

Revisiones

Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*

Dras. Liliana Dain¹, Bárbara Casali*

*Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS e Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME),
CONICET, Buenos Aires, Argentina*

E-mail: ldain@fbmc.fcen.uba.ar

¹Centro Nacional de Genética Médica, Avda. Las Heras 2670, 3° piso, (1425) CABA, Argentina

E-mail: ldain@fbmc.fcen.uba.ar

**Dirección actual: Laboratorio de Citogenética, División de Endocrinología CEDIE Hospital de Niños
"Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina*

Resumen

Con el nombre de hiperplasia suprarrenal congénita se denomina a un conjunto de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas que presentan trastornos en la esteroidogénesis suprarrenal y que causan déficit en la biosíntesis del cortisol y la aldosterona. El déficit de 21-hidroxilasa es el defecto más frecuente, que explica el 90-95% de los casos. La sintomatología clínica de la deficiencia de 21-hidroxilasa comprende un amplio espectro de manifestaciones y puede valorarse clínicamente como severa o clásica con dos variantes: perdedora de sal y virilizante simple, y leve o no clásica. Diferentes programas de pesquisa neonatal han estimado una incidencia global de las formas clásicas en 1:15.000. Para la forma no clásica, la incidencia es mucho mayor, con un promedio de 1:1000, y es elevada en ciertos grupos étnicos como judíos asquenazí, españoles y yugoslavos.

La enzima está codificada por el gen CYP21A2, que se encuentra en el cromosoma 6p21.3 conjuntamente con un pseudogén CYP21A1P con el que comparte el 98% de identidad de secuencia. Gran parte de los defectos genéticos responsables de la deficiencia son producto de la recombinación no homóloga entre gen y pseudogén o la transferencia de mutaciones por conversión génica. Asimismo, se han identificado más de 130 mutaciones espontáneas que no están presentes en el pseudogén y que corresponden a eventos aislados o son específicas de algunas familias o poblaciones. El grado en que la actividad enzimática se ve afectada se correlaciona con la expresión clínica de la patología. Considerando que la mayor parte de los afectados son compuestos heterocigotas, el fenotipo resultante dependerá del tipo de mutación presente en cada alelo.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita; déficit de 21-hidroxilasa; citocromo P450CY21; gen CYP21A2.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency is the most frequent inborn error of metabolism, and accounts for 90-95% of congenital adrenal hyperplasia cases. This autosomal recessive disorder has a broad spectrum of clinical forms, ranging from severe or classical, which includes the salt-wasting and simple virilising forms, to the mild late onset or nonclassical one. Neonatal screening programs have shown an overall incidence of 1:15000 live births for the classical form. A significantly higher prevalence for NC CAH (approximately 1:1000 worldwide) has been estimated, being more frequent in certain ethnic groups such as Jews of Eastern Europe, Hispanics and Yugoslavs.

The affected enzyme, P450C21, is encoded by the CYP21A2 gene, located together with a 98% nucleotide sequence identity CYP21A1P pseudogene, on chromosome 6p21.3. Due to the high degree of identity between this gene and its pseudogene, most of the disease-causing mutations described are likely to be the consequence of non-homologous recombination or gene conversion events. In addition, more than 130 rare point mutations that arise independently of the pseudogene and that were found specific to a population or a single family, have been described to date. The degree to which each mutation compromises enzymatic activity is strongly correlated with the clinical severity of the disease in patients carrying it. Most of the patients are compound heterozygotes, with the phenotype of the affected individual dependent on the underlying combination of mutations.

Key words: congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; P450CY21 cytochrome; CYP21A2 gene.

Aspectos clínicos

Con el nombre de hiperplasia suprarrenal congénita se denomina a un conjunto de enfermedades

hereditarias que presentan trastornos en la esteroidogénesis suprarrenal y que causan déficit en la biosíntesis del cortisol y la aldosterona.

Todas las hiperplasias suprarrenales congénitas son enfermedades hereditarias de carácter autosómico recesivo y pueden clasificarse en dos grupos:

1. El déficit enzimático afecta solamente la biosíntesis suprarrenal:

- Déficit de 21-hidroxilasa.
- Déficit de 11 β -hidroxilasa.
- Síntesis de aldosterona.

2. El déficit enzimático afecta tanto la biosíntesis de las hormonas sexuales como las de cortisol y aldosterona:

- Déficit de P450 scc (colesterol desmolasa).
- Déficit de 3 β -hidroxiesteroides deshidrogenasa (3 β -HSD).
- Déficit de 17 α -hidroxilasa.

