

SINDROM ADRENOGENITAL LA NOU-NĂSCUT

Alina Murgu¹, Cătălina Ionescu², F. Cristogel³, Adriana Baltag¹,
Cezarina Dragomirescu⁴, Evelina Moraru¹

¹UMF „Gr. T. Popa”, Iași; Clinica II,

Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

²UPU, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

³Compartiment Terapie Acută (Clinica I),

Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

⁴Laborator investigații, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

REZUMAT

Deshidratarea acută severă la sugar poate să survină în contextul unor multiple cauze etiologice, cea mai frecventă fiind gastroenterita acută. Rezistența la tratamentul de corecție electrolitic și acidobazic prin persistența hiponatremiei alături de alte semne clinice sugestive obligă însă la investigații suplimentare pentru sindromul adrenogenital sau „de pierdere de sare”. Diagnosticul și tratamentul acestuia constituie o urgență prin riscul de deces la care sunt expuși acești sugari. Autorii prezintă cazul unui nou-născut provenit din sarcină gemelară diagnosticat cu sindrom adrenogenital și particularitățile evolutive și de tratament ale acestuia.

Cuvinte cheie: sugar, deshidratare hiponatremică severă, sindrom adrenogenital

Gastroenterita constituie o patologie frecventă în practica pediatrică, fiind adeseori însoțită de stare de deshidratare de severitate variabilă, dependentă de vârstă și competența funcțională compensatorie renală. Etiologia cea mai frecventă rămâne, în ordinea incidenței, cea infecțioasă virală (rotavirus) sau bacteriană, urmată de intoleranțele sau erorile alimentare și mai rar postmedicamentos. Gastroenterita acută asociată cu deshidratare severă (SDA) obiectivată prin pierderi >10% din greutatea corporală constituie o urgență medicală și necesită întotdeauna spitalizare pentru tratament. Sunt însă și situații mai rare, când recuperarea stării de deshidratare este dificilă, rezistentă la manevrele de reechilibrare hidro-electrolitică, situație care în prezența unor semne clinice sugestive necesită explorări amănunțite în vederea excluderii altor etiologii posibil asociate cu stare de deshidratare persistentă. Vom prezenta în acest sens următorul caz clinic:

Pacientul B.D., în vârstă de 3 săptămâni (data nașterii: 25.09.2011) provenit din mediul rural, este adus la serviciul UPU al Spitalului Clinic de Ur-

gență pentru Copii „Sf. Maria” Iași (14.10. 2011) pentru:

- icter sclero-tegumentar persistent;
- vărsături;
- scaune diareice apoase;
- inapetență; somnolență.

Simptomele au survenit în afebrilitate.

AHC: mama – 24 ani (grup sangvin 0I, Rh +), tata – 29 ani, o soră – 5 ani, un frate – 3 ani, **un frate gemăn – 3 săptămâni (Gn = 2.700 g)**, aparent sănătos.

Date prenatale: sarcina a fost luată în evidență de la vârsta gestațională de 6 luni de către medicul obstetrician; mama mai declară un avort spontan în urmă cu 5 ani, la 11 săptămâni de gestație (efort fizic). În a 7-a lună de sarcină prezintă afirmativ zona zoster abdominală care se remite în 7 zile sub tratament local. Nu a consumat medicamente pe parcursul sarcinii, cu excepția vitaminelor (Elevit-1cp/zi,) preparate de calciu și fier. A consumat declarativ cafea, dar nu și alcool sau țigări.

APF: nou-născut provenit din sarcină gemelară, născut la termen-VG 40 S, prin cezariană cu Gn=

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alina Murgu, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii, Clinica II Pediatrie, Str. V. Lupu nr. 62, Iași

e-mail: m_alina_66@yahoo.com

3.500g, scor Apgar 8 la 1 min și 9 la 5 min, grup sangvin AII, Rh +, Pcr-33cm, Pt-32cm, T-52cm

30.09.2011 – se externează de la Maternitatea Cuza Vodă Iași cu G = 3345 g și icter fiziologic intens (a primit fototerapie timp de 3 zile). A efectuat vaccinare antihepatitică B (doza I) și BCG în maternitate. La externare: Bil T-9,5 mg%, Bil D-0 mg%, Bil I-9,5 mg%. Este alimentat la sân de la naștere; nu s-a inițiat încă profilaxia rahitismului cu vitamina D3.

Istoric: nou-născutul se prezintă în urgență pe data de 14.10. 2011 la unitatea UPU a Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” Iași cu icter sclero-tegumentar, vărsături, scaune apoase, inapetență, somnolență în afibrilitate. Simptomatologia digestivă a debutat în urmă cu aproximativ 3 zile anterior internării, sugarul fiind alimentat exclusiv la sân. Nu a efectuat nici un examen medical sau tratament ambulator înaintea internării în spital.

