

Nueva Variante Patogénica en el Gen *NR0B1* Asociada a Hipoplasia Adrenal Congénita

A Novel Pathogenic variant in *NR0B1* gene associated with Congenital Adrenal Hypoplasia

Judith S. García-Medina^a, María Paula Sarmiento-Ramón^a, María V. Lopera-Cañaveral^a,
Nora A. Zuluaga-Espinosa^{a,b}, Adriana C. Forero-Torres^{a,b}, Martín Toro-Ramos^c,
Nicolás Pineda-Trujillo^{a,d}

^aUniversidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^bHospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

^cIPS Universitaria, EPS Sura. Medellín, Colombia.

^dBiólogo.

Recibido: 30 de agosto de 2021; Aceptado: 13 de febrero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La hipoplasia adrenal congénita (HAC) ligada a X (OMIM # 300200) es un trastorno genético muy poco frecuente. Presenta tres características principales: insuficiencia adrenal primaria, hipogonadismo hipogonadotrópico e infertilidad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se identifica una nueva variante “probablemente patogénica” c.1275A > T; p.Arg425Ser en el gen *NR0B1* compatible con HAC ligada a X, identificada en un paciente masculino con insuficiencia adrenal primaria asociado a datos de hipogonadismo.

Resumen

La hipoplasia adrenal congénita (HAC) ligada a X es una causa infrecuente de insuficiencia adrenal primaria (IAP). Las mutaciones en el gen *NR0B1* provocan una pérdida de función en receptor DAX1, responsable de la activación de los genes implicados en el desarrollo y función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal-gonadal. **Objetivo:** Describir un caso de HAC secundaria a mutación en el gen *NR0B1* y analizar los diagnósticos diferenciales del paciente pediátrico con insuficiencia adrenal e hipogonadismo hipogonadotrópico. **Caso Clínico:** Paciente masculino de 4 años de edad, sin antecedentes relevantes, procedente de área rural. Ingresó a servicio de urgencia por cuadro de quince días de evolución de emesis, astenia, adinamia, mialgias y marcha atáxica. Al examen presentaba hipotensión arterial, hiperpigmentación de mucosas, genitales masculinos con criptorquidia bilateral. Hiponatremia e hiperkalemia. Se diagnosticó crisis adrenal y se inició reanimación hídrica con solución salina, hidrocortisona y fludrocortisona, con lo que se estabilizó. Se consideró posibilidad

Palabras clave:

DAX1;
NR0B1;
Hipoplasia Adrenal;
Insuficiencia Adrenal

de IAP, se descartó hiperplasia adrenal congénita, etiología infecciosa, autoinmune y error innato del metabolismo. En examen de exoma clínico se identificó la variante “probablemente patogénica” c.1275A > T; p.Arg425Ser en el gen *NR0B1* (Transcrito ENST00000378970.5) compatible con HAC ligada a X. Se continuó manejo con glucocorticoides y mineralocorticoides con evolución clínica favorable a 7 años de seguimiento. **Conclusión:** Se describe una nueva variante asociada a HAC ligada a X. Las variantes en el gen *NR0B1* deben considerarse en el diagnóstico diferencial de un paciente varón con asociación de IAP e hipogonadismo.

