

Hiperplasia adrenal congénita causada por una mutación (Val-281-Leu) de la enzima 21-hidroxilasa

Congenital adrenal hyperplasia caused by a mutation (Val-281-Leu) of the enzyme 21-hydroxylase.

Ernesto RG Hijuelos,¹ Mariana Manzano Posada,¹ Jorge Silva González,¹ María Teresa Sotelo Lozano,¹ Andrea Galván García,¹ Fátima Pérez Gálvez,¹ Miguel Ahumada Ayala^{1,2}

Resumen

ANTECEDENTES: La hiperplasia adrenal congénita es una enfermedad autosómica recesiva causada por un defecto en la esteroidogénesis suprarrenal. La variante no clásica se inicia en la pubertad y se manifiesta por irregularidades menstruales, hirsutismo, hiperpigmentación de los genitales, hipertrofia de clítoris, crecimiento acelerado y concentraciones elevadas de testosterona y otros andrógenos. Quienes padecen estas formas no clásicas de la enfermedad nacen con genitales de apariencia normal e inician las manifestaciones clínicas con el estímulo esteroidogénico característico de la adolescencia.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 16 años, atendida en la Clínica de Endocrinología debido a irregularidades menstruales e hirsutismo. Menarquia a los 13 años, con irregularidades menstruales (oligomenorrea) y recesión de la línea frontal del pelo, desarrollo mamario y del vello púbico grado 4 en la escala de Tanner para ambas características. Se estableció el diagnóstico de bloqueo de la 21-hidroxilasa de inicio tardío (forma no clásica). El tratamiento inicial consistió en metformina y ciproterona, con el que se observó una disminución notable del hiperandrogenismo y la corrección de las irregularidades menstruales.

CONCLUSIONES: La hiperplasia adrenal congénita no clásica de inicio tardío se debe a una mutación homocigótica puntual del gen CYP21A2, a su vez debida a un error de codificación en la posición 281 de la proteína 21-hidroxilasa, consistente en la sustitución del aminoácido valina por leucina y que resulta en la inactivación completa de ambos alelos de la enzima.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia suprarrenal congénita; hirsutismo; hiperpigmentación; hipertrofia; testosterona; genitales; oligomenorrea; deficiencia de 21-hidroxilasa.

Abstract

BACKGROUND: Congenital adrenal hyperplasia is an autosomal recessive disorder caused by a defect in adrenal steroidogenesis. The non-classical variant begins at puberty and is manifested by menstrual irregularities, hirsutism, genital hyperpigmentation, clitoral hypertrophy, accelerated growth, and elevated levels of testosterone and other androgens. Individuals with these non-classical forms of the disease are born with normal-appearing genitalia and begin clinical manifestations with the steroidogenic stimulus characteristic of adolescence.

CLINICAL CASE: A 16-year-old female patient seen at the endocrinology clinic for menstrual irregularities and hirsutism, menarche at 13 years of age with menstrual irregularities (oligomenorrhea) and recession of the frontal hairline, breast and pubic hair development grade 4 on the Tanner scale for both features. The diagnosis of late-onset 21-hydroxylase blockade (non-classical form) was established. Initial treatment consisted of metformin and cyproterone, with marked relieve of hyperandrogenism and correction of menstrual irregularities.

¹ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2022

Aceptado: marzo 2023

Correspondencia

Miguel Ahumada Ayala
ahumadam1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Hijuelos ERG, Manzano-Posada M, Silva-González J, Sotelo-Lozano MT, Galván-García A, Pérez-Gálvez F, Ahumada-Ayala M. Hiperplasia adrenal congénita causada por una mutación (Val-281-Leu) de la enzima 21-hidroxilasa. Med Int Méx 2024; 40 (2): 145-151.

CONCLUSIONS: Late-onset non-classical congenital adrenal hyperplasia is due to a homozygous point mutation of the CYP21A2 gene, which in turn is due to a coding error at position 281 of the 21-hydroxylase protein, consisting of a substitution of the amino acid valine for leucine and resulting in complete inactivation of both alleles of the enzyme.

