

Mutación en 665G intrón 2 Y V281L+360 insT del gen CYP21A2 como causa de Hiperplasia Suprarrenal Congénita

[Mutation in 665G intron 2 and V281L+360 insT of the CYP21A2 gene as a cause of Congenital Adrenal Hyperplasia]

Adriana Sarit Lambráño Arias^{1,2}, Luis Felipe Muñoz Rozo^{1,3}, Liliana Mejía de Beldjenna^{1,4}, Cindy Lizeth Munera Velez⁵

1) Médico Residente de Pediatría Universidad Libre Seccional Cali, Colombia; **2)** Grupo de investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019, Cali, Colombia; **3)** Grupo de investigación en Pediatría; **4)** Endocrinóloga Pediatra, Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali, Colombia; **5)** Medicina General, Cali, Colombia.

Correspondencia: Adriana Sarit Lambráño Arias / Email: adrianasarit@hotmail.com

Recibido: 1 de agosto de 2023

Aceptado: 23 de septiembre de 2023

Publicado: 18 de diciembre de 2023

Palabras clave: hipercortisona, androgenización, aldosterona, corticoide, hormonas.

Keywords: hydrocortisone, androgenization, aldosterone, corticosteroid, hormones.

Aspectos bioéticos: Autores declaran la obtención de consentimiento informado, aprobación por comité institucional, y no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito.

Financiamiento: Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

DOI:
10.37980/im.journal.rspp.20232215

Resumen

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita se caracteriza por la alteración en la biosíntesis de los corticoides suprarrenales, conllevando presentaciones clínicas variables que van desde formas leves hasta formas potencialmente mortales. Es la enfermedad endocrinológica más común, tiene una incidencia de 1/10,000 casos por año, el abordaje diagnóstico incluye cariotipo, electrolitos, niveles de 17-hidroxiprogesterona, testosterona, progesterona, ecografía pélvica en niñas y la confirmación se realiza con estudio molecular, el tratamiento se basa principalmente en la suplementación hormonal deficiente. **Caso clínico:** Paciente masculino con antecedente de hospitalización en su etapa neonatal por cuadro de deshidratación, fallo en el medro, hiponatremia, hiperkalemia y macropene, reporte de 17-OH progesterona de más de 2,000 ng/dl considerándose hiperplasia suprarrenal congénita, iniciando tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona. Ingreso a los 8 años 6 meses con acné, acantosis nigricans, testículos aumentados de tamaño, macropene y edad ósea adelantada, se hizo la confirmación con estudio molecular que reportó variantes en 655G del intrón 2 (variante que afecta el procesamiento del RNA mensajero) en su alelo materno, y la doble mutación Val281Leu+360 insT (variante de inserción que produce un desplazamiento de la fase de lectura) localizada en el exón 7, en su alelo paterno. **Conclusión:** a pesar de que es una enfermedad de baja frecuencia puede generar una gran morbilidad en cualquier etapa de la vida por eso la importancia de tener sensibilidad sobre la enfermedad para sospecharla y así mejorar la calidad y pronóstico de los pacientes que la padecen.

Abstract

Introduction: Congenital adrenal hyperplasia is characterized by altered adrenal corticosteroid biosynthesis, leading to variable clinical presentations ranging from mild to life-threatening forms. It is the most common endocrinological disease, with an incidence of 1/10,000 cases per year, the diagnostic approach includes karyotype, electrolytes, levels of 17-hydroxyprogesterone, testosterone, progesterone, pelvic ultrasound in girls and confirmation is performed with molecular study, treatment is based mainly on deficient hormone replacement. **Clinical case:** Male patient with a history of hospitalization in his neonatal stage due to dehydration, failure in the medro, hyponatremia, hyperkalemia and macropenis, report of 17-OH progesterone of more than 2,000 ng/dl being considered congenital adrenal hyperplasia, initiating treatment with hydrocortisone and fludrocortisone. Admission at 8 years 6 months with acne, acanthosis nigricans, enlarged testicles, macropenis and advanced bone age, confirmation was made with molecular study that reported variants in 655G of intron 2 (variant that affects the processing of messenger RNA) in his maternal allele, and the double mutation Val281Leu+360 insT (insertion variant that produces a displacement of the reading phase) located in exon 7, in his paternal allele. **Conclusion:** although it is a low frequency disease, it can generate a great morbimortality at any stage of life, that is why it is important to be aware of the disease in order to suspect it and thus improve the quality and prognosis of the patients who suffer from it.