Abstract

X-linked adrenal hypoplasia congenita is a rare cause of primary adrenal insufficiency. Mutations in the *NR0B1* gene cause a loss of function in the DAX1 receptor, which activates genes involved in the development and function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. **Objective:** To describe a case of adrenal hypoplasia congenita secondary to a mutation in the *NR0B1* gene and identified the differential diagnoses of the pediatric patient with adrenal insufficiency and hypogonadotropic hypogonadism. **Clinical Case:** A 4-year-old male patient with no relevant history and from a rural area was admitted to the emergency room due to a 15-days of emesis, asthenia, adynamia, myalgia, and ataxic gait. On the physical examination, hypotension, hyponatremia, and hyperkalemia, as well as mucosal hyperpigmentation and bilateral cryptorchidism were observed, therefore, adrenal crisis was diagnosed, starting fluid resuscitation with saline solution, hydrocortisone, and fludrocortisone, which stabilized the patient. Adrenal hyperplasia congenita, innate metabolic error, and infectious or autoimmune etiology were ruled out as etiology. A clinical exome test was performed which identified the variant c.1275A > T; p.Arg425Ser (Transcript ENST00000378970.5) in the *NR0B1* gene consistent with X-linked adrenal hypoplasia congenita. Management of the patient continued with glucocorticoids and mineralocorticoids with favorable clinical course at 7 years of follow-up. **Conclusion:** A novel pathogenic variant associated with X-linked adrenal hypoplasia is described. Variants in the *NR0B1* gene should be a differential diagnosis in a male patient with the association of primary adrenal insufficiency and hypogonadism.

Keywords:

DAX1;
NR0B1;
Adrenal Hypoplasia;
Adrenal Insufficiency

Introducción

La insuficiencia adrenal primaria (IAP) es un trastorno poco frecuente, potencialmente mortal en la infancia. Se caracteriza por la síntesis y/o secreción inadecuada de glucocorticoides en la corteza suprarrenal. En algunos casos, también puede afectar la producción de aldosterona y andrógenos suprarrenales. En oposición al predominio de etiologías autoinmunes en adultos, la mayoría de las causas de IAP en la infancia son de origen hereditario y monogénico¹⁻³. Según el mecanismo fisiopatológico las formas genéticas de IAP se pueden dividir en 4 grupos⁴: (a) Trastornos en genes involucrados en la formación de órganos suprarrenales que resultan en hipoplasia (*NR0B1*, *NR5A1*) o disgenesia (*CDKN1C*, *SAMD9*); (b) Errores innatos de metabolismo que afectan la biosíntesis del colesterol (*DHCR7*) y de esteroides (como todas las formas de hiperplasia suprarrenal congénita). Estos constituyen la causa más frecuente; (c) Deficiencia familiar de glucocorticoides (*MC2R*, *MRAP*, *NNT*) y trastornos similares (*MCM4*); (d) Trastornos de destrucción adrenal (*LIPA*, *ABCD1/2*, *PEX1*, *AIRE*).

La hipoplasia adrenal congénita (HAC) ligada a X

(OMIM # 300200) es un trastorno genético muy poco frecuente. Ocurre en menos de 1:12.500 nacidos vivos, causado por mutaciones en el gen *NR0B1*⁵. Este gen codifica para el receptor DAX-1 (dosage sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1). DAX-1 es un receptor nuclear “huérfano”, ya que no se ha identificado un ligando específico. Una de las acciones de DAX-1 es activar genes diana implicados en el desarrollo y función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal-gonadal (HPAG). Sin embargo, paradójicamente, la mayoría de los estudios funcionales han demostrado que DAX-1 es un inhibidor de la biosíntesis de esteroides que actúa por represión del factor esteroidogénico-1 (SF1, codificado por el gen *NR5A1*), mediando la transactivación de diversos genes en la vía de la biosíntesis esteroidea, como los genes de la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR), 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y colesterol desmolasa^{6,7}. También inhibe las actividades transcripcionales de hormona luteinizante (LH) y reduce la expresión de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Por tanto, mutaciones a este nivel afectan el desarrollo y la función de la glándula adrenal^{7,8}.

La forma clásica de HAC ligada al X tiene tres ca-

racterísticas principales: IAP, hipogonadismo hipogonadotrópico e infertilidad^{9,10}. El reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas permite iniciar un tratamiento oportuno con glucocorticoides y la corrección hidroelectrolítica (con o sin mineralocorticoides), indispensable para disminuir el riesgo de mortalidad, mientras se realiza el ejercicio diagnóstico y búsqueda etiológica¹¹. Los signos y síntomas clínicos incluyen características típicas de la insuficiencia adrenal como hiperpigmentación en encías y pliegue ungueal, vómitos, mala alimentación, falla de crecimiento, convulsiones, colapso vascular y muerte súbita. Los hallazgos bioquímicos característicos son hiponatremia, hiperkalemia, hipoglucemia, reducción de los niveles séricos de cortisol y aldosterona, y aumento de hormona adrenocorticotrópica (ACTH)¹².

