

# Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa

**>>>** La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual. El diagnóstico molecular es de mucha utilidad, el 95 % de los casos son producto de mutaciones que ocurren en el gen que codifica la enzima 21 $\alpha$ -hidroxilasa. En el siguiente trabajo se estudia la utilidad de detección de la mutación I172N en pacientes con HSC por insuficiencia de 21 hidroxilasa.

## **>>>** AUTORES

Taimí Barrueta Ordóñez (1) Teresa Collazo Mesa (2) Paulina Lantigua Cruz (2) Adrián de Jesús González Navarro (2) Tania Espinosa Reyes (3)

(1) Centro Provincial de Genética Médica, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

(2) Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, La Habana, Cuba

(3) Instituto de Endocrinología, La Habana, La Habana, Cuba

Barrueta-Ordóñez T, Collazo-Mesa T, Lantigua-Cruz P, González-Navarro A, Espinosa-Reyes T. Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa. Revista Finlay [revista en Internet]. 2019 [citado 2019 May 14]; 9(1):[aprox. 9 p.].

## **>>>** CORRESPONDENCIA:

Taimí Barrueta Ordóñez.  
Centro Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos.  
Email: jangr@hosped.cfg.sld.cu

## **>>>** RESUMEN

Fundamento: la hiperplasia suprarrenal congénita constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual en la infancia y aproximadamente el 95 % de los casos son producto de mutaciones que ocurren en el gen que codifica la enzima 21 $\alpha$ -hidroxilasa. El diagnóstico molecular constituye un elemento a considerar para el manejo y asesoramiento genético a pacientes y familiares en riesgo.

**Objetivo:** identificar la mutación I172N, determinar su frecuencia en la población estudiada y su posible relación con los fenotipos clínicos encontrados.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, durante el período 2014–2016 a pacientes cubanos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21-OH atendidos en el Instituto de Endocrinología de La Habana. El universo de estudio quedó constituido por 32 pacientes. Los resultados se presentaron en tablas o gráficos según fue más factible mostrar la información.

**Resultados:** la mutación I172N fue identificada en individuos de ambos sexos y se estableció su relación con las formas clásicas de la enfermedad. En la población estudiada se ubicó dentro de las tres mutaciones más frecuentes de las pesquissadas hasta el momento en el Centro Nacional de Genética Médica de la Habana a pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21-OH.

**Conclusiones:** el método estandarizado demostró ser reproducible y confiable para el diagnóstico molecular de los individuos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21-OH. La mutación I172N se ubica dentro de las tres más frecuentes en la población cubana estudiada y se relaciona con las formas clásicas de la enfermedad.

**Palabras clave:** hiperplasia suprarrenal congénita, análisis mutacional de adn, patología molecular, estudios transversales, cuba

## >>> INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un déficit del funcionamiento de una de las enzimas implicadas en la biosíntesis de cortisol a partir del colesterol (1-3).

Constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual, ambos sexos son afectados por igual y las manifestaciones clínicas dependen del déficit enzimático en cuestión, así como, de la etapa de la vida en la que se presenten (4). Aproximadamente el 95 % de los casos se producen por mutaciones en el gen CYP21A2 localizado en el cromosoma 6p21.3, el cual codifica la enzima 21-OH (5-8).

Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo, demuestran que la HSC es relativamente común (9,10).

La prevalencia estimada a nivel mundial oscila de 1:10 000 a 1: 20 000, y la incidencia anual se estima que está entre 1: 5 000 a 1: 15 000 (11).

Desde el punto de vista clínico el déficit de 21-OH se caracteriza por presentar un espectro

DIAGNOS MED S.R.L.



### Kit Euroimmun para Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SNP)

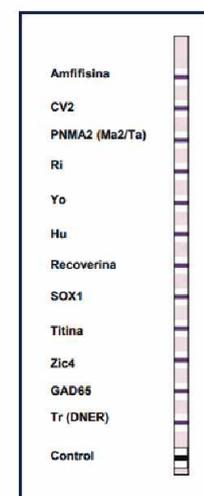
Presentación 16 tiras recubiertas con antígenos Clase IgG  
Producto registrado ante ANMAT

**Ralizamos pedidos mensuales.**

Para mayor información comunicarse al:  
[info@diagnosmed.com](mailto:info@diagnosmed.com) - [promocion2@diagnosmed.com](mailto:promocion2@diagnosmed.com)  
O bien al (011)4552-2929 Líneas rotativas

[www.diagnosmed.com](http://www.diagnosmed.com)

EUROIMMUN  
a PerkinElmer company



muy amplio de manifestaciones, las cuales constituyen el resultado de la afectación genética molecular, es decir, esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al grado de afectación de los alelos del gen CYP21A2.(3,6,12,13)