INTRODUCCION

La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende un grupo de trastornos autosómicos recessivos causados por una biosíntesis deficitaria de corticoides suprarrenales [1], es potencialmente mortal en su forma clásica (grave) y puede ser asintomática o causar infertilidad femenina en su forma no clásica (leve) [2]. El tipo más común de hiperplasia suprarrenal congénita es la deficiencia de 21-hidroxilasa (HSC-21OHD, OMIM 201910) produciendo alteración en la síntesis suprarrenal de cortisol y, en la mayoría de los casos, también la de aldosterona ocasionando pérdidas salinas [3].

Las mutaciones en gen CYP21A2 ubicado en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA [4] codifica la 21-hidroxilasa, da como resultado la deficiencia total o parcial de esta enzima, produciendo efectos en cascada. El cortisol reducido conduce a la sobreproducción de la hormona adreno-corticotrópica hipofisaria, que estimula la síntesis del cortisol y al existir déficit en dicha enzima se genera una acumulación de precursores de cortisol y su subsiguiente desviación a través de las vías de los esteroides que producen andrógenos suprarrenales [2]. Las variantes patogénicas en el 665g intrón 2 y Val281Leu del gen CYP21A2 presentan formas clásicas de enfermedad con crisis de perdida de sal y virilización prenatal [5].

La HSC es la enfermedad endocrina congénita más común, con 1/10,000 casos incidentes por año en su forma clásica, de los cuales el 75% son pacientes con pérdidas salinas y 25% con el tipo virilizante simple [6], pero esto puede variar en algunas comunidades y se estima que la prevalencia de la forma no clásica es de 1:1700 nacidos vivos en la población general [3], la prevalencia de portadores de la variante descrita en la población general es de 1/60.

En Colombia la HSC es considerada una enfermedad huérfana dado su condición de ser

crónica, progresiva y con una prevalencia de menos de 1 por 5,000 habitantes. Para el período epidemiológico XIII del 2022 fueron notificados 14,159 casos de enfermedades huérfanas-raras en Colombia, de los cuales 60 casos correspondían a hiperplasia suprarrenal congénita, representando el 0.42% del total de casos [7].

El abordaje inicial después del examen físico exhaustivo ante la presencia de genitales ambiguos es con un cariotipo, niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), electrólitos, actividad de renina plasmática, androste-nediona, testosterona y progesterona. Se recomienda realizar ultrasonido abdomino-pélvico para identificar el útero en los casos que se sospeche sexo femenino y una vez confirmada la enfermedad, el estudio molecular para identificar el defecto genético implicado y dar asesoría genética a la familia. El tratamiento farmacológico se basa en la terapia de remplazo hormonal con glucocorticoides y mineralocorticoide en pacientes con forma clásica con pérdidas salinas, además del manejo multidisciplinario con cirugía pediátrica y/o urología genética y psicología

CASO CLINICO

Paciente masculino G1P1, nacido en institución de tercer nivel de complejidad en Madrid, España, término, peso nacer 4.120 gramos (P50), talla nacer 51 cm (p50), sin consanguinidad, antecedente de hospitalización en unidad de cuidado intensivo neonatal a los 20 días de vida por cuadro de deshidratación, falla de medro, hiponatremia, hiperkalemia, macropene (pene de 6.5 cm), (valor normal(VN): 2,5-4 cm); motivos por los cuales se sospechó hiperplasia adrenal congénita realizándose niveles de 17-OH progesterona reportada en más de 2000 ng/dl (VN: < 200 ng /dl), potasio de 7 mEq /l (VN 3.5-5 mEq/L), sodio de 132 mEq/L (VN 135-145 mEq/L).

