



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TESIS:

“Mutación del gen SRD5A2 en pacientes
pediátricos con trastornos de diferenciación
sexual XY”

PARA OBTENER EL TÍTULO EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dra. Nora Alicia Rodríguez Gutiérrez

Director y asesor:

Dr. Mario Molina Díaz

Departamento de Endocrinología



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Mutación del gen SRD5A2 en pacientes pediátricos con
trastornos de diferenciación sexual XY”**



**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:
Dr. Mario Molina Díaz
Departamento de Endocrinología**

AGRADECIMIENTOS

Principalmente a Dios por permitirme llegar hasta aquí y guiarme en mi camino.

A mis padres, hermanos y futuro esposo, por su apoyo incondicional y paciencia en esta aventura de mi vida.

A mis maestros por instruirme para llegar a ser lo que ahora soy.

A la Doctora Gloria Queipo por su ayuda y colaboración con el estudio molecular en el Hospital general de México.

Guía de Contenido

Contenido	Página
1. Marco teórico y antecedentes...	1
2. Planteamiento del problema...	9
3. Pregunta de investigación...	9
4. Justificación	10
5. Objetivos	10
6. Material y métodos...	10
7. Análisis estadístico...	13
8. Resultados...	13
9. Discusión...	16
10. Conclusiones	18
11. Anexos	19
12. Bibliografía...	20

1. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

Diferenciación sexual masculina.

El proceso de desarrollo del fenotipo masculino puede dividirse en 2 fases. La primera fase está determinada por la formación del testículo procedente de la gónada primitiva, donde participan factores de transcripción (determinación sexual) y en la segunda, la diferenciación genital interna y externa está determinado por la secreción hormonal del testículo (diferenciación sexual).^{1,2}

Los testículos comienzan a secretar andrógenos a partir de la semana 9 de gestación, proceso que es inicialmente regulado por la gonadotropina coriónica humana (hCG) sintetizada por la placenta. La hCG estimula a las células de Leydig para la producción de testosterona durante el periodo crítico de diferenciación sexual, posteriormente el feto secreta hormona luteinizante (LH) que es necesaria para continuar la estimulación de las células de Leydig, promoviendo el completo descenso testicular y el crecimiento del pene. La testosterona presenta un pico de secreción entre la semana 11 y 18 de gestación, estimulando la diferenciación de los conductos Wolffianos para formar el epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal. El desarrollo de la próstata procedente de seno urogenital y la masculinización del primordio de los genitales externos en pene y escroto, depende de la Dihidrotestosterona (DHT) que es un andrógeno más potente que la testosterona.^{2,4} (Fig.1)

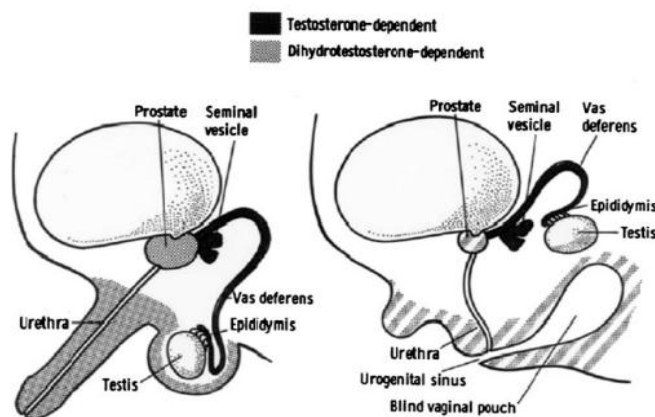


Figura 1 En esta figura se muestra los diferentes tejidos dependientes de testosterona (negro) y DHT (gris) durante la diferenciación sexual del feto.

La formación de DHT es a través de la esteroidogénesis, donde existe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona por la enzima 5 alfa reductasa a nivel periférico, siendo esta una reacción irreversible. (fig.2) Ambas hormonas testosterona y DHT, tienen un receptor intracelular, miembro de la familia de receptores nucleares que regulan su expresión genica.^{1,3,4}