Se clasifica en 2 grandes grupos: formas clásicas y no clásicas y se considera un tercer grupo que incluye las formas crípticas. Dentro de las formas clásicas se incluye la variedad perdedora sal (PS) y la virilizante simple (VS). Las formas no clásicas se manifiestan en la infancia por la presencia de pubarquia precoz, pseudopubertad precoz e incluso una pubertad precoz central; en la adolescencia se muestra con manifestaciones de hiperandrogenismo, dadas por grados variables de acné, hirsutismo, trastornos menstruales, ovulatorios; y de la fertilidad, en la adultez. Las formas crípticas, por su parte, son asintomáticas y solo detectadas en estudios poblacionales. (2, 3,6,14)

En los últimos años el pronóstico de la HSC ha mejorado sustancialmente a partir de la implementación del tamizaje neonatal en la población general, lo que hace posible la identificación de casos en etapas más tempranas de la vida, debido a la incorporación de nuevas tecnologías que permiten acortar los tiempos al diagnóstico y tratamiento, con la consecuente mejora en el pronóstico de los casos detectados y confirmados.(11)

En los pacientes diagnosticados por el programa cubano de detección precoz debe realizarse el diagnóstico mediante un análisis genético-molecular. Por ello, se diseñó esta investigación con el objetivo de identificar la mutación I172N en los pacientes con diagnóstico de HSC por deficiencia de 21-OH; delinear el fenotipo clínico a partir de los genotipos determinados, que permita realizar un acercamiento a la relación genotipo-fenotipo de esta entidad en la población cubana. Además de complementar el diagnóstico bioquímico neonatal con un estudio molecular más amplio, que incluya a la mutación, que según estudios de correlación genotipo-fenotipo realizados en diferentes regiones del mundo, se describe como la más relacionada con la forma clásica virilizante simple. También se elevaría la

calidad del asesoramiento genético prenatal y posnatal de individuos afectados y de parejas de alto riesgo de tener descendencia afectada.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal, en pacientes cubanos con diagnóstico de HSC por déficit de 21-OH atendidos en el Instituto de Endocrinología de la Habana que abarcó el periodo comprendido entre 2014–2016. El universo de estudio quedó constituido por 32 pacientes. La información se recogió mediante consulta de las historias clínicas de los pacientes con HSC por déficit de 21-OH y los datos recogidos fueron llevados a una planilla diseñada al efecto. Las variables analizadas fueron: edad, sexo social, edad al diagnóstico, forma clínica de HSC, diagnóstico por programa de pesquisa, antecedentes familiares de HSC, consanguinidad, muerte neonatal inespecífica, crisis genital del recién nacido, vómitos, pérdida de peso, episodios diarreicos, alteraciones electrolíticas, genitales ambiguos, hiperpigmentación genital, macrogenitosomía, trastornos menstruales, hirsutismo, pubertad precoz, pubarquia, acné, virilización de los genitales externos, cromatina oral, sexo cromosómico, gen SRY, diagnóstico molecular previo, mutaciones estudiadas con anterioridad, resultado de estudio molecular anterior, mutación I172N gen CYP21A.

Se tuvieron en cuenta los principios bioéticos de la investigación, por lo que este estudio fue aprobado por el consejo científico y de ética de la institución. Para la identificación de la mutación I172N en el gen CYP21A2 se realizó el proceso de estandarización, según el protocolo llevado a cabo por Plensa Nebot y cols(15). aplicado en las condiciones del estudio.

Los resultados del análisis molecular fueron evaluados y de acuerdo a la forma de distribución de los datos se aplicaron test estadísticos descriptivos con medidas de tendencia central como promedio, razones y test de asociación Chi<sup>2</sup> y se consideraron los resultados significativos para una  $p \leq 0,05$ . El programa de análisis que se utilizó fue SPSS v 19,0 y los resultados se presentaron en tablas o gráficos según fue más factible mostrar la información.

**NIESSE**  
**NIESSE**

# Analizador Multiparamétrico

## Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:  
La muestra se dispensa manualmente. ELISA:  
Mínimo de muestra 60 uL.  
Fijación de complemento:  
Mínimo de muestra 120 uL.