KEYWORDS: Congenital adrenal hyperplasia; Hirsutism; Hyperpigmentation; Hypertrophy; Testosterone; Genitalia; Oligomenorrhea; 21-hydroxylase deficiency.

ANTECEDENTES

La hiperplasia adrenal congénita es una enfermedad autosómica recesiva causada por un defecto en la esteroidogénesis suprarrenal.¹ La variante no clásica se inicia en la pubertad y se manifiesta por irregularidades menstruales, hirsutismo, hiperpigmentación de los genitales, hipertrofia de clítoris, crecimiento acelerado y concentraciones elevadas de testosterona y otros andrógenos.^{2,3} Quienes padecen estas formas no clásicas de la enfermedad nacen con genitales de apariencia normal e inician las manifestaciones clínicas con el estímulo esteroidogénico característico de la adolescencia.²

La causa más frecuente de la hiperplasia adrenal congénita es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, provocada por una mutación del gen CYP21A2.^{4,5,6} La enzima 21-hidroxilasa tiene participación en la síntesis de los mineralocorticoides (capa glomerulosa de la corteza suprarrenal) y en la de los glucocorticoides (capa fasciculada de la corteza suprarrenal) [Figura 1].⁷ El bloqueo de estas vías ocasiona el desvío hacia la formación de esteroides androgénicos de 19 átomos de carbono.⁸ Los defectos en la 21-hidroxilasa provocan fallas en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides y una sobreproducción de andrógenos suprarrenales, particularmente de la 17-alfa-hidroxiprogesterona, que es el

metabolito que se ubica inmediatamente antes de la enzima bloqueada y es al que se recurre con más frecuencia para el diagnóstico de la hiperplasia adrenal congénita.⁹

Cuando el bloqueo es completo (forma clásica) se produce una insuficiencia suprarrenal neonatal asociada con ambigüedad genital en recién nacidos 46 XX o una masculinización excesiva en pacientes 46 XY.⁴ La producción excesiva de corticotropina ocasionada por el déficit de cortisol es la que da lugar a la hiperplasia suprarrenal bilateral.¹⁰

La deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa de más del 90% de los casos de hiperplasia adrenal congénita.^{11,12} Una forma menos común, aunque con manifestaciones similares, es la deficiencia de la 11 beta-hidroxilasa,³ sin embargo, la acumulación de desoxicorticosterona es la que ocasiona hipertensión arterial sistémica. Los defectos genéticos responsables de la hiperplasia suprarrenal congénita son autosómicos recesivos, por eso las manifestaciones clínicas solo se dan en quienes tienen mutaciones en ambos alelos (variante homocigótica) que resultan en la inactivación funcional de la enzima.¹³ En ocasiones, la enfermedad es consecuencia de mutaciones diferentes en cada uno de los alelos o, inclusive, de una mutación puntual en un alelo y una pérdida en el otro que simula el estado