Examenul clinic pe aparate și sisteme la internarea în UPU/ Terapie Acută

Stare generală gravă, afebril, facies încercănat, buze uscate

Starea de nutriție: G = 2.950 g, T = 52 cm, IP = 0,72 (MPC II precoce)

Tegumente: icterice, cu elasticitate diminuată (pliu cutanat persistent), descuamație furfuracee pe trunchi și abdomen. Mucoase și sclere icterice.

Țesut conjunctiv – adipos: slab reprezentat, turgor flasc

Sistem limfo-ganglionar nepalpabil superficial

Sistem muscular: hipoton, hipotrof, normokinetic

Aparat osteo-articular: aparent integru, FA = 3/2 cm, deprimată. FP-0,5/0,5 cm-deschisă.

Aparat respirator: torace normal conformat, excursii costale simetrice bilateral, MV fiziologic, FR=48/min, SatO₂-99%

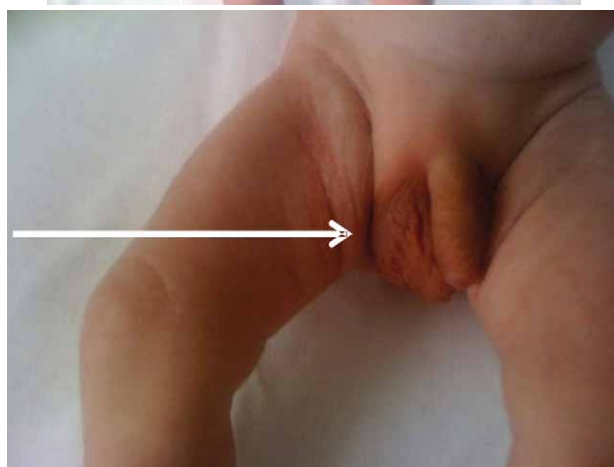
Aparat cardiovascular: șoc apexian în sp. IV ic stg. în afara LMC la 2 cm, zgomote cardiace ritmice, artere periferice pulsatile, AV=152/min, extremități cu tendință la răcire și marmorare.

Aparat digestiv: faringe moderat congestiv, abdomen ușor destins de volum, dar depresibil, mobil cu mișcările respiratorii; **vărsături alimentare, scaune apoase numeroase. Primește cu dificultate alimentația.** Ficat, splină, căi biliare: în limite normale.

Aparat uro-genital: OGE normal conformat, scrot hiperpigmentat, urini normocrome, oligurie.

SNC, endocrin, organe de simț: somnolent, areactiv, reflex Moro șters, urmărește cu privirea,

fără semne de iritație meningiană, ROT prezente. Organe de simț aparent integre.



14.10.2011 (Secția TA)

TGP:9U/l, TGO: 23U/l. **Uree-92 mg/dl, RA-9 mmoli/l; Na-110 mmoli/l; K-6,75 mmoli/l**, Ca total; – 10,86 mg/dl. Ca ionic – 4,93 mg/dl, **Glicemie-62 mg/dl. Bil T-14.6mg/dl**, Bil D – 1,16 mg/dl. **Bil I-13, 44 mg/dl**, Prot totale – 67,67 mg/dl. Creatinina serică – 0,84 mg/dl, Amilaza – 5 U/l.

15.10.2011 (Secția TA)

Uree – 75 mg/dl; RA-14,17 mmoli/l; Na-114 mmoli/l; K-7,57 mmoli/l; Sumar urină – normal; densitate < 1005. Coprocitogramă 0 mucus, absente PMN, floră bacteriană diversă; coprocultură negativă

	17.10	18.10	19.10	2010	24.10
L	11,650				12,270
Hb	14,9				13,4
Tr	478,000				451.000
Bil T	2.46				0,59
Bil I	1.66				0,47
Bil D	0,8				0,12
GOT	14				30
GPT	13				21
Uree	33		12		25
Glicemie	72	117	118		82
Na	127,3	127,2	128	127,3	127,57
K	4,66	4,86	4,56	5,44	7,3
Cl	99,3	101,3	99,9	96,5	96,5
RA	16,38	17,62	17,8	25,89	18,67

EKG/TA, ecografie abdominală inclusiv pentru glande suprarenale 0 normale



17 cetosteroidi/urină 24h – 9,44 mg/24h (VN: 0,0-2,30 mg/24h) (x4VN↑)

