



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Hipoplasia adrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotrofo: variabilidad fenotípica de la mutación R267P del gen DAX-1

Congenital adrenal hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism: phenotypic variability of the DAX-1 gene R267P mutation

Las mutaciones del gen DAX-1 (*DAX1*) (gen 1 del cromosoma X, de la hipoplasia adrenal congénita con inversión del sexo, sensible a la dosis; también llamado gen NROB1 [*Nuclear receptor subfamily 0, group B, member 1*] MIM ID *300473) son responsables del fallo adrenal y del hipogonadismo hipogonadotrópico en pacientes con hipoplasia adrenal congénita (OMIM#300200). Las mutaciones conllevan la pérdida de la expresión de *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR) y LH β mediada por la represión del *steroidogenic factor 1* (SF-1), así como una reducción de la expresión de GnRH¹. Hasta el momento se han descrito más de 100 mutaciones en el *DAX1*¹. Es necesario descartar esta entidad clínica en los pacientes que debutan con síndromes pierde sal, cuando las causas frecuentes de fallo adrenal como defectos de la esteroidogénesis (CYP21A2) y alteraciones metabólicas (adrenoleucodistrofia) hayan sido descartadas. Presentamos a 2 hermanos con la mutación (R267P) y heterogenicidad genotípica-fenotípica.

Caso 1

Varón que consulta a los 2 meses de vida por cuadro clínico de 15 días de evolución de vómitos y signos de deshidratación, junto con mala curva ponderal. Las determinaciones analíticas revelaron una hiponatremia con hiperpotasemia, junto con un cortisol en rango de normalidad y ausencia de elevación de precursores esteroidogénicos (tabla 1), siendo etiquetado de hipoaldosteronismo primario e iniciándose tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides y aporte suplementario de cloruro sódico con adecuada evolución clínica y bioquímica inicial. A los 17 meses de vida fue diagnosticado de déficit asociado glucocorticoideo, ante hiperpigmentación progresiva, estabilidad de la curva de crecimiento con peso percentil (P) 50 y talla P25, e hipocortisolemia. No antecedentes familiares de enfermedades

autoinmunes, abortos ni fetos muertos o enfermedades neurológicas, no hermanos en el momento del diagnóstico. Los anticuerpos anti-adrenales y los ácidos grasos de cadena muy larga fueron negativos. La curva de crecimiento fue normal, bajo tratamiento con glucocorticoides 10 mg/m² sc/día y mineralcorticoide 0,175 mg/día, hasta que a los 8 años inició una progresiva deceleración con retraso de la maduración ósea. A los 13 años y nueve meses presentaba ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, test combinado hipofisario con ausencia de respuesta de hormona de crecimiento (GH) a la hipoglucemia insulínica (GH basal 0,5 ng/ml; pico máximo [pm] 1 ng/ml) y al test de clonidina con impregnación esteroidea (GH basal < 0,2 ng/ml; pm 0,2 ng/ml); valores de gonadotropinas y andrógenos sugestivos de hipogonadismo hipogonadotrópico, con test de HCG anómalo (testosterona total basal 0.1 ng/ml; pm 1 ng/ml). RMN adrenal e hipotálamo-hipofisaria sin hallazgos. A los 14 años, con edad ósea de 10 años, se inició tratamiento con 50 mg de propionato de testosterona mensual (4 dosis) no evidenciándose incremento del crecimiento. A los 14 años y 7 meses, con talla 142,6 cm (<P3), velocidad de crecimiento 2,6 cm/año y edad ósea 10-11 se asoció tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GHR). La velocidad de crecimiento pasó a 8 cm/año el primer año con posterior descenso a 6,5-4,7 cm/año, alcanzando a los 20 años una talla de 170 cm (P25; talla diana 167 cm), con caracteres sexuales secundarios adultos. En la actualidad se mantiene tratamiento con GHR ante el déficit de GH del adulto.

Caso 2

Varón diagnosticado a los 18 meses de insuficiencia adrenal por síndrome pierde sal (tabla 1). Dos semanas previas al diagnóstico, tras recibir la vacuna de la DTP y polio oral, el paciente presentó decaimiento y anorexia progresiva, con dolor abdominal nocturno y deposiciones blandas malolientes. Buena ganancia pondero-estatural hasta los 16-17 meses, cuando comenzó con una curva de peso plana, peso < P3, talla P25-50, e hiperpigmentación. Hermano de 8 años con diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria (caso1). Los anticuerpos anti-adrenales y los ácidos grasos de cadena muy larga fueron negativos. Desarrollo pondero-estatural normal, bajo tratamiento con glucocorticoides 10 mg/m² sc/día y mineralcorticoide 0,125 mg/día, recibiendo suplementos de ClNa vía oral el primer año tras el