El bloqueo enzimático siempre afecta en mayor o menor grado la síntesis de cortisol, condicionando una hipersecreción de adrenocorticotrofina (ACTH), que al actuar tempranamente durante el desarrollo embrionario y fetal implica una hipertrofia de la glándula suprarrenal. La síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos puede estar afectada de forma global o parcial, lo que da lugar a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos que pueden manifestarse ya sea en el período neonatal, durante la infancia o incluso más tardíamente durante la adolescencia y la edad adulta (1). Las consecuencias del defecto enzimático son, en primer lugar, un cuadro de insuficiencia suprarrenal debido a la ausencia de hormonas activas, principalmente cortisol. En segundo lugar, la hipersecreción de ACTH causa la acumulación

de aquellos precursores que en la vía metabólica preceden al bloqueo enzimático, derivando la síntesis hacia la producción de andrógenos. Esto dará lugar en algunos casos a una virilización intrauterina en las niñas, o bien a un hiperandrogenismo en los niños que puede llegar a un pseudohermafroditismo masculino debido a una virilización incompleta con menor producción de testosterona. La **Tabla I** resume las distintas formas de hiperplasia suprarrenal congénita y las manifestaciones clínicas más importantes. De todos los defectos enzimáticos, el 90-95% de los casos corresponde al déficit de 21-hidroxilasa (1). La enzima 21-hidroxilasa convierte la progesterona y la 17OH-progesterona en desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol. Como consecuencia de su deficiencia, se acumulan progesterona y 17OH-progesterona y la ruta metabólica se desvía hacia la producción de andrógenos. Como consecuencia de este desvío aumenta la producción de testosterona y de dihidrotestosterona; esta última es la responsable de la virilización de los genitales externos, lo que en el feto femenino origina un pseudohermafroditismo. También se puede ver alterada la síntesis de aldosterona.

La sintomatología clínica de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa comprende un amplio espectro de manifestaciones que van desde formas severas con pérdida salina hasta aquellas con signos leves de hiperandrogenismo. La variabilidad de expresión es una manifestación del grado de actividad residual que presenta la enzima. Así, la deficiencia de 21-hidroxilasa puede valorarse clínicamente como severa o clásica por manifestarse durante el período perinatal con signos clínicos debido a la falta de producción de aldosterona y/o cortisol, y leve o no clásica o de presentación tardía, porque las manifestaciones clínicas

Tabla I. Defectos enzimáticos que causan hiperplasia suprarrenal congénita con sus principales manifestaciones clínicas.

Deficiencia	Pérdida de sal	Hipertensión	46,XX TDS	46,XY TDS	Hipogonadismo hipergonadotrófico	Virilización posnatal
StAR	+	-	-	+	+	-
P450scc	+	-	-	+	+	-
3β-HSD	+ / -	-	+ / -	+	+	+*
21-hidroxilasa	+ / -	-	+/-	-	-	+
17α-hidroxilasa	-	+	-	+	+	-
11β-hidroxilasa	-	+ / -	+	-	-	+
POR	+	-	+	+	+	-

3 β -HSD: 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; POR: P450 oxidorreductasa; TDS: trastorno del desarrollo sexual; +: presencia; -: ausencia; *: presente sólo en pacientes femeninos.

pueden presentarse después del nacimiento, en la primera infancia o aun en la pubertad o edad adulta (2).

Las formas clásicas presentan dos variantes clínicas: la forma perdedora de sal y la forma virilizante simple. La forma perdedora de sal representa el 75% de las formas clásicas. Los afectados manifiestan hiperandrogenismo asociado con ambigüedad sexual en las niñas. Durante las primeras semanas de vida se presenta como un cuadro insidioso de anorexia, falta de ganancia ponderal, pérdida de peso, decaimiento con vómitos y/o diarrea. La forma clásica virilizante simple, por su parte, se presenta con ambigüedad sexual en las niñas pero sin síntomas de pérdida salina. La hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa del 60% de los casos de genitales ambiguos, por lo que en las niñas recién nacidas, la ambigüedad sexual puede orientar el diagnóstico. Por el contrario, el diagnóstico en el varón resulta dificultoso hasta el momento en que las manifestaciones de hiperandrogenismo dan lugar a una expresión clínica significativa. Los signos más característicos son pubarca precoz, axilarquia, vello facial y en otras áreas andrógeno-dependientes, aceleración del crecimiento y de la edad ósea.

La forma no clásica presenta un déficit moderado de cortisol con una producción de aldosterona normal y una hiperproducción de andrógenos. No existe virilización prenatal, debido a que la enzima mantiene cierta actividad durante ese período. Clínicamente se manifiesta por un cuadro variable de hiperandrogenismo, que puede hacerse evidente durante la infancia, adolescencia o edad adulta, si bien aparecen casos en los primeros meses de vida. En otros casos, sin embargo, pueden permanecer asintomáticos. Lo más frecuente es que se trate de mujeres en edad peripuberal, debido a que los andrógenos suprarrenales ocasionan desbalances en el mecanismo de control de los andrógenos ováricos (3). Los signos clínicos son similares a los de otros hiperandrogenismos de cualquier etiología y se presentan como una pubarca precoz, hirsutismo, axilarquia, velocidad de crecimiento y maduración ósea aumentadas y, en período puberal, trastornos menstruales (oligoamenorrea y amenorrea), acné nódulo-quístico y trastornos reproductivos que pueden manifestarse con esterilidad. Los varones con la forma no clásica de la enfermedad son generalmente diagnosticados durante el transcurso de los estudios de familiares de afectados, ya que pueden permanecer asintomáticos. Una distinción precisa entre la forma virilizante simple y la no clásica es muchas veces difícil, dado que los niveles de 17OH-progesterona se presentan con una variabilidad continua entre los casos leves y severos y los signos clínicos por exceso de andrógenos no son tan marcados como en las mujeres (4).