CHORUS TRIO

### Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA  
ADENOVIRUS IgG  
BORDETELLA PERTUSSIS IgA  
BORRELIA IgG  
BORRELIA IgM  
CHIKUNGUNYA IgG  
CHIKUNGUNYA IgM  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM  
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS  
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH  
CYTOMEGALOVIRUS IgG  
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY  
CYTOMEGALOVIRUS IgM  
DENGUE IgG  
DENGUE IgM  
DIPHTERIA IgG  
ECHINOCOCCUS IgG  
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG  
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM  
EPSTEIN-BARR EBNA IgG  
EPSTEIN-BARR VCA IgG  
EPSTEIN-BARR VCA IgM II  
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG  
HSV1 SCREEN  
HSV2 SCREEN  
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant  
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM  
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant  
INFLUENZA A IgA  
INFLUENZA A IgG  
INFLUENZA B IgA  
INFLUENZA B IgG  
LEGIONELLA PNEUMOPHILA  
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG  
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG  
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM  
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN  
MEASLES IgG  
MEASLES IgM  
MUMPS IgG  
MUMPS IgM  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM  
Parvovirus B19 IgG  
Parvovirus B19 IgM  
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA  
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG  
RUBELLA IgG AVIDITY  
RUBELLA IgG  
RUBELLA IgM  
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT  
TETANUS IgG  
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS  
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM  
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY  
TOSCANA VIRUS IgG  
TOSCANA VIRUS IgM  
TOXOCARA IgG  
TOXOPLASMA IgA  
TOXOPLASMA IgG AVIDITY  
TOXOPLASMA IgG  
TOXOPLASMA IgM  
TRACHOMATIS IgA  
TRACHOMATIS IgG  
TREPONEMA IgG  
TREPONEMA IgM  
VARICELLA IgG  
VARICELLA IgM  
25 OH VITAMIN D TOTAL

### Autoinmunidad

ANA-8  
ANA-SCREEN  
ENA-6 S  
SM  
SS-A  
SS-B  
Sci-70  
Cenp-B  
Jo-1  
ds-DNA-G  
ds-DNA-M  
snRNP-C  
U1-70 RNP  
anti-CCP  
RF-G  
RF-M  
CALPROTECTIN  
CALPROTECTIN K  
CARDIOLIPIN-G  
CARDIOLIPIN-M  
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G  
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M  
DEAMIDATED GLIADIN-A  
DEAMIDATED GLIADIN-G  
GLIADIN-A

### GLIADIN-G

tTG-A  
tTG-G  
ASCA-A  
ASCA-G  
GBM  
MPO  
PR3  
TG  
a-TG  
a-TPO  
AMA-M2  
LKM-1  
INSULIN  
INTRINSIC FACTOR  
FSH  
LH  
PRL  
TSH  
fT4  
fT3  
TOTAL IgE

### Fijación del Complemento

BORRELIA IgG  
BRUCELLA  
COXACKIE VIRUS A MIX  
COXACKIE VIRUS B MIX  
ECHO VIRUS N MIX  
ECHO VIRUS P MIX  
LEPTOSPIRA MIX  
LISTERIA MONOCYTOGENES  
PARAINFLUENZA MIX  
Q FEVER



**BIODIAGNOSTICO**

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "1" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

## >>> RESULTADOS

Respecto a la distribución de los pacientes estudiados de acuerdo a grupos de edades y sexo predominó el sexo femenino con 27 pacientes que representó el 84,4 % y solo 5 (15,6%) correspondieron al sexo masculino, para una razón F: M de 5:1; lo cual está en correspondencia con lo que se esperaría para los rasgos influidos por el sexo. En los varones evaluados predominaron los que se encontraban en edad escolar (9,4 %) y en su mayoría, las pacientes femeninas estudiadas fueron adolescentes (34%). (Tabla 1).

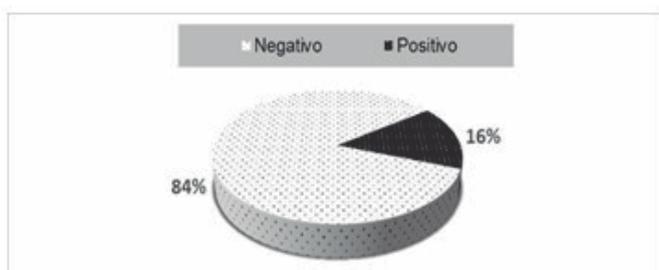
>> **Tabla I:** Distribución de pacientes estudiados según sexo y grupos de edad.

Grupos según edad	Sexo social				Total	
	Femenino		Masculino			
	No	%*	No	%*	No	%*
Recién nacido	0	0	0	0	0	0
Lactante	0	0	0	0	0	0
Pre-escolar	1	3,1	1	3,1	2	6,2
Escolar	7	21,9	3	9,4	10	31,3
Adolescente	11	34,4	1	3,1	12	37,5
Adulto	8	25,0	0	0	8	25,0
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>84,4</b>	<b>5</b>	<b>15,6</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

\*%\* Respecto al total de casos.

De los 32 pacientes estudiados no fue posible detectar la mutación en un 84 % de los casos, solo 5 (16 %) resultaron positivos para la mutación objeto de estudio. (Gráfico 1).

>> **Gráfico I:** Resultado de estudio molecular en la población estudiada.