Tabla 1 Determinaciones bioquímicas y hormonales basales durante el seguimiento

	Debut		Puberal	Actual
<i>Caso 1</i>				
Na/K, mEq/L [135-150]/[3,5-5,5]	124/5,9	145/5,5	144/5,5	137/5
Cortisol, mg/dl [8-25]	14	1,7	1,1	
ACTH, pg/ml [9-40]	120	>360	128	3.842
ARP, ng/ml/h [1,63-3,63]	>148		17,6	21
AP, pg/ml [38-313 pg/mL]	123		<16	<1
DHEA-S, ng/dl [0,7-3,9 ng/dl]	ND	1,4	<1	
17-OH-PG, ng/ml [0,7-3,6 ng/mL]	1,25			
LH, mUI/ml [1,5-10 mUI/ml]			<0,1	
TT, ng/ml [3-10 ng/ml]			<0,1	6,39
IGF-1, ng/ml [131-540 ng/ml]			800*	339
GH, ng/ml			<0,2	
TSH, mUI/l [0,38-4,84 mUI/l]	ND		1,15	1,4
T4L, ng/dl [0,8-2 ng/dl]	ND		1,22	1,4
<i>Caso 2</i>				
Na/K, mEq/L [135-150]/[3,5-5,5]	118/6			143/4,2
Cortisol, mg/dl [8-25]	1			<1
ACTH, pg/ml [9-40]	>1.500			1.832
ARP, ng/ml/h [1,63-3,63]				5,5
AP, pg/ml [38-313 pg/mL]	25			0,4
DHEA-S, ng/dl [0,7-3,9 ng/dl]	ND		ND	
17-OH-PG, ng/ml [0,7-3,6 ng/mL]	2			
LH, mUI/ml [1,5-10 mUI/ml]			0,4	
TT, ng/ml [3-10 ng/ml]			< 0,08	0,47
IGF-1, ng/ml [131-540 ng/ml]			ND	460
GH, ng/ml			ND	
TSH, mUI/l [0,38-4,84 mUI/l]	ND		ND	5,39
T4L, ng/dl [0,8-2 ng/dl]	ND		ND	1,7

ACTH: hormona adrenocorticotropa; AP: aldosterona plasmática; ARP: actividad de renina plasmática; DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato; 17-OH-PG: progesterona; IGF-1: factor de crecimiento insulínico; LH: hormona luteinizante; ND: no disponemos de datos; T4L: T4 libre; TSH: hormona tirotrópica; TT: testosterona total.

* En tratamiento con GH recombinante.

diagnóstico. A los 12 años se observó una progresiva disminución de la velocidad de crecimiento junto a no progresión del desarrollo puberal. A los 14 años un test combinado hipofisario reveló un eje somatotropo sin alteraciones y un hipogonadismo hipogonadotrópico (LH basal y pm <0,07 mUI/ml, FSH basal y pm 0,6/0,8 UI/l, testosterona total basal <0,08 ng/ml). Se instauró propionato de testosterona para inducción puberal (50 mg/mes) con incremento del crecimiento, de la maduración ósea y desarrollo progresivo de caracteres sexuales secundarios. A los 17 años el paciente presentaba una talla de 165,5 cm (P15), edad ósea 14,5 años, persistiendo velocidad de crecimiento de 6 cm/año.

El estudio molecular mediante secuenciación directa del *DAX1* con diversas parejas de primers para la amplificación del exón 1, a ambos hermanos y a sus progenitores, mostró que tanto el caso índice (caso 1) como su hermano menor presentaban en hemicigosis un cambio en la posición 800 (c.800G>C), lo que provoca la sustitución a nivel proteico p.Arg267Pro (NROB1.0004, ARG267PRO). El estudio del ADN de la madre confirmó la presencia de la misma mutación en heterocigosis. El padre no presentó mutación.

La herencia ligada al cromosoma X generalmente es recesiva para las mujeres. En nuestro caso, la madre presenta

la mutación en heterocigosis lo que le da la condición de portadora, ya que el alelo dominante normal impide la expresión del gen afecto. Los hijos XY presentan la mutación en hemicigosis y por lo tanto, son enfermos.

Existe una heterogeneidad fenotípica asociada con las mutaciones *DAX1*. La ausencia de correlación genotípica-fenotípica en ciertas mutaciones es presumiblemente causada por la influencia de otros genes modificadores, conllevando una variación intrafamiliar significativa en la edad de presentación y expresión². El hermano menor suele debutar a una edad más precoz. La historia familiar suele revelar la presencia de muertes inexplicadas de niños durante su infancia o presencia de hermanos con hipoplasia adrenal congénita. En la mayoría de los casos la forma de presentación es un síndrome pierde sal con hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica en los primeros meses de vida, precedido de la pérdida del canal de crecimiento, pudiendo ser erróneamente diagnosticados de déficit de *CYP21A2*, hipoadosteronismo aislado o pseudohipoadosteronismo². Mientras que el cortisol basal en el momento del diagnóstico puede variar, la ACTH está invariablemente elevada (caso 1) y existe una inadecuada elevación del cortisol en respuesta al test de estímulo con

ACTH. El déficit de aldosterona precede al hipocortisolismo en la mayoría de los pacientes (caso1)³. Están descritos casos de precocidad isosexual transitoria en la infancia y niñez, con elevación de testosterona para su edad, con alargamiento del pene, a veces asociado a un aumento del tamaño testicular, sin otros signos de desarrollo sexual; algunos mecanismos propuestos para este fenómeno implican al gen *NROB1* en el mecanismo de control prepuberal del eje gonadal, el estímulo mediado por la ACTH de la esteroidogénesis testicular o una hiperplasia autónoma de las células de Leydig². En el período puberal estos pacientes requerirán reemplazamiento con testosterona para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; dado que las anomalías del *DAX1* pueden afectar al desarrollo testicular y la espermatogénesis, el tratamiento de fertilidad mediante GnRH pulsátil y gonadotropinas es a menudo inefectivo⁴. Pueden a su vez asociar discapacidad mental (motora, lenguaje y comportamiento social). En nuestro conocimiento no existe en la literatura ningún caso reportado que describa la asociación entre *DAX-1* y déficit de GH del caso1.

