

Hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa/17,20-liasa: reporte de caso

Congenital adrenal hyperplasia 17 α -hydroxylase/17-20 lyase deficiency: A case report

LUIS M. LÓPEZ-SOLORZANO^{1*}, GLADYS E. CÓRDOVA-HERNÁNDEZ¹, JUANITA H. LASTRA-TORRES¹, ISMAEL J. CHAVIRA-LÓPEZ¹, GLORIA E. QUEIPO-GARCÍA² Y JUAN A. PERALTA-CALCANEO¹

¹Servicio de Endocrinología; ²Servicio de Genética. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

RESUMEN

La deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa/20-liasa es un tipo raro de hiperplasia suprarrenal que encontramos con poca frecuencia en la población mundial; existiendo una mutación del gen *CYP17A1* que causa una deficiencia combinada caracterizada por hipertensión arterial, amenorrea primaria, ausencia de caracteres sexuales secundarios y vello corporal, hipopotasemia, testículos intraabdominales o inguinales y bolsa vaginal ciega. Se presenta el caso de una paciente que ingresa por cuadro gastrointestinal, presentando hipopotasemia severa, hipertensión y descontrol glucémico. Se identificó clínica y bioquímicamente hipogonadismo hipergonadotropeo e hipocortisolismo, cariotipo XY, iniciando sustitución hormonal, presentando mejoría.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita. Desoxicorticosterona. *CYP17A1*. Deficiencia 17- α -hidroxilasa/20-liasa.

ABSTRACT

17 α -hydroxylase/20 deficiency is a rare type of adrenal hyperplasia that we find less frequently in the world population; there is a gene mutation *CYP17A1* causing a combined deficiency characterized by arterial hypertension, primary amenorrhea, absence of secondary sexual characteristics and body hair, hypokalemia, intra-abdominal or inguinal testes and blind vaginal pouch. We present the case of a patient admitted to the hospital due to gastrointestinal symptoms, presenting severe hypokalemia, hypertension and hyperglycemic. Hypergonadotropic hypogonadism, hypocortisolism and XY karyotype were clinically and biochemically identified, initiating hormonal replacement with good improvement.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia. Deoxycorticosterone. *CYP17A1*. 17 α -hydroxylase/20 liase deficiency.

Correspondencia:

*Luis M. López-Solorzano
E-mail: mariano20str@gmail.com

Fecha de recepción: 19-08-2021
Fecha de aceptación: 16-11-2021
DOI: 10.24875/RME.21000056

Disponible en internet: 23-05-2022
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2022;9:91-7