Frecuencias

La deficiencia de 21-hidroxilasa forma parte de la mayor parte de los programas de pesquisa de enfermedades neonatales a nivel mundial. La incidencia de la forma clásica de la enfermedad se ha estimado en 1:10.000 a 1:18.000 (4). En nuestro país, los primeros estudios de pesquisa neonatal los realizó la Federación Endocrinológica Infantil. Sobre 80.436 recién nacidos pesquisados en un período de 9 años, se ha estimado una incidencia de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa de 1/8.937 (5). Por su parte, la pesquisa neonatal obligatoria para la deficiencia de 21-hidroxilasa se implementó por ley en todo el territorio nacional en agosto de 2007 (Ley 26.279) y a partir de octubre de 2005, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Ley 1808). Los datos proporcionados por el GCBA para el período 2005-2010 arrojan una incidencia de 1:16.650, con un total de 166.502 recién nacidos pesquisados (datos obtenidos de la Dirección General Adjunta Redes de Servicios de Salud, Programa de pesquisa neonatal, 2010).

Para la forma no clásica se estima una prevalencia promedio de 1:1.000, con frecuencias elevadas entre los judíos asquenazí, españoles y yugoslavos (6,7). Comparado con otras enfermedades de origen autosómico recesivo (anemia de células falciformes, enfermedad de Tay-Sachs, fibrosis quística y fenilcetonuria) el déficit de 21 hidroxilasa en su forma no clásica constituye la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en humanos.

Valoración hormonal en el déficit de 21-hidroxilasa

La 17OH-progesterona en sangre periférica es normalmente alta al nacer (entre 5-10 ng/ml en recién nacidos a término) y disminuye a partir del segundo día de vida. En las formas clásicas, los niveles plasmáticos de 17OH-progesterona basales se encuentran muy elevados, alcanzan valores de entre 50 y 500 ng/ml. Los pacientes perdedores de sal presentan, además, valores plasmáticos bajos de aldosterona y niveles elevados de actividad de renina en plasma (1).

En la forma no clásica, debido a que el bloqueo enzimático es menos severo, un leve aumento de los niveles de 17OH-progesterona basal va a ser evidente pero fuera del período neonatal. En algunos casos incluso, esta forma clínica puede cursar con valores normales de esta hormona (8). Los valores basales de 17OH-progesterona mayores a 6 ng/ml en la fase folicular temprana del ciclo menstrual son indicio de la presencia de la forma no clásica de la deficiencia. Para valores inferiores a 6 ng/ml y mayores a 2 ng/ml, se debe realizar siempre el test de estímulo con ACTH (o también test de Synacten, ACTH 1-24 sintética) con dosis de 0,25 mg y determinaciones

de 17OH-progesterona basales y a los 60 minutos (9). En principio, se puede considerar como una respuesta positiva al test de ACTH si los valores superan al menos en 3 veces la respuesta máxima obtenida para individuos controles (8), en general con valores que oscilan entre 10 y 17 ng/ml, según los diferentes estudios.

Tanto para la forma clásica como para la no clásica, se detectan valores normales de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), pero no sucede lo mismo con los valores de testosterona y androstenediona, que suelen encontrarse elevados.

Tratamiento

Los pacientes con déficit severo de 21-hidroxilasa requieren tratamiento con corticoides de por vida, cuyo objetivo es inhibir la secreción excesiva de hormona liberadora de corticotrofina por el hipotálamo, la ACTH por la glándula pituitaria y reducir finalmente los niveles elevados de esteroides adrenales. En los niños, la droga de elección es la hidrocortisona. Tanto los adolescentes como los adultos pueden ser tratados con prednisona o dexametasona. Los recién nacidos con la forma perdedora de sal requieren suplementar la deficiencia de mineralocorticoides con fludrocortisona y cloruro de sodio. Los pacientes con la forma virilizante simple secretan, en general, una cantidad adecuada de aldosterona, sin embargo, muchos son tratados con fludrocortisona con el objeto de generar supresión adrenocortical.

En los casos de las niñas perdedoras de sal o virilizantes simples que presentan genitales ambiguos, se recomienda la cirugía reparadora preferentemente entre los 2 y 6 meses de vida, momento en el cual los tejidos se encuentran más flexibles (10).

