

Editorial

Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. ¿Cuándo es necesario conocer el genotipo?

J. ORIOLA

Servicio de Hormonal. Laboratorio Clínico de Especialidades. CDB. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se debe, en más de un 90% de los casos, a un déficit en la actividad de la enzima 21-hidroxilasa. Esta enfermedad presenta 2 formas clínicas: las clásicas (graves) y las no clásicas (leves). Las formas clásicas presentan un déficit importante de glucocorticoides y en un 75% de los casos también de mineralocorticoides, además de un exceso de andrógenos suprarrenales; en cambio, las formas no clásicas (también llamadas tardías) únicamente presentan un exceso, aunque moderado, de andrógenos suprarrenales, por lo que suelen manifestarse solamente en mujeres.

El déficit en la actividad de la enzima 21-hidroxilasa es consecuencia de mutaciones en el gen *CYP21*. Esta enfermedad es hereditaria y presenta un patrón autosómico recesivo, por lo que se necesitan al menos 2 mutaciones (cada una procedente de un progenitor) para que se presente la enfermedad. Se han descrito diferentes mutaciones en el gen *CYP21* y, en consecuencia, un individuo puede ser portador de una mutación en un alelo y de otra en el otro, y ser heterocigoto para cada una de las mutaciones (heterocigoto compuesto).

No todas las mutaciones alteran por igual a la actividad enzimática de la 21-hidroxilasa, y la gravedad de la enfermedad (el fenotipo) viene determinada por la mutación que altera menos a la actividad de la enzima. Esto quiere decir que una persona afectada de la forma clásica será portadora de, al menos, 2 mutaciones graves, una en cada alelo; en cambio, una persona con la forma no clásica puede ser portadora de 2 mutaciones leves o de una leve y otra grave. Este último caso reviste especial importancia, ya que la mutación grave pasa inadvertida y puede tener hijos con la forma clásica si su pareja es también portadora (heterocigoto)

de una mutación grave. Entre un 30-50% de los casos afectados de la forma no clásica son de este tipo, es decir, portadores de una mutación leve y otra grave^{1,2}.

La HSC por déficit de 21-hidroxilasa es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes a escala mundial. Hay que distinguir, sin embargo, entre las 2 formas: la clásica, que es rara, y la no clásica, que es frecuente. La prevalencia de la forma clásica (1/16.106 recién nacidos en España)³ se ha obtenido a partir de cribados hormonales en neonatos, por lo que puede considerarse precisa. En cambio, las estimaciones de la población no clásica no están bien definidas debido mayoritariamente a 4 factores:

1. Muchas mujeres clínicamente afectadas no acuden a la consulta debido a la levedad de la enfermedad.
2. La mayoría de los varones no acuden a la consulta al no presentar sintomatología.
3. El cribado bioquímico neonatal no detecta a las formas no clásicas.
4. Hay grandes variaciones en la prevalencia de esta enfermedad entre diferentes grupos, incluso entre países mediterráneos⁴. Dichas estimaciones están inferidas a partir de estudios hormonales y de la genotipificación del complejo HLA cercano al gen *CYP21*.

Si queremos estimar el riesgo que tiene una pareja, ambos asintomáticos y con un hijo afectado, de tener otro hijo afectado, es necesario realizar el estudio genético para conocer las mutaciones, tanto del hijo afectado como de los padres. *A priori*, dicho estudio no parecería necesario, pues cabe suponer que el riesgo de tener otro hijo afectado es del 25% y que, en el caso de estar también afectado, presentará el fenotipo del hermano. Ninguna de estas 2 aseveraciones es correcta porque el padre podría ser portador de 2 mutaciones y la combinación de mutaciones que presenta el hijo afectado no necesariamente ha de ser la misma que puede recibir otro hijo. Por ello, en estos casos, está completamente justificado el estudio genético.

Correspondencia: Dr. J. Oriola.
 Servicio de Hormonal. Laboratorio Clínico de Especialidades.
 CDB. Hospital Clínic.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
 Correo electrónico: JORIOLA@clinic.ub.es
 Manuscrito recibido el 4-4-2005; aceptado para su publicación el 11-4-2005.

Y cuando solamente uno de los 2 está afectado, ¿cómo podemos estimar el riesgo de tener un hijo afectado? Se puede pensar en realizar el estudio genético de la persona afectada, pero, ¿vale la pena realizar también dicho estudio en el cónyuge “no afectado”? ¿qué posibilidades hay de que éste sea portador de alguna mutación si se trata de una enfermedad poco frecuente y que en muchos casos es leve? No se puede dar una respuesta concreta, ya que, aunque conocemos qué mutaciones hay en nuestra población, desconocemos las prevalencias de cada una de ellas.