El hipogonadismo asociado con HAC ligada a X probablemente representa una combinación de un defecto hipotalámico e hipofisiario. Muchos niños no inician pubertad y otros presentan detención de su desarrollo puberal alrededor de la etapa 3 de Tanner o volumen testicular de 6-8 ml. Sorprendentemente, se ha reportado un número creciente de informes que evidencian maduración sexual exagerada o pubertad precoz en HAC ligada a X. El mecanismo de la pubertad precoz es poco claro y puede ser multifactorial. Se han postulado causas como autonomía de las células de Leydig, producción persistente de andrógenos por la glándula adrenal fetal, estimulación con ACTH de las células esteroideogénicas en los testículos a través del receptor de melanocortina-1 y deterioro de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal^{10,12}.

El diagnóstico correcto de IAP por trastornos genéticos es fundamental, debido al seguimiento requerido de ciertas comorbilidades y a las diferentes formas de herencia en los distintos subtipos. El diagnóstico molecular preciso es importante no solo para orientar adecuadamente a los padres sobre la probabilidad de afectación en un futuro embarazo, sino también para

identificar portadores de mutaciones afectados, pero clínicamente asintomáticos en la familia⁸.

El objetivo de este artículo fue describir un caso de HAC secundaria a mutación en el gen *NR0B1* que permita conocer los diagnósticos diferenciales del paciente pediátrico con insuficiencia adrenal e hipogonadismo hipogonadotrópico.

Caso Clínico

Paciente masculino procedente de área rural en el departamento de Antioquia, Colombia, producto de la cuarta gestación, quien nació a término, con peso y talla adecuados para la edad gestacional y sin hospitalización en periodo neonatal. Posteriormente sin antecedentes de importancia y con desarrollo psicomotor normal. Ingresó al servicio de urgencias a la edad de 4 años por cuadro de quince días de evolución de vómitos, astenia, adinamia, mialgias y marcha atáxica. Al examen físico de ingreso presentaba hipotensión (presión arterial menor del percentil 5 para la edad y percentil de estatura), hiperpigmentación de piel y mucosas (figura 1), genitales masculinos con pene de tamaño y grosor normal, pero con criptorquidia bilateral. Adicionalmente presentaba placas alopecicas en región frontotemporal izquierda. Exámenes de laboratorio iniciales con hiponatremia (sodio sérico 128 mEq/L) e hiperkalemia leve (potasio sérico 5,05 mEq/L) asociado a cortisol sérico bajo (figura 2).

Ante hallazgos clínicos y de laboratorio se diagnosticó crisis adrenal y se inició reanimación hídrica con solución salina normal e hidrocortisona (dosis inicial de 100 mg/m²/día, seguido de dosis de mantenimiento de 50 mg/m²/día cada 6 h). Por persistencia de hiponatremia se adicionó manejo con fludrocortisona en dosis de 0,1 mg cada 12 h, con lo que se estableció estabilidad hemodinámica y electrolítica (figura 2).

En la evaluación neurológica no se evidenció compromiso central, ni de nervio periférico, además se re-



Figura 1. Evidencia de áreas de hiperpigmentación en encías y en áreas de flexión, de larga evolución.