En los fetos femeninos, la exposición excesiva a andrógenos adrenales en el período crítico del desarrollo sexual entre la semana 7 y 12 de gestación produce diferentes grados de masculinización y ambigüedad genital. La administración prenatal de dexametasona durante este período, generalmente antes de la semana 8 de gestación, suprime la actividad fetal hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e inhibe la superproducción adrenal y la masculinización.

Por lo tanto, y ante un antecedente de un hijo previo con la forma clásica de esta enfermedad, se sugiere programar el próximo embarazo, de modo que se pueda hacer un diagnóstico temprano y comenzar con el suministro de dexametasona antes de la semana 10 de gestación. Se sugiere el diagnóstico prenatal de sexo con la finalidad de de continuar el tratamiento ante un feto femenino afectado, o bien interrumpirlo en caso de un feto masculino o femenino no afectado (11).

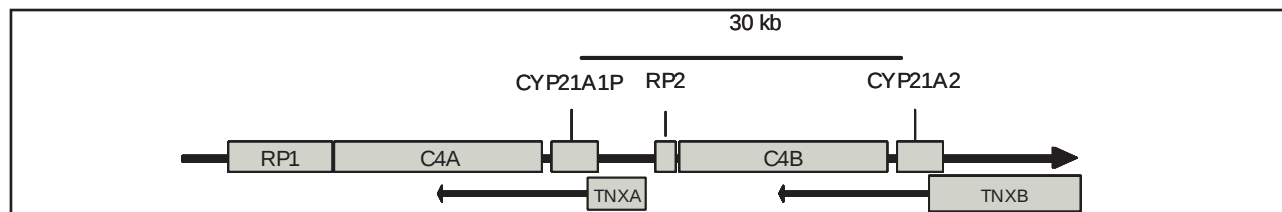
En la forma no clásica, el tratamiento (que puede ser con glucocorticoides o con anticonceptivos orales) sólo se recomienda en pacientes sintomáticos, como aquellos con avance de la edad ósea con disminución de la predicción de talla adulta comparada con la talla genética, hirsutismo, acné severo, irregularidad menstrual e infertilidad (10).

Genética molecular de la deficiencia de 21-hidroxilasa

La enzima responsable de la deficiencia de 21-hidroxilasa (P450c21, CYP21) es un citocromo P450 microsomal (12). Como sucede en otras enzimas P450 microsomales, esta enzima acepta electrones provenientes de una citocromo P450 reductasa-NADPH-dependiente, reduciendo moléculas de oxígeno e hidrolizando el sustrato. La CYP21 humana contiene 494 aminoácidos, con una masa molecular de aproximadamente 52 kDa (13, 14).

El gen estructural que codifica para la enzima 21-hidroxilasa es el CYP21A2 (previamente llamado CYP21 y CYP21B), el cual se halla formando parte del módulo RCCX dentro del complejo mayor de histocompatibilidad, específicamente en la región del CMH-III, en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). El módulo RCCX (denominado así por los genes que lo componen RP, C4, CYP21 y TNX) comprende parte del gen RP1, los genes del factor 4 del complemento (C4A y B), los genes CYP21A2 y CYP21A1P (pseudogén no funcional), una región del gen TNXB y los pseudogenes TNXA y RP2 (**Figura 1**). Entre el gen CYP21A2 y el pseudogén CYP21A1P existe el 98% de identidad de secuencia. Aproximadamente el 60% de los cromosomas

Figura 1. Estructura del módulo RCCX.



Los genes CYP21 se sitúan en el cromosoma 6p21.3 en la región CMH III. CYP21A2 es el gen activo y CYP21A1P es el pseudogén. Las flechas indican el sentido de la transcripción. En aproximadamente el 20% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, la región de 30 kb marcada por la línea está deletcionada, lo que origina un gen de fusión no funcional con la región 5' del pseudogén CYP21A1P y la región 3' del gen CYP21A2.

contiene 2 módulos, con un gen activo (CYP21A2) en uno de ellos y un pseudogén inactivo (CYP21A1P) en el otro (14-15). Sin embargo, se han descrito cromosomas monomodulares, trimodulares y tetramodulares por duplicación/delección del módulo que contiene el gen o el pseudogén (16). El gen CYP21A2 tiene una longitud de 3,2 kilobases (Kb) y consta de 10 exones (14).

Debido a la alta identidad de secuencia entre el gen CYP21A2 y el pseudogén CYP21A1P y a la organización repetitiva en tándem de esta región, esta zona es proclive a que se produzcan apareamientos desiguales entre los cromosomas y/o cromátides durante la meiosis y/o mitosis, que son la causa de la mayor parte de los defectos genéticos asociados a la patología (17, 18).

Mutaciones génicas

Los defectos genéticos asociados a la deficiencia de 21-hidroxilasa suelen ser variados y presentan en general diferentes frecuencias dependiendo del origen étnico de los individuos. Las delecciones de CYP21A2 y las grandes conversiones que se encuentran fundamentalmente en pacientes con la forma clásica se identifican aproximadamente en el 20% al 33% de los alelos afectados entre los individuos caucásicos (17-19), mientras que en las poblaciones latinoamericanas se aprecia una frecuencia inferior (20, 21). La mayor parte de los afectados, sin embargo, presenta mutaciones puntuales; las más frecuentes son aquellas que derivan del pseudogén (22) (**Tabla II**) y que han sido transferidas al gen activo por un mecanismo denominado conversión génica. Debido a este mecanismo, no es infrecuente la presencia de más de una mutación en el mismo alelo (19, 23, 24).

Las mutaciones que no se originan a partir del pseudogén representan mutaciones ocasionales y suelen aparecer en individuos aislados. Hasta el presente se han descrito más de 130 mutaciones noveles (www.hgmd.ff.ac.uk), algunas de ellas identificadas en individuos de nuestra población (25).

Diagnóstico molecular

Si bien la presentación clínica y los dosajes hormonales son claros para el diagnóstico de las formas clásicas, pueden resultar de difícil interpretación para el diagnóstico de la forma no clásica de la patología. Asimismo, los dosajes hormonales no diferencian claramente entre los individuos normales y los portadores heterocigotas (9). Es por este motivo que se sugiere que el diagnóstico molecular para la detección de mutaciones en el gen CYP21A2 es importante para complementar el diagnóstico clínico y bioquímico.

Existen varios abordajes para el estudio directo de las mutaciones en el gen CYP21A2, si bien en todos es necesario estudiar diferencialmente el gen de su pseudogén ya que este último es inactivo y presenta la mayor parte de las mutaciones de interés. Actualmente, este paso se realiza por el método de PCR (acrónimo de reacción en cadena de la polimerasa, en inglés *P polymerase chain reaction*) con cebadores (*primers*) específicos para CYP21A2, los cuales impiden la amplificación simultánea del CYP21A1P. El análisis de las mutaciones más frecuentes se realiza utilizando el producto de esta primera amplificación como sustrato para diferentes técnicas de PCR o bien para secuenciación (26-28).

Tabla II. Mutaciones puntuales más frecuentes que se originan por conversión génica entre CYP21A2 y su pseudogén, actividad residual y forma clínica asociada.

Mutación	Exón/intrón	Actividad residual (%)	Forma clínica
p.P30L	Exón 1	30-60	NC
IVS2-13A/C>G	Intrón 2	<2	PS/VS
p.G110_Y112delfs	Exón 3	0	PS
p.I172N	Exón 4	2-5	VS
p.I236N, p.V237E, p.M239K	Exón 6	0	PS
p.V281L	Exón 7	20-50	NC
p.306inst	Exón 7	0	PS
p.Q318X	Exón 8	0	PS
p.R356W	Exón 8	1-2	PS
p.P453S	Exón 10	20-50	NC

NC: no clásica; PS: perdedora de sal; VS: virilizante simple.



SAEGRE

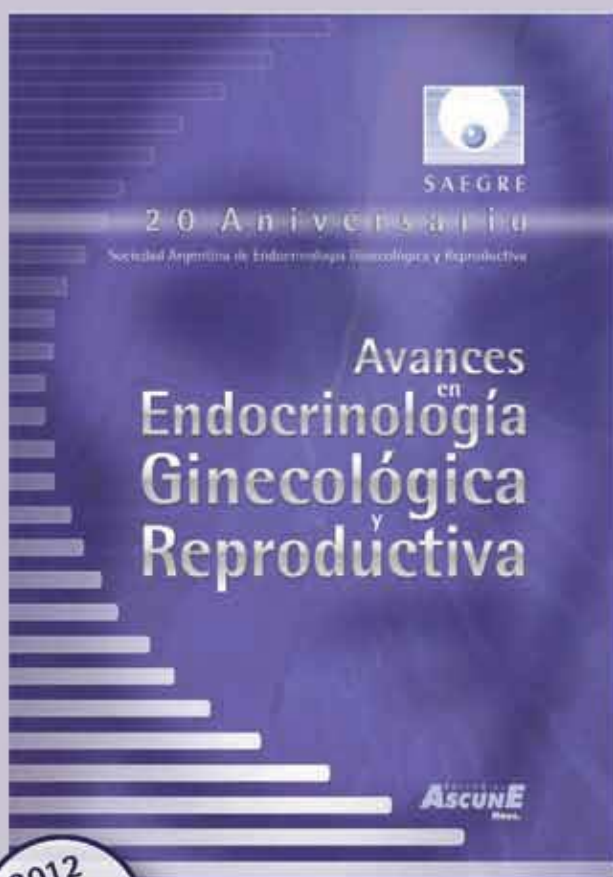
SAEGRE || Nueva Edición Actualizada

La publicación de la segunda edición refleja claramente la evolución del texto, donde experimentados autores –muchos de ellos nuevos en los capítulos pero internacionalmente reconocidos–, han desarrollado los importantes adelantos en las ciencias reproductivas y su impacto en la práctica clínica. A pesar de la complejidad de los procesos involucrados, los autores han procurado abordar los temas manteniendo el ordenamiento lógico de la fisiología. Los capítulos del libro no descuidan el papel del laboratorio y los avances tecnológicos disponibles que han permitido profundizar los conocimientos sobre la salud, disfunción y enfermedad del sistema reproductivo.

Precio lanzamiento || \$ 450

Gastos de envío por
Correo Argentino Certificado **\$ 30**

1168 páginas || 20 x 28 cm || Tapa dura



2012
NUEVA
EDICIÓN

EDITORIAL ASCUNE HNOS.

**VENTA TELEFÓNICA CON TARJETA DE CRÉDITO, CHEQUE, TRANSFERENCIA
BANCARIA O GIRO POSTAL A NOMBRE DE HERNÁN DIEGO ASCUNE**

Bulnes 1985, 2º 5 (1425), Buenos Aires, Argentina

Telefax: (54-11) 4823-3190 / 4829-9601

E-mail: info@editorialascune.com

www.editorialascune.com

EDITORIAL
AscUNE
Hnos.

Qlaira®

La Nueva Píldora en Armonía con el cuerpo de la Mujer

- Qlaira® aporta Estradiol, estrógeno idéntico al que produce el organismo de la mujer y lo complementa con Dienogest¹
- Qlaira® garantiza el óptimo balance hormonal entre el ValE2 y Dienogest con su Régimen de Dosificación Dinámica¹

Referencia:

1. Jensen J, et al. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. Expert Opin. Pharmacother. (2010), 11(7): 1147-57.



Bayer HealthCare



damselfa

Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 0.02 mg

El anticonceptivo a su medida



- Alta efectividad anticonceptiva.
- Muy buen control de ciclo.
- Excelente perfil de seguridad.
- Niveles hormonales más estables con bajas dosis de estrógeno.
- Aprobado para el tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual.
- Aprobado para el tratamiento del acné.

PRESENTACIÓN: Envases con 28 comprimidos recubiertos.
(24 comprimidos naranjas activos + 4 comprimidos blancos inertes)



IOMA
Instituto de Obra Médica Asesora

Gador
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

DESIRÉ®

DIENOGEST 2 mg

Desear estar mejor

Nuevo

Tratamiento específico de la endometriosis

- Disminuye los síntomas de la endometriosis ⁽¹⁾ y el dolor pélvico asociado ⁽²⁾
- Mejora temprana de la signosintomatología asociada ⁽²⁾
- Eficaz en el tratamiento a largo plazo ⁽³⁻⁴⁾
- Reduce las lesiones endometriósicas ⁽¹⁾
- Actividad antiproliferativa ⁽⁵⁾, antiangiogénica ⁽⁶⁾ e inmunoreguladora ⁽⁵⁾
- Efectividad comparable a los GnRH, con un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuados ⁽⁷⁾
- Cómoda posología: una toma diaria
- Costo de tratamiento más accesible



Calidad Gador

Presentación:
Envase calendario
conteniendo
28 comprimidos
recubiertos

1) Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 21-25. 2) Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151: 193-198. 3) Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* (2012) 285:167-173. 4) Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health* 2011; 3: 175-184. 5) Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *European Journal of Endocrinology* 1998; 138: 216-226. 6) Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Okawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 33-40. 7) Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25(3): 633-641.



Ginkan

Antimicrobiano y reepitelizante vaginal



Ginkan

OVULOS

Antimicrobiano y reepitelizante vaginal

PRESENTACION:
Envases con 6 y 12 óvulos vaginales.



Ginkan 500

METRONIDAZOL

El metronidazol oral adecuado a cada esquema posológico. Complemento en el tratamiento de la pareja por vía oral.

PRESENTACION:
Envases con 8 y 20 comprimidos recubiertos.



Flucoginkan

FLUCONAZOL

Tratamiento de la candidiasis vaginal efectivo por vía oral.

PRESENTACION:
Envases con 1, 2 y 4 comprimidos ranurados.



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

Las técnicas mencionadas anteriormente no son adecuadas para detectar grandes deleciones y/o duplicaciones, especialmente en heterocigosis, así como tampoco para grandes conversiones que se presentan con una frecuencia significativa en la población. Estas anomalías se interpretan mejor si se incorpora la metodología de Southern-blot con sondas apropiadas para CYP21, C4 y en ocasiones, TNX. Actualmente, esta técnica está siendo reemplazada por el uso de otra denominada MLPA (por su siglas en inglés: *multiple ligation probe amplification*) que combina la posibilidad de la hibridización específica a las regiones de interés y una posterior amplificación cuantitativa por PCR.

