

## POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE DE TERAPIE ÎNTR-UN CAZ DE SINDROM ADRENOGENITAL

Alina Grama<sup>1</sup>, Oana Mărginean<sup>1</sup>, Lenuța Popa<sup>2</sup>, Lorena Elena Meliț<sup>1</sup>,  
Alexandra Lațcu<sup>3</sup>, Mihaela Chinceșan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Disciplina Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca

<sup>3</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență, Târgu-Mureș

### REZUMAT

**Introducere.** Sindromul adrenogenital cu debut neonatal se poate manifesta prin vărsături repetate, deshidratare și dezechilibru hidro-electrolitic sever. Abordarea diagnostică, reechilibrarea metabolică și menținerea bilanței electrolitice în limite normale prin tratament cronic pot fi însoțite de dificultăți.

**Obiectiv.** Este prezentat un caz de sindrom adrenogenital cu debut neonatal sever, evoluție însoțită de diferite complicații, dar cu prognostic ameliorat de tratament cronic adecvat.

**Material și metodă.** Copil de sex masculin, cu greutate mică la naștere, s-a internat în Clinica Pediatrie I, Târgu-Mureș la vârsta de 3 săptămâni, cu un sindrom clinico-biologic sever prin vărsături cronice și deshidratare severă și aparentă macrogenitosomie. S-a efectuat o paletă largă de investigații în puseu acut, dar și ulterior pentru elaborarea diagnosticului diferențial.

**Rezultate.** S-au evidențiat hiponatremie și hipokaliemie persistente, o valoare crescută a 17-OH progesteron (44,96 ng/ml) și cortizol sub limita normală (3 ug/dl). S-au înregistrat concentrații semnificativ crescute ale ACTH (103 pg/ml matinal) și testosteronului seric total (186,72 ng/dl). Analiza moleculară a evidențiat genotipul heterozigot pentru următoarele mutații: 12G, R356W, P453S. Tratamentul cronic cortizonic adecvat a ameliorat prognosticul; la vârsta de 1,5 ani prezenta o dezvoltare staturo-ponderală și psiho-motorie adecvată.

**Concluzii.** Au fost întrunite condițiile diagnosticului de sindrom adrenogenital cu debut neonatal la un heterozigot. Vârsta mică și simptomatologia necaracteristică pot îngreuna stabilirea unui diagnostic precoce în sindromul adrenogenital.

**Cuvinte cheie:** vărsături, nou-născut, hiponatremie

### INTRODUCERE

Vărsăturile sunt printre cele mai frecvente simptome prezente la vârsta pediatrică, fiind consecința unor boli infecțioase sau metabolice, obstrucții la diferite niveluri ale tractului digestiv, tulburări neuropsihiatrice sau pot apărea ulterior administrării de substanțe toxice.

Hiperplazia suprarenaliană congenitală sau sindromul adrenogenital reprezintă un grup de afecțiuni cu transmitere autosomal recesivă cauzate de deficitul uneia sau mai multor enzime implicate în sinteza normală a steroizilor din cele trei clase hormonale principale: mineralocorticoizi (aldosteron), glucocorticoizi (cortizol) și hormoni sexuali. Ținând cont de severitatea manifestărilor clinice, sindromul adrenogenital poate fi împărțit într-o formă clasică (severă, cu debut neonatal) subdivizată în varianta asociată cu pierdere de sare și în cea fără pierdere de sare și o formă non-clasică (criptogenă,

cu debut tardiv) (1). Diagnosticul de sindrom adrenogenital prin deficit de 21-hidroxilază este stabilit prin determinarea cantitativă a hormonilor steroizi și a precursorilor acestora (2,3).

### PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm evoluția clinică a unui pacient cu vărsături persistente și deshidratare severă încă din perioada de nou născut, internat în Clinica Pediatrie I, Târgu-Mureș, la vârsta de 26 de zile. *Din antecedente heredo-colaterale* reținem intoleranța la lactoză la unul dintre membrii familiei, mama cu obezitate și hirsutism neinvestigate.

*Antecedente personale fiziologice:* naștere la termen, prin operație cezariană pentru prezentație pelviană, cu o greutate de 2.550 g și o talie de 52 cm, scor APGAR 9, alimentat natural 2 săptămâni, ulterior formulă de lapte, cu stagnare în greutate.

Adresa de corespondență:

Oana Mărginean, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gh. Marinescu nr. 38, Târgu-Mureș

E-mail: marginean.oana@gmail.com

## ISTORICUL BOLII

Debutul bolii actuale este de la naștere, cu vărsături postalimentare frecvente, unele în jet și creșteri în greutate nesatisfăcătoare.

