

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA (GEN CYP21A2)

Actualizado en enero 2025 por TM Patricia Arroyo y BQ Constanza Ley
Revisado por TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 1016

Nombres del Examen : Hiperplasia Suprarrenal Congénita por Déficit de 21 Hidroxilasa (gen CYP21A2)
Estudio del gen CYP21A2
Estudio Genético-Molecular de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por Déficit de 21-Hidroxilasa

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Biología Molecular	Lunes a viernes	30 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere preparación

Muestra Requerida : ■ Sangre completa
Recolectar 1 tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 4 ml sangre
Muestra Opcional: Consultar al laboratorio al fono 223548515

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado ^{1,2,4} : Análisis del gen CYP21A2, que codifica para la enzima 21-Hidroxilasa, por PCR para fragmentos grandes, MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) y secuenciación de Sanger.

- Extracción de ADN
- PCR para fragmentos grandes para la identificación de la presencia de gen activo, pseudogen y posibles genes híbridos
- MLPA para determinar el número de copias de gen activo y pseudogen y posibles genes híbridos
- Secuenciación del gen activo para la identificación de variantes derivadas del pseudogen y esporádicas
- Interpretación e informe de resultados

Intervalos de Referencia : En sujetos sanos para esta patología no se observan variantes patogénicas en el gen CYP21A2.

- Valor Crítico** : No aplica.
- Parámetros de Desempeño** : Con el uso de estas metodologías es posible identificar variantes en hasta el 98% de los pacientes con las diferentes formas clínicas de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por déficit de 21-hidroxilasa.
- Información Clínica** ^{1,2,4} : La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva cuyo origen en más del 90% de los casos es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, causada por variantes patogénicas en el gen que codifica para esta enzima (CYP21A2). Los mecanismos genéticos responsables de esta alteración son, principalmente, la conversión génica (alrededor del 75% de los casos), por el cual estas variantes son traspasadas desde un pseudogen adyacente que porta la mayoría de las variantes patogénicas descritas para esta enfermedad, y, en menor proporción, la delección o macroconversión del gen.
- El grado de compromiso de la función de la enzima determina la expresión clínica del déficit, que se manifiesta por grados variables de deficiencia de Cortisol y Aldosterona asociados a exceso de andrógenos. En los casos más severos, en donde existe una completa ausencia de la función enzimática, los pacientes presentan crisis de pérdida de sal y virilización genital neonatal (forma clásica perdedora de sal). En otras oportunidades el déficit es levemente menos severo y no se presenta la pérdida de sal (forma clásica virilizante simple). La forma no clásica se caracteriza por una virilización más tardía con alteraciones clínicas más atenuadas, desde una pseudopubertad precoz y aceleramiento del crecimiento en la infancia hasta hirsutismo e infertilidad en la mujer adulta.
- Las variantes causantes de enfermedad se pueden agrupar según el grado de compromiso de la 21-Hidroxilasa en: a) variantes puntuales y delecciones que impiden totalmente la actividad enzimática, por lo que se asocian a la forma grave con pérdida de sal, b) variantes puntuales que permiten la síntesis de la aldosterona, ya que mantienen un 2% de actividad enzimática, y se asocian a la forma clásica virilizante simple y c) variantes que conservan una parte importante de la actividad enzimática, características de las formas no clásicas, leves o de aparición tardía.
- Indicaciones:**
El estudio genético-molecular se utiliza como apoyo diagnóstico de las distintas formas de la HSC por déficit de 21-Hidroxilasa, especialmente por la superposición de los valores de 17 OH-Progesterona (metabolito precursor del cortisol) post test de ACTH entre sujetos con forma no clásica y portadores.
También es útil en el estudio de los familiares para consejo genético, así como en el diagnóstico prenatal (líquido amniótico) de un feto femenino relacionado con un caso previamente estudiado.
- Interpretación e informe de resultados:**
Para la interpretación de resultados se considera el número de copias detectadas del gen y se clasifican las variantes encontradas según los criterios de la guía “Normas y Directrices para la Interpretación de Variantes de Secuencia del Colegio Americano de Genética Médica y el Colegio de Patólogos Americanos” (ACMG/AMP) de 2015. Estos criterios dividen en 5 categorías las variantes detectadas: patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto (VUS), probablemente benignas y benignas. Las variantes que se reportan corresponden a las primeras tres categorías.

