

Hiperplasia suprarrenal congénita

DR. RAÚL CALZADA LEÓN *, DRA. ARIADNA GONZÁLEZ DEL ANGEL **, DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE *, DRA. MARÍA DE LA LUZ RUIZ REYES *, DRA. MARÍA DEL CARMEN ESMER SÁNCHEZ **, DRA. ESTHER LIEBERMAN HERNÁNDEZ **, DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ **

RESUMEN

La disminución o ausencia de la acción de cualquiera de las enzimas que participan en la esteroidogénesis de la glándula adrenal, reduce la síntesis de las hormonas respectivas y eleva los productos previos en la vía biosintética; se puede afectar la formación de una o más de las hormonas producidas en la corteza suprarrenal: mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides sexuales.

La hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino, pero existen por lo menos otros cinco tipos diferentes de deficiencias enzimáticas, cada una con un mecanismo fisiopatogénico propio que pueden producir virilización o falta de virilización del feto. En algunas, el cuadro clínico se presenta desde el nacimiento, en otros, las alteraciones se presentan hasta la infancia, pubertad o incluso edad adulta.

El diagnóstico se establece al analizar las concentraciones séricas de los precursores de las hormonas suprarrenales, en condiciones basales o mediante pruebas de estimulación.

Palabras clave: Pseudohermafroditismo, virilización, ambigüedad de genitales, hiperplasia suprarrenal.

ABSTRACT

Total or partial dysfunction of one of the enzymes involved in the synthesis of suprarrenal hormones (mineralocorticoids, glucocorticoids and sexual steroids) produce diminution of the next and increases of the previous precursors of the hormonal biosynthesis.

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency is the main cause of female pseudohermaphroditism, but there are other five different enzyme defects, each one with their own physiopathology, that may produce virilization or devirilization of the fetus. Clinical manifestation may be present at birth, but it may be delayed until childhood, puberty or adult life.

The diagnosis is based on serum levels of adrenal hormone precursors, under basal conditions or with stimulation tests.

Key words: Pseudohermaphroditism, virilization, ambiguous genitalia, suprarrenal hyperplasia.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se refiere a un grupo de enfermedades hereditarias cuyo factor común es la falla de la esteroidogénesis suprarrenal por deficiencia enzimática que afecta la vía de síntesis de cortisol; también puede alterarse la síntesis de mineralocorticoides y de andrógenos. La disminución de cortisol aumenta la hormona hipofisiaria ACTH y crecimiento por hiperplasia de la corteza adrenal.

Las tres zonas de la corteza adrenal producen hormonas esteroideas. En la zona glomerular se producen los glucocorticoides, en la reticular los andrógenos y en la glomerular los mineralocorticoides.

La disminución o ausencia de la acción enzimática disminuye la síntesis de las hormonas situadas posteriormente al bloqueo enzimático y aumenta los productos previos (Figura 1). Puede existir deficiencia en la síntesis de las tres estirpes hormonales, en la de dos de ellas con hiperproducción de la tercera o en la síntesis de una sola. La combinación de estas posibilidades explica la heterogeneidad de los cuadros clínicos, se expresa de manera diferente si se afecta a un feto masculino o a uno femenino; además, la edad de presentación puede variar desde la etapa neonatal hasta la vida adulta.

Existen por lo menos seis tipos diferentes de defi-

* Servicio de Endocrinología
** Departamento de Genética
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Raúl Calzada León. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México D.F. 04530

Recibido: febrero, 2000 Aceptado: septiembre, 2000

ciencias enzimáticas que condicionan HSC; cada una tiene un mecanismo fisiopatogénico propio, pero también algunas características comunes en la síntesis de hormonas adrenocorticales.

Dado que las células esteroidogénicas no acumulan grandes cantidades de hormonas, la secreción de esteroides está directamente relacionada con la síntesis, cuya regulación puede ser aguda o crónica.

La estimulación aguda de la esteroidogénesis ocurre en minutos, como el incremento rápido en la producción de cortisol en respuesta a una situación de estrés importante o a la administración intravenosa de ACTH. Esta respuesta está mediada por la proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis (StAR), que facilita el movimiento del colesterol al interior de la mitocondria y su conversión a pregnenolona ¹.

La respuesta crónica, como en estados de hipercortisolismo crónico, ocurre en horas a semanas, y está mediada por la transcripción de varios genes que codifican para las enzimas esteroidogénicas ².

El primer paso limitado y hormonalmente regulado en la biosíntesis de todas las hormonas esteroideas es la conversión de colesterol a pregnenolona, que requiere la eliminación de la cadena lateral del colesterol, catalizada por el citocromo P450 mitocondrial (P450scc), cuya localización funcional es la membrana interna de la mitocondria; su gen se encuentra en el cromosoma 15q23-q24. Esta enzima realiza tres acciones secuenciales: 20-hidroxilación, 22-hidroxilación y escisión entre los carbonos 20 y 22, para formar el isocaproaldehído pregnenolona, cada una de las cuales requiere la donación de un par de electrones donados por NADPH ³.

A partir de la pregnenolona se pueden obtener compuestos mineralocorticoides en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, mientras que la síntesis de esteroides en la capa fascicular, requiere la acción secuencial de las enzimas 17-hidroxilasa y 3-β hidroxisteroide deshidrogenasa, y los citocromos P450c21 y P45011β. La deficiencia en cualquiera de las tres últimas, aumenta la producción de andrógenos con virilización. En varones sólo se presenta macrogenitosomía, pero en mujeres la virilización intrauterina es la causa más frecuente de ambigüedad de genitales.

La vía de síntesis de los esteroides suprarrenales, se

presenta a continuación de manera esquemática, mostrando como un conjunto, las vías de cada una de las zonas de la corteza suprarrenal.