2462-4144 / © 2021 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

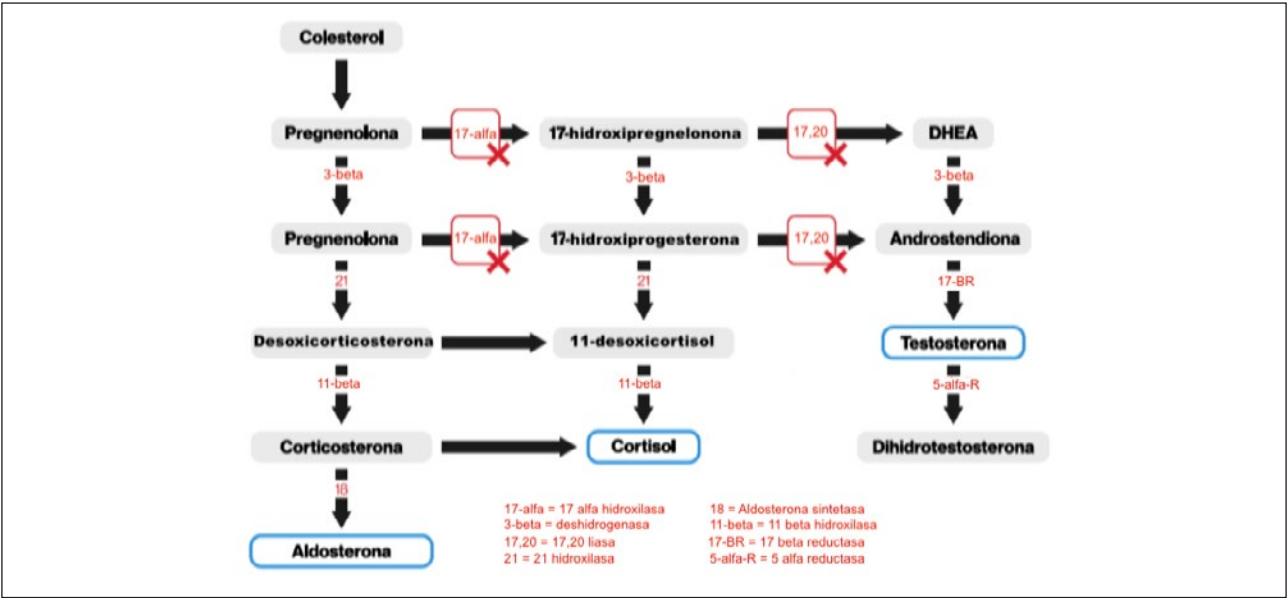


Figura 2. Deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa y de 17,20-liasa. 17-alfa: 17-alfa-hidroxilasa; 3-beta: deshidrogenasa; 17,20; 17,20-liasa; 21: 21-hidroxilasa; 18: aldosterona sintetasa; 11-beta: 11-beta-hidroxilasa; 17-BR: 17-beta-reductasa; 5-alfa-R: 5-alfa-reductasa.

Tabla 1. Comparación cariotipo XX y XY

	XX	XY
Genitales externos	Femeninos infantiles	Femeninos infantiles. Bolsa vaginal ciega
Gónadas	Microovarios, quistes ováricos	Testículos intraabdominales, inguinales, ausencia de próstata, conductos seminales y deferentes
Bioquímicos	Hipopotasemia, hipogonadismo hipergonatrópico	Hipopotasemia, hipogonadismo hipergonadotrópico
Clínica	Hipertensión arterial sistémica, amenorrea primaria, ausencia de vello púbico y axilar	Hipertensión arterial sistémica, amenorrea primaria, ausencia de vello púbico y axilar

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 25 años de edad de nacionalidad mexicana; producto de consanguinidad (padres primos), hipertensión arterial sistémica, diabetes *mel-litus* tipo 2 de 10 años de evolución, amenorrea primaria y antecedente de orquiectomía bilateral por criptorquidia a los 15 años, así como múltiples hospitalizaciones por hipopotasemia. Utilizaba losartán, amlodipino, insulina NPH y sales de potasio vía oral. Ingresó al Hospital General de México (Ciudad de México) por cuadro enteral con hasta 20 evacuaciones por día, ataque al estado general, astenia y adinamia, negando fiebre y sin otra sintomatología

acompañante. Suspendió todo el tratamiento por intolerancia tres días previos a su ingreso. En urgencias se detectó descontrol glucémico simple y deshidratación grave, hipopotasemia severa y datos de choque hipovolémico. A la exploración física de importancia se encontró una paciente fenotípicamente mujer con hipertelorismo, orejas puntiagudas, micrognatia, palidez de mucotegumentos, mamas hipoplásicas Tanner I, huesos axilares hiperpigmentados sin vello. Genitales: femeninos, Tanner I, labios mayores hiperpigmentados sin vello. Laboratorios de relevancia (Tabla 2). Durante su estancia hospitalaria se dio reanimación hídrica, reposición de potasio e insulina, teniendo adecuada respuesta, llevando después a hipertensión de difícil control, sumando antihipertensivos al esquema de tratamiento, con

Tabla 2. Estudios de laboratorio

	Glucosa	Creatinina	Fósforo	Magnesio	Sodio	Cloro	Calcio	Potasio	pH	Bicarbonato
Valor del paciente	241 mg/dl	0.86 mg/dl	4.3 mg/dl	1.5 mg/dl	143 mEq/l	92 mEq/l	9.08 mg/dl	1.57 mEq/l	7.52	29.3 mmol/l
Valor de referencia	70-115 mg/dl	1.7-2.3 mg/dl	2.8-4.5 mg/dl	0.7-1.5 mg/dl	135-145 mEq/l	98-108 mEq/l	8.5-10.5 mg/dl	3.5-5.0 mEq/l	7.3-7.45	22-229 mmol/l

autolimitación del cuadro gastrointestinal. Por los antecedentes descritos, las características físicas y bioquímicas de la paciente, se solicitó un perfil hormonal (Tabla 3) por parte del servicio de endocrinología, donde encontramos hipogonadismo hipergonadotrópico, e hipocortisolismo con hipertensión de difícil control, por lo que se inició hidrocortisona ante sospecha algún tipo de HSC; se solicitó estudio genético (Fig. 3) y cariotipo (Fig. 4).