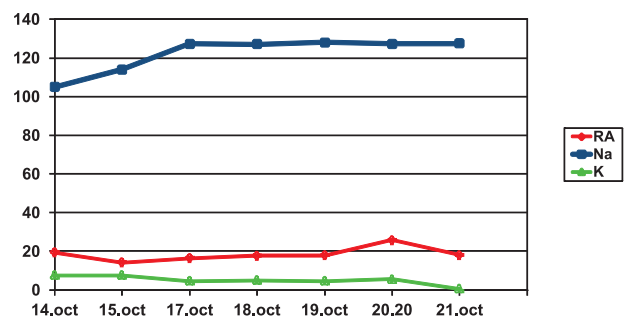
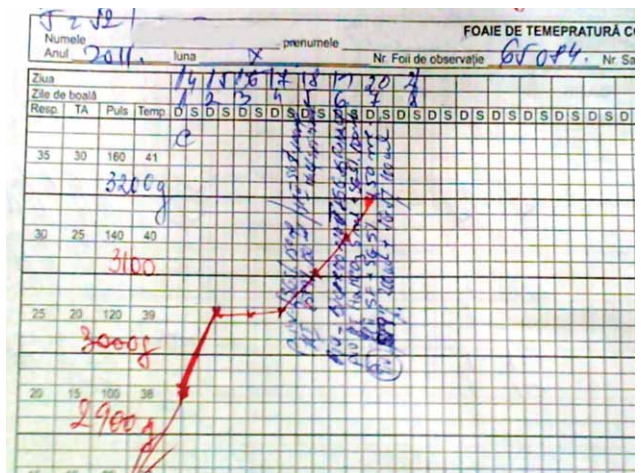
TRATAMENT

ASTONIN (Fludrocortizon cu rol de mineralocorticoid) 0,1 mg/zi asociat cu **Metilprednisolon** (Medrol), 0,5-1mg/kg/zi, cronic

Reechilibrare hidroelectrolitică (cu suplimentare de Na) și acidobazică

EVOLUȚIE

- tratamentul nu a fost administrat constant de familie, încât a mai prezentat 2 spitalizări cauzate de SDA hiponatremic sever (Na 108-120 mmol/l; acidoză metabolică) în context infecțios (intercurență respiratorie; gastroenterită acută)
- curba ponderală a fost lent ascendentă încât menține MPC II (IP-0,72) la vârsta de 1 an, G – 6.250 g (oct. 2012); G – 8.500 g la 1 an și 8 luni (mai 2013).
- profilul hormonal și electrolic s-a menținut normal la monitorizările efectuate periodic la 3 luni interval, cu excepția spitalizărilor cu deshidratare severă menționate; TA, AV, FR, radiografie pumn pentru apreciere vârstă osoasă, osteodensitometrie – normale.



Dinamica electrolitilor serici și a statusului acido-bazic la prima internare

Comorbidități asociate: icter cu bilirubină indirectă prin inhibitori din laptele matern remis în evoluție; alergie la proteina laptelui de vacă (dietă cu formulă hidrolizat extensiv proteic și în prezent); deficit imun selectiv tranzitoriu IgA și IgG.

DISCUȚII

Sindromul adrenogenital (hiperplazia adrenală congenitală-CAH) sau clasic sindromul „pierderii

de sare“ este definit ca o eroare înnăscută de metabolism cu transmitere autosomal recesivă, care prin deficitul enzimatic indus la nivel adrenal (21-hydroxylaza, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenaza, 11 β -hydroxylaza) determină scăderea sintezei de cortizol și aldosteron. Acumularea precursorilor acestora duce la sintetizarea crescută a hormonilor sexuali responsabili de virilizarea precoce. Incidența bolii variază cu zona geografică, pentru Europa fiind de 1:14.970 locuitori. Rata de mortalitate infantilă (în prima lună de viață) a nou-născuților cu CAH nedetectată prin screening neonatal este de 11,9% conform statisticilor Academiei Americane de Pediatrie. În 2006, 13 țări europene și 36 de state din SUA incluseră deja CAH în programele de screening profilactic al nou-născuților prin teste genetice moleculare din vilozități chorionice sau lichid amniotic. Cel mai frecvent defect este deficitul de 21-hydroxylaza (peste 90% cazuri) indus de o mutație a genei CYP21A2 de pe cromozomul 6p21.3. Metoda de detectare a persoanelor purtătoare a defectului este genotiparea CYP21, în prezent cunoscându-se corelația directă dintre modificările genotipului și exprimarea fenotipică, respectiv de la forme ușoare cu fenotip atipic (mutații în punct în exonul 7- Val281Leu) la o simplă virilizare (substituții de AA la nivel de exon4- Ile172Asn) până la tabloul complet al CAH (duplicații sau deleții cromosomiale) (>75%) (1,2). Nou-născuții cu CAH suferă de așa-numită criză adrenaliană din prima săptămână de viață până în săptămâna a patra de viață, cu un „vârf“ al crizei în săptămâna a treia. Manifestările clinice sunt: apetitul capricios, tulburări de tranzit intestinal (frecvent diaree), falimentul creșterii ponderale, deshidratare, somnolență. La fetițele afectate se poate constata ambiguitate genitală, dar anatomia reproductivă internă este normală, în schimb băieții afectați pot să nu prezinte semne fizice particulare bolii sau uneori poate fi prezentă hiperpigmentarea scrotală la sugar ca și în cazul prezentat. De aceea, în absența screeningului neonatal și fără un istoric al bolii în familie, toți nou-născuții de sex masculin și o minoritate a celor de sex feminin rămân nediagnosticați până la criza adrenaliană. Fără tratament, colapsul circulator, șocul și decesul sunt inevitabile mai ales la valori ale Na seric < 120-125 mmol/l. În unele cazuri de CAH se constată leziuni ale creierului cauzate de șoc, iar la distanță dificultăți cognitive și de învățare. Monitorizarea evoluției bolii impune dozări hormonale periodice pentru aprecierea eficacității terapeutice a glucocorticoizilor (17-hidroxiprogesteron, androstendion și testosteron) și va fi centrată pe riscul dezvoltării unor complicații precum hipostatura,