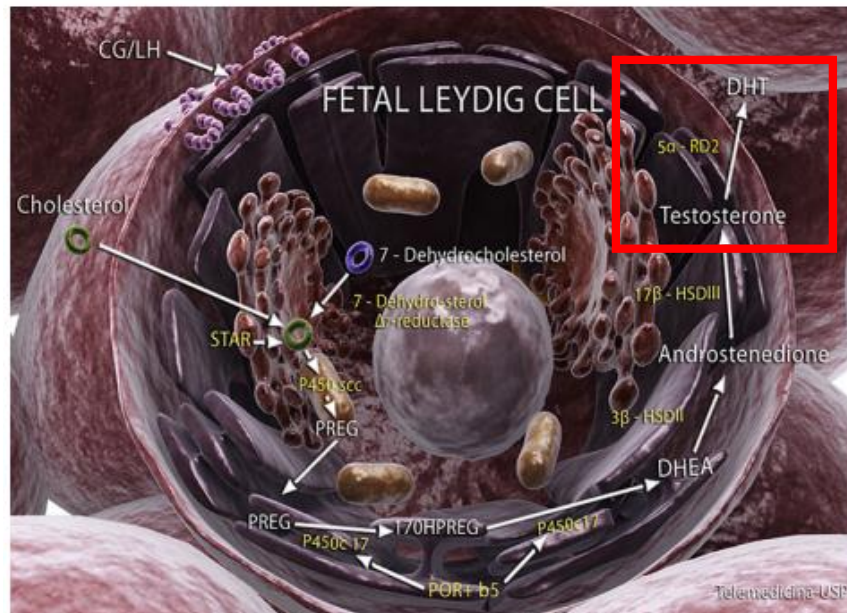
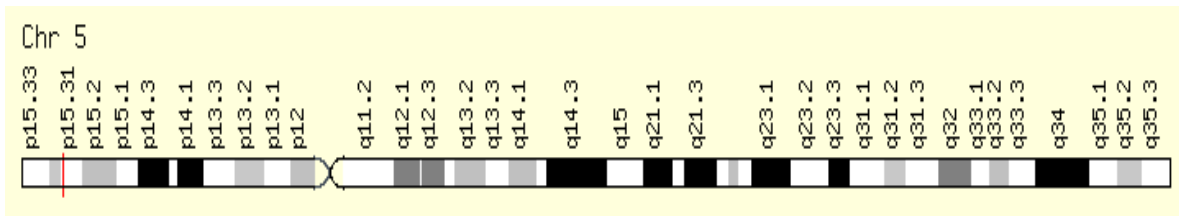


Figura 2 Proceso de esteroidogénesis testicular. El paso enzimático por la 5 -reductasa para la conversión de Testosterona a Dihidrotestosterona.

Enzima 5 Alfa-reductasa.

Existen dos isoenzimas de 5 -reductasa en los humanos, clasificadas como tipo 1 y tipo 2. El gen de la enzima 5 alfa reductasa tipo 1 se localiza en el cromosoma 5p15, mientras que el de la 5 alfa reductasa tipo 2 se localiza en el cromosoma 2p23 y codifica una proteína de 254 aminoácidos (fig.3). Cada uno de los genes contienen 5 exones y 4 intrones. Los dos tipos de enzimas, presentan una homología del 50%, pero difieren en sus propiedades bioquímicas, farmacológicas, afinidad inhibitoria, expresión tisular. La 5-AR 1 se expresa en piel hasta la pubertad, pero recientemente se ha demostrado que también en fibroblastos genitales. La 5-AR 2 es la única que se expresa durante la embriogénesis, en tejidos de la piel genital masculina y en la próstata.^{1,3}

A)



B)

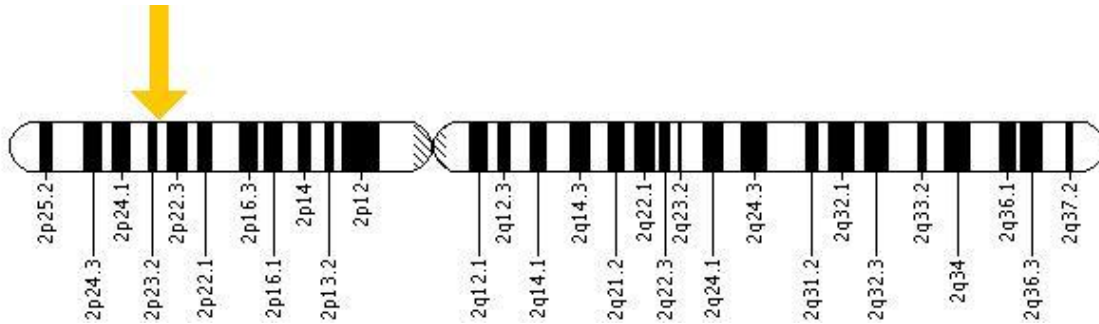


Figura 3. A) Gen que codifica a la isoforma 1, srd5a1, B) Gen que codifica a la isoforma 2, srd5a2.

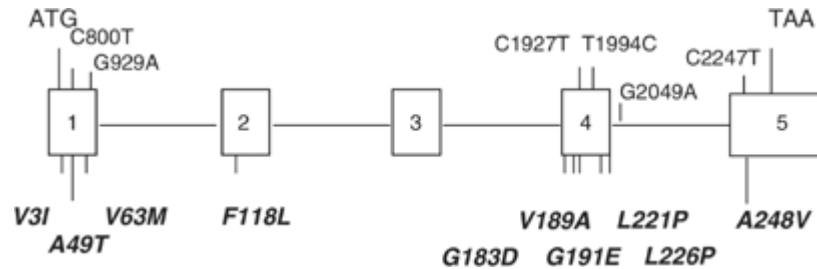


Figura 4. Estructura de los genes que codifican la enzima 5 AR

Los genitales externos en el feto masculino se encuentran completamente virilizados en la semana 14 de gestación. Y cualquier alteración durante este proceso dará como resultado un desorden de la diferenciación sexual (genitales ambiguos).⁴ Los recién nacidos que tienen este tipo de trastornos, representan un problema inmediato en la asignación del sexo, descrito como una emergencia endocrinológica.¹

El término de desorden de diferenciación sexual incluye condiciones congénitas donde el desarrollo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico. ²⁹