El mecanismo peculiar de producción de las mutaciones en este gen hace que el estudio de un número acotado a las 10 mutaciones más frecuentes (aquellas derivadas del pseudogén), conjuntamente con el estudio de deleciones y/o de grandes conversiones, permita caracterizar entre el 90-98% de los alelos afectados de las formas clásicas de la enfermedad. Para los afectados no clásicos, este abordaje permite detectar entre el 70 y el 85% de los alelos mutados (22, 23, 28). Cabe mencionar en este punto que si bien los valores de 17OH-progesterona superiores a 10 ng/ml pueden ser sugestivos de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, nuestros resultados del análisis molecular demuestran que se han hallado mutaciones en ambos alelos sólo en aquellos pacientes que poseían valores de 17OH-progesterona post ACTH mayores a 14 ng/ml (29, 30). En ningún paciente con valores menores hallamos los 2 alelos mutados, aun secuenciando todas las regiones codificantes, promotoras, intrónicas y regulatorias (31). Por lo tanto, en aquellos pacientes en los que no se observan mutaciones en los dos alelos, se debe considerar que las manifestaciones clínicas se deben a un hiperandrogenismo de otro origen, como por ejemplo, el síndrome de ovario poliquístico. Considerando que este síndrome es una enfermedad de origen multifactorial, el asesoramiento genético para brindar en uno u otro caso es diferente.

Correlación entre fenotipo y genotipo

En varios estudios moleculares y funcionales realizados se ha podido demostrar que en la deficiencia de 21-hidroxilasa, las mutaciones que crean un codón de terminación prematuro cambian sitios de procesamiento del ARN mensajero o alteran el marco de lectura se asocian generalmente con la forma clínica con pérdida salina. Por otro lado, las mutaciones de cambio de sentido, dependiendo del aminoácido afectado, están asociadas a las tres formas clínicas, dependiendo de la actividad residual de la enzima (22, 32) (**Tabla II**).

En la mayor parte de los estudios poblacionales efectuados, las mutaciones puntuales más frecuentes las

constituyen la mutación IVS2-13A/C>G (que genera un sitio aceptor de *splicing* alternativo en el intrón 2) para la forma PS, p.I172N asociada a la forma virilizante simple y la p.V281L asociada a la forma no clásica (22).

Alrededor del 65-75% de los afectados son compuestos heterocigotas: el individuo afectado presenta distintas mutaciones en cada uno de sus alelos. En estos casos, la manifestación clínica de la enfermedad se asocia con el alelo que presenta actividad enzimática residual más alta, es decir, el alelo menos severamente afectado (18, 19, 23, 33). Los pacientes con la forma no clásica, por lo tanto, pueden presentar o bien sus dos alelos con mutaciones leves (actividad residual de la enzima entre el 20 y el 60%), o bien un alelo con una mutación leve y el otro con una severa asociada a la forma clásica (0 al 5% de actividad enzimática residual).

Aproximadamente el 50% de los pacientes no clásicos son compuestos heterocigotas con una mutación leve en un alelo y una severa en el otro (34) y, por lo tanto, son portadores de un alelo que puede dar lugar a una forma clásica de la enfermedad. Teniendo en cuenta que la frecuencia de portadores de mutaciones severas en la población general se ha estimado en 1/60 (35), el riesgo de estos pacientes a priori de tener hijos con formas virilizantes simples o perdedores de sal es de 1/480, mucho mayor que 1/15.000 esperado en la población general. En la actualidad se aconseja, además de la genotipificación de los pacientes con la forma no clásica, el estudio molecular de sus parejas en los casos en que se ha detectado la presencia de una mutación severa en uno de sus alelos. Asimismo, y debido a que es frecuente hallar más de una mutación en un mismo alelo, es necesario –de ser posible– el estudio de los genotipos paternos a los efectos de determinar cómo se agrupan cada una de éstas en cada cromosoma (segregación de alelos) a fin de conformar el genotipo de cada paciente. En muchos de los casos no clásicos, hemos encontrado que el paciente posee 2 mutaciones en un alelo y ninguna en el otro. La imposibilidad de determinar su segregación podría implicar un error si se asume que cada una de las mutaciones halladas se encuentra en un alelo diferente.

Conocer las mutaciones responsables del cuadro clínico permite reconocer los riesgos, asesorar a los pacientes y tomar las medidas preventivas oportunamente.

En nuestro país, la experiencia de los especialistas locales así como las recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, se resumieron en una reunión de consenso realizada en 2009 (36).