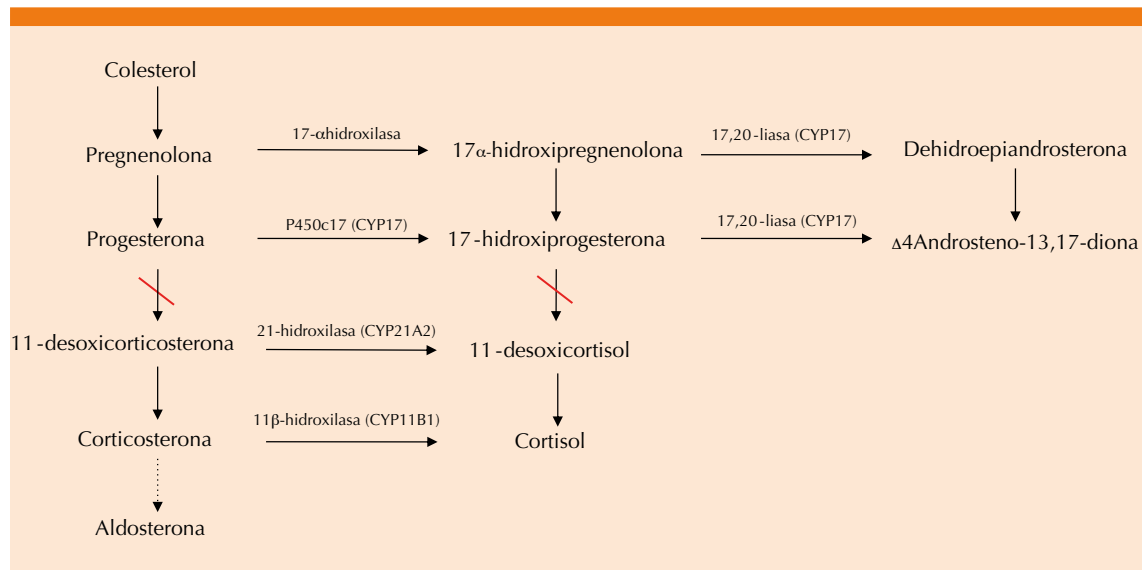


Figura 1. Esteroidogénesis corticosuprarrenal. Se muestran los principales pasos metabólicos implicados en la producción de los esteroides de la corteza suprarrenal. El sitio del bloqueo enzimático de la paciente del caso comunicado se señala con una línea diagonal (CYP21A2) y resulta en una desviación de la síntesis de los esteroides hacia andrógenos (C19).^{21,22}

homocigótico (estado de doble heterocigoto). Las manifestaciones clínicas aparecen cuando el defecto en ambos alelos se debe a la inactivación de la enzima codificada.

El objetivo de este reporte es exponer un caso estudiado en México, en el que pudo documentarse la mutación responsable de la deficiencia de 21-hidroxilasa de inicio tardío.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 16 años atendida en la Clínica de Endocrinología debido a irregularidades menstruales e hirsutismo. *Antecedentes heredofamiliares relevantes:* hipertiroidismo en la abuela materna. *Historia clínica:* menarquía a los 13 años, con irregularidades menstruales (oligomenorrea), hirsutismo y recesión de la línea frontal del pelo. Sin acné, hipertrofia de

clítoris u otras alteraciones en los genitales externos. *Exploración física:* fenotipo femenino, presión arterial de 120-80 mmHg, masas musculares prominentes, hirsutismo moderado (12 puntos en la escala de Ferriman-Gallwey),¹⁴ desarrollo mamario y del vello púbico grado 4 de la escala de Tanner para ambas características. *Estudios de laboratorio:* hiperandrogenismo (**Cuadro 1**). Con base en los datos previos se estableció el diagnóstico clínico de bloqueo de la 21-hidroxilasa de inicio tardío (forma no clásica). El tratamiento inicial consistió en metformina y ciproterona, con el que se observó una mejoría notable del hiperandrogenismo y corrección de las irregularidades menstruales, por ello se continuó con ese esquema y, posteriormente, se valoró la conveniencia de indicar dosis bajas de glucocorticoides nocturnos, que es el tratamiento más específico contra esta enfermedad.

Cuadro 1. Concentraciones de los esteroides androgénicos en sangre*

Hormona	Valores normales (ng/mL)	Primera visita (ng/mL)	Segunda visita (ng/mL)
Androstenediona	1-2	5.2	5.9
DHEA sulfatada	400-1200	204.9	650
17 α -hidroxiprogesterona	0.3-2	4.8	14.01

* Valores normales basados en las referencias 23 y 24.

Genética molecular

Para profundizar en el diagnóstico establecido se le practicaron estudios genéticos en el Departamento de Endocrinología Molecular y Genética del Quest Diagnostics Nichols Institute de San Juan Capistrano, California. Se procesó una muestra de sangre con una reacción en cadena de polimerasa (PCR) locus-específica, seguida de un análisis de minisequenciación basado en el método de Keen-Kim D.¹⁵ Éste consiste en una PCR locus-específica con cuatro templates (*primers*) que abarcan secuencias por fuera del marco abierto de lectura del gen de la 21-hidroxilasa para descartar la posibilidad de un rearrreglo genómico o una pérdida de material genético, seguido de una mini secuenciación múltiple de los cuatro amplicones resultantes. Para esto se utilizan templates internos diseñados para la detección de mutaciones puntuales dentro del marco de lectura de CYP21A2.