De los trastornos de diferenciación sexual, los correspondientes a XY son del 45.2%, y de estos un 21.2% corresponden a deficiencia de 5-AR2 y a insensibilidad a andrógenos. ⁴

Nomenclatura relacionada a trastornos de diferenciación sexual (TDS)	
Previa	Actual
Intersexo	Trastorno de diferenciación sexual (TDS)
Pseudohemafrodita masculino subvirilización masculino XY	Trastorno de diferenciación sexual 46XY
Pseudohemafrodita femenino sobrevirilización femenino XX masculinización femenino XX	Trastorno de diferenciación sexual 46XX
hermafrodita verdadero	TDS ovotesticular
varon XX	TDS testicular 46XX
XY reversa	Disgenesia gonadal completa 46XY

Cuadro1: nomenclatura trastornos de diferenciación sexual

De los trastornos de diferenciación sexual XY, la deficiencia 5 alfa reductasa es una patología al parecer poco frecuente, con herencia autosómica recesiva que afecta principalmente a población con endogamia, reportándose hasta en un 36.4% el antecedente de consanguinidad, aunque no se cuentan con registros estadísticos sobre la prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial.¹

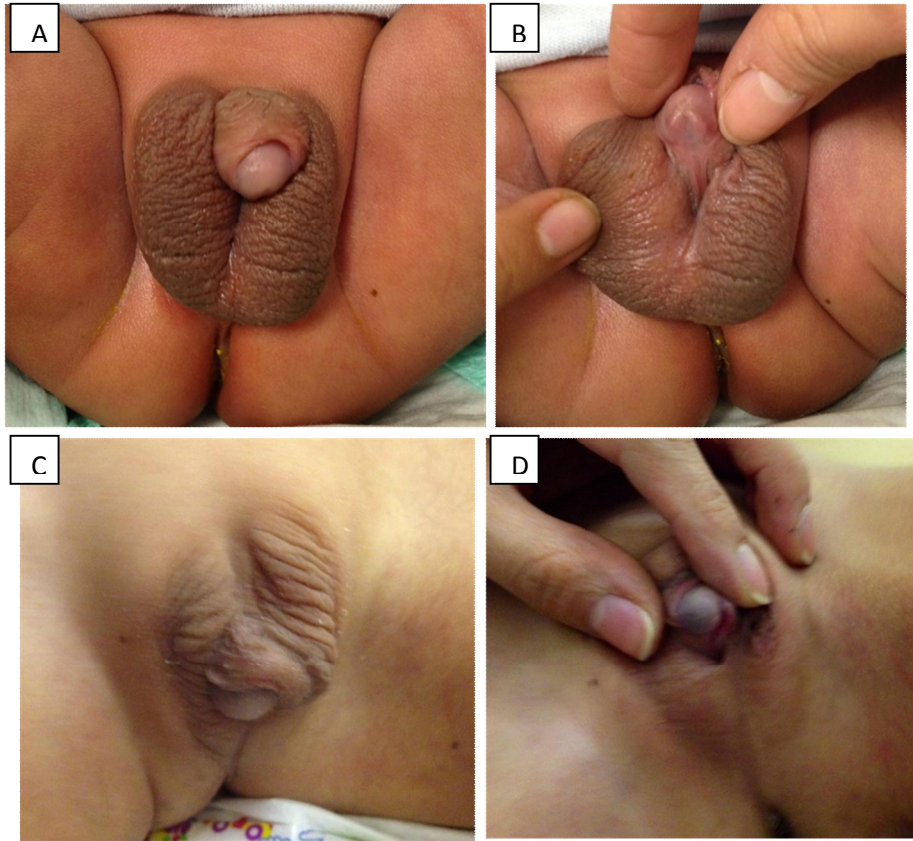


Imagen 1. Características clínicas de niños con deficiencia de 5-alfa-reductasa. A. Se observa escroto con rafe medio B. hipospadia pene-escrotal, C. hipoplasia de escroto en dona D. micropene con seno urogenital.

El diagnóstico de la deficiencia de 5-AR se sospecha en recién nacidos con genitales ambiguos, sin embargo tiene una gran variedad de presentación clínica, que puede ir desde una subvirilización hasta un fenotipo completamente femenino^{1,2,4,11} Los datos clínicos que podemos encontrar van desde micropene, hipospadias, más frecuente la peneescrotal (fig. 5, imagen 1), criptorquidia siendo la ubicación inguinal la más común, lo que sugiere la influencia de DHT en la migración hacia el escroto.⁴ (fig. 6), malformación escrotal o escroto hipoplásico comúnmente llamado bífido, en dona o bufanda (imagen 1).^{1,3 27,28}

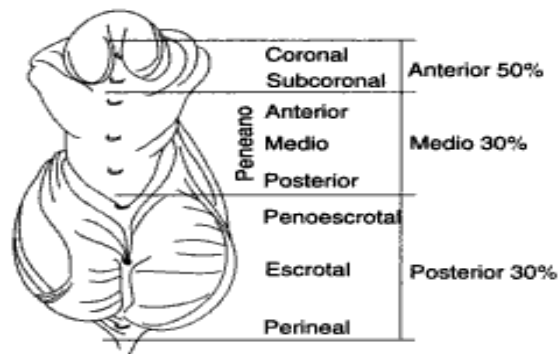


Figura 5. Localización del meato uretral en pacientes con deficiencia de 5- reductasa.