**La internare, examenul clinic pe aparate și sisteme** a evidențiat un nou-născut cu stare generală influențată, deficit ponderal de ~ 600 de grame, afebril, facies suferind, încercănat, tegumente palide, pliu cutanat persistent, turgor cutanat diminuat, pată „café au lait” gambă dreaptă, țesut conjunctiv adipos foarte slab reprezentat, sistem muscular moderat hipoton, fontanelă anterioară 3/3 cm deprimată, echilibrat cardio-respirator, aparentă macrogenitosomie.

## ANALIZELE DE LABORATOR

Analizele de laborator nu au evidențiat la internare o infecție acută (hemograma, froțiul periferic, probele inflamatorii în limite normale, urocultura, coprocultura sterile), radiografia toracică fără focare congestive constituite, fără leziuni active pleuropulmonare, iar examenul cardiologic nu a decelat modificări semnificative. Ionograma efectuată la internare a decelat hiponatremie severă (Na 117 mmol/l) cu hiperpotasemie (K 6,3 mmol/l). Probele hepatice au fost modificate (GOT 138,3 U/l, GPT 147,8 U/l, gamaGT 1529 U/l) cu valori normale ale bilirubinemiei. Pacientul prezenta la internare hipoglicemie asimptomatică (glicemie 35 mg%). Toate aceste modificări au fost interpretate inițial ca dezechilibre hidro-electrolitice în contextul unui sindrom de deshidratare acută la un nou-născut cu vărsături repetate și coleastăz hepatică.

Alte investigații: radiografia abdominală a evidențiat aerocolie marcată, aeroenterie, dar fără pneumoperitoneu, fără niveluri hidroaerice. Tranzitul baritat eso-gastro-duodenal a exclus o stenoză antropilorică, hernia hiatală și un reflux esofagian. Serologia hepatică a fost negativă, markerii virali din cadrul infecțiilor TORCH nereactivi. Imunograma a fost în limite normale.

S-a ridicat suspiciunea unei intoleranțe la lactoză, având în vedere antecedentele heredo-colaterale, s-a efectuat test genetic care a evidențiat genotip C/C al poziției 13.910 și genotip G/G al poziției 22.018 (asociate cu scăderea activității enzimatică a lactazei). S-a inițiat regim igienico-dietetic cu alimentație cu lapte praf fără lactoză, măsuri generale: confort termic, permeabilitatea căilor aeriene, o bună oxigenare, cale de abord venos, menținerea ventilației optime, monitorizarea activității cardiace, verificarea curbei ponderale, verificarea aportului lichidian, monitorizarea diurezei. S-a efectuat

reechilibrare hidroelectrolitică cu glucoză și electroliți, aminoacizi 10%, hepato și gastroprotectoare intravenoase, probiotice. Sub tratamentul instituit a diminuat frecvența vărsăturilor, dar a persistat dezechilibrul hidro-electrolitic (hiponatremie și hiperpotasemie), motiv pentru care s-a verificat modul de recoltare a probelor sangvine pentru a evita rezultatele eronate ale ionogramei și s-a instituit monitorizare EKG. S-au efectuat dozări hormonale. S-a constatat o valoare crescută a 17-OH progesteron: 44,96 ng/ml (VN: 3,6-13,7 ng/ml). Valorile tirotopinei (TSH) au fost constante în limite normale, dar valoarea cortizolului este sub limita normală: 3 ug/dl (VN: 83 nmol/l vs. 4,3-22,4ug/dl). Consultul endocrinologic a confirmat clinic sindromul adrenogenital congenital (formă cu pierdere de sare) și a recomandat reechilibrare hidrosalină, introducerea tratamentului cu glucocorticoizi intravenos în bolus – Hidrocortizon hemisuccinat 25 mg, apoi 2x12,5 mg, ulterior per os 15-25 mg/m<sup>2</sup> divizat în 3 doze + aport salin per os prin dietă asociat cu mineralocorticoizi Fludrocortizon 0,15 mg/m<sup>2</sup>/zi per os.

## EVOLUȚIE

Evoluția a fost imprevizibilă, atât din punct de vedere al simptomatologiei, cât și al complicațiilor, respectiv a prezentat după 3 săptămâni infecție sistemică cu Staphylococcus Aureus MRSA pentru care a beneficiat de tratament antibiotic și suportiv cu evoluție favorabilă. Tratamentul a fost administrat pe cateter venos central de la începutul internării. Interpretarea rezultatelor a fost îngreunată de vârsta mică de debut și imposibilitatea confirmării genetice în centrul nostru, motiv pentru care pacientul se transferă în Clinica I Pediatrie, Cluj-Napoca – secția Endocrinologie pediatrică și genetică medicală pentru confirmarea diagnosticului genetic și stabilirea conduitei terapeutice ulterioare.

## DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

S-au înregistrat concentrații normale ale DHEA-S, semnificativ crescute ale ACTH: 103 pg/ml matinal (VN: 7,0-63 pg/ml) și testosteronului seric total: 186,72 ng/dl. Analiza moleculară a indicat la pacient genotipul heterozigot pentru următoarele mutații: 12G, R356W, P453S. Ulterior s-a identificat genotipul heterozigot 12G matern, respectiv genotipul heterozigot patern R 356W, aspect important pentru consilierea intrafamilială.