Más del 90% de los casos de hiperplasia adrenal congénita se deben a la deficiencia de 21-hidroxilasa ocasionada por mutaciones en el gen que codifica para esta enzima (CYP21A2). El gen de CYP21A2 se localiza en el cromosoma 6p21.3, en una región que también contiene los genes que codifican las proteínas que determinan los antígenos de histocompatibilidad leucocitaria (HLA). Este locus genético contiene, también, un pseudo gen llamado CYP21A que tiene una homología del 98% y 96% con respecto a los exones e intrones de CYP21A2, respectivamente. Las pequeñas diferencias de este pseudo gen

con respecto a CYP21A2 son suficientes para inactivar a CYP21A.

Al parecer, la proximidad y homología de CYP21A2 y CYP21A predisponen este locus a cruzamientos meióticos que pueden resultar en duplicaciones o daño de grandes segmentos de esta región genética.

Las mutaciones más comunes relacionadas con la hiperplasia adrenal congénita incluyen: 1) pérdida de 30-kb (kilobases) o un rearrreglo-conversión que fusiona CYP21A2 con CYP21A (30%); 2) mutación en el intrón 2 de CYP21A2 que ocasiona un error en el empalme (*splicing*) del ARNm y, consecuentemente, una mutación por corrimiento del marco de lectura, denominado IVS2-13 A/ C3G (28%); 3) mutación I172N, sustitución de isoleucina por asparagina (9%); 4) mutación V281L, sustitución de valina por leucina (9%); 5) mutación Q318X: sustitución de glutamina (4%); 6) mutación R356W, sustitución de arginina por triptófano (4%); 7) mutación en el grupo "cluster": I235N, V236E, M238K (4%); 8) G110D8nt: delección de 8 bp (pares de bases) en el exón 3 (3%).

En la paciente del caso el estudio de PCR-mini-secuenciación reveló la inactivación en ambos alelos del gen CYP21A2, correspondiente a la mutación puntual V281L (sustitución de valina por leucina). Esta mutación suele estar asociada con la forma no clásica de la deficiencia de 21-hidroxilasa, con manifestaciones virilizantes de inicio tardío por lo que es perfectamente com-

patible con la manifestación clínica observada en la paciente del caso.

La prevalencia de la mutación V281L varía, dependiendo del caso, de 9 a 21% por lo que no es la mutación más frecuente del gen CYP21A2.

DISCUSIÓN

Se estima que la versión clásica de la hiperplasia adrenal congénita afecta, en el mundo, a 1 de cada 10,000 a 20,000 nacimientos. La forma no clásica (inicio tardío) suele pasar inadvertida al nacimiento y su prevalencia mundial es de 1 caso por cada 200 a 1000 nacimientos.^{4,16,17} En la búsqueda bibliográfica no se encontraron otros reportes generados en México en los que se hubiera informado la mutación específica responsable. En Cuba, por ejemplo, se han descrito casos con la misma mutación.¹⁰ En ambos países los casos publicados son de la variante clásica y se diagnosticaron en la etapa neonatal. El caso aquí publicado corresponde a la variante no clásica, de inicio tardío, manifestada a partir de la pubertad. Al comparar la hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío (no clásica) con la hiperplasia adrenal congénita clásica, la incidencia de esta última es mucho menor y solo es más frecuente en poblaciones aisladas, como la esquimal de Yupik en Alaska y la Isla Reunión, ubicada al Este de Madagascar, ambas caracterizadas por una alta frecuencia de consanguinidad. La prevalencia reportada para Latinoamérica varía de 1:10,000 a 19,939. México tiene una prevalencia de 1:8743 personas detectadas con alta especificidad en el tamiz neonatal.¹⁸

