DEL CASO

KGSS, sexo masculino, nacido el día 19 de septiembre de 2015, Madre gesta IV, para III, aborto 0, presentó una enfermedad hipertensiva específica de la gestación e hizo uso de alfa metildopa. Sin diabetes gestacional u otras morbilidades en el prenatal. Parto por cesárea, con 41 semanas y un día. Al momento del nacimiento, peso de 3030g, estatura 49cm, APGAR 9/9.

En el segundo día de vida, el recién nacido (RN) pasó a presentar un cuadro de vómitos, desvío de la mirada, trastornos musculares, hipoactividad y succión débil, siendo internado en la unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN). Los exámenes realizados revelaron glicemia capilar periférica de 29mg/dL, además de sodio sérico de 123mg/dl y potasio sérico de 6,7mg/dl.

Durante la internación, hubo persistencia de las alteraciones hidroelectrolíticas, a pesar de las terapias adecuadas, incluyendo reposiciones. Otras alteraciones clínicas fueron diagnosticadas, con elevación de la urea y transaminasas, y en el período el RN recibió un tratamiento para sepsis neonatal tardía e insuficiencia renal.

A los tres meses de vida, el lactante fue transferido para la unidad hospitalaria pediátrica siendo solicitada la evaluación por parte de la endocrinología pediátrica. En este momento él se presentaba con un regular estado general, hipoactivo, reactivo al manoseo, hipotónico, moderadamente deshidratado, anictérico e acianótico. Presentaba la fontanela anterior deprimida y piel seca y áspera, con hiperpigmentación.

Aparato cardiovascular con ritmo cardíaco regular en dos tiempos, ruidos normofonéticos, sin soplos, frecuencia cardíaca de 124 latidos por minuto, buena perfusión capilar periférica y con pulsos llenos y simétricos. Aparato respiratorio con tiraje subcostal y retracción de fúrcula leve, murmullo vesicular universalmente audible, sin ruidos adventicios y frecuencia respiratoria de 24 incursiones por minuto.

Abdomen flácido, peristáltico, depresible e indoloro, sin masas o visceromegalias. Genitales típicamente masculinos, testículos palpables bilateralmente en canal inguinal, Tanner G1P1. Exámenes de laboratorios revelaron sodio de 115mg/dl, potasio 6,9mg/dl, urea 135mg/dl, TGO 431mg/dl y TGP 521mg/dl, gasometría arterial con acidosis metabólica.

Otros exámenes realizados en la maternidad fueron cariotipo, 46XY, 17hidroxiprogesterona 136,4ng/dL (VR: até 200ng/dL), ACTH 1250pg/ml (VR: 6-76pg/ml) y cortisol sérico menor que 1 μ g/dL. Ultrasonografía abdominal sin alteraciones y sin visualización de adrenales.

Por la sospecha de una insuficiencia adrenal congénita, además de la terapia para el control de los disturbios hidroelectrolíticos, fue aplicado hidrocortisona en la dosis de ataque (100mg/m²/día, endovenoso dividido de seis en seis horas) seguido de una dosis de estrés (50mg/m²/día, también en cuatro dosis diarias), además de la reposición oral de sodio con 2meq/kg/día.

Durante la internación, con la mejoría clínica del paciente, fue realizado el ajuste de la dosis del corticoide, pasando para prednisolona oral e iniciado el uso de fludrocortisona. El día 24 de febrero de 2016 el lactante recibió el alta para su domicilio con el uso de prednisolona en la dosis de 3mg/m²/día, fludrocortisona 0,3mg/día y sales, todos por vía oral.

El análisis genético y molecular de la sangre periférica del paciente, por la técnica de *Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification (MLPA)* para la detección de variaciones de copias numéricas relacionadas a los genes involucrados en el desarrollo gonadal, reveló una región de delección de más de 78 megabases involucrando a los genes NROB1 (conocido como DAX1) y CXorf21 (Tabla 1), confirmando el diagnóstico de IAP.

Tabla 1. Resultado del análisis de ADN por la técnica MLPA, kit MRC-Holland P185 v.C2. La región con deleciones se encuentra encuadrada en rojo.

Gene	Posição genômica no cromossomo X	Paciente
<i>PHEX</i>	X-022.106365	+
<i>NROB1</i> -Exon 2	X-030.232695	-
<i>NROB1</i> -Exon 1B	X-030.236440	-
<i>NROB1</i> -Exon 1A	X-030.237398	-
<i>NROB1</i> – região A	X-030.255082	-
<i>NROB1</i> – região B	X-030.363644	-
<i>CXorf21</i> -2	X-030.505510	-
<i>CXorf21</i> -1	X-030.525214	-
<i>PQBP1</i>	X-048.644183	+
<i>GJB1</i>	X-070.360638	+
<i>COL4A5</i>	X-107.725394	+

Este método de análisis tiene por base la hibridación del ADN genómico a dos sondas específicas para cada región que será estudiada, en un total de seis genes (*PHEX*, *NROB1*, *CXorf21*, *PQBP1*, *GJB1*, *COL4A5*) que son, posteriormente, unidas por una enzima ligasa. A continuación, los productos de ligación son amplificados por PCR, a través de *primers* universales, y la lectura es realizada en aparatos de secuenciación a través de un *software* de genotipaje.