Imagen 2. A) hipospadiá glandular, B) hipospadiá subcoronal, c) hipospadiá penoescrotal con cuerda, D) hipospadiá perineal con cuerda y parcial transposición penoescrotal, E) megameato, F) hipospadiá escrotal.

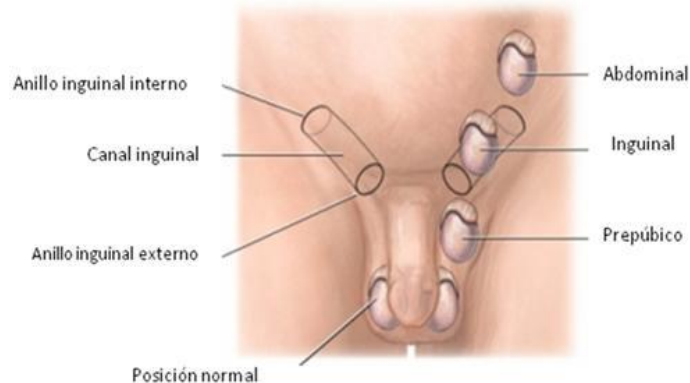


Figura 6. Localización de los testículos en pacientes con déficit de 5-AR

La formación de vesícula seminal, conducto deferente y epidídimo están presentes, siendo de características normales ya que no dependen de la acción de la DHT, sino de la testosterona. La Hormona antimülleriana (MIS) es sintetizada por el testículo de manera adecuada, por lo tanto no encontramos estructuras Müllerianas (trompas de Falopio ni útero).

Cuando los pacientes con deficiencia de 5. AR2 no son diagnosticados al nacimiento y el grado de subvirilización es importante, los podemos encontrar con asignación al rol femenino⁴. Posteriormente en la etapa de la pubertad se busca atención médica por ausencia de caracteres sexuales femeninos como son telarca y presencia de amenorrea, además durante esta etapa de crecimiento, inicia la actividad de la enzima 5AR tipo 1, presentando virilización espontánea con cambios en la voz (gruesa), desarrollo de masa muscular, crecimiento y descenso testicular, alargamiento del pene y comportamiento de sexo masculino, provocando cambios en la identidad de género, por lo que un retraso en el diagnóstico resulta en una severa afección psicológica y sociocultural.^{1, 2,4,11,22,23}

El diagnóstico clínico es apoyado con la prueba de estimulación de gonadotropina corionica humana (hCG), estimulando los receptores de LH en las células de Leydig para la producción de testosterona, posteriormente por acción de la enzima 5 alfa reductasa en condiciones normales convierte la testosterona en Dihidrotestosterona. El incremento en la relación T/DHT después de la estimulación nos habla de una deficiencia en la enzima.^{1,4,12} considerando como valor de corte una relación T/DHT mayor a 10,^{1,24,25,26} pudiendo existir falsos negativos, sin embargo el diagnóstico de deficiencia de 5-AR no puede ser excluido por la falta de aumento en la relación T/DHT.⁴

La confirmación del diagnóstico se hace mediante el análisis molecular del gen *srd5A2* "estándar de oro", por medio de la extracción de leucocitos de sangre periférica aislando el ADN. Posteriormente los exones 1 al 5 son ampliados por PCR, y directamente secuenciados, observando el cambio de bases que producirá una proteína anómala (mutación).

Existen pocos estudios en los que se reportan al menos 54 mutaciones distintas en este gen, generalmente por reportes de casos en diferentes poblaciones como, Turquía, Francia, Egipto, Korea y México ^{1,3,13,14,15,16,17,18} (tabla 2) Uno de los estudios más extensos (n=55), reportó 33 diferentes mutaciones, 5 de las cuales no habían sido reportadas con anterioridad como lo es p.G32S, p.G32S, p.Y91H en 2 pacientes con diferente origen étnico (Turquía y Palestina), p.G104E, p.F223S, y c.461delT (Korea), con grande espectro molecular. El exón más afectado fue el 1(35.8%) con cambio de aminoácido G34R, seguido del exón 4(21.7%) con cambio de aminoácido G203S. El fenotipo de estos pacientes incluyó micropene e hipospadias, no correlacionada con el tipo de mutación, 72% fueron asignados a un inicio como femeninos y la relación /DHT >10.^{1,17}

Japón reporta una frecuencia relativa de la sustitución R227Q en el exón 4, con relación de fenotipo con micropene y una elevación de la relación T/DHT.²⁷

En la población mexicana se ha observado que la mutación del exón 4 es la más frecuente en un 85%, 23/27 pacientes, con una sustitución de prolina por arginina (P212R), observada solo en población México-mestiza. (Cuadro 2), con fenotipo caracterizado por micropene, hipospadia perineo-escrotal y criptorquidia bilateral, indicando una correlación fenotipo-genotipo en esta mutación.¹³