En México existen variantes reportadas que causan cuadros clínicos similares a los de la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, entre ellas la deficiencia de 11 β -hidroxilasa (CYP11B1), 17 α -hidroxilasa y 17-20 liasa (CYP17A1).^{3,13}

El hiperandrogenismo es motivo frecuente de consulta en Dermatología, Ginecología y En-

docrinología. La vasta mayoría de pacientes con un cuadro como el de la paciente del caso, caracterizado por irregularidades menstruales con inicio a partir de la menarquia, acné e hirsutismo, tienen el síndrome de ovario poliquístico,¹⁸ que requiere tratamiento prolongado con anticonceptivos orales, metformina, espironolactona, clomifeno y otros medicamentos. La elección del tratamiento depende del objetivo que se persiga en cada paciente que, en algunos casos, puede ser la búsqueda de la fertilidad y en otros, simplemente, contrarrestar las manifestaciones de la androgenización excesiva.¹⁹

El hiperandrogenismo puede ser clínico (hirsutismo, acné) o bioquímico (concentraciones elevadas de andrógenos) o ambos. La confirmación de poliquistosis ovárica, por ultrasonido, no es indispensable para establecer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico ni excluye la posibilidad de un bloqueo enzimático corticosuprarrenal.

El hallazgo de hipertrofia del clítoris no es característico del síndrome de ovario poliquístico, por lo que este hallazgo orienta más hacia la posibilidad de hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío.¹⁸ Una concentración plasmática elevada de 17 α -hidroxiprogesterona en la fase folicular temprana mayor a 6 nm/L (2 ng/mL) permite confirmar la deficiencia de la 21-hidroxilasa.²⁰ Sin embargo, cuando las concentraciones basales son normales, puede requerirse una prueba de estimulación con ACTH exógena (250 μ g/m² de superficie corporal), para demostrar en los casos positivos de bloqueo corticosuprarrenal la existencia de una respuesta exagerada de 17 α -hidroxiprogesterona plasmática a los 30 y 60 minutos posteriores al estímulo de la corticotropina. La prueba se considera diagnóstica cuando después del estímulo con ACTH, la 17 α -hidroxiprogesterona supera 30 nm/L (10 g/mL).¹ La paciente del caso tenía una androgenización moderada, sin hipertrofia del clítoris, pero el perfil androgénico de laboratorio era

francamente anormal, con elevación persistente de la 17 α -hidroxiprogesterona basal. Los estudios de genética molecular confirmaron la mutación V281L del gen CYP21A2 que afectaba ambos alelos y que resultó en la inactivación de la enzima. No se descarta la posibilidad de que uno de los alelos tenga un daño o pérdida, pero en la paciente del caso la repercusión funcional sería la inactivación completa de la enzima.

El tratamiento específico de la hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío es con dosis bajas de dexametasona (0.5-1 mg por vía oral) administradas por la noche, para bloquear el estímulo esteroidogénico de la ACTH pituitaria. En la paciente del caso, sin embargo, se obtuvo una respuesta rápida y satisfactoria con la metformina y ciproterona, quizá porque las manifestaciones androgénicas no eran tan severas, por lo que se decidió continuar con el mismo tratamiento. En el futuro, la paciente podría requerir el tratamiento específico con dexametasona. Sin duda, los estudios genéticos son el método más específico para confirmar o descartar el diagnóstico y tienen la ventaja adicional de permitir estudios en cascada a la familia de los pacientes afectados y, con base en esa información, establecer el consejo genético adecuado.

La forma clásica de la hiperplasia adrenal congénita se sospecha al momento del nacimiento, por la ambigüedad genital. Las formas no clásicas suelen diagnosticarse a partir de la adolescencia. Sin embargo, el ADN libre del feto o de la placenta en la sangre materna podría permitir, en el futuro, el estudio no invasivo para detectar cualquier enfermedad ocasionada por mutaciones puntuales, como la hiperplasia adrenal congénita.²⁰ El diagnóstico prenatal no invasivo está indicado en familias en las que se haya detectado una mutación en uno de los alelos (portador heterocigoto) o en ambos alelos (homocigotos con hiperplasia adrenal congénita) con el propósito de disminuir, *in utero*, la androgenización excesiva.