DISCUSIÓN

Hipoplasia adrenal congénita (AHC) es un trastorno raro del desarrollo de la glándula adrenal⁶. Su incidencia es estimada en 1:12.500 nacidos vivos y puede ser heredada de forma autosómica recesiva o vinculada al X⁶. La forma vinculada al X es causada por deleciones o mutaciones en el gen *DAX1*, ubicado en el brazo corto del cromosoma X, posición 21 y tiene una incidencia estimada en 1:140.000 a 1:200.000 nacidos vivos^{7,8}.

El gen *DAX1* es responsable por codificar una proteína de 470 aminoácidos, perteneciente a una gran familia de receptores nucleares y posee un importante rol en el desarrollo y función de los tejidos productores de hormonas en las glándulas como adrenal, hipófisis, hipotálamo y gónadas⁹. El paciente en cuestión presentaba microdelección en hemizigosis en la región genómica del brazo corto del cromosoma X, anteriormente descrito. En este caso, está indicada para fines del asesoramiento genético, la investigación materna en cuanto a la presencia de delección en heterozigosis⁹.

La presentación clínica de la AHC es variable. Aproximadamente el 60% de los niños del sexo masculino con mutación en el *DAX1* irán a desarrollar IAP precoz, con crisis de la pérdida de sales en los primeros dos meses de vida^{6,8}. La enfermedad también puede manifestarse de forma más insidiosa con síntomas deflagrados por el estrés, o en la pubertad con el hipogonadismo hipogonadotrófico^{6,8}. En niñas,

mutaciones heterocigóticas del *DAX1* están asociadas al retraso de la menarca, mientras que mutaciones homocigóticas cursan con hipogonadismo hipogonadotrófico⁸.

En el caso descrito, el paciente presentó un cuadro clínico de insuficiencia adrenal ya en los primeros días de vida. En RN y lactantes, signos y síntomas de la enfermedad pueden ser inespecíficos y causan dificultad en el diagnóstico, con retraso en la institución del tratamiento adecuado. En general, pueden ocurrir manifestaciones de la deficiencia de cortisol, con hipoglucemia, pérdida de peso, vómitos, anorexia, anemia, ictericia prolongada e hipotensión postural. Señales y síntomas de falta de mineralocorticoides también son comunes, con la pérdida de sales e hiponatremia, hipercalemia, acidosis metabólica, hipotensión, deshidratación y shock hipovolémico^{2,3,7,10}.

La hiperpigmentación de la piel y mucosas ocurre por la ausencia de *feed-back* negativo para la producción de ACTH. La baja concentración plasmática de cortisol estimula la hipersecreción de ACTH y en conjunto son secretados otros péptidos de la molécula de proopiomelanocortina, incluyendo varias formas de la hormona estimuladora de melanocitos (MSH)⁷.

El diagnóstico de IAP es confirmado a partir de la dosificación baja de cortisol sérico asociada a la dosificación elevada de ACTH, considerando que en estos casos los sistemas CRH (hormona liberadora de corticotropina) - ACTH están intactos^{1,2}. En la forma congénita de la insuficiencia, los andrógenos adrenales también deben ser examinados. Formas más comunes de HAC, como deficiencia de 21 β -hidroxilasa, cursan con elevación de la 17-hidroxiprogesterona y de los andrógenos de la suprarrenal mientras que, en la hipoplasia de la glándula, tales hormonas están fisiológicamente bajas en el período prepuberal². En el caso descrito, el paciente presentaba bajos niveles de cortisol, con ACTH elevado y 17-hidroxiprogesterona normal, llevando a la principal hipótesis del diagnóstico de hipoplasia adrenal.

Un espectro variado de enfermedades está asociado a la IAP en niños. Dosificación de anticuerpos anti-corteza adrenal y anti-21 β -hidroxilasa, pueden ayudar en el diagnóstico de la adrenalitis autoinmune². Pruebas metabólicas con dosificaciones de ácidos grasos de cadena muy larga para la adrenoleucodistrofia o 7-dehidrocolesterol para el síndrome de Smith-Lemli Optiz también pueden ser necesarias². Tales enfermedades, no obstante, se manifiestan más tardíamente en la infancia¹⁻³. En las formas congénitas, pruebas genéticas son fundamentales para confirmar la etiología exacta de la insuficiencia adrenal².