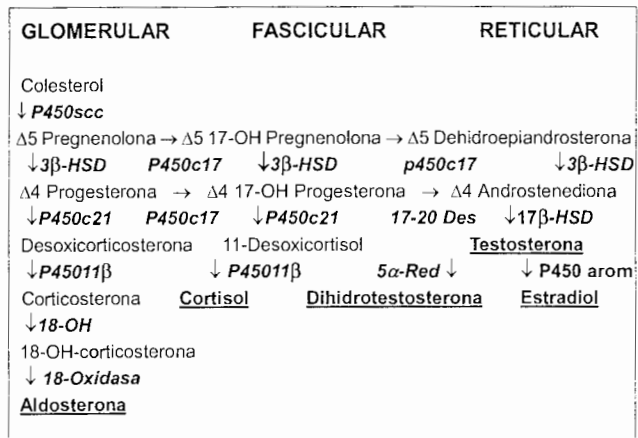


Figura 1. Síntesis normal de los esteroides suprarrenales

La deficiencia o ausencia de cada enzima que participa en la esteroidogénesis de la corteza adrenal se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo y cada una condiciona un cuadro clínico específico, a saber.

Hiperplasia suprarrenal congénita de tipo lipóide

En este tipo de HSC hay deficiencia severa de la síntesis de todos los esteroides suprarrenales y gonadales, lo que ocasiona la muerte temprana en los dos primeros meses de la vida postnatal por deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides. Sin embargo, cuando se inicia el tratamiento de reemplazo de manera oportuna, hay sobrevida hasta la edad adulta ⁴.

Las suprarrenales se encuentran muy aumentadas de tamaño y muestran depósitos masivos de material lipóide constituido por ésteres de colesterol. Los varones afectados presentan un cariotipo 46XY y constitución histológica normal en gónadas, pero los genitales son totalmente femeninos por la falta de producción de testosterona en las semanas 6 a 12 de la gestación. En contraste, las mujeres afectadas, presentan al nacer genitales externos femeninos y ovarios relativamente normales. Ambos sexos, a los 5-10 días de vida presentan insuficiencia adrenocortical manifestada por vómitos, letargia, depleción de volumen, hiponatremia y acidosis hiperkalemica ⁵.

Por mucho tiempo se especuló sobre la etiología de

esta enfermedad, ya que la síntesis y actividad del P450_{scc} y del NADPH (incluyendo a la ferredoxina y la reductasa de ferredoxina) se encontraban normales, y por otro lado, al nacimiento los niveles de esteroides suprarrenales eran bajos pero detectables. En la actualidad se ha demostrado que el defecto se debe a falta de síntesis de la StAR ⁶.

La ausencia de esta proteína reguladora ocasiona una falla en el transporte regulado de colesterol hacia la mitocondria, pero permite que el transporte independiente se lleve a cabo por la siguiente secuencia de eventos ^{7,8}:

a) La disminución de la producción de esteroides por la deficiencia de StAR, causa aumento en los niveles de ACTH, gonadotropinas y angiotensina II.

b) Estas hormonas trópicas estimulan la captación celular de lipoproteínas de baja densidad, ricas en colesterol, así como la síntesis *de novo* de colesterol a partir de acetato.

c) El paso de este colesterol al interior de la mitocondria, independiente de StAR, permite la síntesis de pequeñas cantidades de pregnenolona (cerca del 14%), suficiente para mantener una biosíntesis de esteroides basal, que explica sus bajas concentraciones séricas en los pacientes afectados, al momento del nacimiento.

d) Sin embargo, el exceso de colesterol acumulado en el citoplasma, produce daño celular, tanto por el efecto físico del exceso de los ésteres de colesterol acumulados, como porque la oxidación de los productos del colesterol destruye los mecanismos de la vía independiente de StAR para la captación mitocondrial de colesterol, lo que ocasiona una falta total de esteroidogénesis en uno a dos meses.

Las mujeres sobrevivientes con tratamiento substitutivo, al llegar a la etapa puberal tienen telarca espontánea y presentan sangrados uterinos por privación de estrógenos que semeja un ciclo menstrual normal, aunque estos ciclos son anovulatorios. La etiopatogenia de estas características se debe a que la producción de estrógenos puede hacerse bajo el estímulo de LH y la acción de los mecanismos independientes de StAR para la captación mitocondrial de colesterol. Sin embargo el folículo seleccionado presenta rápidamente gran acumulación de ésteres de

colesterol, lo que bloquea su capacidad para producir progesterona y acelera el proceso degenerativo. Dado que sólo algunos folículos ováricos serán reclutados en cada ciclo menstrual, los folículos no seleccionados continúan sin estimulación y por lo tanto constituyen un reservorio natural de células esteroidogénicas libres de daño ⁹.

Deficiencia de 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

La enzima 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β-HSD) es necesaria para la síntesis de todos los esteroides suprarrenales. En las zonas glomerular y fascicular se requiere para el paso de pregnenolona a progesterona, y en la zona fascicular además, para el paso de 17-hidroxipregnenolona a 17-hidroxiprogesterona; en la zona reticular es necesaria para la conversión de dehidroepiandrosterona en androstenediona. (Figura 2)

La deficiencia de 3β-HSD representa menos del 1% de todos los casos de HSC; causa virilización moderada de los fetos femeninos, caracterizada por clitoromegalia, debido al débil efecto androgénico de la dehidroepiandrosterona. Por falla en la producción de andrógenos, los productos de sexo masculino no presentan virilización completa. En ambos sexos hay tendencia a desarrollar hiponatremia severa por falta de síntesis de aldosterona en la zona glomerular.