Recibió manejo con hidrocortisona a dosis de stress 100/mg/m²/día y fludrocortisona 0.1 mg cada 12 horas, con evolución clínica favorable y estabilidad hemodinámica y electrolítica, con seguimiento posterior con endocrinología pediátrica en ciudad de origen, sin presentar nueva crisis de perdida salina.

Ingresa a nuestra institución en Cali, Colombia a los 8 años 6 meses para continuar seguimiento con talla de 129 cm (p 50), peso de 36 kg IMC: 21.6 kg/m², con acantosis nigricans en cuello, acné, vello púbico

Tanner 2, testículos de 5 cm Tanner 2, macropene (8 cm) y edad ósea de 13 años. Para determinar la causa genética se realizó estudio molecular de deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa mediante PCR-ASO (amplificación del gen e hibridación específica de alelo). Se encontró que el paciente es heterocigoto compuesto para variantes severas.

Presentando variantes en 655G del intrón 2 (variante que afecta el procesamiento del RNA mensajero) en su alelo materno, y la doble mutación Val281Leu+360 insT (variante de inserción que produce un desplazamiento de la fase de lectura) localizada en el exón 7, en su alelo paterno. Ambas variantes están descritas como severas y se asocian con formas clásicas de la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, venía recibiendo hidrocortisona a dosis de 35 mg/m²/día, con historia de enfermedad de difícil control. Se hizo además un diagnóstico de pubertad precoz central con elevación de hormona luteinizante y foliculoestimulante en rangos puberales que no se le dio manejo dado el avance de su edad ósea con posterior crecimiento de testículos en Tanner III los 9 años.

DISCUSION

La hiperplasia suprarrenal por déficit de 21 hidroxilasa representa el 95% de los casos de HSC y se caracteriza por presentar hiperandrogenismo e insuficiencia suprarrenal. Debido a este déficit enzimático se produce alteración en la conversión

de 17-OH progesterona en 11-desoxicortisol y de la progesterona en 11-desoxi-corticosterona, conllemando un déficit de cortisol, secreción de aldosterona y aumento anormal de andrógenos [6,8].

La presentación clínica de la enfermedad está dado por defectos en los genes que codifican las enzimas encargadas de esteroidogénesis, cuya variabilidad genética llevará a diferente expresión de su actividad [9] y por consiguiente diferentes manifestaciones clínicas.

En la forma no clásica se produce una reducción parcial de la actividad; sin embargo, es suficiente para mantener la secreción hormonal normal de glucocorticoide y de mineralocorticoide, pero con concentraciones excesivas de andrógenos [8], clínicamente se puede presentar como pubarquia prematura con aparición de vello púbico, vello axilar y olor apocrino precozmente, otras manifestaciones incluyen hirsutismo, acné quístico, aceleración del crecimiento y maduración ósea, las mujeres puede tener hipertrofia de clítoris, irregularidades menstruales y ovario poliquístico, en los hombres se puede presentar calvicie, oligospermia, macropene e infertilidad.

En la forma clásica con perdida salina la actividad enzimática es del 0 al 1% [10], se presenta desde el nacimiento con trastornos hidroelectrolítico severos dados por hiponatremia, hipertotasemia y acidosis metabólica, manifestado clínicamente con letargia, vómito, poliuria, diarrea, deshidratación, pérdida de peso, falla para crecer que pueden conllevar choque hipovolémico y a la muerte en corto tiempo por crisis adrenal.

Por último está la forma virilizante simple o forma clásica sin pérdida de sal donde la actividad enzimática es del 1 al 2% [10], también se presenta desde el nacimiento, pero en este caso se produce una alteración morfológica de los genitales externos por el hiperandrogenismo expuesto durante la etapa fetal, las niñas presentan virilización de los

genitales en diferentes grados, que puede ir desde clitoromegalia hasta clítoris en forma peneana con labios mayores escrotalizados; sin embargo, con útero, ovarios y trompa de Falopio intactos, además puede presentar más adelante acné, pubertad precoz (en algunos), hirsutismo, oligomenorrea o amenorrea y ovarios poliquísticos según sea su expresión o variabilidad clínica. En los niños es más difícil distinguir los cambios clínicos, pudiendo presentar hiperpigmentación no racial del escroto y macropene. En ambos sexos se presentará crecimiento acelerado y baja estatura final por cierre prematuro de las epífisis óseas.

En el caso de nuestro paciente curso con la forma clínica clásica de la enfermedad con crisis de perdida salina durante la etapa neonatal y macropene. Durante la infancia presentó aceleración de velocidad de crecimiento, acné, maduración ósea, cambios de voz y además aumento de volumen testicular, conllevaron el paciente finalmente a pubertad precoz y talla baja final.

El diagnóstico se basa inicialmente en la sospecha clínica y paraclínica y se confirma con el estudio molecular [1,10]. En el déficit de la enzima 21-hidroxilasa se espera que los niveles de 17-OHP estén altos en las primeras 48 horas de vida, también pueden estar alteradas otras hormonas como la progesterona, androstenediona y en algunos otros casos testosterona y 21-desoxicortisol [6].

En la forma clásica perdedora de sal se van a presentar niveles altos de renina, disminución de la relación aldosterona/renina, debutan con acidosis metabólica, hipoglucemia, hipopotasemia e hiponatremia como consecuencia del déficit de aldosterona y los niveles de 17-OHP pueden alcanzar hasta más de los 1,000 ng/ml. En la forma virilizante simple se espera que estén altos los niveles de 17-OHP en conjunto con las características propias de la virilización y en la forma no clásica se realiza el diagnóstico ante la sospecha clínica por la expresión del hiperandrogenismo

anteriormente descrito con niveles basales de 17OHP y si estos son dudosos se realiza una prueba de estimulación de la ACTH dado que en algunos los niveles de 17-OHP pueden estar normales o ligeramente aumentados [1,6].

Para buscar la relación genotipo/fenotipo se evidencian diferencias debido a que la severidad de los signos clínicos va a depender del grado de déficit enzimático determinado por el tipo de afectación molecular.

Las nuevas herramientas tecnológicas permiten realizar el diagnóstico confirmatorio molecular de la hiperplasia suprarrenal congénita, logrando identificar variantes o defectos específicos en el gen CYP21A2 responsable del déficit de la 21-hidroxilasa. Es un estudio que también se debe realizar a la familia para identificar aquellos individuos portadores de la enfermedad o aquellos con presentación no clásica para dar asesoría genética. Los afectados por lo regular con heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos y tienen diferentes variantes genéticas en cada alelo, una del padre y otra de la madre [11].

En el paciente se confirmó mediante estudio de amplificación de gen e hibridación específica de alelo que era heterocigoto compuesto para variantes severas, se encontró mutación en 655G del intrón 2 en el alelo materno, la cual está relacionada con actividad enzimática menor del 1% [5,10] y la doble mutación Val281Leu+360 insT localizada en el exón 7 del alelo paterno se comparte igualmente como severa [11,12].

Con este caso clínico queremos resaltar la importancia de la realización del diagnóstico genético en pacientes afectados con el fin de brindar un asesoramiento genético adecuado, tratamiento dirigido y establecer pronóstico.

En el asesoramiento genético que se realizó se proporcionó información y apoyo al paciente y su

familia en relación con la naturaleza hereditaria de la enfermedad, los mecanismos biológicos involucrados y cómo estos conducen a los síntomas y complicaciones. Además, se explicó el riesgo de recurrencia en la familia, la gravedad e implicaciones médicas y se dio las recomendaciones clave para el manejo y la prevención.

