

CARTA AL EDITOR

Déficit de 5-alfa-reductasa tipo 2 en España



Five-alpha-reductase type 2 deficiency in Spain

Sr. Editor:

Hemos leído la carta científica «5-alpha-reductase type 2 deficiency. A new case in the Spanish population»¹.

En ella los autores presentan un nuevo caso de déficit de 5-alfa-reductasa tipo 2, diagnosticado clínica, bioquímica y molecularmente en España, en una persona con cariotipo 46,XY que, a diferencia de otros casos diagnosticados en edad puberal, ha mantenido una asignación de género femenina. Es muy interesante poder tener constancia de los diagnósticos que se confirman molecularmente en personas con «desarrollo sexual diferente» (DSD), puesto que están incluidos dentro de las llamadas «enfermedades raras». En este caso, los autores han detectado en el gen *SRD5A2* la mutación en homocigosis c.271T>G/p.Tyr91Asp, previamente descrita. Los padres eran portadores y la familia era originaria de Almería.

Nuestra sorpresa ha sido leer que, según los autores, es el primer caso de origen español publicado con diagnóstico molecular, refiriendo tan solo un diagnóstico clínico y bioquímico previo y del año 1995².

Debemos aclarar que, desde que nos fue posible alcanzar un diagnóstico molecular, intentamos confirmar molecularmente los diagnósticos clínicos y bioquímicos de pacientes con DSD y cariotipo 46,XY. Entre ellos, conseguimos confirmar los diagnósticos de déficit de 5-alfa-reductasa tipo 2 de pacientes estudiados en diversos centros hospitalarios de España, la mayoría de ellos nacidos en nuestro país, así como de familias de origen español. Dos pacientes fueron publicados como casos individuales el año 2004^{3,4}, y un total de 10 pacientes (8 nuevos pacientes) fueron publicados el año 2011⁵.

La primera paciente publicada³ fue portadora en heterocigosis compuesta de las mutaciones (a partir de ahora «variantes») c.344G>A/p.Gly115Asp y c.736C>T/p.Arg246Trp (NM_000348.4), siendo la madre, originaria de Granada, portadora de c.344G>A/p.Gly115Asp, y el padre, originario de Trieste, Italia, portador de c.736C>T/p.Arg246Trp. Ambas variantes habían sido descritas en otras poblaciones no españolas. La segunda paciente⁴

era una niña adoptada de origen chino que fue portadora en heterocigosis compuesta de c.680G>A/p.Arg227Glu y c.656del/p.Phe219SerfsTer60, habiéndose descrito la variante c.680G>A/p.Arg227Glu en Asia, mientras que era nueva la variante c.656del/p.Phe219SerfsTer60.

En los ocho pacientes nuevos (dos de ellos hermanas) publicados el año 2011⁵ se presentaron 6 variantes, y además se analizó y se comparó la frecuencia de dos polimorfismos del gen *SRD5A2* en los 10 pacientes con déficit de 5-alfa-reductasa tipo 2, con respecto a pacientes con DSD 46,XY sin diagnóstico molecular o con diagnóstico molecular en otros genes y en controles normales con cariotipo 46,XY.

Estos ocho pacientes nuevos habían nacido en España y tenían progenitores de origen español (excepto un padre de origen italiano). La variante más frecuentemente detectada fue c.377A>G/p.Glu126Arg (previamente descrita) en seis pacientes: en homocigosis en dos hermanas originarias de Granada y en otra niña no relacionada; en heterocigosis combinada con c.578A>G/p.Asn193Ser en una niña originaria de Lleida y con c.620C>A/p.Ala207Asp en un niño estudiado en Málaga (siendo los padres portadores), mientras que fue la única variante detectada en un niño de Madrid, gran prematuro y de bajo peso, pero homocigoto para la combinación de los dos polimorfismos en *SRD5A2*. Los otros dos pacientes fueron heterocigotos compuestos: uno para c.344G>A/p.Gly115Asp y c.513G>C/p.Arg171Ser (nacida en Mallorca, siendo la madre, de origen español, portadora de c.344G>A/p.Gly115Asp, y el padre, de origen italiano, portador de c.513G>C/p.Arg171Ser) y el otro para c.271T>G/p.Tyr91Asp y c.563_564del/p.Tyr188CysfsTer9 (nacida en Valencia, de madre portadora de c.271T>G/p.Tyr91Asp y padre portador de c.563_564del/p.Tyr188CysfsTer9). Es interesante remarcar que la variante c.271T>G/p.Tyr91Asp detectada en esta última madre y su hija, procedentes de Valencia, es la que acaba de ser descrita en homocigosis por los autores de la carta científica¹ en una paciente procedente de Almería.

En resumen: la variante en *SRD5A2* c.271T>G/p.Tyr91Asp recientemente descrita en España¹ y reportada previamente en otras poblaciones había sido ya previamente descrita en España⁵. Todas las variantes puntuales en *SRD5A2* que predicen un cambio de aminoácido que hemos detectado en España han sido también descritas en otras poblaciones, siendo la variante c.377A>G/p.Glu126Arg prevalente en pacientes españoles sin orígenes familiares comunes. Entre las variantes descritas en 10 pacientes, solo dos variantes sin sentido fueron nuevas:

c.656del/p.Phe219SerfsTer60 en una paciente de origen chino^{4,5} y c.563_564del/p.Tyr188CysfsTer9 en una paciente y padre de Valencia⁵.

Todas las variantes que hemos descrito en *SRD5A2*³⁻⁵ están reconocidas en las bases de datos genómicos (*The Human Gene Mutation Database* [HGMD®]), estando en ella referenciadas nuestras publicaciones de las variantes previamente no descritas^{4,5}. Por ello es imprescindible acudir a ellas cuando se analizan nuevos pacientes con el fin de obtener una descripción correcta de la incidencia y de la distribución de los diagnósticos moleculares.

Bibliografía

1. González Fernández M, Esteva de Antonio I, Martínez de la Piscina Martín I, Soler Martínez J, Almaraz Almaraz MC. 5-alpha-reductase type 2 deficiency. A new case in the Spanish population. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69:384–6.
2. Aguilar-Diosdado M, Gavilán-Villarejo I, Escobar-Jimenez L, Beitrán J, Giron JA. Male pseudohermaphroditism with 5- α -reductase deficiency: Report of two new familial cases. The importance of early diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1995;8:67–71.
3. Fernández-Cancio M, Rodó J, Andaluz P, Martínez de Osaba MJ, Rodríguez-Hierro F, Esteban C, et al. Clinical, biochemical

and morphologic diagnostic markers in an infant male pseudohermaphrodite patient with compound heterozygous mutations (G115D/R246W) in *SRD5A2* gene. *Horm Res*. 2004;62:259–64.

4. Fernández-Cancio M, Nistal M, Gracia R, Molina MA, Tovar JA, Esteban C, et al. Compound heterozygous mutations in the *SRD5A2* gene exon 4 in a male pseudohermaphrodite patient of Chinese origin. *J Androl*. 2004;25:412–6.
5. Fernández-Cancio M, Audí L, Andaluz P, Torán N, Piró C, Albisu M, et al. *SRD5A2* gene mutations and polymorphisms in Spanish 46,XY patients with a disorder of sex differentiation. *Int J Androl*. 2011;34 6 Pt 2:e526–35.

Mónica Fernández-Cancio^{a,b}, Laura Audí^{c,*}
y Diego Yeste^{b,c,d}

^a Grupo de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^c Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 6620lap@gmail.com (L. Audí).