El diagnóstico bioquímico se establece por la elevación en las concentraciones séricas de dehidroepiandrosterona y de 17-hidroxiprogesterona, lo que puede causar confusión para establecer la diferencia entre esta deficiencia y la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. Sin embargo el análisis de las concentraciones urinarias de esteroides 3β-hidro-5-enos, elevados sólo en la primera, permite establecer el diagnóstico ¹⁰.

Se han identificado dos genes distintos, localizados en el brazo corto del cromosoma 1 (1p13), que explican la existencia de dos isoenzimas de 3β-HSD ¹¹:

a) El gen tipo II (HSD3B2) se expresa sólo en tejidos esteroidogénicos (glándulas adrenales y gónadas) y siempre se encuentra alterado en pacientes con HSC por deficiencia de 3 β-HSD. Las mutaciones descritas son puntuales, es decir, existe el cambio de un nucleótido

por otro, que condiciona la presencia de codones de terminación prematura o un cambio en el marco de lectura que afecta la síntesis y estructura de la enzima y por lo tanto su función.

b) El gen tipo I (HSD3B1) se expresa en la placenta y en muchos órganos periféricos, sobre todo piel y glándula mamaria. Es normal en pacientes con HSC por deficiencia de 3 β -HSD, y codifica para la síntesis de la isoenzima tipo I, capaz de convertir a la 17-hidroxipregnenolona, cuando sus concentraciones son elevadas, en 17-hidroxiprogesterona, lo que explica la elevación de esta última cuando el gen SDD3B2 se encuentra alterado.

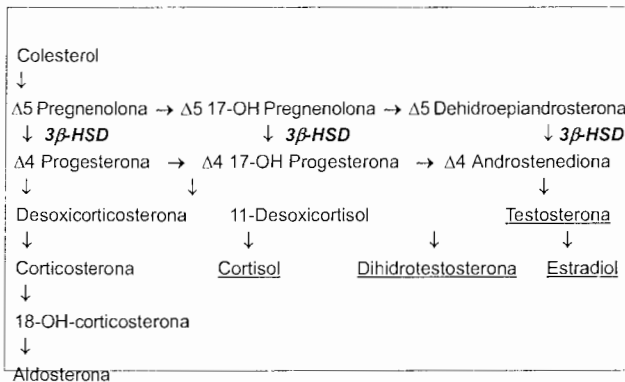


Figura 2: Sitios de acción de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Algunos casos de deficiencia de 3 β -HSD se expresan hasta la edad adulta y no cursan con hipoaldosteronismo; existe deficiencia de la isoenzima tipo 2 (gene HDS3B2), la cual tiene una actividad residual que evita el hipoaldosteronismo; se ha relacionado con la mutación A245P (que cambia el aminoácido alanina por prolina en la posición 245 de la enzima). En otros casos que presentan sólo pubarca prematura o hirsutismo, no se ha demostrado alteración en ninguno de los dos genes, a pesar de que la prueba de estimulación con ACTH muestra elevación suprafisiológica de los precursores esteroideos Δ^5 (dehidroepiandrosterona y 17-hidroxipregnenolona) ¹².

Deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-3 (17 β -HSD-3)

Se han identificado 5 isoenzimas de la 17 β -HSD-3, tipos 1 a 5 por su identificación cronológica. Estas isoenzimas muestran gran variación en su secuencia de

aminoácidos, localización cromosómica, expresión tisular y localización subcelular, así como por la preferencia de sustrato al que se unen ¹³:

a) El gen que codifica la isoenzima tipo 1 se localiza en el brazo largo del cromosoma (17q11-12); consta de 6 exones; la isoenzima que codifica es una proteína hidrosoluble de 327 aminoácidos, cuyo sitio de unión para el sustrato es hidrofóbico, por lo que se une 100 veces más rápidamente a sustratos de 18 carbonos, con un anillo A plano y sin grupo metilo (estrógenos), que a los de 19 carbonos con un anillo A no plano y un grupo metilo en el carbono de unión (andrógenos). Se expresa sobre todo en placenta y ovarios; en algunas células epiteliales malignas de tejido mamario y endometrio ^{14,15}; cataliza la reducción de estrona en estradiol. Su actividad es normal en varones con pseudohermafroditismo por deficiencia de 17 β -HSD-3.

b) La isoenzima tipo 2 está codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 16 (16q24), que tiene 5 exones y codifica para una proteína de 387 aminoácidos que se expresa principalmente en placenta, endometrio e hígado y cataliza la oxidación de esteroides para inactivarlos, convirtiendo estradiol en estrona y testosterona en androstenediona ¹⁶.

c) La isoenzima tipo 3 (17 β -HSD-3) está codificada por un gen situado en 9q22, que contiene 11 exones y es responsable de una proteína de 310 aminoácidos que se expresa exclusivamente en testículos, catalizando la biosíntesis de testosterona a partir de androstenediona (Figura 3). Su actividad es crucial en la vida prenatal, durante el período de diferenciación sexual, y en los pacientes con HSC por deficiencia de esta isoenzima, se han descrito tanto mutaciones de tipo puntual como rearrreglos pequeños, cuya localización se distribuye a lo largo de todo el gen ^{13,14,17}.

d) La isoenzima 4, constituida por 736 aminoácidos, se expresa en todos los tejidos y cataliza la oxidación de esteroides de 18 carbonos, lo que sugiere que su papel fundamental es la inactivación de estrógenos en los tejidos periféricos ¹⁸.

e) El gen que codifica a la isoenzima tipo 5, se localiza en el cromosoma 10 en la región p14-15, y regula la producción de una proteína de 323 aminoácidos que al igual que la isoenzima tipo 3, cataliza preferentemente la reducción de androstenediona a testosterona. Si bien

se expresa en hígado y músculo, su papel fisiológico aún no ha sido dilucidado ¹⁹.

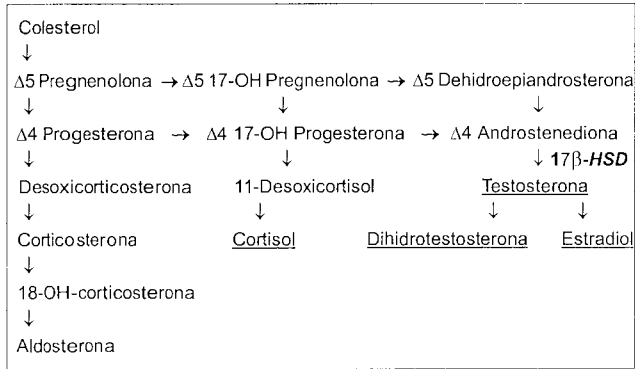


Figura 3: Sitio de acción de la enzima 17βHSD-3 en la síntesis de esteroides

El cuadro clínico de la deficiencia de la isoenzima 17β-HSD-3 en individuos 46,XY, es de intensidad variable. Se han descrito casos en los que sólo existe micropene; otros presentan genitales ambiguos (cuyo sexo de asignación es frecuentemente femenino a pesar de presentar testículos, epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales y conducto eyaculador). Un tercer subgrupo tiene genitales externos femeninos, pero al iniciar la pubertad desarrollan vello facial y corporal, así como crecimiento y virilización de genitales ^{20,21}.

Muchos pacientes presentan ginecomastia, relacionada con el grado de conversión de testosterona a estradiol ²².

Es difícil de explicar por que sólo hay efectos androgénicos al iniciarse la pubertad. Se piensa que *in utero* la androstenediona puede aromatizarse hacia estrógenos a través de la placenta, evitando que existan sustratos para la conversión extratesticular de testosterona a dihidrotestosterona. Al llegar a la vida adulta, el exceso de androstenediona formado, puede convertirse periféricamente a testosterona. Si en varones normales menos del 1% de la testosterona proviene de androstenediona, en individuos con deficiencia de 17β-HSD3, más del 90% de la testosterona circulante se obtiene por esta vía, y tanto ésta como la androstenediona, pueden convertirse a dihidrotestosterona ^{22,23}.

En la población árabe, muchos individuos con pseudohermafroditismo por deficiencia de 17β-HSD3,

que al nacer son asignados al género femenino por el aspecto de sus genitales (ligero aumento de volumen del falo, falta de fusión de pliegues labioescrotales, seno urogenital y testículos localizados en la región inguinal o labioescrotal), en la vida adulta optan por el género masculino cuando en la pubertad presentan aumento de la longitud del falo, abundante vello corporal y facial y ausencia de ginecomastia. Esto se ha explicado por el hecho de que los niveles de androstenediona sérica se elevan diez o más de lo normal y dado que el hipotálamo y el sistema límbico pueden aromatizarla hacia estrógenos y que la actividad de la 17β-HSD3 en el cerebro no es deficiente en la vida fetal, se asume que existe una huella biológica originada por la presencia de andrógenos, que los hace autopercebirse como varones a pesar de haberse criado y educado como mujeres ²⁴.

Durante la infancia, la administración de hCG produce elevación de androstenediona sin cambio en los niveles séricos de testosterona, por lo que se recomienda para establecer el diagnóstico. La administración de ACTH no produce cambios significativos en los niveles de androstenediona en niños ni en adultos, lo que confirma su origen gonadal pero no suprarrenal ²⁵.

Deficiencia de 11 β-hidroxilasa (11β-OH)

La enzima 11b-OH se codifica por un gen localizado en el cromosoma 8q22, denominado CYP11B1. Se ha demostrado la existencia de otro gen funcional con alto grado de homología secuencial con éste, conocido como CYP11B2, a partir del cual se codifica la sintetasa de aldosterona ²⁶.

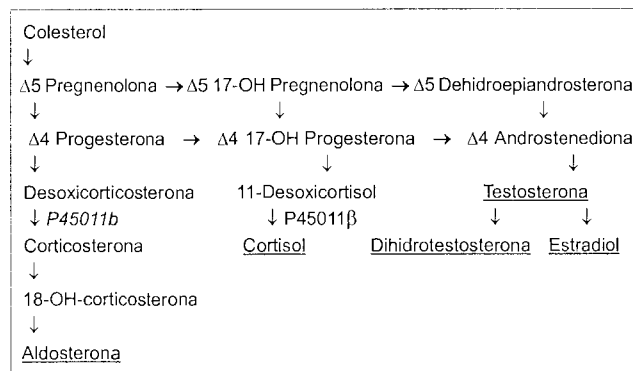


Figura 4: Sitio de acción de la enzima 11βOH en la síntesis de esteroides

Ambas enzimas son necesarias para el último paso metabólico en la obtención de cortisol y aldosterona,

pero la expresión funcional de los genes que las codifican es específica de una línea celular. Así, sólo las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal pueden expresar el gen CYP11B2 y formar aldosterona a partir de 11β-desoxicorticoesterona; por eso la deficiencia de CYP11B1 se limita entonces a la capa fascicular de la corteza suprarrenal ²⁷.

La deficiencia de 11βOH es relativamente rara y es responsable del 5% de los casos de HSC. La deficiencia de la enzima eleva el ACTH con sobreproducción de andrógenos y de los precursores 11-desoxicortisol, desoxicorticoesterona (DOC) y 18-hidroxi-DOC. El cuadro clínico se caracteriza por virilización de genitales externos en pacientes femeninas; en ambos sexos existe hipertensión arterial moderada debida a la elevación de DOC, que tiene gran efecto para la retención de sal. Las alteraciones genéticas que ocasionan la enfermedad se deben a mutaciones puntuales del tipo sin sentido (modificación de un codon que causa una incapacidad para sintetizar), de sentido erróneo ²⁸ y cambio en el marco de lectura, en tanto que las deleciones son raras. Todas las mutaciones sin sentido y las de cambio en el marco de lectura condicionan una proteína trunca que carece de regiones esenciales para la función de la enzima, como el dominio de unión a grupos heme; aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto por el cual las mutaciones de sentido erróneo (que cambian un aminoácido por otro), inactivan a 11βOH.

La falta de acción de esta enzima, causa acumulación de 11-desoxicortisol (marcador bioquímico específico para establecer el diagnóstico), de 17-hidroxiprogesterona y de androstenediona. La elevación de los niveles intracelulares de esta última, aumentan la actividad enzimática de la cetosteroido reductasa, por lo que es convertida a testosterona. La elevación de la testosterona sérica por este mecanismo, ocasiona mayor grado de masculinización que el observado en la deficiencia enzimática de 21-hidroxilasa.

Deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH)

Es la causa más frecuente de HSC; afecta al 90% de los pacientes; se calcula que hay un caso por cada 14 000 nacidos vivos ²⁹.

La disminución en la síntesis de cortisol por deficiencia de la 21-hidroxilasa induce la elevación de ACTH,

lo que estimula la corteza adrenal y produce precursores de cortisol y andrógenos (Figura 5). Este tipo de HSC se clasifica por sus manifestaciones clínicas en virilizante simple, perdedora de sal y forma no clásica o de inicio tardío.

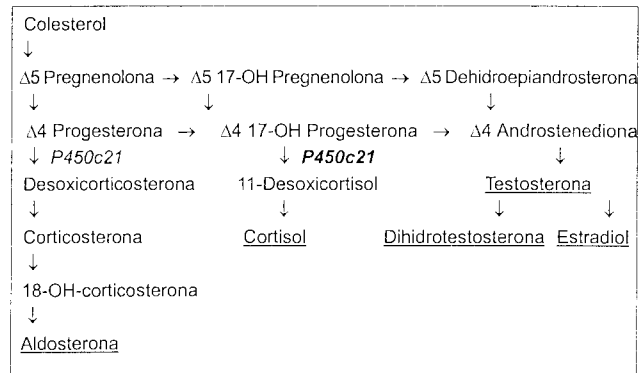


Figura 5: Sitio de acción de la enzima 21 hidroxilasa en la síntesis de esteroides

La elevación de la 17-hidroxiprogesterona aumenta la actividad de la enzima 17-hidroxilasa-17-20 liasa, favoreciendo por un lado la formación de mayor cantidad de 17-hidroxiprogesterona, y por el otro la obtención de esteroides de 19 carbonos, particularmente de dehidroepiandrosterona, androstenediona y testosterona, lo que causa virilización. El grado de esta última en los productos femeninos puede variar desde clitoromegalia, clitoromegalia con fusión parcial o total de labios menores y escrotalización de labios mayores, hasta virilización extrema caracterizada por escrotalización total de labios mayores, fusión completa de labios menores, clitoromegalia acentuada y desembocadura uretral en el glande del falo. En estas pacientes la sospecha diagnóstica se establece por la ausencia de gónadas palpables.

En los varones, la virilización produce una desproporción entre el volumen del pene y el volumen de los testículos, que puede pasar inadvertida en los enfermos que no presentan síndrome perdedor de sodio en la etapa neonatal.

Dos terceras partes de los pacientes con este tipo de HSC, presentan la variante perdedora de sal, debida a la deficiencia de aldosterona y cortisol; por lo tanto los que no son diagnosticados y tratados, suelen fallecer en

la infancia temprana por hiponatremia, hiperkalemia, hipovolemia y acidosis metabólica. Debido a que las recién nacidas presentan virilización de genitales externos, se diagnostican con más facilidad que los varones.

Una tercera parte de los casos presenta la forma virilizante simple, en la que pacientes de ambos sexos sin tratamiento muestran crecimiento acelerado con cierre prematuro de las epífisis, datos de seudopubertad precoz y talla final baja.

En la forma no clásica o tardía, existen datos leves de hiperandrogenismo puberal, caracterizado en las mujeres por hirsutismo, acné, oligomenorrea o amenorrea; en los varones es difícil establecer el diagnóstico cuando no existe pubarca prematura.

El diagnóstico se confirma determinando la concentración plasmática de 17-hidroxiprogesterona, que casi invariablemente muestra niveles superiores a 300 mmol/L en los tres primeros días de vida extrauterina (se consideran normales cifras menores a 10 mmol/L), sobre todo si se asocia a elevación de los niveles plasmáticos de testosterona, que generalmente se encuentran en los límites considerados como normales para varones adultos³⁰.

Esta HSC se debe a mutaciones en el gen CYP21, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Adyacente a éste, se encuentra un seudogen, con alta homología en su secuencia con el CYP21, pero que contiene diversas mutaciones deletéreas que lo hacen ser funcionalmente inactivo (CYP21P). En la deficiencia de 21-OH, la mayoría de las mutaciones observadas en el gen CYP21 se encuentran normalmente en el seudogen; este dato indica que eventos de recombinación entre los dos genes, permiten la transferencia de mutaciones del seudogen al gen funcional CYP21. El fenómeno de conversión génica es el responsable de las mutaciones puntuales, mientras que un entrecruzamiento desigual durante la meiosis, origina mutaciones del tipo deleciones en el 15 a 20% de los casos,³¹.

Se han descrito diversas mutaciones responsables de la deficiencia de la enzima 21-OH; incluso en varios pacientes se ha podido establecer una correlación del fenotipo (manifestaciones clínicas) con el genotipo (mutación en el gen)^{32,33}. En general, las mutaciones del tipo deleción, sin sentido, las que cambian el marco de

lectura y algunas sustituciones de aminoácidos, condicionan un fenotipo de HSC perdedor de sal; otras sustituciones como el cambio de isoleucina por asparagina en la posición 172 de la proteína, originan generalmente la forma virilizante simple, mientras que el cambio de una valina por leucina en la posición 281 produce la forma no clásica o de inicio tardío de la enfermedad (Cuadro 1).

En un estudio de población mexicana, se analizaron 47 pacientes con HSC (que representan 94 alelos o genes CYP21); se identificaron las mutaciones responsables de la enfermedad en el 78.7% de los alelos. De las 15 mutaciones observadas, siete eran de la forma perdedora de sal, siete de la virilizante simple y una de la forma no clásica. Entre las mutaciones observadas, se identificaron cinco no descritas previamente; en algunas, no se habían observado en el seudogen, lo que sugiere que se trata de mutaciones *de novo*. Otro dato interesante, es que en nueve de las familias estudiadas, uno de los progenitores (que son considerados portadores obligados), no presentaba la mutación observada en el paciente, por lo que después de haberse descartado la «no paternidad», este dato sugiere que existe un mosaico germinal en el progenitor (mutaciones en el gen CYP21 pero sólo en las células germinales)³⁴.

Debido a su elevada frecuencia, la HSC por deficiencia de la enzima 21-OH, se considera la causa más frecuente de ambigüedad de genitales, sobre todo en mujeres. Por ello se ha sugerido incluirla dentro de las enfermedades que deben diagnosticarse mediante el tamiz metabólico neonatal, si bien es cierto que cuando se realiza un examen clínico minucioso al momento del nacimiento, todas las mujeres afectadas (con diverso grado de virilización), pudieran ser identificadas³⁵⁻³⁷.

En el tamiz metabólico se detecta elevación sérica de 17-hidroxiprogesterona, que aunque es un marcador sugestivo de deficiencia de 21-OH, también se encuentra elevado en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino, en prematuros y en recién nacidos sometidos a estrés severo por hipoxia, infección sistémica, disfunción pulmonar, cardiopatías complejas, etc.³⁸.

Actualmente, en las familias afectadas es posible ofrecer el diagnóstico y el tratamiento prenatal, para evitar la virilización del feto femenino. Se recomienda administrar dexametasona en cuanto empieza el emba-

razo, aún cuando se ignore el sexo del producto, y posteriormente realizar una amniocentesis para determinar por las células de líquido amniótico el género y analizar el gen CYP21. Si el feto es femenino y el gen está mutado, el tratamiento se continúa durante toda la gestación, mientras que si es varón o si el gen es normal, se suspende la administración de dexametasona. La base de esta terapéutica es que con la dexametasona, que cruza la barrera placentaria, se logra inhibir la secreción de ACTH en el feto con el gen CYP21 mutado y se evita la virilización genital intrauterina. Por otro lado, los andrógenos suprarrenales fetales sirven como sustrato para la producción de estrógenos por la placenta, de tal manera que la determinación de estradiol sérico y urinario de la madre es un indicador útil para valorar el grado de supresión de ACTH fetal logrado con la dexametasona ³⁹⁻⁴¹.

Cuadro 1. Mutaciones en el gen CYP21 que condicionan deficiencia de 21-OH

Exón	Tipo de mutación	Nucleótido y aminoácido	Fenotipo
1	Sentido erróneo en el codón 30	C→T Pro→Leu	NC
	Maduración de RNA alterada	C→T	VS o PS
3	Cambio en el marco de lectura	Intrón 2	VS o PS
	Delección de 8 bases		
4	Sentido erróneo en el codón 172	G→C Ile→Asn	VS o PS
6	Substituciones	Grupo de 3 T→A Ile→Asn Val→Glu Met1→Lys Gly→Ser	VS
7	Sentido erróneo en el codón 292	G→A	VS
7	Sentido erróneo en el codón 281	G→T Val→Leu	NC
8	Sin sentido en el codón 318	G→T Gln→Paro	VS
8	Sentido erróneo en el codón 339	G→A Arg→His	NC
8	Sentido erróneo en el codón 356	G→T Arg→Trp	VS o PS
10	Sentido erróneo en el codón 453	C→T Pro→Ser	NC
10	Sentido erróneo en el codón 454	C→T Pro→Ser	NC
10	Cambio en el marco de lectura codón 484	GG→C	PS
10	Sentido erróneo en el codón 494	A→G Asn→Ser	PS

NC = no clásica PS = Perdedora de sal VS = Virilizante simple

Deficiencia de 17-hidroxilasa-17-20 liasa

La 17- α -hidroxilasa dependiente de P450 (P450c17) es una enzima citoplásmica localizada en el retículo endoplásmico, que regula la calidad de la esteroidogénesis (a diferencia de P450scc que regula la cantidad) y determina el tipo de esteroide producido a partir de pregnenolona. Este citocromo presenta dos actividades que son las de 17- α -hidroxilasa y la de 17-20 liasa. Cuando la célula, en condiciones fisiológicas carece de la actividad de 17- α -hidroxilasa, como sucede en la zona glomerular de la glándula suprarrenal, los productos finales de la esteroidogénesis son 17-decoxiesteroides de 21 carbonos, cuyo ejemplo más importante es la aldosterona ⁴².

Cuando existe actividad enzimática de hidroxilación, se producen 17-hidroxiesteroides de 21 carbonos (cortisol), en tanto que cuando tanto esta enzima como la 17-20 liasa están presentes de manera combinada, se producen esteroides de 19 carbonos, (andrógenos y estrógenos) (Figura 6) ⁴².