obezitatea, anomalii ale metabolismului fosfo-calcic, lipidic, glucidic (3-6).

Cazul prezentat particularizează prin debutul brutal precoce cu deshidratare acută severă cu risc de deces, la un nou-născut provenit din sarcină gemelară, hiperpigmentare scrotală, persistența hiponatremiei sub tratament de reechilibrare hidro-electrolitic, aspecte care au sugerat posibilitatea unui sindrom adrenogenital. Interesant este că fratele geamăn cu greutatea la naștere mai mică (2.700 g) nu are boala. Confirmarea diagnosticului prin dozarea 17-CS-OH urinar a impus introducerea tratamentului de asociere cronic între un glucocorticoid (metilprednisolon, dexametazonă) și un mineralocorticoid (fludrocortizon), precum și suplimentare cu NaCl 1 mmol/kg conform recomandărilor din literatură, care demonstrează că aportul lactat nu asigură această rație (7). Retardul creșterii staturale pare să fie mai accentuat sub tratamentul cu dexametazonă vs prednisolon și cel mai puțin influențată de hidrocortizon acetat. Acesta, prin semivita scurtă, pare mai agreat din punct de vedere al efectelor secundare la distanță, deși frecvența administrărilor zilnice este mai mare (8). Suplimentarea dozelor de glucocorticoid este necesară în situațiile de stress (deshidratare indusă de gastroenterită, febră, stres operator, traumă etc.), care nu sunt acoperite în cazul acestor pacienți de o sinteză adecvată de cortizol, dar nu și în situațiile de stres psihic sau prin efort fizic (9,10). Monitorizarea în evoluție a cazului a obiectivat menținerea unui nivel normal hormonal cu dezvoltare neuropsihomotorie corespunzătoare pentru vârsta cronologică, dar cu instalarea falimentului creșterii staturo-ponderale, hirsutism facial și troncular, facies ușor cushingoid. Totodată, asocierea unui deficit imun a presupus prudență în stabilirea dozelor terapeutice, pentru a nu-l accentua și a nu induce infecții intercurente ce pot determina recăderea bolii prin deshidratare. Sfatul genetic coroborat cu testele de genotipare pentru cuplul care a avut un copil afectat este foarte important, acesta având un risc de 1:4 la fiecare nouă sarcină. Studiile arată că în aceste situații gravida va primi cât mai precoce posibil (din momentul constatării sarcinii – ideal înainte de săptămâna 6) tratament cu dexametazonă, care împiedică virilizarea și dezvoltarea ambiguității sexuale la foetusul de sex feminin, prevenind astfel intervenția chirurgicală agresivă de corecție, dar și îmbunătățirea calității vieții familiei afectate (2,11,12). Totuși, tratamentul prenatal cu dexametazonă la gravida cu risc rămâne controversat, aceasta neînsemnând oprirea tratamentului cronic de substituție la copilul afectat (13,14). Urmărirea dezvoltării neuro-psihice a

copiilor cu CAH până la vârsta de 17 ani, ale căror mame au primit prenatal dexametazonă, a evidențiat o anxietate școlară ușor crescută, ca și o discretă diminuare a memoriei verbale (15).