La transversión C-hacia-A introduce un codón de parada prematuro en el aminoácido 288, resultando en la pérdida de seis residuos catalíticos (Glu305, Thr306, Thr307, Phe435, Cys442 y Glu451) esenciales para la actividad enzimática de CYP17⁸.

La paciente presenta mejoría notable con tratamiento instaurado y egresa con el siguiente manejo: prednisona, estrógenos conjugados, esquema de insulina basal-bolo, losartán, amlodipino, colecalciferol y carbonato de calcio.

DISCUSIÓN

Se requiere la actividad de la 17,20-liasa de CYP17A1 para sintetizar andrógenos y posteriormente estrógenos. Los genes *CYP17A1* se expresan en las gónadas de todos los organismos para este propósito¹. La HSC por deficiencia de 17-OHD es causada por mutaciones en el gen *CYP17A1* (cromosoma 10q24.3), siendo una forma rara de presentación⁴, representando aproximadamente el 1% de todos los casos y la mayoría de los informes involucran casos aislados de familias consanguíneas⁶. Más de 100 mutaciones se han asociado con deficiencia combinada de 17-hidroxilasa/17,20-liasa (OMIM 202110), incluidas mutaciones puntuales, pequeñas inserciones o

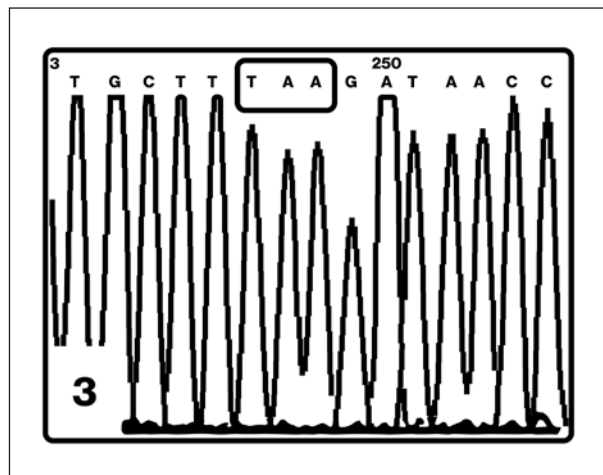


Figura 3. Estudio genético. Revela la presencia de codón homocigótico prematuro de parada en el aminoácido 288 (S288X). Sustitución 4435 C>A in CYP17A1 en la paciente.

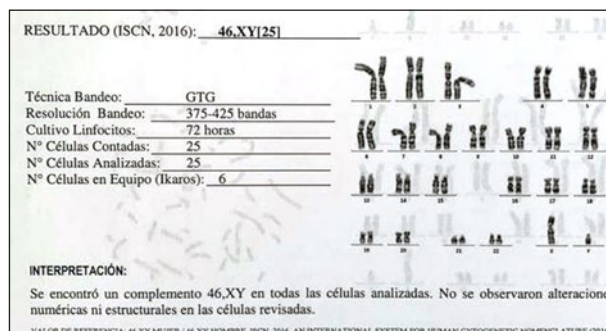


Figura 4. Cariotipo.

deleciones, alteraciones en el sitio de empalme y grandes deleciones⁹. En el caso de nuestra paciente, presentó transversión C-hacia-A introduciendo un codón de parada prematuro en el aminoácido 288 (S288X) esencial para la actividad enzimática de CYP17. Las mutaciones graves de *CYP17A1* causan 17-OHD completo, que interrumpe la esteroidogénesis tanto en las glándulas suprarrenales como en las gónadas. Por tanto una de las características principales de esta entidad es la deficiencia de hormonas