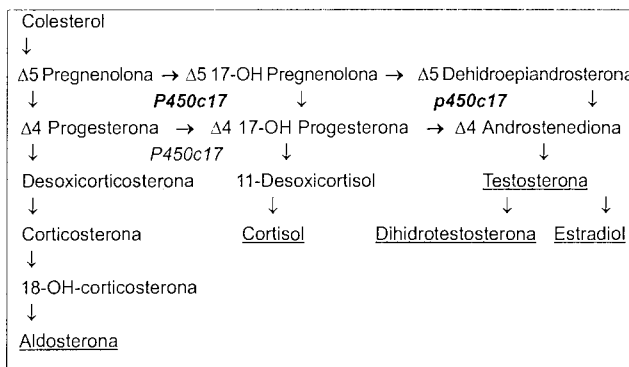


Figura 6: Sitio de acción de la enzima 17-hidroxilasa-17-20-liasa

El citocromo P450c17 está codificado por un gen localizado en el cromosoma 10q24.3, cuya activación parece depender de la edad, ya que la síntesis de dehidroepiandrosterona (DHEA) se inicia alrededor de los ocho años en mujeres y de los diez en varones, momento en el que clínicamente se presenta la pubarca. Esta enzima alcanza su mayor función alrededor de los 25 a 30 años, cuando las concentraciones séricas de DHEA y del sulfato de DHEA (DHEA-S), alcanzan sus máximos valores durante la vida ^{43,44}.

La regulación de la función hidroxilasa o liasa de-

pende del tipo de sustrato y del estado de óxido-reducción del citoplasma celular. Los compuestos Δ^4 como la 17-OH-progesterona no son susceptibles al corte en el carbón 20, en tanto que aquellos Δ^5 como la 17-OH pregnenolona sí lo son. Además la función de este citocromo se relaciona con la actividad de P450 reductasa. Cuando ésta es más abundante (como sucede en el testículo), aumenta la actividad de lisis, formándose cetoesteroides de 19 carbonos, en tanto que cuando es menor (como en la glándula suprarrenal), se favorece la acción de 17-hidroxilación, formándose hidroxiesteroides de 21 carbonos. Por otra parte, el citocromo B_5 también puede aumentar la actividad 17-20 liasa, pero sólo en concentraciones adecuadas de la P450 reductasa, actuando como facilitador alostérico pero no como donador de electrones^{45,46}.

Los pacientes con mutaciones en el gen que codifica a P450c17, sobre todo las que afectan los sitios de fosforilación en los residuos de serina y treonina pero no en los de tirosina, muestran deficiencia total de la actividad 17- α -hidroxilasa, caracterizada por falta de producción de cortisol y de esteroides de 19 carbonos (DHEA, androstenediona y testosterona)⁴⁶.

La disminución en la síntesis de cortisol, eleva la secreción de ACTH, con producción excesiva de 17-deoxiesteroides como DOC, corticosterona y 18-hidroxicorticosterona por la glándula adrenal, lo que ocasiona hipertensión arterial, alcalosis hipokalémica, supresión del sistema renina-angiotensina y secundariamente disminución en la síntesis de aldosterona.

Los pacientes del sexo femenino tienen diferenciación normal de los genitales internos y externos; sin embargo, los ovarios no producen estrógenos en la adolescencia, por lo que presentan infantilismo sexual e hipogonadismo con elevación de LH y FSH y pueden presentar quistes. Los varones presentan testículos pequeños con túbulos seminíferos atróficos e hiperplasia de las células de Leydig. En individuos XY la falta de producción de testosterona puede causar scudohermafroditismo, con un fenotipo de genitales externos que varía desde francamente feminizado, ambigüedad de genitales o genitales masculinos hipoplásicos.

Se ha descrito la activación excesiva de P450c17 por hiperfosforilación de los residuos de serina. Este defecto también involucra a la cadena β del receptor de insulina,

que interfiere con la fosforilación de tirosina y que normalmente se produce tras la unión de la insulina con éste, causando disminución de la actividad o resistencia a la insulina. El cuadro clínico más frecuente es un síndrome de ovarios poliúísticos caracterizado por exceso de efectos androgénicos (hirsutismo, virilización postpuberal, altas concentraciones de LH, irregularidades menstruales, anovulación crónica y quistes ováricos) y resistencia a la insulina (obesidad y acantosis nígricans)⁴⁷.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller WL. Congenital lipid adrenal hyperplasia: the human gene knockout of the steroidogenic acute regulatory protein. *J Mol Endocrinol* 1997;17:227-40
2. Moore CCD, Miller WL. The role of transcriptional regulation in steroid hormone biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:517-25
3. Black SM, Harikrishna JA, Szklarz GD, Miller WL. The mitochondrial environment is required for activity of the cholesterol side-chain cleavage enzyme, cytochrome P450_{sc}. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1994;91:7247-51
4. Hauffa BP, Miller WL, Grumbach MM, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to deficient cholesterol side-chain cleavage activity (20,22 desmolase) in patient treated for 18 years. *Clin Endocrinol* 1985;23:481-93
5. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sexual differentiation. En Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM y Larsen PR (editores): *Williams' Textbook of Endocrinology*. 9ª edición. Philadelphia: W B Saunders. 1998;1303-425
6. Nakae J, Tajima T, Sugawara T, et al. Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein gene in Japanese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *Hum Mol Genet* 1997;6:571-6
7. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1870-8
8. Fujieda J, Tajima T, Nakae J, et al. Spontaneous puberty in 46,XX subjects with congenital lipid adrenal hyperplasia. *J Clin Invest* 1997;99:1265-71
9. Bose HS, Pescovitz OH, Miller WL. Spontaneous feminization in a 46,XX female patient with congenital lipid adrenal hyperplasia caused by a homozygous frame-shift mutation in the steroidogenic acute regulatory protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1511-5
10. Honour JW, Brook CGD. Clinical indications for the use of urinary steroid profiles in neonates and children. *Ann Clin Biochem* 1997;34:45-54
11. Pang S. Genetics of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Growth Genet Horm* 1996;12:6-10
12. Sakklal-Alkaddour H, Zhang L, Yang X, et al. Studies of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase genes in infants and children manifesting premature pubarche and increased adrenocorticotropin-stimulated Δ^5 -steroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3691-5