În concluzie, sindromul adrenogenital în forma completă, deși rămâne o afecțiune relativ rară, în absența unui diagnostic și a unui tratament adecvat precoce instituit constituie o cauză majoră de deces,

mai ales la sugar. Cel mai frecvent cazurile subdiagnosticate sau tardiv diagnosticate sunt cele aferente sexului masculin, la care semnele de virilizare sunt mai discrete decât la fetițe. În consecință, se impune introducerea și în România a screeningului pre și neonatal, ca și înființarea unui registru național pentru această afecțiune.

Adrenogenital syndrome in newborn

**Alina Murgu¹, Catalina Ionescu², F. Cristogel³, Adriana Baltag¹,
Cezarina Dragomirescu⁴, Evelina Moraru¹**

¹University of Medicine „Gr.T. Popa“. Iași

²nd Clinic, Children Emergency Hospital „Sf. Maria“, Iasi

³Emergency Unit, Children Emergency Hospital „Sf. Maria“, Iasi

⁴ICU, 1st Clinic Children Emergency Hospital „Sf. Maria“, Iasi

⁴Laboratory Unit, Children Emergency Hospital „Sf. Maria“, Iasi

ABSTRACT

Severe acute dehydration in infants may occur in the context of multiple etiological causes the most common were acute gastroenteritis. But resistance to the treatment of electrolyte and acid base correction by the persistence of hyponatremia and associations with other clinical signs suggestive, undertake further investigations for the adrenogenital syndrome or “loss of salt”. Diagnosis and treatment of this constitutes an emergency because of risk of death in these infants are exposed. The authors present the case of a newborn derived from the twin pregnancy diagnosed with adrenogenital syndrome and its evolutive and treatment particularities.

Key words: infants, severe hyponatremic dehydration, adrenogenital syndrome

Gastroenteritis is a common pathology in pediatric practice frequently associated with severe dehydration correlated with age and compensatory renal competence. The most frequent etiology in order of incidence remains viral infection (rotavirus) or bacterial infection followed by intolerance or food errors and uncommon the consequence of drug reactions. Acute gastroenteritis associated with severe dehydration (ASD) manifested by the loss of more than 10% of body weight, it represents a medical emergency and always needs hospitalization. There are also fewer situations when the treatment is difficult, being resistant at electrolyte therapy. In these situations, the presence of suggestive clinical signs needs investigations for other diseases associated with persistent dehydration. We will present the following clinical case:

BD., Male patient, age 3 weeks (date of birth: 25.09.2011) came from country areas, to the ER service of Emergency Hospital for Children “St. Mary“ Iasi (14.10. 2011) for:

- persistent jaundice;
- vomiting;
- watery diarrhea;
- loss of appetite;
- somnolence.

Symptoms occurred without fever.

Family history: mother – 24 years (OI blood group, Rh +), dad – 29 years, a sister – 5 years, a brother – 3 years, a twin brother -3 weeks (Weight at birth = 2,700 g), apparently healthy.

Prenatal data: pregnancy was under observation by the gestational age of 6 months by the obstetrician; the mother declares a miscarriage five years ago at 11 weeks gestation (by exercise); In the 7th month of pregnancy shows the abdominal shingles which has been resolved in 7 days under local treatment; not consumed drugs during pregnancy except vitamins, calcium and iron medications. The mother declares coffee consumption but not alcohol or cigarettes.

Personal data: newborn derived from twin pregnancy, birth time at gestational age 40 weeks,

cesarean, weight(W) at birth = 3500 g, Apgar score 8 at 1 min and 9 at 5 min, blood group IIA, Rh positive, head circumference 33 cm, chest circumference -52 cm.

30.09.2011 – he left the „Cuza Voda,, Maternity with W = 3,345 g and intense jaundice (received phototherapy for 3 days) – total bilirubine – 9.5 mg%, conjugate bilirubine – 0 mg%, unconjugate bilirubine I – 9,5 mg%. Hepatitis B and TB vaccination is performed. He has been fed from the breast since he was born; The prophylaxis with vitamin D3 has not been initiated.

History of disease: the newborn was presented in the emergency unit Hospital “St. Mary “Iasi on 14.10.2011, with jaundice, vomiting, watery stools, loss of appetite, sleepiness but without fever. The digestive symptoms started 3 days before admission. The infant was exclusively breast fed. There has been no medical examination or treatment before admission to hospital.

Clinical Exam at Admission in Hospital

Grave general condition, afebrile, suffering faces, dry lips.

Nutritional status: Weight = 2,950 g, Height = 52 cm, IP = 0,72 (malnutrition IIInd degree precocious)

Skin: jaundice, with diminished elasticity (skin fold sluggish) minor descumation on the trunk and abdomen. **The mucous and sclera** was with jaundice.

