

Insuficiencia suprarrenal por mutación del gen *StAR*

O. MORENO-PÉREZ, S. AZNAR, P. REVERT, S. MARTÍNEZ, E. BOIX Y A.M. PICÓ

Sección de Endocrinología y Metabolismo. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

ADRENAL INSUFFICIENCY DUE TO A MUTATION IN THE *StAR* GENE

Male pseudohermaphroditism is a heterogeneous condition. Diagnosis is complex because of its phenotypic variability and the large number of potential causes. A mutation in the steroidogenic acute regulatory protein (*StAR*) gene causes congenital lipoid adrenal hyperplasia (CLAH), characterized by the absence of adrenal and gonadal steroidogenesis, resulting in severe adrenal insufficiency and male pseudohermaphroditism. We report the case of a 27-year-old, 46,XY phenotypic woman, who was referred because of an undiagnosed adrenal disease. Basal adrenal and gonadal plasma steroids were undetectable and there was marked elevation of gonadotrophins. Study of the *StAR* gene revealed a heterozygous mutation in exon 3 (CTn327-328) and a homozygous mutation in exon 7 (L275P), confirming the diagnosis of CLAH.

Key words: *StAR*. Congenital lipoid adrenal hyperplasia. Male pseudohermaphroditism.

El pseudohermafroditismo masculino (SHM) es una entidad heterogénea con un abordaje diagnóstico complejo, dado el amplio espectro clínico y las numerosas etiologías potencialmente causantes. La mutación del gen codificador de la proteína de la regulación aguda de la esteroidogénesis (*StAR*) causa la hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea (HSCL), una entidad muy infrecuente caracterizada por una ausencia de esteroidogénesis adrenal y gonadal, resultando en una insuficiencia adrenal grave y un SHM. Se presenta a un paciente 46,XY de 29 años de edad, fenotípicamente mujer, referido para control de una afección adrenal no diagnosticada. Los esteroides plasmáticos adrenales y gonadales eran indetectables, con una elevación franca de las gonadotropinas. El estudio del gen *StAR* mostró una mutación heterocigota en el exón 3 (CTn327-328) y una mutación homocigota en el exón 7 (L275P), confirmando el diagnóstico de HSCL.

Palabras clave: *StAR*. Hiperplasia adrenal congénita lipoidea. Pseudohermafroditismo masculino.

INTRODUCCIÓN

El pseudohermafroditismo masculino (SHM) es una condición heterogénea donde las gónadas son exclusivamente testes, pero los conductos genitales o los genitales externos están masculinizados de forma incompleta, debido a un defecto en el proceso de la diferenciación sexual. El proceso diagnóstico es complejo por la variabilidad fenotípica y el gran número de causas potenciales^{1,2} (fig. 1). Se presenta el abordaje clínico de un paciente con SHM en la edad adulta, que asocia insuficiencia adrenal.

CASO CLÍNICO

Paciente que consulta para control y seguimiento de insuficiencia suprarrenal, de etiología no filiada. Entre los antecedentes destaca un parto normal con fenotipo femenino sin ambigüedad sexual e hiperpigmentación cutaneomucosa. Al año de vida precisó ingreso hospitalario por un cuadro "pérdida de sal" con náuseas, vómitos y deshidratación; fue diagnosticada de insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP) con déficit de glucocorticoides y se inició tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona y 9-fluorhidrocortisona. A la edad de 10 años fue intervenida de una hernia inguinal bilateral, encontrándose en el saco herniario

Correspondencia: O. Moreno-Pérez.
Secretaría de Endocrinología, 8.ª planta. C. Ext. Hospital General Universitario de Alicante.
Av. Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante. Alicante. España.
Correo electrónico: oscarmorenop76@hotmail.com

Manuscrito recibido el 24-1-2005; aceptado para su publicación el 25-4-2005.

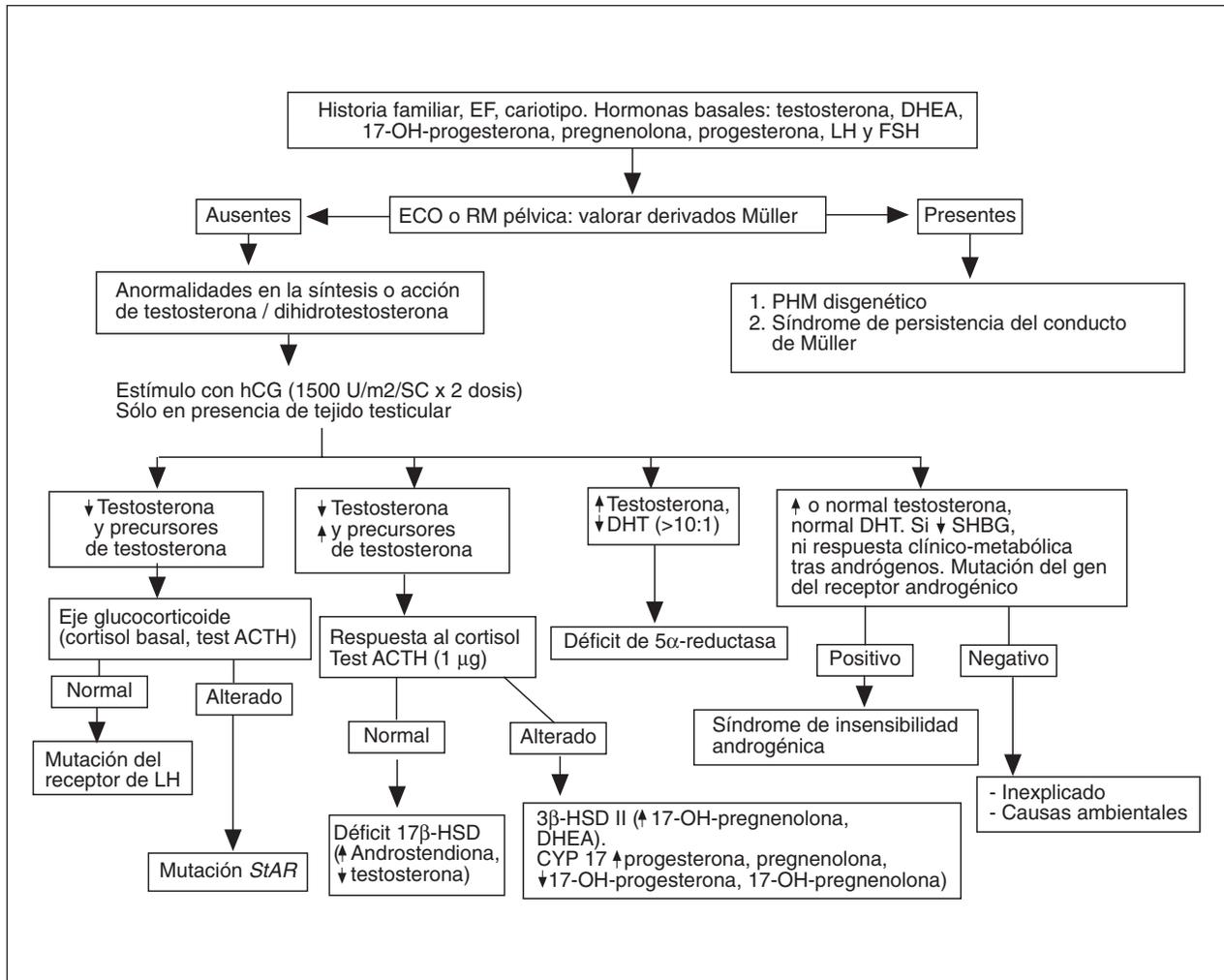


Fig. 1. Abordaje del diagnóstico diferencial del pseudohermafroditismo masculino (PHM). EF, exploración física; hCG, gonadotropina coriónica; DHT, dihidrotestosterona; SHBG, proteína transportadora de hormonas sexuales; StAR, proteína reguladora de la respuesta aguda de la esteroesteroide-deshidrogenasa; 17β-HSD, 17β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa; 3β-HSD II, 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa II; CYP17, 17α-hidroxilasa/17,20-liasa.

2 gónadas que fueron extirpadas, identificadas anatomopatológicamente como testículos. La paciente no desarrolló pubertad espontánea y a los 18 años fue intervenida para la construcción de una neovagina, iniciándose entonces tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos. La paciente fue evaluada por primera vez en nuestro servicio a la edad de 27 años; recibió tratamiento con hidroaltesona 40 mg/día (22,4 mg/m²/día), 9-fluorhidrocortisona 0,05 mg/día y una combinación de estrógenos sintéticos y progestágenos (valerato de estradiol 2 mg, norgestrel 0,5 mg). Presentaba un fenotipo inequívocamente femenino con desarrollo mamario S₄, neovagina en fondo de saco, ausencia de vello axilar y pubiano y una leve hiperpigmentación muco cutánea. La talla era 169,5 cm, con una talla diana para varón de 171,5 cm.

Se realizó una resonancia magnética (RM) pélvica y abdominal, que objetivó ausencia de los derivados del conducto de Müller (trompas, útero y tercio superior de la vagina) y de gónadas intraabdominales. El estudio adrenal mediante tomografía computarizada (TC) mostró unas glándulas suprarrenales atroficas y de densidad grasa (fig. 2). El análisis

cromosómico de linfocitos periféricos reveló un cariotipo 46, XY; la evaluación hormonal se resume en la tabla 1.

Se realizó un estudio molecular, que fue diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea (HACL) por mutación de CTn327-328 en el exón 3 en heterocigosis y mutación L275P en el exón 7 en homocigosis del gen *StAR*.

La paciente fue dada de alta en tratamiento con hidrocortisona 30 mg/día, fluodrocortisona 0,05 mg/día y estrógenos transdérmicos.

COMENTARIO

La paciente descrita presenta una HSCL por mutación de la codificación de la proteína *StAR* (*steroidogenic acute regulatory protein*) en la corteza adrenal y en las gónadas, que condiciona una insuficiencia suprarrenal primaria por déficit total en la esteroidogénesis adrenal y un hipogonadismo primario por el defecto en la esteroidogénesis de las células de Leydig

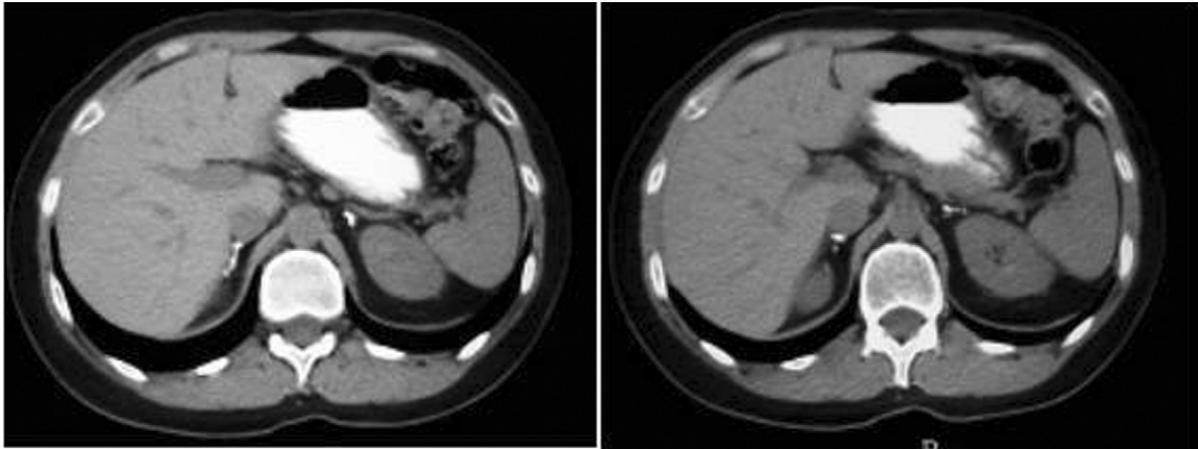


Fig. 2. Tomografía computarizada adrenal. Los cortes seriados muestran unas glándulas suprarrenales hipoplásicas, que presentan una alta densidad grasa.

TABLA 1. Determinación hormonal basal

17-OH-Progesterona	0,1 ng/ml	(0,1-4)
Androstenediona	< 0,1 ng/ml	(0,5-3)
DHEA-S	< 0,30 mcg/ml	(2-3,3)
Testosterona	< 0,1 ng/ml	(3-10)
SHBG	47,2 nmol/l	(20-140)
17-β-Estradiol	< 10 pg/ml	V: 10-60 M:FF 30-100 FL 50-150
FSH	59,3 U/l	V: 1-8 M: FF y FL 2-13,8 PO 5,9-13,5
LH	18 U/l	V: 2-11,2 M:FF y FL 2-13,8 PO 24-67
ACTH ^a	11,5 pg/ml	(9-52)
Cortisol ^b	3 µg/dl	(8-25)
CLU/Cr	23,95 µg/gCr	30-100)
ARP	0,76 rg/ml/h	(0,15-2,33)
AP	6,9 pg/ml	(10-160)

V: varón; M: mujer; FF: fase folicular; FL: fase lútea; PO: período ovulatorio; CLU/Cr: cortisol libre urinario ajustado por creatinina; ARP: actividad de renina plasmática; AP: aldosterona plasmática.

^aDeterminado bajo tratamiento con glucocorticoides. ^bDeterminado 24 h tras la última dosis de hidroaltesona.

fetales, que se manifiesta como un pseudohermafroditismo masculino (SHM) por ausencia de exposición del seno urogenital y de los tubérculos genitales a testosterona y dihidrotestosterona.

La hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea (HSC) es la forma más grave de HSC. Se transmite con herencia autosómica recesiva y es muy poco prevalente en EE.UU. y Europa. Se caracteriza por la ausencia completa de biosíntesis de hormonas esteroideas, incluidos glucocorticoides, mineralcorticoides y esteroides sexuales. Como resultado el varón 46,XY presenta genitales femeninos y fallece debido a un síndrome de “pérdida de sal”, acidosis hipercaliémica y deshidratación si no se instaura tratamiento precoz en el período neonatal. El diagnóstico suele realizarse en el período neo o perinatal, pero se han reportado otros 4 casos en la bibliografía médica de debut clínico tardío³⁻⁶, atribuido a la persistencia inicial de una esteroidogénesis residual que acaba desapareciendo

por el acúmulo de ésteres de colesterol (precursores de la esteroidogénesis) como consecuencia de la hiperestimulación de ACTH en las suprarrenales y de gonadotropinas en las gónadas⁷. Debido a la ausencia de ambigüedad sexual los pacientes son diagnosticados de insuficiencia suprarrenal de etiología no definida hasta la edad puberal cuando la ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios y la amenorrea primaria obliga a extender el estudio al eje gonadal, objetivándose un hipogonadismo hipergonadotropo. En cuanto a las pruebas de imagen, las glándulas suprarrenales visualizadas en la TC o la RM son inicialmente grandes y con un importante contenido en lípidos, resultado del aumento de los compartimentos esteroidogénicos por depósito de ésteres de colesterol, mientras que en estadios posteriores la enfermedad se asocia a glándulas pequeñas atróficas, con menor contenido graso, como muestra la TC de nuestra paciente⁸. El defecto en la HSCL reside en un gen del cromosoma 8p11.2, que codifica a la proteína reguladora de la respuesta aguda de la esteroidogénesis (*StAR*)⁹. *StAR* es una fosfoproteína que media el transporte de colesterol entre la membrana externa e interna mitocondrial, permitiendo a la enzima desmolasa (CYP11A1) la síntesis de pregnenolona en respuesta al efecto trófico de la ACTH¹⁰. Más de 34 mutaciones han sido identificadas. El diagnóstico de HSCL debería sospecharse en SHM, incluidos todos los neonatos fenotípicamente femeninos con evidencia de insuficiencia adrenal. El diagnóstico será confirmado documentando el valor bajo de hormonas esteroideas y sus metabolitos plasmáticos y urinarios, junto con la ausencia de respuesta al estímulo con hCG o ACTH, cuando esté justificado. Pese a que las gónadas de los defectos de biosíntesis de testosterona no deberían derivar en neoplasia, la mayoría de los autores recomiendan la gonadectomía precoz en todos los pacientes 46,XY con HSLC, dado que se desconoce el resultado del estímulo trófico de gonadotropinas en estos tejidos a largo plazo⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed SF, Hughes IA. The genetics of male undermasculinization. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:1-18.
2. Morel Y, Rey R, Teinturier C, Nicolino M, Michel-Calemard L, Mowszowicz I, et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr*. 2002;161:49-59.
3. Kirkland RT, Kirkland JL, Johnson CM, Horning MC, Librik L, Clayton GW. Congenital lipoid adrenal hyperplasia in an eight-year-old phenotypic female. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:488-96.
4. Hauffa BP, Miller WL, Grumbach MM, Conte FA, Kaplan SL. Congenital adrenal hyperplasia due to deficient cholesterol side-chain cleavage activity (20,22 desmolase) in a patient treated for 18 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;23:481-93.
5. Nakae J, Tajima T, Sugawara T, Arakane F, Hanaki K, Hotsu-bo T, et al. Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene in Japanese patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Hum Mol Genet*. 1997;6:571-6.
6. González AA, Reyes ML, Carvajal CA, Tobar JA, Mosso LM, Baquedano P, et al. Congenital lipoid adrenal hyperplasia caused by a novel splicing mutation in the gene for the Steroidogenic acute regulatory protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:946-51.
7. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF III, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1996;335:1870-8.
8. Takaya J, Ishihara R, Kino M, Higashino H, Kobayashi Y. A patient with congenital adrenal hyperplasia evaluated by serial abdominal ultrasonography. *Eur J Pediatr*. 1998;157:544-6.
9. Eckhard K, Peter M, Oirt O, Sippell WG, Ure BM, Hauffa BP, et al. Gonadal histology with testicular carcinoma in situ in a 15-year-old 46,XY female patient with a premature termination in the steroidogenic acute regulatory protein causing congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1628-32.
10. Stocco MD. Tracking the role of a StAR in the sky of the new millennium. *Mol Endocrinol*. 2001;15:1245-54.