13. Andersson S, Moghrabi N. Physiology and molecular genetics of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases. *Steroids* 1997;62:143-7
14. Labrie F, Luu-The V, Sin SX, et al. The key role of 17 β -HSD-3 in sex steroid biology. *Steroids* 1997;62:148-58
15. Azzi A, Rehse PH, Zhu DW, et al. Crystal structure of human estrogenic 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase complexed with 17-beta-estradiol. *Nat Struct Biol* 1996;3:665-8
16. Wu L, Einstein M, Geissler WM, et al. Expression cloning and characterization of human 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, a microsomal enzyme possessing 20 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *J Biol Chem* 1993;268:12964-9
17. Andersson S, Geissler WM, Wu L, et al. Molecular genetics and pathophysiology of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:130-6
18. Adamski J, Normand T, Leenders F, et al. Molecular cloning of a novel widely expressed human 80 kda 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase IV. *Biochem J* 1995;311:437-43
19. Zang Y, Dufort I, Soucy P, et al. Cloning and expression of human type V 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase. Zhu YS, Katz MD, Imperato-McGinley J: Natural potent androgens: lessons from human genetic models. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:83-113
20. Castro-Magaña M, Angulo M, Uy J. Male hypogonadism with gynecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-ketoesteroid reductase. *N Engl J Med* 1993;328:1297-301
21. Rosler A, Belanger A, Labrie F. Mechanism of androgen production in male pseudo-hermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:773-8
22. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Stoller R, Goodwin WE. Male pseudohermaphroditism secondary to 17 β -HSD-3 deficiency: gender role change with puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:391-5
23. Goebelsmann U, Horton R, Mestman JH, et al. Male pseudohermaphroditism due to testicular 17 β -HSD-3 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;36:837-79
24. Can S, Zhu YS, Cai LQ, et al. The identification of 5 α -reductase 2 and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 gene defects in male pseudohermaphrodites from Turkish kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:560-9
25. Arnhold IJ, Mendoca BB, Días JA, et al. Prepubertal male pseudohermaphroditism due to 17-ketosteroid reductase deficiency: diagnostic value of a hCG test and lack of HLS association. *J Endocrinol Invest* 1988;11:319-22
26. Mornet E, Dupont J, Vitek A, White PC. Characterization of two genes encoding human steroid 11 β -hydroxylase. *J Biol Chem* 1989;264:20961-7
27. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isoenzymes. *Endocr Rev* 1994;15:421-38
28. Merke DP, Tajima T, Chabra A, et al. Novel CYP11B1 mutation in congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11 β -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:270-3
29. Pang SY, Wallace AM, Hofman L, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-74
30. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993;2:105-39
31. Tusie-Luna MT, White PC. Gene conversion and unequal crossover between CYP21 and CYP21P involve different mechanisms. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995;92:10796-800
32. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene using recombinant vaccine virus. *J Biol Chem* 1990;265:20916-22
33. Higashi Y, Hiromasa T, Tanae A, et al. Effects of individual mutations in the P450 (C21) pseudogene on the P450 (C21) activity and their distribution in the patients genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Biochem* 1991;109:648-4
34. Ordoñez-Sánchez ML, Ramírez-Jimenez S, López-Gutiérrez AU, et al. Molecular genetic analysis of patients carrying steroid 21-hydroxylase deficiency in the Mexican population: identification of possible new mutations and high prevalence of apparent germ-line mutations. *Hum Genet* 1998;102:170-7
35. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V. Results of screening 1.9 million Texas newborn for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998;101:583-90
36. Walker J, Hughes IA. Ambiguous genitalia. *Curr Pediatr* 1994;4:161-7
37. Hughes D, Murphy JF, Dyas J, et al. Blood spot glucocorticoid concentrations in ill preterm infants. *Arch Dis Child* 1987;62:1014-8
38. Brown RW, Kotolevtsev Y, Leckie C, et al. Isolation and cloning of human placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 cDNA. *Biochem J* 1996;313:1007-17
39. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, et al. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2014-20
40. Miller WL, Seckl JR. How safe is long term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA* 1997;277:1077-9
41. Miller WL. Early steps in androgen biosynthesis: from cholesterol to DHEA. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:67-81
42. Fan YS, Sasi R, Lee C, et al. Localization of the human CYP17 gene (cytochrome P450 17a) to 10q24.3 by fluorescence in situ hybridization and simultaneous chromosome banding. *Genomic* 1992;14:1110-1
43. Orentreich N, Brind JL, Tizer RL, Vogelman JH. Age changes and sex differences in serum DHEA-S concentrations through adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551-5
44. Lin D, Black SM, Nagahama Y, Miller WL. Steroid 17- α -hydroxylase and 17-20 lyase activities of P450c17: contribution of serine and P450 reductase. *Endocrinology* 1993;132:2498-506
45. Auchus RJ, Lee TC, Miller WL. Cytochrome b_5 augments the 17-20 lyase activity of human P450c17 without direct electron transfer. *J Biol Chem* 1998;273:3128-65
46. Geller DH, Auchus RJ, Mendoca BB, Miller WL. The genetic and functional basis of isolated 17-20 lyase deficiency. *Nat Genet* 1997;17:201-5
47. Chin JA, Dickens M, Tavaré JM, Roth RA. Overexpression of protein kinase C isoenzyme α , β 1, λ and ϵ in cells overexpressing the insulin receptor. Effects on receptor phosphorylation and signaling. *J Biol Chem* 1993;268:6338-47