Tabla 3. Perfil hormonal

Hormona	Valor del paciente	Valor de referencia
Cortisol sérico matutino	2.05 ug/dl	3-25 µg/dl
Progesterona	3.12 ng/ml	2-20 ng/ml
FSH	378 UI/L	1.5-12.4 UI/L
LH	18.48 UI/l	1.8-8.6 UI/l XY
DOC	430 ng/dl	< 20 ng/dl
ACTH	339 pg/ml	< 46.0 pg/ml
Aldosterona	10 ng/dl	2-10 ng/dl
ARP	0.43 ng/L/h	0.6-4.3 ng/L/h
Estradiol	6.13 ng/dl	10-40 ng/dl XY
Testosterona	0.0 ng/dl	300-1,000 ng/dl XY
DHEA	16.6 ng/dl	167-591 ng/dl

FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; DOC: desoxicorticosterona; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; ARP: actividad de renina plasmática; DHEA: deshidroepiandrosterona.

sexuales. Los individuos con cariotipos 46XX y 46XY tendrán genitales externos femeninos debido a la ausencia de síntesis de testosterona y dihidrotestosterona, sin embargo los individuos 46XY no tendrán estructura interna de Müller, con ausencia de útero, saco vaginal ciego y testículos intraabdominales, debido a preservación de la hormona antimülleriana¹. Situándonos en el contexto de nuestra paciente, tenía antecedente de cirugía por aparente hernia inguinal bilateral que resultó en orquiectomía por criptorquidia y ausencia de caracteres sexuales secundarios, con genitales externos femeninos infantiles Tanner I. Mencionamos como limitante el no corroborar estudios bioquímicos con inhibina B u hormona antimülleriana para remanente gonadal, sin embargo, se contaba con el estudio histopatológico de tejido testicular bilateral. La deficiencia de hormonas sexuales expresa un patrón característico de hipogonadismo hipergonadotrópico. La edad ósea frecuentemente está retrasada y hay aumento del crecimiento lineal que puede llevar a estatura alta, osteoporosis y ausencia de vello púbico y axilar¹⁰. La segunda característica principal es la deficiencia de enzimas suprarrenales. La falta de actividad suprarrenal de 17-hidroxilasa obliga a precursores como corticosterona y DOC a acumularse y tener efecto tanto mineralocorticoide como glucocorticoide. La corticosterona circulante aumenta de concentraciones típicas de < 400 ng/dl a casi 40,000 ng/dl, logrando sustituir al cortisol en actividad glucocorticoide¹; documentándose en nuestra paciente elevación de DOC a 430 ng/dl e hipocortisolismo. La

DOC satura el receptor de mineralocorticoides en la mayoría de las circunstancias acumulándose como precursor, pero las manifestaciones de exceso de mineralocorticoides tienden a no ocurrir en la infancia, ya que el riñón del recién nacido es bastante insensible a los mineralocorticoides, por tal razón nuestra paciente inició con estos cuadros de hipopotasemia hasta la adolescencia.

Existen diferentes mutaciones del *CYP17A1* que pueden manifestarse o no con hipertensión e hipopotasemia, reportándose que en un 10-15% no curarán con estas manifestaciones¹¹.

El diagnóstico bioquímico hormonal revela el defecto esteroideogénico suprarrenal: cortisol, estradiol, testosterona, deshidroepiandrosterona (DHEA) y 17-OHD bajos, pero DOC, progesterona y corticosterona altos⁵.

Para diferenciar entre deficiencia combinada (17-alfa-hidroxilasa/17,20-liasa) y deficiencia aislada de 17,20-liasa, es útil medir la 17-OHP, que se encuentra aumentada en la deficiencia aislada¹².

El diagnóstico diferencial es distinguible de otros casos de trastornos de la diferenciación sexual como la resistencia a los andrógenos, la deficiencia de 5-alfa-reductasa, la deficiencia de colesterol desmolasa, la deficiencia de 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa y la disgenesia testicular y de ovario, ya que ninguna de estas alteraciones resulta en hipertensión o hipopotasemia¹³.

El tratamiento a largo plazo con glucocorticoides es necesario para frenar la secreción de ACTH y así disminuir la DOC sérica¹⁰. La dosis de glucocorticoides recomendada en adolescentes y adultos es de 5 a 7.5 mg de prednisona por día o dexametasona 0.25 a 0.5 mg por día¹⁴. Es probable que sean necesarios tratamientos complementarios, utilizando antagonistas de mineralocorticoides como la espironolactona a dosis de 50 a 200 mg, para el control hipertensivo y electrolítico. La presión arterial y el potasio sérico deben ser los dos parámetros principales para la titulación del tratamiento, sobre todo en los primeros meses⁷. En cuanto a la sustitución hormonal sexual, los pacientes deben ser evaluados por un grupo multidisciplinario (psicólogo, psiquiatra, endocrinólogo, urólogo) para determinar el género que el o la paciente se asignarán como propio. Para el paciente que es XX y se asocia con el género femenino, el reemplazo de estrógenos se inicia durante la adolescencia o al momento del diagnóstico y posteriormente se agrega progestágeno para inducir la menarca y prevenir hiperplasia endometrial. Se puede administrar estrógeno como monoterapia cuando un hombre (46XY) desea ser considerado mujer. En el individuo 46XY y criado como varón, el reemplazo de andrógenos suele ser necesario, ya que la síntesis de testosterona testicular no aumenta lo suficiente durante la pubertad, y se puede realizar una cirugía reconstructiva genital extensa, como una gonadectomía para evitar la degeneración maligna en los testículos intraabdominales. En el caso de nuestra paciente se estableció el género femenino durante su hospitalización y bajo la evaluación multidisciplinaria se decidió además del tratamiento con glucocorticoide, el inicio de estrógenos para sustitución y adecuado metabolismo mineral óseo, ya que la paciente no tenía deseos para desarrollar caracteres sexuales secundarios propios de su género.

CONCLUSIÓN

La deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa/17,20-lisasa es una patología rara, que se debe sospechar de primera instancia en pacientes producto de la endogamia con antecedente de algún tipo de HSC, que

clínicamente manifiesten hipertensión e hipopotasemia de repetición y difícil control, quienes además presenten datos clínicos de hipogonadismo hipergonadotrópico y deficiencia de andrógenos posterior a la adolescencia. La enfermedad es tratable y debe orientar tanto al paciente como a sus familiares en cuanto a sus características, etiología y prevención de complicaciones a largo plazo al no cumplir con el tratamiento de sustitución o tras presentar un cuadro agudo de enfermedad.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):71-8.

2. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hiperplasia; An Pediatr (Barc). 2017;87(2):116.e1-116.e10.
3. Durán-Pérez EG, González del Rincón ML, Moreno-Loza OT, Martín de Saro MD. Desórdenes de la diferenciación sexual por mutaciones en CYP17. Rev Endocrinol Nutr. 2009;17(4):153-60.
4. Matteson KJ, Picado-Leonard J, Chung BC, Mohandas TK, Miller WL. Assignment of the gene for adrenal P450c17 (steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase) to human chromosome 10. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63(3):789-91.
5. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):49-60.
6. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α -hydroxylase/17,20 lyase deficiency: From clinical investigation to molecular definition. Endocr Rev. 1991;12:91-108.
7. Mantero F, Opocher G, Rocco S, Carpenè G, Armanini D. Long-term treatment of mineralocorticoid excess síndromes. Steroids. 1995;60(1):81-6.
8. Martín M, Nájera N, Garibay N, Malanco LM, Martínez T, Rivera J, et al. New genetic abnormalities in non-21 α -hydroxylase-deficiency congenital adrenal hyperplasia. Sex Dev. 2013;7(6):289-94.
9. Kim YM, Kang M, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Ohn JH, et al. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. Metabolism. 2014;63(1):42-9.
10. Brooke AM, Taylor NF, Shepherd JH, Gore ME, Ahmad T, Lin L, et al. A novel point mutation in P450c17 (CYP17) causing combined 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6):2428-31.
11. Çamtosun E, Şıklar Z, Ceylaner S, Kocaay P, Berberoğlu M. Delayed diagnosis of a 17-hydroxylase/17,20-lyase deficient patient presenting as a 46,xy female: A low normal potassium level can be an alerting diagnostic sign. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(2):163-67.
12. Van Den Akker ELT, Koper JW, Boehmer ALM, Themmen APN, Verhoef-Post M, Timmerman MA, et al. Differential inhibition of 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase activities by three novel missense CYP17 mutations identified in patients with P450C17 deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(12):5714-21.
13. Biglieri EG, Kater CE. 17 alpha-hydroxylation deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991;20(2):257-68.
14. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med. 2003;349:776-88.