Connective and adipose tissue: underrepresented with **flabby turgor**

Lymph-nodal system – normal

Muscular system: **hypotonia, weakness, normokinetic**

Osteo-articular system: apparent integrity, **anterior fontanels = 3/2 cm, depressed;** posterior fontanels – 0, 5/0, 5 cm, open.

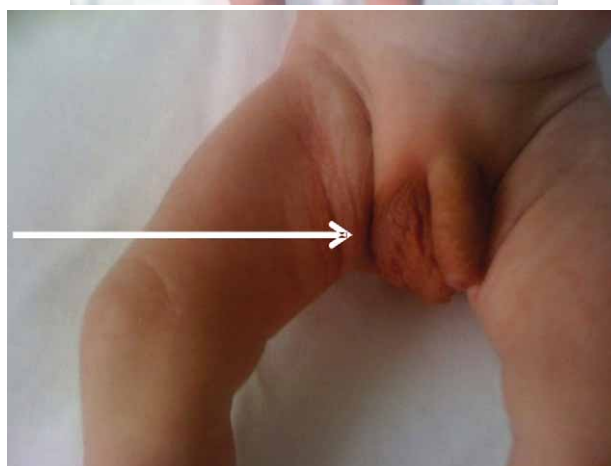
Respiratory system: normal chest, bilaterally symmetrical costal trips, normal auscultation Breath rate = 48/min, Sat O₂ – 99%

Cardiovascular system: rhythmic heart sounds, peripheral artery pulsatile, Heart rate = 152/min, **extremities with tendency for cooling and mottling.**

Digestive system: **moderate congestive pharynx, abdomen slightly distended volume,** but depressive mobile respiratory movements, **food vomiting, watery stools. Receive difficulty eating.** Liver, spleen, biliary: normal.

Urogenital system: **hyperpigmented scrotum,** normochromic urine, **oliguria;** without genital malformations.

CNS, endocrine, sensory organs: sleepy, non reactive, Moro reflex delayed; is following with eyes; without signs of cerebral irritation; bone tendon reflexes present.



14.10.2011 (ICU)

SGPT: 9 U/l, SGOT: 23 U/l. **Urea – 92 mg/dl, RA – 9 mmoli/l; Na – 110 mmoli/l; K – 6,75 mmoli/l;** Ca total; – 10,86 mg/dl. Ca ionic – 4,93 mg/dl, **Glycemia – 62 mg/dl, Bil T – 14.6 mg/dl, Bil D – 1,16 mg/dl. Bil I – 13,44 mg/dl,** total protein – 67.67 mg/dl. Serum creatinine – 0.84 mg/dl, Amilaza – 5 U/l.

15.10.2011 (ICU)

Urea – 75 mg/dl; RA – 14.17 mmoli/l; Na – 114 mmoli/l; K – 7.57 mmoli/l; urine exam – normal; densit < 1005; stool microbiological exam – normal;

	17.10	18.10	19.10	20.10	24.10
WBC	11,650				12,270
Hb	14,9				13.4
PLT	478,000				451.000
Bil T	2.46				0,59
Bil I	1.66				0.47
Bil D	0,8				0.12
GOT	14				30
GPT	13				21
Urea	33		12		25
Glycemia	72	117	118		82
Na	127,3	127,2	128	127.3	127.57
K	4,66	4,86	4.56	5.44	7.3
Cl	99,3	101,3	99.9	96.5	96.5
RA	16,38	17,62	17.8	25,89	18.67

EKG, BP, abdominal ultrasounds included for adrenal glands – normal



Urinary 17 cetosteroids – 9.44 mg/24h (VN:0-2.30 mg/24 h) (x4VN↑)

TREATMENT

ASTONIN (fludrocortisone with the role of mineralocorticoid) 0.1 mg / day **associated with methylprednisolone** (Medrol) 0.5-1 mg/kg/day, chronic.

Fluid and electrolyte resuscitation (with additional Na)