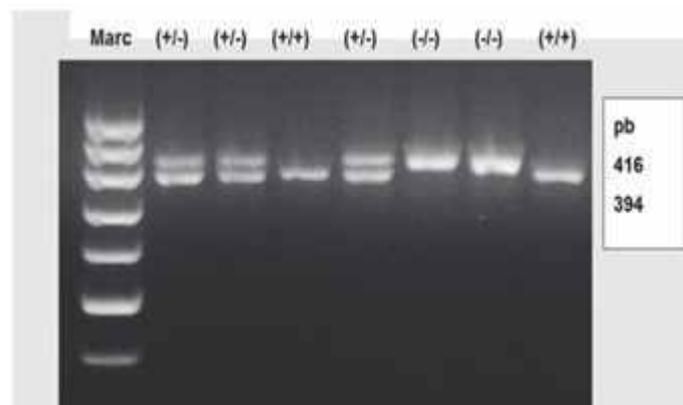


Tres de las muestras analizadas mostraron 2 bandas; una de 416pb correspondiente al alelo normal y otra de 394pb correspondiente al alelo mutado, resultaron ser heterocigóticos para la mutación y en otras 2 muestras se pudo identificar, una única banda correspondiente a 394pb; resultaron estos pacientes genotípicamente homocigóticos. (Figura 1).

>> **Figura I:** Foto de un gel de agarosa al 3%

donde se muestra la corrida electroforética de los productos de PCR. Banda correspondiente al alelo normal: 416pb. Banda correspondiente al alelo mutado: 394pb. (+ / -) Heterocigótico para la mutación. (+/+)

Homocigótico para la mutación. (-/-) No portador de la mutación. marc 50pb ADN ladder.



Al analizar la distribución de la población estudiada en cuanto a sexo y genotipo para la mutación I172N se encontró, que del total de casos positivos (n=5) el 80 % pertenecían al sexo femenino, presentándose tanto en homocigosis como en heterocigosis. El único varón afectado resultó ser genotípicamente heterocigótico. (Tabla 2).

>> **Tabla II:** Distribución de pacientes según sexo y genotipo para I172N.

Genotipo para la mutación I172N	Sexo social		Total
	Femenino	Masculino	
Negativo	23	4	27
Homocigótico	2	0	2
Heterocigótico	2	1	3
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>5</b>	<b>32</b>

Se estimó la frecuencia de la mutación I172N en los pacientes con HSC por déficit 21-OH, se consideró solo la población de pacientes estudiados. De los 64 alelos pesquisados, 7 presentaron la mutación (2 individuos homocigóticos y 3 heterocigóticos), lo cual corresponde con una frecuencia de 10,9 %. Se logró determinar en la población estudiada (n=32), las frecuencias de las mutaciones P30L, IVS2-12A/C-G (Intrón2), del 8pb y G318X y al realizar un análisis comparativo entre ellas, se encontró que la mutación intrón 2 se presentó como la de mayor frecuencia con un 21,8 %, seguida de G318X e I172N, ambas con frecuencia de 10,9 %, por su parte, P30L y del 8pb, mostraron a su vez igual frecuencia con 4,6%. (Gráfico 2).

>> **Gráfico II:** Frecuencia de las mutaciones detectadas en la población estudiada.



Se muestra que en esta población no se encontró ningún caso asociado a las formas no clásicas, se observó que la mutación fue detectada en pacientes con formas clínicas clásicas, o sea, todos los casos que resultaron heterocigóticos se presentaron con un fenotipo clínico virilizante simple y los casos positivos genotípicamente homocigóticos para I172N, se relacionaron con la expresión más grave de la enfermedad, forma perdedora de sal. Se comprobó con estos resultados que estadísticamente los genotipos determi-

nados y las formas clínicas encontradas estaban significativamente asociados. ( $\chi^2$ .  $p=0.04$ ,  $p\leq 0.05$ ). (Tabla 3).

>> **Tabla III:** Distribución de pacientes según fenotipo y genotipo para I172N.

Formas clínicas	Genotipo para la mutación I172N			Total
	Negativo	Homocigótico	Heterocigótico	
Perdedora de sal	9	2	0	11
Virilizante simple	8	0	3	11
No clásica	10	0	0	10
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>32</b>

Al analizar de manera individualizada los fenotipos esperados y los observados en los pacientes que resultaron afectados con la mutación objeto de estudio se pudo encontrar que los que tuvieron el genotipo homocigótico, no se presentaron con la forma virilizante simple como se esperaba. El individuo genotípicamente I172N /I172N, se diagnosticó como una forma perdedora de sal, al igual que el paciente con el genotipo más



PORQUE  
PENSAMOS EN NUESTROS CLIENTES

**12 CUOTAS SIN INTERÉS EN PESOS**  
**SOLO CLIENTES DIRECTOS DE FÁBRICA**  
**INSTALACIÓN Y CAPACITACIÓN DENTRO DE LOS 200KM SIN CARGO**

**μGASES**

Analizador de pH y Gases  
en Sangre

**pH pCO<sub>2</sub> pO<sub>2</sub>**

**BAJO CONSUMO DE REACTIVOS**

**INGRESO DE MUESTRA POR  
ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA,  
INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.**

**ELECTRODOS Y REACTIVOS  
INDIVIDUALES**

**FÁCIL MANTENIMIENTO**

**DATOS DE ALMACENAMIENTO  
ILIMITADOS**

**DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "**



**SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO**



[www.aadee.com](http://www.aadee.com) [info@aadee.com.ar](mailto:info@aadee.com.ar) [company/aadee-s.a](https://company/aadee-s.a)

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina (54-11) 4523-4848 (Rot.) (54-11) 4523-2291



grave (P30L, I2, del 8pb, I172N/I172N). (Tabla 4).