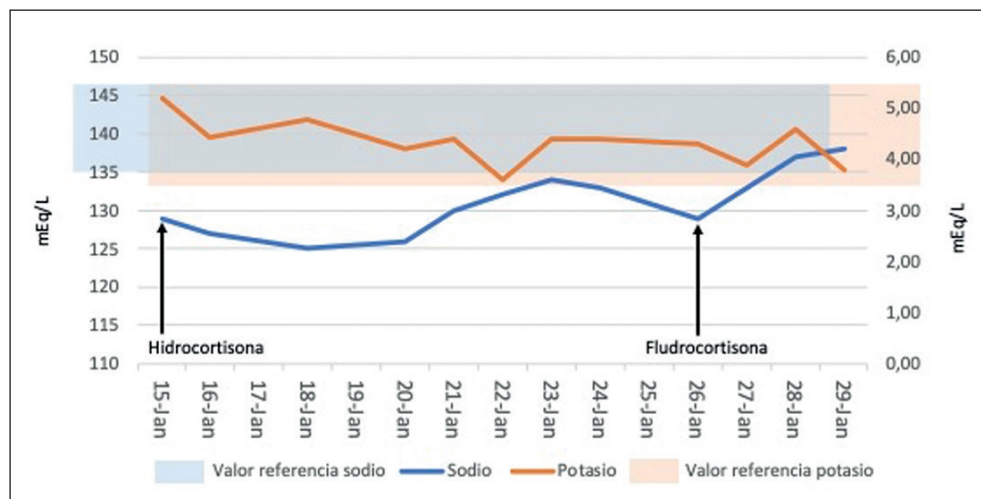


Figura 2. Evolución del trastorno hidroelectrolítico.

solvió la marcha atáxica, por lo que se asumió que fue secundario a hiponatemia.

Se consideró cuadro compatible con insuficiencia adrenal primaria y dentro de las posibilidades etiológicas se descartó hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa por niveles normales de 17-hidroxiprogesterona. Dada la posibilidad de una adrenoleucodistrofia por edad, género y el antecedentes de ataxia se realizaron imágenes de resonancia magnética cerebral y ácidos grasos de cadena muy larga, que los descartaron. Se descartó etiología autoinmune con anticuerpos anti 21-hidroxilasa negativos. Las imágenes de las suprarrenales por tomografía fueron negativas para lesiones o hemorragias. Se descartaron etiologías infecciosas (con estudios negativos para *Mycobacterium tuberculosis*, Citomegalovirus y Virus de Inmunodeficiencia Humana). No se encontraron medicamentos implicados en la génesis de la insuficiencia adrenal, ni otras causas de insuficiencia adrenal secundaria.

Ante el debut de la IAP sin etiología establecida se consideró necesario descartar causa genética por probable hipoplasia suprarrenal congénita y se solicitó secuenciación de exoma clínico. Este identificó variante “probablemente patogénica” c.1275A > T; p.Arg425Ser en el gen *NR0B1*¹³.

A la fecha del reporte el paciente tenía 11 años, la criptorquidia se había corregido, el volumen testicular era de 2 a 3 ml bilateral, continuando en seguimiento por endocrinología pediátrica, en tratamiento con hidrocortisona a dosis de 13 mg/m²/día y fludrocortisona 0,1 mg cada 12 h, con adecuada evolución clínica, sin nuevas crisis adrenales y con adecuado patrón de crecimiento. Los estudios de laboratorio indicaban valores de electrolitos y renina plasmática normales. Aún sin inicio clínico de pubertad y con valores de Hormona Luteinizante (LH) en rango prepuberal.

Discusión

La IAP es un trastorno poco frecuente, cuya causas en la infancia son de origen predominantemente hereditario y monogénico (80% de los casos)¹⁴⁻¹⁶. Los avances moleculares han ampliado el conocimiento sobre la etiología de la IAP, pero el diagnóstico clínico aún puede ser retrasado hasta que una enfermedad aguda o un evento estresante precipite un colapso cardiovascular grave que resulte en crisis adrenal^{8,10}. Este caso describe un paciente masculino con insuficiencia adrenal de inicio en la infancia asociado a criptorquidia bilateral secundario a hipoplasia adrenal ligada a X por una nueva variante probablemente patogénica en el gen *NR0B1*.

Actualmente no existen estudios para realizar un diagnóstico neonatal temprano y usualmente los pacientes con hipoplasia adrenal ligada a X debutan con crisis adrenal en los primeros meses de vida, mientras que el 40% debuta entre 1-9 años, similar a lo ocurrido en este paciente¹⁷. Como fue evidente en el caso, es usual que la crisis adrenal se acompañe con varios grados de hiperpigmentación relacionado con aumento en producción de proopiomelanocortina. En algunos casos la identificación de hiperpigmentación y su estudio temprano permitirían un diagnóstico más oportuno⁵.

Por su parte la afección del eje gonadotropo suele ser grave con pubertad retrasada, aunque se han descrito casos de pubertad detenida e incluso algunos pacientes desarrollan la deficiencia de gonadotropinas entre los 15 y 18 años. Los pacientes presentan alteración en espermatogénesis con empeoramiento gradual, oligospermia y disfunción endocrina de células de Sertoli^{17,18}. En este caso el fenotipo da evidencia de criptorquidia bilateral, indicando la afección de la fun-

ción del eje gonadal desde el periodo fetal. Se esperaría la ausencia o retraso del desarrollo puberal, pero esto aún no era identificable por la edad del paciente al momento del reporte.

Las pruebas genéticas son útiles y en los últimos 15 años han contribuido en el diagnóstico en niños con IAP de etiología desconocida o para confirmarla en aquellos con antecedentes¹⁸. Es importante indagar sobre consanguinidad, antecedentes familiares de IAP o muertes inexplicables en hermanos o tíos maternos y evidencia de hipogonadismo hipogonadotrópico. El rendimiento diagnóstico del estudio del gen *NR0B1* en pacientes varones con IAP con crisis adrenal es tan alto como 40%, si otras condiciones comunes como hiperplasia adrenal congénita han sido excluidas⁶.

Al año 2006 se habían descrito cerca de 80 a 100 diferentes mutaciones en *NR0B1*, pero a la fecha, ya son más de 200 mutaciones identificadas¹⁹. La variante c.1275A > T; p.Arg425Ser en el gen *NR0B1* no ha sido descrita previamente, pero su veredicto es de una variante posible patogénica de tipo 'missense'¹³. El codón donde se localiza la mutación del paciente reportado es una posición de aminoácidos altamente conservada en el dominio de unión del ligando del receptor y constituye el codón con más mutaciones reportadas (junto con el codón 291)^{6,20}. La mutación reportada en este paciente es la cuarta en el codón 425, sugiriendo que se trata de un hot spot de mutaciones en este gen. Nuestro reporte es sobre el cambio del codón AGA > AGT (X:30'304,717A > T), correspondiendo a una de las pocas excepciones de la característica de degeneración del código genético¹³. Esta excepción ocurre ya que el cambio en la tercera posición del codón lleva al cambio del aminoácido codificado.

La variante reportada se clasifica como probablemente patogénica según lo respaldan las predicciones funcionales 'in silico', usando la secuencia depositada en UniProtKB (P51843). Dado que esta es una variante exónica hemos considerado los predictores funcionales SIFT (P = 0) y Polyphen2 (P = 1,0). Ambos predijeron que esta variante es dañina o probablemente deletérea, respectivamente.

Si bien en la mayoría de los casos no establecen una correlación genotipo-fenotipo, hay excepciones como las variantes en región amino-terminal tipo 'nonsense' o variantes región unión a ligando alrededor de 'core' hidrofóbico se asocian a inicio tardío de la enfermedad^{5,19,21}. Adicionalmente la mayoría de los casos asociados a mutaciones tipo 'nonsense' o 'frameshift' establecen una proteína ausente o truncada con un fenotipo grave secundario. Por su parte mutaciones tipo 'missense' se reportan en el 20% de los casos con fenotipo variable. Este caso sugiere que la nueva variante se asociaría a una evolución y desarrollo tardío de la enfermedad¹⁷.