El tratamiento de la IAP se basa en la suplementación de corticoides y mineralocorticoides. Hidrocortisona es el corticoide de elección para niños, por presentar media vida más corta, minimizando los efectos colaterales cuando se compara con los glucocorticoides de larga acción^{2,3,10}. La dosis diaria indicada varía de 8-10mg/m²/día y debe ser dividida en 2 a 3 veces.

En Brasil, por la ausencia de comercialización de la hidrocortisona oral, la prednisolona en dosis equivalente puede ser utilizada. Se debe, no obstante, estar atento para su mayor asociación con perjuicio en el crecimiento y aumento de peso³. Suplementación de mineralocorticoides debe ser realizada en los pacientes con deficiencia de aldosterona. La fludrocortisona es indicada en la dosis de 100-150 µg/m²/día^{3,10}. RN y lactantes, principalmente hasta el sexto mes de vida, pueden necesitar también de la suplementación oral de sodio, 1-2g/día dividido en las dietas.

Todos los niños en tratamiento para IAP deben ser examinados en cuanto al crecimiento y al desarrollo, como cualquier niño, con atención especial de la presión arterial. En la edad escolar, las visitas al médico deben ser mantenidas a menudo¹⁰. Pacientes con uso crónico de corticoides deben estar siempre conscientes de la necesidad del ajuste de la dosis en períodos de estrés, como enfermedad febril, estrés quirúrgico o trauma¹⁰.

Ante la sospecha de una crisis adrenal, los niños deben recibir hidrocortisona venosa en la dosis de 50mg/m²/día, además de resucitación hídrica. Pacientes con hipoplasia de la glándula deben ser acompañados clínicamente en la pubertad y posible necesidad de suplementación de andrógenos⁷. Rastreo de la pérdida en la función auditiva también debe ser realizado, ya que es frecuente el comprometimiento de la audición en adolescentes afectados¹¹.

Diagnóstico y tratamiento precoces de IAP son la única forma de disminuir la morbimortalidad de la enfermedad. Niños varones con AHC en general responden bien a la terapia con suplementación de corticoides y mineralocorticoides y tienden a necesitar el uso de testosterona para inducir la pubertad, siendo la fertilidad espontánea rara en los portadores de mutaciones en el DAX1, del sexo masculino⁷.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Gil Guerra Campos Júnior, de la Universidad Estadual de Campinas (UNICAMP), que colaboró intermediando la realización del análisis molecular, ya a las Dras. Adriana Mangue Esquivetto Still e Maricilda Palandi de Mello, del Laboratório de Genética Molecular Humana del Centro

de Biología Molecular y Engenharia Genética (CBMEG) de UNICAMP, responsables por el análisis molecular del caso y del gene NROB1 (DAX1).

REFERÊNCIAS

1. Donohoue PA. Diagnosis of adrenal insufficiency in children. Uptodate; 2016. [acceso 2016 Abr 18]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-children>
2. Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(3):145-57. DOI: 10.1159/000363107 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000363107>
3. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(3):449-68. DOI: 10.1016/j.beem.2015.04.002 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.002>
4. Guran T, Buonocore F, Saka N, Ozbek MN, Aycan Z, Bereket A, et al. Rare Cases of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):284-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3250>
5. Chan LF, Campbell DC, Novoselova TV, Clark AJ, Metherell LA. Whole-Exome Sequencing in the Differential Diagnosis of Primary Adrenal Insufficiency in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:113.
6. Seminara SB, Achermann JC, Genel M, Jameson JL, Crowley WF Jr. X-linked adrenal hypoplasia congenital: a mutation in DAX-1 expands the phenotypic spectrum in males and females. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4501-9.
7. Miller WL, Flück CE. Adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2014. p. 471-532.
8. Evliyaoğlu O, Dokurel İ, Bucak F, Özcabı B, Ercan Ö, Ceylaner S. Primary adrenal insufficiency caused by a novel mutation in DAX1 gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):55-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/Jcrpe.895>
9. Rojek A, Krawczynski MR, Jamsheer A, Sowinska-Seidler A, Iwaniszewska B, Malunowicz E, et al. X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita in a Boy due to a Novel Deletion of the Entire NROB1 (DAX1) and MAGEB1-4 Genes. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:5178953. DOI: 10.1155/2016/5178953 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5178953>
10. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
11. Zachmann M, Fuchs E, Prader A. Progressive high frequency hearing loss: an additional feature in the syndrome of congenital adrenal hypoplasia and gonadotrophin deficiency. *Eur J Pediatr*. 1992;151(3):167-9. PMID: 1601004 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01954375>