**>> Tabla IV:** Fenotipo clínico esperado y hallado de acuerdo a los genotipos encontrados.

Genotipos	Fenotipos esperados	Fenotipos observados		
		Virilizante simple	Perdedora de sal	No clásica
I172N/I172N	Virilizante simple	0	1	0
P30L-I2-del 8pb-I172N/ I172N	Virilizante simple	0	1	0
I2/I172N	Virilizante simple	1	0	0
I172N / G318X (2)	Virilizante simple	2	0	0

Se muestran algunos datos clínicos de interés de cada uno de los casos en los que fue posible detectar la mutación I172N, se analizó teniendo en cuenta el sexo y el genotipo en cada caso. Cabe señalar, que solo se identificó un paciente del sexo masculino con la mutación y con fenotipo clínico virilizante simple. Por su parte las féminas se presentaron en un 50 % con el fenotipo virilizante simple y el otro 50 % con la variedad perdedora de sal. El genotipo G318X en heterocigosis compuesta con la mutación objeto de estudio (I172N) se presentó en ambos sexos. Otro de los casos analizados se presentó con la forma virilizante simple, sexo femenino y genotípicamente heterocigótico para I172N, igual que la anterior, pero con la mutación I2 en uno de sus alelos, lo que lo convierte también, en heterocigótico compuesto. Se pudo encontrar clínicamente como dato significativo, una paciente que no fue diagnosticada por el programa, pues al momento de su nacimiento aún no se contaba con la pesquisa como una herramienta para la detección precoz en los neonatos afectados con esta patología. Presentó crisis genital del recién nacido, pero no se encontró virilización genital, ni clitoromegalia; solo se recoge como dato positivo la pubertad precoz, por lo que no procedía realizar ningún estudio para la determinación de sexo en este caso. Es necesario aclarar, que se encontró positividad en todos los estudios hormonales realizados, que la ubican en esta forma clínica virilizante simple y no en una forma no clásica de la enfermedad, a pesar de no presentar signos de virilización genital al momento del diagnóstico.

Se tuvo 2 pacientes en los que la forma perdedora de sal se presentó asociada al genotipo homocigótico para la mutación I172N ambos del sexo femenino y fueron diagnosticados entre 7-15 días de nacido, uno por programa y el otro no, dado que en este último no estaba implementado

el programa de pesquisa aún.

Las manifestaciones clínicas del paciente heterocigótico compuesto para P30L, I2 y del 8pb (genotipo más grave), no se presentó con toda la clínica de una pérdida salina, solo tuvo al momento del diagnóstico alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hiperpotasemia). La virilización genital requirió un procedimiento quirúrgico (abocamiento de la vagina) y la hipertrofia del clítoris fue leve (estadío Prader 1), con esta clínica se le indicaron estudios cromosómicos y moleculares para diagnóstico de sexo y resultó cromosómicamente femenina (46,XX).

El otro caso con fenotipo perdedor de sal y único con genotipo homocigótico para I172N, sin otras mutaciones detectadas hasta el momento, de las que se pesquisan de rutina para esta enfermedad, sí se presentó con toda una clínica florida de la variedad perdedora de sal: vómitos, diarreas, descompensación hidroelectrolítica, genitales ambiguos (estadío Prader 2), entre otras. (Tabla 5).

**>> Tabla V:** Delineación del fenotipo clínico según sexo y genotipo determinado.

Datos Clínicos	Casos positivos				
	Caso 1 G318X/I172N	Caso 2 G318X/I172N	Caso 3 I2/I172N	Caso 4 I172N/I172N	Caso 5 P30L;I2; del 8pb; I172N/I172N
Sexo social	M	F	F	F	F
Edad (años)	7	6	17	9	13
Edad al diagnóstico	41 días	3 años	4 años	13 días	7 días
Diagnóstico por programa	Sí	No	No	Sí	No
Formas clínicas	VS	VS	VS	PS	PS
Crisis genital del RN	Incompleta	Sí	Sí	No	No
Alteración hidroelectrolítica	No	No	No	Sí	Sí
Genitales ambiguos	No	Sí	No	Sí	Sí
Hiperpigmentación de bolsas escrotales	Sí	NE	NE	NE	NE
Macrogenitosomía	Sí	NE	NE	NE	NE
Clitoromegalia	NE	Sí	No	Sí	Sí
Virilización genitales externos	NE	Sí	No	Sí	Sí
Pubertad precoz	Pseudopubertad	Pseudopubertad	Sí	No	No