Au fost excluse următoarele cauze de regurgitații: regurgitația prin tehnica eronată a alimentației, refluxul gastroesofagian, achalazia, atrezia, dupli-

cația și stenoza congenitală de esofag, hernia hiatală, anomalii ale arcurilor aortice.

S-au luat în discuție vărsăturile de origine digestivă în perioada neonatală: atrezii intestinale, obstacole anatomice, enterocolita necrozantă, hernia diafragmatică, maladia Hirschsprung neonatală, precum și vărsăturile de origine extradigestivă: patologia infecțioasă (infecțiile din sfera ORL, infecțiile urinare, meningita, infecții respiratorii, bolile diareice acute, septicemia), afecțiunile metabolice (acidurii organice, fenilcetonuria).

S-a exclus falsa hiperpotasemie prin tehnici eronate de recoltare, supraîncărcare exogenă și endogenă de potasiu, excreție renală deficitară (insuficiența renală acută și cronică), deficiența de mineralcorticoizi (boala Addison, deficiențe enzimatică), secreția insuficientă de renină (diabet zaharat). Hiponatremia prin pierdere excesivă de NaCl din sindromul diareic, fibroza chistică, șoc caloric, insuficiența medulo-suprarenală, respectiv prin aport excesiv de apă (insuficiența renală acută, erori terapeutice, coma) au fost excluse.

## DISCUȚII

Sindromul adrenogenital este o boală genetică, care afectează sinteza de steroizi a glandei suprarenale. Deficitul de 21-hidroxilază este întâlnit în 90% dintre cazuri, elementul patogenetic fundamental fiind blocarea parțială sau totală a hidroxilării în poziția 21. Ca urmare, secreția hipofizară de ACTH și de precursori ai cortizolului (17-OH-progesteron) este crescută, ceea ce duce la exces de androgeni (4,5). În forma clasică de hiperplazie congeni-

tală a suprarenalelor ce apare la nou-născuți de sex masculin cu organe genitale externe normale, pierderea de sare constituie un semn de mare probabilitate.

Au fost descrise până în prezent peste 100 de mutații *CYP21A2* (gena funcțională pentru 21-hidroxilaza suprarenaliană), depistarea statusului homozigot sau heterozigot compus confirmând diagnosticul de deficit clasic de 21-hidroxilază. Majoritatea părinților copiilor afectați sunt heterozigoți, clinic asimptomatici, însă pot prezenta valori ușor crescute de 17-OH progesteron la stimularea cu ACTH. Este important să fie testați ambii părinți deoarece în unele cazuri un părinte poate fi depistat ca având forma non-clasică de boală.

*Tratamentul* urmărește combaterea pierderii de sare și a colapsului vascular dacă acestea există, tratament hormonal de substituție pentru suplerea secreției de cortizol și de aldosteron. Se folosește terapia supresivă cu hidrocortizon pe cale orală în doză de 20 mg/m<sup>2</sup>/zi, în 2-3 prize. Pentru substituiri cu mineraloreglatori, cel mai bun este fludrocortizonul 0,15 mg/m<sup>2</sup>/zi per os. Suplimentul de sare de 2-4 grame/zi este un adjuvant util în cazurile cu pierdere de sare (6).

Pot fi prezente complicații generale (criza adrenală cu hiponatremie și șoc, dezvoltarea precoce a caracterelor sexuale secundare, efecte secundare ale supradozării glucocorticoizilor), ale hiponatremiei (edem cerebral, edem pulmonar, insuficiență prerenală, deshidratare severă) și complicații datorate hiperpotasemiei (oprirea inimii în diastolă, paralizia hiperkaliemică) (7). La cazurile bine tratate, evoluția este satisfăcătoare, statura finală este la li-



Figurile 1, 2. Evoluția pacientului la vârsta de 3 săptămâni, respectiv 1,5 ani

mita inferioară a normalului, iar fertilitatea este restabilită. Inserția socială și profesională a bolnavilor este dificilă la ambele sexe (8, 9). În cazurile care au suferit reanimări repetate în primele luni de viață pot exista sechele neurologice, iar coeficientul de inteligență poate fi scăzut.

Malignizarea poate fi prezentă în sindromul adrenogenital. Au fost descrise și tumori benigne testiculare care au retrocedat după tratamentul corect al bolii (10,11).

## CONCLUZII

Precocitatea diagnosticului de sindrom adrenogenital este esențială în toate cazurile, iar continuitatea tratamentului este importantă pentru atingerea unei staturi și a unei maturizări reproductive normale, pentru obținerea unei dezvoltări psihointelectuale optime. Profilaxia bolii include detectarea heterozigoților și sfatul genetic.