Referencias

1. New MI, White PC, Pang S, Dupont B, Speiser PW. The adrenal hyperplasias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, editors. The Metabolic Basis of

- Inherited disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 93-113.
2. Cutler GB Jr, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*. 1990;323:1806-13.
3. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism and alopecia in adolescent girls. *Endocr Metab Clin North Am*. 1993;22:507-32.
4. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. *Endocrin Rev*. 2000;21:245-91.
5. Gruñeriro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Prieto L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina. *Journal of Pediatric Endocrinol and Metabol*. 2008;21:73-8.
6. Speiser PW, Dupont B, Bubinstein P, Paizza A, Kastelan A, New MI. High frequency of non classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37:19-23.
7. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365:2125-36.
8. Azziz T, Zacur HA. Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:577-84.
9. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:320-6.
10. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-60.
11. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:405-13.
12. Kominami S, Ochi H, Kobayashi Y, Takemori S. Studies on the steroid hydroxylation system in adrenal cortex microsomes. Purification and characterization of cytochrome P-450 specific for steroid C-21 hydroxylation. *J Biol Chem*. 1980;255:3386-94.
13. Higashi Y, Yoshioka H, Yamame M, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y. Complete nucleotide of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: A pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:2841-5.
14. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:5111-5.
15. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:776-88.
16. Koppens PF, Hoogenboezem T, Degenhart HJ. Duplication of the CYP21A2 gene complicates mutation analysis of steroid 21-hydroxylase deficiency: characteristics of three unusual haplotypes. *Hum Genet*. 2002;111:405-10.
17. Morel Y, David M, Forest MG, Betuel H, Hauptman G, Andre J, et al. Gene conversions and rearrangements cause discordance between inheritance of forms of 21-hydroxylase deficiency and HLA types. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:592-9.
18. Speiser PW, DuPont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest*. 1992;90:584-95.
19. Ezquieta B, Oliver A, Garcia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Genet*. 1995;98:198-204.
20. Tusié Luna MT, Ramirez Jimenez C, Ordoñez Sanchez ML, Cabello Villegas J, Altamirano Bustamante N, Calzada León R, et al. Low frequency of deletion alleles in patients with steroid 21-hydroxylase deficiency in a Mexican population. *Hum Genet*. 1996;98:376-79.
21. Bachega TA, Billerbeck D, Madureira G, Arnhold IJ, Medeiros MA, Marcondes JA, et al. Low frequency of CYP21B deletion in Brazilian patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Hered*. 1999;49:9-14.
22. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. *Endocrin Rev*. 2000;21:245-91.
23. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G, Marcondes JA, Longui CA, Leite MV, et al. Molecular genotype in Brazilian patients with classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4416-9.
24. Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernandez J, Jariego C. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotrophic hormone stimulated 17-hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. *Acta Paediatr*. 2002;91:892-8.
25. Minutolo C, Nadra A, Fernandez C, Taboas M, Buzzalino N, Casali B, et al. Structure-Based Analysis of Five Novel Disease-Causing Mutations in 21-Hydroxylase-Deficient Patients. *PloSOne*. 2011;6(1):e15899.
26. Wedell A, Ritz A, Haglund-Stengler B, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:7232-6.

27. Wedell A, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: two additional mutations in salt-wasting disease and rapid screening of disease-causing mutations. *Hum Mol Genet.* 1993;2:499-504.
28. Lee HH, Lee YJ, Lin CY. PCR-based detection of the CYP21 deletion and TNXA/TNXB hybrid in the RCCX module. *Genomics.* 2004;83:944-50.
29. Dain L, Minutolo C, Buzzalino N, Belli S, Oneto A, Stivel M, et al. Classic and Nonclassic 21-Hydroxylase Deficiency: A Molecular Study of Argentine Patients. *Clin Endocrinol.* 2002;56:239-45.
30. Buzzalino N, Fernández C, Taboas M, Minutolo C, Belli S, Oneto A, et al. Caracterización molecular del gen CYP21A2 en una muestra de 241 pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita de nuestra población [Abstract 44]. En: Libro de Resúmenes XVI Congreso de SAEM. *Rev Arg Endoc Metab (RAEM).* 2009;130.
31. Taboas M, Minutolo C, Fernandez C, Buzzalino N, Casali B, Belli S, et al. Caracterización molecular por secuenciación de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) por deficiencia de 21 hidroxilasa en nuestra población [Abstract 267]. En: Libro de Resúmenes del LV Congreso de la Sociedad Argentina de Investigaciones Clínicas, SAIC. *Medicina.* 2010;70:132.
32. Krone M, Dhir V, Ivison HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 deficiency. *Clin Endocrinol.* 2007;66:162-72.
33. Wedell A, Thil C, Ritz C, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1145-52.
34. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3451-6.
35. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988;81:866-74.
36. Alba L, Colombi L, de Cross GA, Leiderman S, Pasqualini T. Hiperplasia Adrenal Congénita en Adolescentes y Adultos. *Rev Arg Endoc Metab (RAEM).* 2009;46:7-4.