# Diestro

Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>Ca<sup>++</sup>Li<sup>+</sup>

pH

**LLEVANDO TECNOLOGÍA DESDE ARGENTINA AL MUNDO**

AMÉRICA



EUROPA



ÁFRICA



ASIA

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio



**LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO**

Comuníquese con nosotros:

+54 11 4709 7707

| [info@diestroweb.com](mailto:info@diestroweb.com)

| [www.diestroweb.com](http://www.diestroweb.com)



## >>> DISCUSIÓN

La HSC puede estar sujeta a muchas dificultades diagnósticas, ya que su cortejo sintomático es parecido al de otros errores congénitos del metabolismo y no es el único trastorno capaz de producir ambigüedad genital (16). Es una enfermedad autosómica recesiva en la que los varones y hembras son afectados por igual (1-4).

Desde el punto de vista clínico humoral el diagnóstico del déficit de 21-OH está determinado por el incremento del precursor del cortisol 17-OHP, en presencia de virilización, acompañado o no de pérdida de sal. (16,17)

El número de muertes potencialmente evitables con el programa neonatal en pacientes con HSC por deficiencia 21-OH es muy variable, hasta un 10 % según las series, siendo difícil de estimar. En cualquier caso, niños varones con el fenotipo de pérdida salina tienen más probabilidades de sufrir un retraso en el diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidos en la primera exploración física (12).

A pesar de que nuestra serie exhibe diferencias en cuanto al sexo de los casos diagnosticados con HSC por déficit de 21-OH, cabe resaltar que en Cuba desde el inicio del programa no se ha encontrado una preponderancia en relación al sexo, reportándose una proporción mantenida F:M de 1:1; por lo que se considera que pudiera deberse a la existencia de varones afectados con la forma virilizante simple que pudieran encontrarse aún sin diagnóstico (5).

No obstante, en los países que no cuentan con un programa de pesquiasaje neonatal establecido, se detectan una mayor cantidad de féminas afectadas, lo que hace suponer la existencia de una mortalidad por HSC no reconocida entre los varones.

El diagnóstico molecular en la HSC perfila el asesoramiento genético y permite la aplicación de una conducta preventiva prenatal y postnatal en casos con riesgo de formas severas de la enfermedad (18). Básicamente consiste en determinar la anomalía en el gen CYP21A2 que codifica la

enzima 21-hidroxilasa (17,19).

Al utilizar las posibilidades brindadas por el registro de casos estudiados con HSC que permanece en el laboratorio de biología molecular del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), se pudo determinar que de los casos que resultaron positivos para la mutación estudiada, en su mayoría presentaban al menos una de las mutaciones que actualmente se estudian en el laboratorio del centro (P30L, I2, del 8pb, G318X), lo que los convirtió en individuos genotípicamente heterocigóticos compuestos. A pesar de que en ninguno de los casos se encontró como dato positivo, consanguinidad en la familia, se supone que la frecuencia de heterocigóticos compuestos en la población general es elevada.

Si se analiza la frecuencia de las mutaciones detectadas en la población analizada se comprobará la concordancia con lo reportado por países de la región, como Colombia, donde las mutaciones más frecuentes correspondieron a IVS2-12A/C-G (intrón 2) con 26,7 %, G318X (21,5 %) e I172N que junto a V281L se encontraron en un 12,1 % (20).

En la población española, Plensa Nebot, reportó un orden de frecuencia de las mutaciones I2, P30L, del 8pb, G318X e I172N muy similar a lo encontrado en la población de este estudio, aunque los valores de frecuencia fueron para cada una de las mutaciones antes mencionadas, superiores a los de este estudio (15).

La mutación I172N aunque generalmente se relaciona a un fenotipo virilizante simple son varios los reportes en los que se ha visto asociada tanto a formas clásicas como a formas no clásicas, lo cual discrepa de estos resultados. Como se ha demostrado, las características inusuales del locus, así como las mutaciones que se presentan dificultan un análisis real de la relación entre genotipo y fenotipo. Además, la determinación de la ubicación (cis o trans) de las mutaciones en cada uno de los alelos constituye una limitante para ser más precisos en este análisis (15, 21, 22).

Aunque Diez y cols. describen según su experiencia, que I172N se asocia a la forma virili-

zante simple, se comprueba una actividad enzimática residual que evita la pérdida salina, pero sí puede existir descompensación electrolítica y una respuesta de renina, por lo que sugieren se sea muy preciso al momento del diagnóstico (22).

La mutación I172N en heterocigosis compuesta con G318X se presentó con un fenotipo virilizante simple, lo que está en concordancia con lo planteado por la gran mayoría de los investigadores que coinciden en que en los individuos heterocigotos compuestos, por lo general, tienen un fenotipo compatible con la presencia de la más leve de las mutaciones. (18,19,23,24)

En esta investigación, no fue posible establecer una adecuada relación genotipo-fenotipo en todos los casos, a pesar de que los resultados obtenidos coinciden en que I172N se presentó en la totalidad de los pacientes con las formas clásicas de la enfermedad, independientemente de su asociación con otras mutaciones.