Cuadro 2. estudios incluidos						
Autor	Lugar	año	No. de casos	Exon	Translocación	referencia
Chavez	México	1999	2	4	E197D, P212R	8
Vilchis	México	2000	5	2 y 5	G85D, S245Y**	18
Mazen	Egipto	2003	8	1	G34R	16
Sasaki	Japón	2003	3	4	R227Q	27
Bahceci	Turquía	2005	2	2	G123R	14
Maimoun	Marruecos, Francia, Turquía	2009	4	1	p.S14R/ p.V89L	15
Maimoun	Egipto, Turquía, Marruecos, Grecia, Bélgica, España, Arabia Saudita, Francia, Polonia, India, Vietnam	2010	55	1	G34R	1
Vilchis	México	2010	11 (27)*	4	P212R	13
Min Ko	Korea	2010	6	5	p.R246Q	17

* 11 nuevos casos, suma 27 casos

** nuevas mutaciones

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hasta el momento en nuestro país se cuenta con pocos estudios con limitado número de pacientes que han reportado la mutación en el gen de 5 alfa reductasa. En México se reportó una serie de casos (n=27) encontrando una asociación fenotipo-genotipo, sin embargo en estudios realizados a nivel mundial no muestra dichas características, por lo que es importante ampliar el estudio, e investigar si la diversidad poblacional condiciona el tipo de mutación y su fenotipo.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la mutación más frecuente del gen de la 5-AR2 en pacientes pediátricos con deficiencia de 5 -reductasa tipo 2?

4. JUSTIFICACION.

Ya que el diagnóstico de la deficiencia de 5 alfa reductasa es difícil por la variabilidad en la clínica y no puede ser excluido en ausencia de elevación de la relación T/DHT postestimulación con gonadotropina coriónica humana, muchos pacientes no tienen un diagnóstico correcto al no contar con el estudio confirmatorio, algunos se encuentran enrolados como femeninos y son gonadectomizados cuando ocurre la virilización en la pubertad, por lo que es importante llegar a un diagnóstico correcto a temprana edad.

Es importante describir las alteraciones en el gen de 5-AR en estos pacientes, ya que pudiese haber mutaciones nativas en la población mexicana.

5. OBJETIVOS.

-General: Describir la mutación más frecuente en los 5 exones de la enzima 5 alfa reductasa

-Específico: Describir fenotipo (clínico y bioquímico) de los pacientes con deficiencia de 5 alfa reductasa

6. MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

-Transversal, descriptivo.

Población:

-Pacientes con DSD XY que acudan a la clínica de trastornos de la diferenciación sexual de hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con cariotipo 46XY
- Edad de 0-18 años.
- Pacientes con fenotipo de subvirilización (micropene, hipospadias, criptorquidia)
- Pacientes con prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana con determinaciones de testosterona y dihidrotestosterona (basal,24,48 y 72 hrs)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con mosaismo en cariotipo 46XY.
- Pacientes que no cuenten con curva de estimulación con hGH completa.
- Pacientes que no desean participar en el estudio.

Definición de Variables:

Hipospadias:

Definición operacional. Meato urinario que se encuentra dorsal al pene y es clasificada de acuerdo a la posición del meato uretral después de tener en cuenta si existe o no cuerda peneana ²⁰

Escala de medición: Nominal, Dicotómico.

Tipo de hipospadia:

Definición operacional. Se clasificará de acuerdo a la localización del meato urinario pudiendo ser glanular, peneana, pene-escrotal, escrotal, perineal.

Escala de medición: Ordinal

Criptorquidia:

Definición operacional: detención del descenso testicular en cualquier lugar de su trayecto natural siguiendo el camino del gubernaculum. ²¹

Escala de medición: nominal, dicotómico.

Ubicación testicular:

Definición operacional: Se clasifica según la posición en el trayecto del descenso testicular (abdominal, inguinal, supraescrotal, escrotal)

Escala de medición: Ordinal.

Micropene:

Definición operacional: tamaño del pene menor a 2.5 desviaciones estándar en base a su valor normal, cuya longitud se mide de la sínfisis del pubis hasta la punta del glande, en recién nacidos se considera por debajo de 2.5cm. ^{5,27,28}

Escala de medición: nominal, dicotómico.

Metodología.

Endocrina:

La prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana se realiza tomando muestra de sangre periférica basal donde se mide testosterona y Dihidrotestosterona, posterior se aplica gonadotropina coriónica humana de 5,000U dividida en 3 dosis, una al día, y se mide T y DHT a las 24 horas, 48 horas y 72 horas del inicio de la estimulación.

La testosterona se mide por el método de quimioluminiscencia y la Dihidrotestosterona a través de método radioinmunoanálisis.

Una muestra con una relación T/DHT a las 72 horas >10 es sugestiva de deficiencia de 5 alfa reductasa, aunque el diagnostico no puede ser excluido por falta de aumento en esta relación. ^{1,24,25,26}

Molecular:

El análisis molecular del gen *srd5A2* se realiza con la toma de muestra de sangre periférica, a través de los leucocitos se extrae el ADN (DNA QIAamp Mini kit; QIAGEN). Posterior los exones 1 al 5 son ampliados por PCR, y directamente secuenciados usando the BigDye terminator v1.1 kit. Y un ABI pris 310 Genetic-Analyzer (biosistema ampliado).