El manejo del HAC ligada a X incluye reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides, buscando imitar el ritmo circadiano fisiológico de secreción de cortisol, para evitar los efectos de la exposición excesiva a glucocorticoides a largo plazo, incluyendo supresión del crecimiento, obesidad, síndrome metabólico, diabetes y osteoporosis²¹. Los niveles hormonales deben ser monitoreados durante el periodo puberal y si no hay desarrollo espontáneo, iniciar terapia de reemplazo con esteroides sexuales para inducción puberal¹².

Actualmente se desconoce si el uso previo de Hormona Foliculoestimulante (FSH) recombinante tenga algún beneficio a largo plazo en caso de utilizarse técnicas de reproducción asistida. Es importante el apoyo psicoterapéutico para los jóvenes y sus familiares, en especial para discutir temas de pubertad y fertilidad. Adicionalmente establecer educación en las pautas de estrés para prevenir descompensación y muerte por insuficiencia suprarrenal aguda^{6,21}.

Conclusión

Este caso extiende las variantes patogénicas asociadas al espectro de hipoplasia adrenal ligada a X. En aquel paciente masculino con presencia de IAP independiente de la edad de manifestación clínica, especialmente si se asocia a hallazgos sugestivos de hipogonadismo hipogonadotrópico deberá evaluarse posibilidad de variantes en el gen *NR0B1*. Su tratamiento y reconocimiento adecuados son de gran importancia para evitar la morbilidad asociada.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) del paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(1):11-20.
- Flück CE. Mechanisms in endocrinology: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: Beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):R99-111.
- Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):397-424.
- Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(3):145-57.
- Achermann JC, Vilain EJ. NR0B1-Related Adrenal Hypoplasia Congenita Summary Genetic counseling GeneReview Scope. *GeneReviews®*. 2018;1-21.
- Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, et al. DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):607-19.
- Choi JH, Park JY, Kim GH J, et al. Functional effects of DAX-1 mutations identified in patients with X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Metabolism*. 2011;60(11):1545-50.
- Kamrath C. Beyond the adrenals: Organ manifestations in inherited primary adrenal insufficiency in children. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(3):C9-12.
- Ezquieta B. Insuficiencia suprarrenal de origen genético. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010;1(3):11-8.
- Hughes CR, Man E, Achermann JC. The adrenal cortex and its disorders. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. Wiley; 2019;335-407.
- Güran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):9-22.
- Jadhav U, Harris RM, Jameson L. Hypogonadotropic Hypogonadism in Subjects with DAX1 Mutations. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;22(346(1-2)):65-73.
- Varsome: the Human Genomics Community [Internet] 2021 [cited 2021 May 17]. Disponible en: https://varsome.com/variant/hg19/nr0b1_c.1275A%3ET?annotation-mode=germline
- Capalbo D, Moracas C, Cappa M, et al. Primary Adrenal Insufficiency in Childhood: Data from a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):762-73.
- Wijaya M, Huamei M, Jun Z, et al. Etiology of primary adrenal insufficiency in children: A 29-year single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(6):615-22.
- Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Tardy-Guidollet V, et al. News about the genetics of congenital primary adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):174-81.
- Raffin-Sanson ML, Oudet B, Salenave S, et al. A man with a DAX1/NR0B1 mutation, normal puberty, and an intact hypothalamic-pituitary-gonadal axis but deteriorating oligospermia during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):45-50.
- Tabarin A, Achermann JC, Recan D, et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest*. 2000;105(3):321-8.
- Battistin C, Menezes Filho HC, Domenice S, et al. A novel DAX1/NR0B1 mutation in a patient with adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(8):496-500.
- Zhang YH, Huang BL, Anyane-Yeboah K, et al. Nine novel mutations in NR0B1 (DAX1) causing adrenal hypoplasia congenita. *Hum Mutat*. 2001;18(6):547.
- Iughetti L, Lucaccioni L, Bruzzi P, et al. Isolated hypoadosteronism as first sign of X-linked adrenal hypoplasia congenita caused by a novel mutation in NR0B1/DAX-1 gene: A case report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):1-9.