Se considera necesario estudiar a otros familiares, fundamentalmente a los progenitores de los individuos afectados heterocigóticos compuestos, analizar la segregación y a partir del conocimiento de los genotipos de los parentales, deducir la ubicación de las mutaciones en cada uno de los alelos; así como, inferir de acuerdo a los niveles de actividad de la enzima P450c21 reportadas en los estudios realizados in vitro e in vivo, la repercusión fenotípica de las mutaciones cuando se presentan asociadas a otras de mayor o menor gravedad. Además se deben conocer las mutaciones responsables de las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con HSC por déficit de 21 OH porque orienta en el manejo de individuos afectados, permite reconocer las formas clínicas severas de la enfermedad, y de esta manera se podrá asesorar a familiares y pacientes, con vistas a tomar las medidas preventivas de manera oportuna.

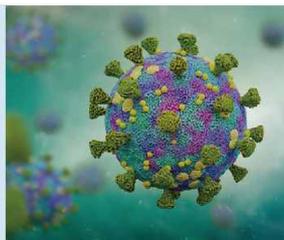
Por lo tanto, en la actualidad, cobra fuerza



Ensayo de PCR en tiempo real con marca CE-IVD destinado a la detección de COVID-19. Proporciona resultados confiables y de alta calidad, a partir de muestras de hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

**PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit** se encuentra autorizado por ANMAT como reactivo de diagnóstico de uso in vitro para detección de COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria.

## PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit



**Específico:** detección de genes SARS-CoV-2 ORF1ab y N.

**Sensible:** límite de detección de 1 copia/uL o 20 copias/ volumen de reacción para cada diana viral (ORF 1ab y N)

**Flexible:** compatible con muestras obtenidas mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

**Fiable:** rendimiento verificado con estudios de casos del punto de origen del brote.

No muestra reactividad cruzada con patógenos comunes del tracto respiratorio y patógenos del torrente sanguíneo. Incluye controles internos positivo y negativo para evitar el reporte de resultado incorrectos. *Origen y procedencia: Finlandia.*



+54 11 4639 3488  
ventas.etc@etcint.com.ar  
etcventa@etcint.com.ar

Allende 3274  
(C1417BMV) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina

Contáctenos por mayor información

[www.etcint.com.ar](http://www.etcint.com.ar)

el análisis molecular como método de gran utilidad para el diagnóstico siempre que sea posible; fundamentalmente en aquellos casos dudosos, así como, los de difícil manejo por la evolución clínica. Favorece además, poder brindar un adecuado asesoramiento genético, así como una mayor fiabilidad en todo ese complejo proceso.