Los informes de resultados se presentan a continuación:

a) Sin variantes reportables:

Resultado:

Número de copias del gen CYP21A2 detectadas: X

Variantes de secuencia reportables en el gen CYP21A2 detectadas: 0

Conclusión:

Se detectaron X copias del gen CYP21A2. No se identificaron variantes de secuencia reportables (patogénicas, probablemente patogénicas ni de significado incierto (VUS)).

b) Una variante heterocigota:

Resultado:

Número de copias del gen CYP21A2 detectadas: X

Variantes de secuencia reportables en el gen CYP21A2 detectadas: X

Se identificó la siguiente variante:

- Nomenclatura ADN codificante: c.X
- Nomenclatura proteína: p.X
- Cigosis: heterocigota
- Clasificación: X

Conclusión:

Se detectaron X copias del gen CYP21A2. Se identificó la variante X (patogénica, probablemente patogénica o VUS) c.X (p.X) en una de las copias. La otra copia no presenta alteraciones.

c) Dos o más variantes heterocigotas:

Resultado:

Número de copias del gen CYP21A2 detectadas: X

Variantes de secuencia reportables en el gen CYP21A2 detectadas: X

Se identificaron las siguientes variantes:

- 1)
 - Nomenclatura ADN codificante: c.X
 - Nomenclatura proteína: p.X
 - Cigosis: heterocigota
 - Clasificación:
- 2)
 - Nomenclatura ADN codificante: c.X
 - Nomenclatura proteína: p.X
 - Cigosis: heterocigota
 - Clasificación:

Conclusión:

Se detectaron X copias del gen CYP21A2. Se identificó la variante (patogénica, probablemente patogénica o VUS) c.x (p.x) en una de las copias y la variante (patogénica, probablemente patogénica o VUS) c.x (p.x) en la otra copia.

NOTA: de no poder identificar la copia en la que se encuentran las variantes se informa en solamente como heterocigota.

d) Una variante homocigota

Resultado:

Número de copias del gen CYP21A2 detectadas: X

Variantes de secuencia reportables en el gen CYP21A2 detectadas: X

Se identificó la siguiente variante:

- Nomenclatura ADN codificante: c.X
- Nomenclatura proteína: p.X
- Cigosis: Homocigota
- Clasificación:

Conclusiones:

Se detectaron X copias del gen CYP21A2. Se identificó la variante (patogénica, probablemente patogénica o VUS) c. X (p.X) en ambas copias.

Las metodologías utilizadas pueden tener resultados de interpretación compleja que requieran el estudio de ambos padres para establecer la fase en que están las variantes. En estos casos se agrega una nota recomendando estudios adicionales.

Dado que la Hiperplasia Suprarrenal Congénita se puede deber a otras deficiencias enzimáticas, frente a la ausencia de alteraciones en el gen que codifica para 21-Hidroxilasa y una alta sospecha clínica, es posible que esté causada por alteraciones en otros genes.

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos.

Frente a resultados con alteraciones, se recomienda consejo genético.

Factores Interferentes:

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR.

Referencias

- :
1. Fardella C., Poggi M., Pineda P., *et al*, J Clin Endocrinol Metab 1998;83-9:3357-60 y J Endocrinol Invest 2000, 23: 412-416)
 2. Pineda P., Fardella C., Poggi H., *et al*, Rev Méd Chile 1997; 125: 987-992
 3. Richardson, A. *et al*, Blood storage at 4°C-Factors involved in DNA yield and quality. Lab Clin Med 2006; 147():290-294
 4. Nimkarn S, New MI. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. 2002 Feb 26 [Updated 2010 Aug 24]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, *et al.*, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.