Sin embargo, sí que podemos hacer algunas consideraciones. Según la ley de Hardy-Weinberg, si la frecuencia de afectados de una determinada enfermedad con un patrón hereditario autosómico recesivo es, por ejemplo, de 1/500, la frecuencia de portadores será del 8,5%, por lo que 1/12 personas serán portadoras de una mutación en heterocigosis, o si la frecuencia de afectados es de 1/1.000, entonces 1/16 personas será portadora. Como ejemplos bien conocidos tenemos a la fibrosis quística y la hemocromatosis. Vemos pues que, aunque se trata de enfermedades poco comunes, la frecuencia de portadores es elevada, por lo que es posible que un cónyuge “no afectado” sea portador de alguna mutación. En una pareja como la anteriormente descrita (uno de los 2 está afectado) el riesgo de tener un hijo también afectado sería del 4,2% si consideramos el ejemplo de 1/500 ($1/12 \times 0,5$) y del 3,1% si consideramos el ejemplo de 1/1.000 ($1/16 \times 0,5$). Debe suponerse que estos riesgos serían mayoritariamente de afectados de la forma no clásica dada la alta prevalencia de la enfermedad comparada con la forma clásica, aunque quizá vale la pena resaltar aquí que, una de las mutaciones graves, la Q318X parece presentar una prevalencia más alta en población control de lo que en un principio se esperaría⁵⁻⁸ sin que de momento tengamos explicación para ello.

Siguiendo con los ejemplos, veamos los riesgos teóricos de descendencia afectada en una pareja en la que sólo uno de los 2 es portador. En el ejemplo de 1/500 sería del 2,1% ($1/12 \times 0,5 \times 0,5$) y en el ejemplo de 1/1.000 sería del 1,6%.

Estos riesgos son evidentemente aproximados y antes del estudio genético. El conocimiento del genotipo nos permite, en muchos casos, estimar el riesgo de recurrencia y poder dar un consejo genético personalizado en cada familia cara a futuros embarazos, debido a que la mayoría de mutaciones son recurrentes (las mismas en diferentes poblaciones) y que la correlación genotipo-fenotipo es buena (85-95%). Una vez nacido, se puede realizar el estudio genético para saber si desarrollará la enfermedad y

en qué grado. La detección temprana de dicha enfermedad nos permite una mejor monitorización del tratamiento, reducir la morbilidad, aminorar la alteración en el crecimiento y puede prevenir incluso un tratamiento innecesario.

Pero, retomando el título, ¿cuándo es necesario conocer el genotipo? Es evidente que si una pareja presenta un hijo afectado, ya sea de la forma clásica o de la no clásica, debe realizarse el estudio genético. En los otros casos mencionados, los riesgos de recurrencia, aunque aproximados, van del 1,6 al 4,2%. ¿Hasta qué porcentaje debemos decidir si se hace estudio genético o no? Como en muchos otros tipos de análisis, este punto depende de la relación coste-eficacia y, en este caso y en estos momentos, esta relación no está clara. Sin embargo, debemos pensar que, como cada vez los estudios genéticos son más fáciles de realizar y más baratos, en un futuro cercano será mucho más común el análisis genético de esta enfermedad, lo que facilitará la labor de los endocrinos y genetistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2322-9.
2. Barbat B, Bogyo A, Raux-Demay MC, Kuttenn F, Boue J, Simon-Bouy B, et al. Screening of CYP21 gene mutations in 129 French patients affected by steroid 21-hydroxylase deficiency. *Hum Mutat.* 1995;5:126-30.
3. Dulín Iñíguez E, Cortés Castell E, Chamorro Ureña F, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáez-Torre M, Pámpols Ros T, et al. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España. Evaluación sanitaria (1996-1999). Boletín del Real Patronato sobre discapacidad, n.º 49; agosto 2001. Disponible en: <http://www.rpd.es/boletin/bol49>
4. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37:650-67.
5. Oriola J, Pavía C. Unsuspected mutation in one family affected by Congenital Adrenal Hyperplasia. *Am J Med Genet.* 1997; 71:249-50.
6. Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Speiser PW, et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 960-6.
7. Kosel S, Burggraf S, Fingerhut R, Dorr HG, Roscher AA, Olgemoller B. Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Chem.* 2005;51:298-304.
8. Potau N, Rique S, Eduardo J, Marcos V, Ibáñez L. Molecular defects of the CYP21 gene in Spanish girls with isolated precocious pubarche. *Eur S Endocrinol.* 2002;147:485-8.