## >>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martínez Y, Gómez AL, Fernández MA, Barrero R, García MF. Papel del urólogo pediátrico en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita: estudio de satisfacción y aspectos psicosociales. *Rev Cir Pediatr* [revista en Internet]. 2013 [citado 26 May 2015];26(2):[aprox. 5p]. Disponible en: [http://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2013\\_26-2\\_75-80.pdf](http://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2013_26-2_75-80.pdf)
- Valdés MC, Basain JM, Bioti TY. Hiperplasia adrenal congénita en forma clásica virilizante simple. *Rev Cubana Pediatr* [revista en Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2016];86(3):[aprox. 8p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312014000300013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000300013&lng=es)
- Carvajal F, Montesino T, Espinosa T, Navarrete J, Pérez C. Forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita en la niñez y adolescencia. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en Internet]. 2010 [citado 26 May 2015];21(1):[aprox. 9p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532010000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000100005&lng=es)
- Espinosa TM. Diagnóstico prenatal de la hiperplasia adrenal congénita, una realidad. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en Internet]. 2014 [citado 7 Jun 2015];25(3):[aprox. 7p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532014000300002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000300002&lng=es)
- Espinosa TM, Hernández M, Carvajal F, González E, Domínguez E. Influencia de factores perinatales en la pesquisa neonatal de hiperplasia adrenal congénita en Ciudad de La Habana y La Habana. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en Internet]. 2012 [citado 19 Sep 2014];23(1):[aprox. 17p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532012000100001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000100001&lng=es)
- Mejía Y, Meza M, Briceño Y, Guillén M, Paoli M. Manejo de la hiperplasia suprarrenal. *Rev Venez Endocrinol Metab* [revista en Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2015];12(1):[aprox. 10p]. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/38274>
- Pérez LA, Martínez NR. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. Presentación de un caso. *Mediciego* [revista en Internet]. 2013 [citado 22 May 2015];19 Suppl 1:[aprox. 10p]. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19supl12013/casos/t-21.html>
- Boggio JF, del Águila C, Lu R, Chirinos J, Mikami A. Estudio genético de la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa en pacientes peruanos y sus familiares. *Diagnóstico* [revista en Internet]. 2011 [citado 22 May 2015];50(4):[aprox. 3p]. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v50n4/a4pdf>
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J*. 2014;20(1):17-23
- Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):567-74
- Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. Guía de Práctica Clínica [Internet]. Quito: Ministerio de Salud Pública de Ecuador; 2014 [citado 12 Oct 2017]. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
- Rodríguez MD, Rodríguez A, Dulín E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [revista en Internet]. 2013 [citado 22 May 2015];4 Suppl 4:[aprox. 12p]. Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E6/P1-E6-S173-A167.pdf>
- Avaria EJ, Vargas MJ, Loreto TF, Gleisner EA. Congenital adrenal hyperplasia: Case report. *Rev ANACEM* [revista en Internet]. 2013 [citado 18 May 2015];8(1):[aprox. 3p]. Disponible en: <http://www.revistaanacem.cl/pdf/vol7/7.1.10 Hiperplasia Suprarrenal.pdf>
- Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol* [revista en Internet]. 2015 [citado 18 May 2016];24(3):[aprox. 38p]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4639531>
- Plensa I. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto en la enzima 21-hidroxilasa: caracterización por el sistema HLA y aportación de la biología molecular [Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2003 [citado 12 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/2982>
- Santana EE, Collazo T, Tamayo VJ, Motes M, Betancourt Y. Correlación fenotipo genotipo en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita diagnosticados por tamizaje neonatal. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río* [revista en Internet]. 2015 [citado 6 May 2016];19(5):[aprox. 9p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942015000500008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000500008&lng=es)
- Álvarez N, Sánchez F. Casos clínicos en Endocrinología (nº 1): niña de seis años con pubarquia. *Rev Pediatr Aten Primaria* [revista en Internet]. 2013 [citado 16 May 2016];15(57):[aprox. 7p]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322013000100012&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000100012&lng=es)
- González N, Collazo T, Lantigua A. Relación clínica-molecular en pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congénita por déficit de la enzima 21-hidroxilasa. *Rev Cubana Genet Comunit* [revista en Internet]. 2014 [citado 11 Jun 2015];1(1):[aprox. 4p]. Disponible en: <http://www.geneticacomunitaria2014.sld.cu/index.php/geneticacomunitaria/2014/paper/view/682>
- Bezanilla C, Sentchordi L. Caracterización clínica, bioquímica y molecular de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [revista en Internet]. 2015 [citado 26 Jun 2017];6(1):[aprox. 4p]. Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E15/P1-E15-S559-A272.pdf>
- Fonseca D, Gutiérrez A, Silva C, Coll M, Malo G, Orjuela C, et al. Identificación de mutaciones puntuales del gen de la 21-hidroxilasa en pacientes afectados con hiperplasia suprarrenal congénita. *Biomédica* [revista en Internet]. 2005 [citado 27 Jun 2016];25(2):[aprox. 10p]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572005000200009&lng=en.2005;25:p.220-30](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572005000200009&lng=en.2005;25:p.220-30)
- Taboas M. Estudio de mutaciones noveles como causa de la deficiencia de 21-hidroxilasa [Internet]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2014 [citado 12 Sep 2017]. Disponible en: [https://digital.bl.fcen.uba.ar/collection/tesis/document/tesis\\_n5617\\_Taboas](https://digital.bl.fcen.uba.ar/collection/tesis/document/tesis_n5617_Taboas)
- Díez I, Rodríguez A, González E, Martínez M, Rodríguez B, Ezquieta B. Síndrome suprarrenogenital congénito virilizante con mutación de novo I172N: estudio de un nuevo caso. *Rev An Pediatr* [revista en Internet]. 2010 [citado 16 May 2015];72(1):[aprox. 6p]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403309004809>
- New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(7):2611-6
- Anastasovska V, Kocova M. Detected heterozygotes during the molecular analysis of the common CYP21A2 point mutations in macedonian patients with congenital adrenal hyperplasia and their relatives. *Sec Biol Med Sci Prilozi*. 2010;31(2):71-82

# Dengue - Zika Chikungunya

## Dengue

**BIO-RAD**

- **Platelia Dengue NS1Ag**  
Elisa x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**  
Inmunicromatografía  
Test Rápido x 25 tests

**MP**  
MP Biomedicals

- **MultiSure Dengue IgG, IgA,  
IgM y NS1Ag**  
Inmunicromatografía  
Test Rápido x 20 tests

**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Dengue IgG**  
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM**  
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM captura**  
Elisa x 96 tests

## Zika

**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Zika IgM Captura**  
Elisa x 96 tests

**CHEMBIO**  
DIAGNOSTIC SYSTEMS, INC.

- **DPP Zika IgM/IgG**  
Inmunicromatografía  
Test Rápido x 25 tests

**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Chikungunya IgG**  
Elisa x 96 tests
- **Chikungunya IgM Captura**  
Elisa x 96 tests



**BIODIAGNOSTICO**

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090  
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar