

CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

Autor: Dr. José Daniel Columbié Góngora¹. ORCID: 0000-0001-5193-7539 ¹

¹Médico residente de 2^{do} año de la especialidad Genética Clínica, Profesor instructor, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Holguín, Cuba.
josedanielcolumbie@gmail.com

RESUMEN:

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. Es autosómica recesiva caracterizada por déficit del funcionamiento de las enzimas implicadas en la biosíntesis de cortisol a partir del colesterol. Es el desorden adrenal más común en la infancia y la causa más frecuente de ambigüedad sexual. La incidencia, para formas clásicas en recién nacidos es de 1/10.000-1/20.000, siendo en Cuba de 1/10.000-1/14.000, lo que implica que 1/50 a 1/60 son personas en la población que portan mutaciones causante de la enfermedad.

El 95% de los casos se producen por mutaciones en el gen CYP21A2 localizado en el cromosoma 6p21.3, el cual codifica la enzima 21-hidroxilasa. con bloqueo variable en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides y producción excesiva de andrógenos. Diversos cuadros clínicos pueden manifestarse en el neonato (la forma perdedora de sal, la forma virilizante simple y la forma no clásica) Todas las formas clínicas están asociadas a anomalías del gen CYP21A2; ante el diagnóstico de un paciente 21OHD es aconsejable hacer un estudio familiar que permita realizar el diagnóstico de portadores .

Con el objetivo de Caracterizar desde los puntos de vista genético-epidemiológico la Hiperplasia Suprarrenal Congénita la provincia de Holguín se realizó este estudio de serie de casos cuya muestra está constituida por el total de pacientes con HSA y el universo por todos los recién nacidos vivos, donde se caracterizan los enfermos de forma genética, identificando las principales mutaciones y la incidencia de la enfermedad en la provincia.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita.

Introducción:

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. ¹⁻²

El déficit de cortisol es un hecho común a todos los trastornos y es ocasionado por un mecanismo de retroalimentación negativa con un aumento de la producción de Hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundariamente una hiperestimulación de la corteza adrenal motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Casi todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo y constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual, ambos sexos son afectados por igual y las manifestaciones clínicas dependen del déficit enzimático en cuestión, así como, de la etapa de la vida en la que se presenten.³⁻⁵

Aproximadamente el 95 % de los casos se producen por mutaciones en el gen CYP21A2 localizado en el cromosoma 6p21.3, el cual codifica la enzima 21-hidroxilasa. con bloqueo variable en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides y producción excesiva de andrógenos, siendo la presentación más común HSC, en la que se detiene el paso de progesterona a desoxicorticosterona para finalizar en aldosterona y el paso de 17 OH-progesterona a desoxicortisol para finalizar en cortisol, lo que lleva a que dichas hormonas represadas tengan que metabolizarse por la única vía alterna y convertirse en andrógenos, aumentando considerablemente sus niveles sanguíneos.⁶⁻⁸

Esta enfermedad no es una malformación congénita, es un error innato del metabolismo, que solo causa la muerte la forma neonatal perdedora de sal que causa deshidratación hipotónica que únicamente se corrige al poner tratamiento corticoesteroideo. Las demás formas clínicas no causan la muerte y se corrigen con el tratamiento individualizado de cada enfermo con la cuantificación mensual en sangre periférica de 17-OH progesterona.⁸

21OHD provoca una disminución de la síntesis de hormonas situadas por debajo del bloqueo, glucocorticoides y mineralocorticoides, aumento de los productos previos como 17OHP y aumento de síntesis de la vía de los andrógenos. El déficit de cortisol conlleva aumento de corticotropina (ACTH) e hiperplasia de la glándula.⁹

En las formas graves existen otras vías metabólicas afectadas: disminución de producción de adrenalina en la médula adrenal (tendencia al colapso cardiovascular) y activación de síntesis de dihidrotestosterona (DHT) por vías metabólicas quiescentes aumentando la virilización del feto femenino.¹⁰

Las formas clínicas más graves se manifiestan en el periodo neonatal por el déficit de cortisol y aldosterona con pérdida salina potencialmente mortal. El aumento de andrógenos origina virilización y ambigüedad de los genitales externos en las niñas recién nacidas. Es muy útil la clasificación de Prader para describir el grado de virilización.¹⁰

Posteriormente, sin el adecuado tratamiento, se produciría aceleración de la maduración ósea, cierre precoz de las epífisis, pseudopubertad precoz y talla baja adulta. Las formas menos graves comienzan en la infancia tardía, adolescencia o edad adulta; se caracterizan por signos de androgenización: pubarquia prematura, aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea, hirsutismo, acné severo y oligomenorrea, sin déficit evidente de aldosterona; pueden pasar desapercibidas, siendo elevado el número de

diagnósticos tardíos. Con frecuencia 21OHD provoca situaciones de gravedad intermedia.¹¹⁻¹⁴