CONCLUSIONES

La hiperplasia adrenal congénita no clásica, de inicio tardío, se debe a una mutación homocigótica puntual del gen CYP21A2 a su vez debida a un error de codificación en la posición 281 de la proteína 21-hidroxilasa, consistente en la sustitución del aminoácido valina por leucina y que resulta en la inactivación completa de ambos alelos de la enzima. Esta hiperplasia es uno de los diagnósticos diferenciales de pacientes con irregularidades menstruales asociadas con grados variables de hiperandrogenismo. El estudio de estos casos debe hacerse con la cuantificación en sangre de los esteroides androgénicos y el diagnóstico se establece con base en los estudios de genética molecular.

REFERENCIAS

1. Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchón S, Jacomussi L, Maldonado S. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Rep de Medicina y Cirugía* 2016; 25 (2):79-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2016.05.001>.
2. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital adrenal hyperplasia: what do endocrinologists need to know? *Endocrin Metab Clin* 2021; 50 (1): 151-65. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.008>.
3. Martín M, Nájera N, Garibay N, Malanco LM, Martínez T, et al. New genetic abnormalities in non-21 α -hydroxylase-deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Sex Dev* 2013; 7: 289-94. <https://doi.org/10.1159/000356948>.
4. Merke MD, Deborah P, Richard JA. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *New Engl J Med* 2020; 383 (13): 1248-61. doi: 10.1056/NEJMra1909786.
5. Feldman WS. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30 (5): 520-34. doi:10.1016/j.jpag.2017.04.001.
6. Iñiguez ED, Ezquieta-Zubicaray B. Cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65 (1): 1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.11.001>.
7. Hicks JJ. *Bioquímica*. México: McGraw Hill, 2017; 592-93.
8. Herrera-Gómez A. Hiperplasia suprarrenal congénita: origen de trastornos del desarrollo y diferenciación sexual. *Médicas UIS* 2015; 28 (1): 125-32.
9. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017; 390 (10108): 2194-10. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31431-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31431-9).

10. González EC, Carvajal F, Frómata A, Arteaga AL, Castells EM, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: six years of experience. *Clin Chim Acta* 2013; 421: 73-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898113000752>
11. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349 (8): 776-88.
12. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21 (5): 245-91. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0398>.
13. Liu SY, Lee CT, Tung YC, Chien YH, Hwu WL, Tsai WY. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal screening. *J Formos Med Assoc* 2018; 117 (2): 126-31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.03.008>.
14. Castelo-Branco C, Peralta S. Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. *Clin Invest Gin Obstet* 2005; 32 (6): 244-56.
15. Keen-Kim D, Redman JB, Alanes RU, Eachus MM, Wilson RC, New MI, et al. Validation and clinical application of a locus-specific polymerase chain reaction- and minisequencing-based assay for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *J Mol Diagn* 2005; 7 (2): 236-46. [https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60550-8](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60550-8).
16. Hinojosa-Trejo M, Arguinzoniz-Valenzuela SL, Del Alba Herrera-Pérez L, Caamal-Parra G, Ibarra-González I, et al. Aspectos relevantes del tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Mex* 2018; (39): 14-24.
17. White PC. Analysis of mutations causing steroid 21-hydroxylase deficiency. *NYP WCM* 1989;15 (1-2): 239-56. <https://doi.org/10.1080/07435808909039099>.
18. Luz GCM. Prevalencia de hiperplasia suprarrenal congénita detectada por tamiz neonatal metabólico en la UMF N°73. Universidad Veracruzana, 2020.
19. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375 (1): 54-64. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1514916>.
20. Nieman LK, Merke DP. Diagnosis and treatment of non-classic (late-onset) congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *UpToDate* 2019.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.