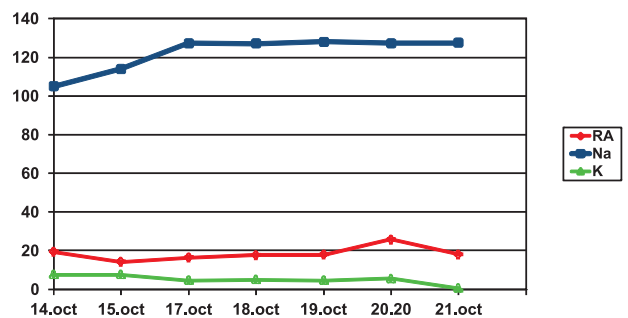
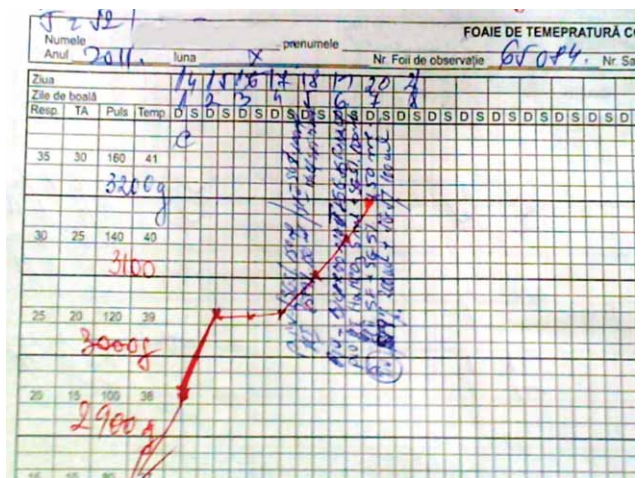
EVOLUTION

The treatment was not constant administrated by the family and in consequence the infant has presented two hospitalizations caused by severe dehydration with hyponatremia (Na 108-120 mmol/l) and metabolic acidosis in an infectious context (respiratory disease, acute gastroenteritis).

The growth rate was slower ascending that being kept II nd degree malnutrition (IP-0, 72) at the age of 1 year, W-6,250 g (october 2012); W-8,500 g to 1 year and 8 months (may 2013).

The hormonal profile remained normal; electrolyte monitoring was performed regularly at 3 months interval, except those hospitalizations with severe dehydration;

BP, HR, BR, radiographic bone age, bone densitometry- normal.



Dynamics of serum electrolytes and acid base status at first admission

Associated comorbidities: Jaundice with unconjugated bilirubin by inhibitors of breast milk; Allergy to cow's milk protein (extensively hydrolyzed protein formula diet); Transient immune deficiency selective for IgA and IgG.

DISCUSSION

The adrenogenital syndrome (congenital adrenal hyperplasia – CAH) or classical „loss of salt” syndrome is known as a congenital metabolic error with genetic transmission of type autosomal recessive, which through the enzymatic deficient induced at adrenal level (21-hydroxylaza, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenaza, 11 β -hydroxylaza) determines the decrease of synthesis of cortisol and aldosterone. The accumulation of these precursors produces increased synthesis of sexual hormones which are responsible for precocious virilisation. The incidence of the disease varies with the geographic zone. For Europe, the incidence rate is 1:14970. The infantile mortality rate (in the first month of life) of newborn with CAH undetected by neonatal screening is 11.9% according to the Pediatric American Academy. In 2006, 13 European countries and 36 states of USA introduced prophylactic screening programs of the CAH for the newborn by molecular genetic testing of amniotic fluid or chorionic villi. The most common defect is deficiency of 21-hydroxylaza (90% cases) induced by a mutation in the CYP21A2 gene on chromosome 6p21.3. The method of detection for persons bearing the defect is CYP21 genotyping. It is now demonstrated that the direct correlation between genotype and expression of phenotypic changes from mild atypical phenotype (point mutations in exon 7 – Val281Leu) to a simple virilising (AA substitutions at exon4-Ile172Asn) to complete clinical of CAH (chromosomal duplications or deletions) (> 75%) (1,2). Newborns with CAH suffer from adrenal crisis in the first week of life until the fourth week of life, with a “peak” of the crisis in the third week. Clinical manifestations are: capricious appetite, bowel disorders (frequent diarrhea), weight gain failure, dehydration, somnolence. The girls affected can have genital ambiguity but with normal internal reproductive anatomy meanwhile the boys affected may not show physical signs of disease or sometimes can show scrotal hyperpigmentation, as the infants in the case presented. Therefore, in the absence of neonatal screening and without a family history of the disease, all male infants and a minority of the female remain undiagnosed until adrenal crisis. Without treatment, circulatory collapse, shock and death are inevitable especially of serum Na level < 120-125 mmol/l. In some cases of CAH is found brain damage caused by shock and in evolution the patient will experience learning and cognitive difficulties. Monitoring the disease requires regular hormonal determinations for assessing

the therapeutic efficacy of glucocorticoids (17-hydroxyprogesterone, androstendione and testosterone) and will be focused on deficiency increases in length, risk of developing complications such as obesity, abnormal calcium-phosphorus metabolism, lipid or carbohydrate (3,4,5,6).