FORMAS CLÍNICAS

En general la HSC se muestra en dos maneras clínicas; clásica y no clásica:

a) Forma clásica: se presenta con una incidencia de 1 en 10 000 a 15 000 personas, esta forma de HSC es también llamada severa y se subclasifica en virilizante simple y perdedora de sal, con una prevalencia de presentación de 70% y 30% de los casos respectivamente.¹²

La forma virilizante simple presenta niveles residuales de la enzima deficiente por lo cual hay concentraciones mínimas de cortisol y aldosterona que sí llegan a producirse. En estos pacientes la clínica expresada se da por efecto del aumento de hormonas sexuales como procesos de virilización y pubertad precoz mientras que los efectos clínicos en el metabolismo renal y de la glucosa son subsanados con la poca producción existente.¹²⁻¹⁶

La forma perdedora de sal tiene comprometida en su totalidad la producción de aldosterona y cortisol, por tanto, los efectos glucocorticoides, mineralocorticoides y sexuales del metabolismo suprarrenal son más severos. Las manifestaciones de carácter sexual aparecen desde el periodo perinatal con hallazgos como virilización de genitales en fetos femeninos secundario al aumento de hormonas sexuales, mientras que en fetos masculinos la virilización ocurre de manera natural y la sospecha o manifestaciones clínicas se darán en etapas de la niñez y pubertad del paciente.¹⁴⁻¹⁸

b) Forma no clásica: esta presentación de HSC tiene una incidencia de 1 en 1000 personas. En estos casos los pacientes tienen la alteración metabólica, pero son asintomáticos o con síntomas leves, predominantemente asociados a la estimulación hormonal sexual.¹⁹

La clínica es más tardía y variable que la forma clásica, por ejemplo durante la niñez femenina se asocia a pubertad precoz, crecimiento acelerado que repercutirá en la talla adulta, donde se observa desde hipertrofia del clítoris, hirsutismo, alteraciones del ciclo menstrual, síndrome de ovario poliquístico hasta infertilidad, en tanto que el hombre puede presentar una pubertad precoz, oligospermia, infertilidad y alteración testicular como no funcionalidad ni crecimiento de los mismos, pero la mayoría cursa asintomático.¹³

Diagnóstico genético molecular:

El gen responsable del 21OHD se denomina CYP21A2. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA, muy próximo al pseudogén CYP21A1P. A diferencia del gen CYP21A2, CYP21A1P presenta una serie de mutaciones que impiden su traducción en una proteína funcional, aunque ambos genes son homólogos.¹⁶

La HSC se encuentra en el grupo enfermedades genéticas autosómicas recesivas, donde ocurren alteraciones en los genes que codifican las enzimas encargadas de la esteroidogénesis. Los genes que transcriben posteriormente a la enzima 21 hidroxilasa, cuyo déficit es el más común en HSC, son *CYP21A*

que es el gen activo y el pseudogén *CYP21P*, ambos se localizan en el extremo 3' del brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Si se compara el gen activo y el pseudogén *CYP21* presentan 96% de homología.²⁰

A diferencia de otras enfermedades recesivas, en las cuales es frecuente presentar la misma mutación en los 2 alelos, en 21OHD los enfermos son frecuentemente heterocigotos compuestos, tienen mutaciones diferentes en los alelos paterno y materno, o hemicigotos, si tienen una mutación puntual en heterocigosis con una delección en el otro alelo. Solo en el caso de mutaciones frecuentes o consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación.¹⁶

Los portadores o heterocigotos presentan un solo cromosoma mutado, y en principio no manifiestan signos clínicos, aunque sí pueden presentar una respuesta elevada de 17OHP en el test de ACTH.¹⁵

El 95% de variantes patológicas del gen *CYP21A2* son recurrentes y resultado de 2 tipos de mecanismos entre el gen *CYP21A2* y el pseudogén *CYP21A1*, recombinación asimétrica y conversión génica. Se han descrito otras mutaciones del gen *CYP21A2* no atribuibles al mecanismo de microconversión génica que representarían el 5% de los alelos. Las mutaciones se producen de novo en el 1% de casos (esto obliga a documentar la situación de portadores en los progenitores y no considerarlos portadores obligados).²¹

La relación genotipo/fenotipo es muy intensa ya que la severidad de los signos clínicos depende del grado de déficit enzimático determinado por el tipo de afectación molecular derivada de ambos alelos, y el análisis de correlación genotipo-fenotipo solo puede hacerse sobre los pacientes completamente genotipados. El fenotipo viene condicionado por el alelo más leve; las mutaciones graves pueden encontrarse en fenotipos graves y leves.²²

Esta aparente simplicidad no debe enmascarar el hecho de que se trata de un locus complejo, cuyo análisis debe ser realizado por laboratorios con experiencia en genotipado *CYP21A2*.¹⁵

El asesoramiento genético es necesario en el contexto familiar de las formas clásicas y se ve resaltado por la necesidad de detectar la alta frecuencia de portadores de mutación grave en población general y también la a veces inaparente clínica en los varones con forma virilizante.¹⁷⁻²¹

Epidemiología

Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo, demuestran que la HSC es relativamente común. La incidencia es variable según las poblaciones estudiadas y recogida de datos, extraídos o no de programas de detección precoz: para formas clásicas en recién nacidos es de 1/10.000-1/20.000, siendo en nuestro medio de 1/10.000-1/14.000, lo que implica que 1/50 a 1/60 son personas en la población que portan mutaciones causantes de enfermedad grave.⁸

METODOLOGÍA:

Técnica y procesamientos:

Se realizará un estudio de serie de casos cuya muestra estará constituida por el total de pacientes con HSA con déficit de 21-OH diagnosticados por tamizaje neonatal desde enero del 2005 hasta diciembre del 2024 y el universo estará conformado por todos los recién nacidos vivos entre el año de nacimiento del mayor de los pacientes hasta el año de nacimiento del menor.