7. ANALISIS ESTADISTICO.

Se obtendrá estadística descriptiva (concentración y dispersión) de las variables estudiadas.

Los datos serán capturados y analizados en el paquete estadístico SPSS V 16.0.

8. RESULTADOS

Reportamos 5 pacientes con estudio molecular del gen *SRD5A2* Todos tuvieron control prenatal adecuado, con antecedentes negativos de disrruptores endocrinos, siendo originarios del estado de México en 80%, hijos de padres jóvenes menores a 30 años, sin consanguineidad. El fenotipo de predominio fue el femenino en un 60%, presentando micropene e hipospadia pene-escrotal con seno urogenital en todos los casos, con diversos grados de criptorquidia. Tras la prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana se observó testosterona elevada con una media de 606 ng/dl, con DHT baja de 23 ng/dl, dando una relación T/DHT aumentada con una media de 28.84. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Características demográficas

	Pacientes n=5
Rol asignado (%)	Masculino (60%)
Edad (años)	1.58 (0.08-7.0) ^a
Edad de la madre	24.2 (\pm 8.28) ^{a,b}
Edad del padre	28.2 (\pm 9.88) ^{a,b}
Fenotipo (%)	Femenino (60%)
Criptorquidia (%)	5/5 (100%)
Longitud del pene (cm)	1.2 (\pm 0.67) ^b
Hipospadia	5/5 (100%)
Testosterona basal (ng/dl)	198.8 (20-499)
Dihidrotestosterona basal (ng/dl)	7.6 (0.90-18.9)
Testosterona 72 horas postestimulo (ng/dl)	606 (136-1075)
Dihidrotestosterona 72 horas postestimulo (ng/dl)	23.0 (20-37)
Entidad Federativa de origen (%)	Edo. de México (80%)

a. Medias
b. Desviación estándar

El exón 4 fue el más afectado 3/5 pacientes (60%). (Cuadro 4)

Cuadro 4. Características moleculares

CASO	EDAD AL DIAGNOSTICO	ANTECEDENTES FAMILIARES CON AMBIGÜEDAD	LOCACIÓN	CAMBIOS DE AMINOÁCIDO	MUTACIÓN
1	4 meses	No	Exón 1	Gln-Glu	Q57E
2	5 meses	No	Exón 5	Arg-Trp	R246W
3	84 meses	Hermana	Exón 4		Completa
4	1 mes	No	Exón 4	Pro-Arg	P212R
5	9 días	No	Exón 4	Glu-Asp	E197D
			Exón 1		R227stop V89L

CASO 1.

Paciente en rol femenino, originario del Estado de Hidalgo, su primera atención médica a los 4 meses, por genitales ambiguos, fenotipo femenino, con falo de 0.5 cm, hipospadia pene-escrotal, seno urogenital, con gónadas palpables, derecho en región labioescrotal de 1cc, izquierdo inguinal de 1cc, escroto en bufanda. Cariotipo de 25 metafases, el cual reporta 46XY. Prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana con una producción de testosterona a las 72 horas de 1075 ng/dl, con DHT 35.3ng/dl y una relación T/DHT 30.4. Se le realiza estudio molecular con la secuenciación del gen de 5 reductasa tipo 2 (SDRA2), donde presenta mutación del exón 1 (Q57E) transversión de una guanina por una citosina, la sustitución originó cambio de glutamina por ácido glutámico en el aminoácido 57.

CASO 2

Paciente en rol masculino, originario de Xalapa, Veracruz, primer consulta a los 5 meses de edad, con ambigüedad de genitales, fenotipo de subvirilización, con falo de 1.5 cm, hipospadia pene-escrotal, seno urogenital, testículos en bolsa escrotal de 1cc bilateral, escroto bífido, hipoplásico. Cariotipo 46XY en 15 metafases. Prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana, con valor de testosterona a las 72 horas en 265ng/dl, DHT 7.1 ng/dl y una relación T/DHT en 37. Se realiza estudio molecular, secuenciación del gen SRD5A2 reportando mutación del exón 5 R246W (cambio de arginina por triptófano en el aminoácido 246).

CASO 3

Paciente rol femenino originario del Distrito Federal, antecedente de una hermana con trastorno de diferenciación sexual XY, compatible con deficiencia de 5 reductasa, pendiente el reporte del estudio molecular. Consultó por primera vez a la edad de 84 meses, por genitales ambiguos, fenotipo de subvirilización, falo de 2cm, hipospadia pene-escrotal, seno urogenital, gónada derecha de 1.5 cc palpable en pliegue labioescrotal, izquierda no palpable. Con cariotipo 46XY. Curva de estimulación con gonadotropina coriónica humana, a las 72 horas con testosterona 136ng/dl, con DHT 4.2 ng/dl, y relación T/DHT en 32.3. Secuenciación del gen de 5 reductasa (SRD5A2) con delección completa del exón.