The case presented particularizes the brutal early onset with severe acute dehydration and risk of death in a newborn derived from a twin pregnancy, scrotal hyperpigmentation and persistent hyponatremia under electrolytic treatment, aspects that have suggested the possibility of adrenogenital syndrome (CAH). Interesting is that the twin brother with lower birth weight (2700 g) does not have the disease. Confirmation of the diagnosis by the determination of urinary 17-OH-CS imposed the introducing combination therapy among chronic glucocorticoid (methylprednisolone, dexamethasone) and mineralocorticoid (fludrocortisone) and additional supplementations of NaCl -1 mmol/kg, according to the recommendations from literature that demonstrates the milk intake do not ensure this rate (7). Height growth retardation appears to be more emphasized under treatment with prednisolone vs. dexamethasone and least influenced by hydrocortisone acetate. It seems the short period of half-life is more efficient in terms of distance side effects, although the frequency of the daily doses is higher (8). Glucocorticoid dosage supplementation is necessary in case of stress (dehydration induced by gastroenteritis, fever, operator stress, trauma, etc.) which is not covered in these patients by adequate synthesis of cortisol but not in the situations of mental stress or physical effort (9,10). Monitoring the progress of the case revealed that is maintained a normal level of growth hormone, normal neuropsychomotric development in according with the chronological age, but with installation of the failure of thrive, hirsutism on the face and trunk, Cushing-like facies. However, the association of an immune deficiency involved therapeutic dosing caution for not exacerbating him and not inducing intercurrent infections that can cause disease relapse by dehydration. Genetic counseling in conjunction with genotyping tests for the couple who had an affected child is very important, having a 1:4 risk to each new pregnancy. Studies show that in these situations the pregnant women will get as early as possible treatment with dexamethasone (during the finding pregnancy, ideal before week 6) that prevents virilization, sexual ambiguity developing in the female fetus, aggressive surgical correction and improves the quality of life of affected family (2,11,12). However, prenatal treatment with dexa-

methasone in pregnant women at risk remains controversial, this doesn't mean stopping chronic substitution in the affected child (13,14). The monitoring of the neuro-psychological development of children with CAH up to age 17 whose mothers received prenatal dexamethasone showed a slightly higher school anxiety as a discrete decrease in verbal memory (14).

In conclusion the adrenogenital syndrome in complete form, although it remains a relatively rare

disease, in the absence of a diagnosis and appropriate treatment early instituted is a major cause of death especially in infants. Most commonly underdiagnosed or delayed diagnosed cases are related to male sex in which the signs of virilization are more discrete than in girls. Consequently it is necessary to introduce the neonatal newborn screening in Romania and to create a national registry for this disease.

REFERENCES

1. **New M.I., Carlson A., Obeid J., Marshall I., Cabrera M.S., Goseco A.J. et al** – Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies, *Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12):5651-7
2. **Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni et al.** – Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95(9):4133-4160
3. **Nimkarn S., Lin-Su K., Berglind N., Wilson R.C., New M.I.** – Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:137-142
4. **Erhardt E., Sólyom J., Homoki J., Juricskay S., Soltész G.** – Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia, *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:205-210
5. **Völkl T.M., Simm D., Körner A., Rascher W., Kiess W., Kratzsch J., Dörr H.G.** – Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol* 2009; 160:239-247
6. **Roche E.F., Charmandari E., Dattani M.T., Hindmarsh P.C.** – Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:589-596
7. **Mullis P.E., Hindmarsh P.C., Brook C.G.** – Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency, *Eur J Pediatr* 1990; 150:22-25
8. **Punthakee Z., Legault L., Polychronakos C.** – Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency, *J Pediatr*, 2003; 143:402-40
9. **Levine L.S., Pang S.** – Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia, *J Pediatr Endocrinol.* 1994; 7(3):193-200
10. **Merke D.P., Bornstein S.R.** – Congenital adrenal hyperplasia, *Lancet* 2005; 365:2125-2136
11. **Mercè Fernández-Balsells M., Muthusamy K., Smushkin G., Lampropoulos J.F., Elamin M.B. et al** – Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(4):436-444
12. **Phyllis W. Speiser, Perrin C. White** – Medical progress In Congenital Adrenal Hyperplasia, *N Engl J Med* 2003; 349:776-788
13. **Hirvikoski T., Nordenström A., Wedell A., Ritzén M., Lajic S.** – Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint, *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(6):1881-3
14. **Lajic S., Nordenström A., Ritzén E.M., Wedell A.** – Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia, *Eur J Endocrinol.* 2004; 151 Suppl 3:U63-9
15. **Hirvikoski T., Nordenström A., Lindholm T., Lindblad F., Ritzén E.M., Wedell A., Lajic S.** – Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone, *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2):542-8