Para la realización del mismo se revisarán las historias clínicas de los pacientes y la base de datos de los enfermos. Se revisarán los resultados de los exámenes complementarios realizados a los pacientes desde el punto de vista químico y molecular. (Anexo 1)

- **Métodos empleados:**

Para dar cumplimiento a los objetivos planteados se utilizó diferentes métodos y técnicas de investigación:

Teóricos:

- Revisión Documental: Para la recogida de la información teórica, su procesamiento, búsqueda y definición de rasgos esenciales que permitirán realizar la valoración de los resultados y compararlos con diferentes fuentes bibliográficas.

- Análisis y síntesis: Para el procesamiento de la información teórica y empírica, que permitirá la caracterización del objeto de investigación, la determinación de los fundamentos teóricos, metodológicos y la elaboración de las conclusiones.

Empíricos:

Observación: Con la revisión de las historias de salud familiar (HSF) e historias clínicas individuales de los pacientes estudiados.

Estadísticos:

Estadística descriptiva: se utilizó el análisis de distribución de frecuencia. Se efectuó la triangulación de la información obtenida mediante la aplicación de los métodos empíricos, los métodos teóricos y el procesamiento estadístico, lo que nos permitirá el análisis de los resultados y arribar a conclusiones.

Referencias Bibliográficas

1-Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hiperplasia suprarrenal congénita. Protoc diagn ter pediatr. 2019;1:141-56.

2-El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hiperplasia. Lancet. 2017;390:2194-210.

3-Barrueta-Ordóñez T, Collazo-Mesa T, Lantigua-Cruz P, González-Navarro A, Espinosa-Reyes T. Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2019 [citado 2021 May 16]; 9(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/685>

4-Valdés MC, Basain JM, Bioti TY. Hiperplasia. Descargado el: 16-05-2021 ISSN 2221-2434. [Revista Finlay](#) 44 febrero 2019 | Volumen 9 | Numero 1.adrenal congénita en forma clásica virilizante simple. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2016];86(3):[aprox. 8p]. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000300013&lng=es

5-<https://www.analesdepediatria.org/es-consejo-genetico-hiperplasia-suprarrenal-congenita-articulo-S1695403311004371> Rev. 2022;10:164

6-. Mejía Y, Meza M, Briceño Y, Guillén M, Paoli M. Manejo de la hiperplasia suprarrenal. Rev Venez Endocrinol Metab [revista en Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2015];12(1):[aprox. 10p]. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/38274>

7- 1695-4033/© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.12.002>

8-Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba. 2019 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019 [citado 27 MAY 2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

9-Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: An update in children. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18:166---70.

10-Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev. 2011;32:81151.

11-Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Bali B, Lane CJ, Park AH, Hall S, et al. Decreased adrenomedullary function in infants with classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E1597---601.

12-Auchus WL, Miller: RJ. Congenital adrenal hyperplasia ---- more dogma bites the dust. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97: 772---5.

13-Herrera-Gómez A. Hiperplasia suprarrenal congénita: origen de trastornos del desarrollo y diferenciación sexual. MÉD.UIS. 2015;28(1):125-132.

14-Angoorani H, Haratian Z, Halabchi F. Congenital Adrenal Hyperplasia in an Elite Female Soccer Player; What Sports Medicine Clinicians Should Know about This?. Asian J Sports Med. 2012;3(3):209-13.

15-Reisch N, Arlt W, Krone N. Health Problems in Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Horm Res Paediatr. 2011;76(2):73-85 Epub 2011 May 18.

16-Tuhan HU, Catli G, Anik A, Onay H, Dundar B, Bober E, et al. Cross-reactivity of adrenal steroids with aldosterone may prevent the accurate diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28:701---4, <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2014-0170>

17-Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz~ Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, et al. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: The importance of

accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2006;26:1172---8.

18-Milagros A, Begoña E. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2012;3(Suppl):61-73.

19-Rodríguez JM. El papel del receptor de glucocorticoide en el estrés temprano. *Univ. Méd. Bogotá (Colombia).* 2010;51(4):385-91.

20-Reisch N, Arlt W, Krone N. Health Problems in Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(2):73-85 Epub 2011 May 18.

21-Öçal G. Current Concepts in Disorders of Sexual Development. *Journal Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(3):105-14.

22-Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al.; Endocrine Society. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid. 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133-60.

23-Javed A, Lteif A, Kumar S. Update on treatment strategies for optimization of final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10:164---73.