CASO 4

Paciente en rol masculino, originario del Estado de México, consulta por primera vez a la edad de 1 mes por genitales ambigüos, con un fenotipo de subvirilización, falo de 1.5 cm, hipospadia pene-escrotal, seno urogenital, gónadas palpables, izquierda en escroto de 1.5cc, derecho en canal inguinal de 1.5 cc, región labioescrotal rugosa, hiperpigmentada. Con cariotipo 46XY. Prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana a las 72 horas reportando testosterona de 833 ng/dl, DHT 34 ng/dl, con relación T/DHT en 24.5. Con secuenciación del gen de 5 α reductasa (SDR5A2) con mutación del exón 4 cambio de prolina por arginina en aminoácido 212 (P212R).

CASO 5

Paciente en rol masculino, originario del Estado de México, primera consulta a los 9 días de vida por genitales ambigüos, fenotipo femenino, falo de 0.5 cm, hipospadia pene-escrotal, seno urogenital, testículos palpables de 1cc, izquierdo en bolsa escrotal, derecho en región inguinal, escroto en dona o bufanda. Cariotipo 46 XY. Se realiza prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana reportando a las 72 horas 725ng/dl (valor máximo 48 horas 783), DHT 34.6 ng/dl, con una relación T/DHT 20.1. El estudio molecular demostró un heterocigoto compuesto, uno de los alelos es portador de una transversión G por T en el exón 4, esta modificación cambia el aminoácido ácido glutámico por un ácido aspártico en el aminoácido 197 (E197D). En el otro alelo se identificó una transición de C por T en el exón 4, esta origina un codón de paro en el aminoácido 227 (R227stop) adicionalmente se identifico el polimorfismo V89L en el exón 1 que se ha demostrado que disminuye la actividad de la enzima.

9. DISCUSIÓN

La deficiencia de 5 α reductasa tipo 2 es un trastorno de diferenciación sexual XY, presente desde el nacimiento con una gran variabilidad en las características clínicas. El diagnóstico se sospecha por los datos clínicos, apoyándose con la determinación bioquímica a través de la prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana, lo que nos orienta al diagnóstico, sin embargo

un resultado normal no excluye el diagnóstico, por lo que el estudio molecular es confirmatorio.

En México en más de una década se han hecho escasos reportes de pacientes con trastorno de diferenciación sexual XY, específicamente con deficiencia de 5 alfa reductasa. Se observa en estos reportes, que el exón 4 es el más afectado a diferencia de la población general donde predomina el exón 1, lo que nos pudiera hablar de la importancia de la región demográfica afectada, y la diversidad de grupos étnicos; esto no se puede asegurar ya que falta ampliar el estudio confirmatorio a todos los pacientes con sospecha de la enfermedad.¹³

En nuestros pacientes el rol asignado fue el masculino 3/5 (60%), a diferencia de lo reportado en la literatura siendo más frecuente asignación femenina en un 72.7%.¹

Se observa una relación T/DHT aumentada, >20, reflejando su fuerte asociación con la enfermedad, sin embargo no hubo asociación entre la relación T/DHT y el tipo de mutación.

A pesar de ser una serie de casos pequeña (n=5), se puede observar la misma tendencia a lo reportado en nuestra población donde el exón 4 es el más afectado, aunque sin predominio en los cambios de aminoácidos. No encontramos una asociación fenotipo (clínico y bioquímico) con el tipo de mutación. Esto habla de la diversidad de mutaciones existentes en nuestra población.

A la fecha tenemos registrados en la clínica de diferenciación sexual a 222 pacientes, de los cuales 112 pacientes con TDS XY correspondientes al 50%, de estos 53 pacientes con sospecha clínica y bioquímica de deficiencia de 5 alfa reductasa correspondientes al 23.8% del total de pacientes de la clínica, 47 % de los pacientes con TDS XY, estos datos corresponden a lo reportado en la literatura.

Hasta el momento solo contamos con el reporte molecular del gen SRD5A2 en 5/53 pacientes, ya teniendo por completo el resultado molecular de todos los pacientes con sospecha de esta deficiencia se podría ampliar el panorama y la investigación sobre la prevalencia de esta enfermedad en nuestro país.

10. CONCLUSIÓN

Contamos con pocos estudios de la mutación del gen SRD5A2, por lo cual por el momento no podemos concluir cual es la prevalencia de esta patología, siendo importante su búsqueda ya que contamos con pacientes con alta sospecha clínica diagnóstica sin confirmación, por lo que no podemos encontrar una relación fenotipo-genotipo, que nos facilite su diagnóstico y posterior tratamiento.

11. ANEXOS



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

"Mutación del gen SRD5A2 en pacientes pediátricos con trastornos de diferenciación sexual XYö

Fecha:

Nombre:

Edad al diagnóstico:

Fecha de nacimiento:

Originario:

Dirección:

Teléfono:

Nombre del familiar:

Fenotipo:

pene: (cm)

ubicación meato uretral:

ubicación de testículos:

volumen testículos:

perine y escroto:

Cariotipo:

Curva de estimulación con
Gonadotropina corionica
humana

testosterona	DHT	R T/DHT
basal		
24 horas		
48 horas		
72 horas		

estudio molecular:

11. REFERENCIA

1. Maimoun L, Philibert P, Cammas B. Phenotypical, Biological and Molecular Heterogeneity of 5-Reductase Deficiency: An Extensive International Experience of 55 Patients. *J Clin. Endocrinol Metab* 2011;96:296-307
2. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold I. 46,XY disorders of sex development (DSD), *Clinical Endocrinology* 2009; 70:173. 187
3. Mendonca B, Costa E, Belgorosky A. 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;24:243. 262
4. Adiyaman P, Berberođlu M, Aycañ Z. Plasma testosterone response at 1st and 4th day after short and long-term hCG stimulation test. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2004;46: 309-314
5. Gabrich P, Vasconcelos J, Damião R. Penile anthropometry in Brazilian children and Adolescents. *J Pediatr* 2007; 83(5):441-446
6. Bahceci M, Ersay A, Tuzcu A. A novel missense mutation of 5 alpha reductase type 2 gene (SRD5A2) leads to severe male pseudohermaphroditism in a Turkish family. *Urology* 2005; 66: 407. 410
7. Maimoun L, Philibert P, Cammas B. Undervirilization in XY newborns may hide a 5a-reductase deficiency: report of three new SRD5A2 gene mutations. *European Academy of Andrology* 2009; 33:841. 847
8. Chavez B, Valdez E, Vilchis F. Uniparental Disomy in Steroid 5a-Reductase 2 Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3147. 3150
9. Canto P, Vilchis F, Chávez B. Mutations of the 5 alpha-reductase type 2 gene in eight Mexican patients from six different pedigrees with 5 alpha-reductase-2 deficiency. *Clin Endocrinol* 1997;46(2):155-60
10. Kostyrko A, antkowiak J, Warenik-Szymankiewicz A. The importance of DNA analysis in the diagnosis of steroid 5-alpha-reductase deficiency. *Ginekol Pol* 2004;65(7):400-6
11. Sinnecker GH, Hiort O, Dibbelt L. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet* 1996;63(1):223-30
12. Hiort O, Willenbring H, Albers N. Molecular genetic analysis and human chorionic gonadotropin stimulation tests in the diagnosis of prepubertal patients with partial 5 alpha-reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155(6):445-51

13. Vilchis F, Ramos L, Mendez JP. Molecular analysis of the SRD5A2 in 46,XY subjects with incomplete virilization: the P212R substitution of the steroid 5 α -reductase 2 may constitute an ancestral founder mutation in Mexican patients. *Journal of Andrology* 2010; 31:4
14. Bahceci M, Ersay AR, Tuzcu A. A novel missense mutation of 5- α reductase type 2 gene (SRD5A2) leads to severe male pseudohermaphroditism in a Turkish family. *Urology* 2005; 66:407. 10
15. Maimoun L, Philibert P, Cammas B. Undervirilization in XY newborns may hide a 5 α -reductase deficiency: report of three new SRD5A2 gene mutations. *International Journal of Andrology, European Academy of Andrology* 2010; 33, 841. 847
16. Mazen I, Gad Y, Hafez M. Molecular analysis of 5 α -reductase type 2 gene in eight unrelated Egyptian children with suspected 5 α -reductase deficiency: prevalence of the G34R mutation. *Clinical Endocrinology* 2003;58:627. 31
17. Ko JM, Cheon CK, Kim GH. Clinical Characterization and Analysis of the SRD5A2 Gene in Six Korean Patients with 5-Reductase Type 2 Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010;73:41. 8
18. Vilchis F, Mendez JP, Canto P. Identification of missense mutations in the SRD5A2 gene from patients with steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *Clinical Endocrinology* 2000;52: 383-387
19. Elder JS, Hypospadias, Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed.
20. Restrepo FL, Arango MA, hipospadia, Cirugía pediátrica, pag. 556.
21. Esteban B, Gargallo MA, Lopez M. Criptorquidia, Diagnostico y tratamiento en endocrinología 1994; 429
22. Hochberg Z, Chayen R, Reiss N, Falik Z, Makler A, Munichor M, Farkas A, Goldfarb H, Ohana N, Hiort O. Clinical, biochemical, and genetic findings in a large pedigree of male and female patients with 5-reductase 2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2821. 7
23. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006; 2:148. 62
24. Boudon C, Lumbroso S, Lobaccaro JM, Szarras-Czapnik M, Romer TE, Garandeau P, Montoya P, Sultan C. Molecular study of the 5-reductase type 2 gene in three European families with 5-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2149. 53
25. Hafez M, Mazen I, Ghali I, Sultan C, Lumbroso S. A new mutation of 5-reductase type 2 (A62E) in a large Egyptian kindred. *Horm Res* 2003; 59:281. 4
26. Mazen I, Gad YZ, Hafez M, Sultan C, Lumbroso S. Molecular analysis of 5-reductase type 2 gene in eight unrelated Egyptian children with suspected 5-reductase deficiency: prevalence of the G34R mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:627. 631
27. Migeon CJ, Berkovitz GD, Brown TR. Sexual differentiation and ambiguity. In: Kappy MS, Blizzard RE, Migeon CJ, eds. *Wilkins The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Charles C. Thomas, Springfield, IL 1994;573. 715.

28. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. Williams Textbook of Endocrinology 1998; 1303. 1426.
29. Hughes I. Disorders of sex development: a new definition and classification. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2008;22(1):119. 135.