El tratamiento va a depender de las manifestaciones clínicas y la severidad de la actividad enzimática. El objetivo principal del manejo es la terapia de reemplazo hormonal para suplir fisiológicamente la secreción de glucocorticoides, por lo que se aconseja hidrocortisona por su potencia biológica similar al cortisol endógeno y vida media corta y los mineralocorticoides como la fludrocortisona buscando evitar la pérdida salina, controlar los signos de hiperandrogenismo y evitar la muerte por crisis adrenal y hacer la adecuada asignación de sexo y remodelación de genitales en caso necesario.

Se ha sugerido que en los pacientes que presentan la forma virilizante simple darles dosis bajas de fludrocortisona, aunque no tengan crisis de pérdida salina, dado que pueden presentar aumento de actividad de renina plasmática y producir depleción crónica de sodio.

Buscar mantener el balance normal de sodio va a reducir los niveles de vasopresina y ACTH, llevando a requerir menor dosis de hidrocortisona [13]. En nuestro paciente requirió inicio de terapia de reemplazo hormonal con hidrocortisona y por la crisis de pérdida salina inicio de fludrocortisona.

CONCLUSION

La hiperplasia suprarrenal congénita hace parte de un conjunto de enfermedades de herencia autosómicas recesivas que afecta principalmente la esteroidogénesis suprarrenal con manifestaciones y compromiso multisistémico. En el caso reportado se presentaba variante heterocigoto compuesto en

655G del intrón 2 y doble mutación Val281Leu+360 insT localizada en el exón 7 que están asociadas a formas severas de la enfermedad con perdida salina.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en la etapa neonatal, en la infancia o en cualquier momento de la vida, con una carga de morbilidad alta, siendo la androgenización la manifestación más frecuente, pero la presentación con perdida salina la principal causa de morbilidad y mortalidad. De allí la importancia de realizar un diagnóstico precoz y así realizar un manejo oportuno y específica, prevenir complicaciones que pueden generar mayor carga de morbimortalidad, además se relaciona con una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

- [1] Newell-Price JDC, Auchus RJ. 15 - Corteza suprarrenal. 14th Editi. Williams. Tratado de endocrinología. Elsevier España; 2022. 480–541 p.
- [2] Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. N Engl J Med. 2020;383(13):1248-1261. doi:10.1056/NEJMra1909786
- [3] Stikkelbroeck NM, Hoefsloot LH, de Wijs IJ, Otten BJ, Hermus AR, Sistermans EA. CYP21 gene mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in The Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(8):3852-3859. doi:10.1210/jc.2002-021681
- [4] Concolino P, Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene. Mol Diagn Ther. 2018;22(3):261-280. doi:10.1007/s40291-018-0319-y
- [5] Ezquieta B, Cueva E, Oyarzábal M, Oliver A, Varela JM, Jariego C. Gene conversion (655G splicing mutation) and the founder effect

- (Gln318Stop) contribute to the most frequent severe point mutations in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in the Spanish population. *Clin Genet.* 2002;62(2):181-188. doi:10.1034/j.1399-0004.2002.620213.x
- [6] Latorre S, Garzón C, Merchán S, et al., Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med y Cir.* 2016;25(2):79-88.
- [7] Instituto Nacional de Salud. Informe de eventos - Enfermedad huérfanas - raras. 2022(Periodo epidemiológico XIII):1-6.
- [8] Alonso M. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tradicional. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;3:61-73.
- [9] Herrera Gómez A. Hiperplasia suprarrenal congénita: origen de trastornos del desarrollo y diferenciación sexual. *Medicas UIS.* 2015;28:125-32.
- [10] Rodríguez Sánchez A, Sanz Fernández M, Echeverría Fernández M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integr.* 2015;19(7):488-97.
- [11] Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A FLM. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;(1):141-56.
- [12] Ezquieta Zubicaray B. Hiperplasia suprarrenal congénita. Correlación genotípico/fenotípico. *An Pediatr.* 2006;64(Supl.2):77-84.
- [13] Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 2010:656925