Las mutaciones *DAX1* suponen el 58% de los casos de insuficiencia adrenal primaria de «etiología desconocida» en niños (neonatal - 13 años), en los cuales se han descartado causas autoinmunes, defectos en la esteroidogénesis o metabólicas⁵. A pesar de no cambiar la estrategia terapéutica, el diagnóstico molecular permite el asesoramiento genético en los familiares y estaría justificado en niños que debuten con un síndrome pierde sal de etiología no aclarada, con o sin presencia de déficit de cortisol asociado. Se requiere una elevada sospecha clínica para evitar diagnósticos erróneos y permitir un abordaje terapéutico adecuado.

Bibliografía

1. Li S N., Liu S R., Zhang S H., Yang S J., Sun S S., Zhang S M., et al. Seven Novel *DAX1* Mutations with Loss of Function Identified in Chinese patients with Congenital Adrenal Hypoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun 23 [Epub ahead of print].
2. Landau Z, Hanukoglu A, Sack J, Goldstein N, Weintrob N, Eliakim A, et al. Clinical and genetic heterogeneity of congenital adrenal hypoplasia due to *NROB1* gene mutations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:448–54.
3. Wiltshire E, Couper J, Rodda C, Jameson JL, Achermann JC. Variable presentation of X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:1093–6.
4. Mantovani G, Ozisik G, Achermann JC, Romoli R, Borretta G, Persani L, et al. Hypogonadotropic hypogonadism as a presenting feature of late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:44–8.
5. Lin L, Gu WX, Ozisik G, To WS, Owen CJ, Jameson JL, et al. Analysis of *DAX1* (*NROB1*) and steroidogenic factor-1 (*NR5A1*) in children and adults with primary adrenal failure: ten years' experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3048–54.

Myriam Sánchez-Pacheco^{a,*}, Oscar Moreno-Pérez^a, Ruth Sánchez-Ortiga^a, Antonio Picó^a y Francisca Moreno^b

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital La Fe de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: myriam.sanchez-pacheco@hotmail.com (M. Sánchez-Pacheco).

doi:10.1016/j.endonu.2011.05.016

Carcinoide tímico en el contexto de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN 1). ¿Tímectomía profiláctica?

Thymic carcinoid in the setting of a multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN 1). Prophylactic thymectomy?

El timo es una de las localizaciones menos frecuentes de los tumores neuroendocrinos. Desde 1972 están descritos alrededor de 150 casos, el 25% asociados a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)¹. El carcióide tímico se ha descrito en el 2,6- 5% de pacientes con MEN 1 en series retrospectivas².

Este tipo de tumor es más frecuente en varones, preferentemente fumadores (>95%) y suele ser no funcionante, siendo la causa más común de masa mediastínica anterior en pacientes con MEN tipo 1. Se detecta generalmente en estadios avanzados, por síntomas locales o como un hallazgo radiológico casual, teniendo un comportamiento agresivo en la mayoría de los casos.

La causa más frecuente de mortalidad en los MEN tipo 1 actuales es la malignidad potencial de los tumores neu-

roendoendocrinos gastroenteropancreáticos³ que son más frecuentes que los carcioides tímicos. Sin embargo, desde que ha aumentado la efectividad del tratamiento de estos tumores, algunos estudios sugieren que el desarrollo de un carcióide tímico o de otros carcioides son los que limitan la supervivencia de los pacientes diagnosticados de un MEN tipo 1, al ser mucho más agresivos, dependiendo de su histología e invasión local^{1,2,4}.

Actualmente todavía se desconoce la historia natural, los resultados del diagnóstico precoz, supervivencia o tratamiento más adecuado.

Presentamos el caso de un paciente varón de 48 años, intervenido por vía transesfenoidal de macroprolactinoma hipofisario a los 25 años de edad, reintervenido 4 años más tarde mediante craneotomía frontoparietal izquierda completada posteriormente con tratamiento radioterápico del tumor residual. A la edad de 32 años, a raíz de sufrir un úlcus perforado, es diagnosticado de un gastrinoma pancreático multicéntrico iniciando tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y análogos de la somatostatina.

Hasta la edad de 37 años no se objetiva un hiperparatiroidismo primario por hiperplasia paratiroidea, a diferencia de lo habitual, ya que ésta suele ser la primera manifestación en los casos de MEN 1, y se le practica una paratiroidectomía total.