



Disforia de género en paciente con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11β-hidroxilasa

Gender dysphoria in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency

María Clara Ospino-Guerra^{1,2} , Jhoan Viafara-Casanova^{2,3} , Jorge Fernández-Franco^{1,2} , Mario Unigarro-Palacios^{1,2} , Diana Concha-Galán¹ , Adriana Medina-Orjuela¹

¹ Departamento de Endocrinología, Hospital San José, Bogotá, Colombia

² Fundación Universitaria Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

³ Departamento de Medicina Interna, Hospital San José, Bogotá, Colombia

Fecha de recepción: 04/08/2024

Fecha de aceptación: 20/08/2024

Fecha de publicación: 30/09/2024

*Correspondencia: María Clara Ospino-Guerra. mariaospinog31@gmail.com

Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una afección genética que altera la esteroidogénesis suprarrenal. Si bien la deficiencia de 21-hidroxilasa representa la mayoría de los casos, aproximadamente el 5% se debe al déficit de 11-β-hidroxilasa. Presentamos el caso de una paciente con cariotipo 46 XX y disforia de género (de mujer a hombre) diagnosticada con HSC por déficit de 11-β-hidroxilasa. La paciente, con antecedentes de hipertensión arterial e intervención quirúrgica para masculinización genital, fue manejada con terapia hormonal sustitutiva y antihipertensivos. Este caso resalta la complejidad del diagnóstico y manejo de HSC, particularmente en el contexto de trastornos de la identidad de género. Se discuten los desafíos diagnósticos y terapéuticos relacionados con el déficit de 11-β-hidroxilasa, así como la relación entre hiperandrogenismo y disforia de género en estos pacientes.

Palabras clave: Disforia de género. Hiperplasia suprarrenal congénita. Esteroide 11-beta-hidroxilasa. (DeCS-BiREME)

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a genetic condition that disrupts adrenal steroidogenesis. While 21-hydroxylase deficiency accounts for most cases, approximately 5% are caused by 11-β-hydroxylase deficiency. We present the case of a 46 XX karyotype patient with female-to-male gender dysphoria diagnosed with CAH due to 11-β-hydroxylase deficiency. The patient had a history of arterial hypertension and underwent genital masculinization surgery, receiving hormone replacement therapy and antihypertensives. This case highlights the complexity of diagnosing and managing CAH, espe-

Citar este artículo como: Ospino-Guerra MC, Viafara-Casanova J, Fernández-Franco J, Unigarro-Palacios M, Concha-Galán D, Medina-Orjuela A. Disforia de género en paciente con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11β-hidroxilasa. Rev Soc Peru Med Interna 2024; vol 37(3): 155-159. Disponible en: <https://doi.org/10.36393/spmi.v37i3.861>

Rev Soc Peru Med Interna 2024; 37(3): 155-159

<https://doi.org/10.36393/spmi.v37i3.861>

www.revistaperuanademedicinainterna.com

cially in the context of gender identity disorders. We discuss the diagnostic and therapeutic challenges associated with 11-β-hydroxylase deficiency, as well as the relationship between hyperandrogenism and gender dysphoria in these patients.

Keywords: Gender dysphoria. Congenital adrenal hyperplasia. Steroid 11-beta-hydroxylase. (MeSH-NLM)

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad con patrón hereditario tipo autosómico recesivo originada por la alteración de la esteroidogénesis suprarrenal secundaria al déficit enzimático,¹ generando el déficit en la síntesis hormonal. La deficiencia de 21-hidroxilasa es responsable del 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal. Cerca del 5% se encuentra en relación con el déficit de 11-β-hidroxilasa y en menor medida se pueden encontrar otros déficits enzimáticos como 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17α-hidroxilasa o, excepcionalmente, de StAR y P450 oxidoreductasa.²

La 11-β-hidroxilasa tiene participación en la vía de los glucocorticoides, permitiendo el paso de 11-desoxicortisol a cortisol. En la vía de los mineralocorticoides permitiendo el paso de desoxicorticosterona (DOC) a corticosterona, por lo que su deficiencia se manifiesta con hiperandrogenismo e hipertensión arterial. Su diagnóstico representa un reto para el clínico, especialmente en el contexto de trastornos del desarrollo de la identidad de género y se requiere de la sospecha para instaurar el tratamiento sustitutivo hormonal necesario.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con cariotipo 46XX, disforia de género de mujer a hombre e hipertensión arterial, en quien se documentó hiperplasia suprarrenal congénita debido a una mutación en la 11-β-hidroxilasa.

Presentación del caso

Paciente de 25 años de edad con antecedente de hipertensión arterial desde la niñez, trastorno en la diferenciación sexual y antecedente de consanguinidad en padres que acude a clínica de Bogotá por inconformidad con género asignado al nacer y deseo de continuar transición hacia género masculino. Se documentó trastorno en la diferenciación genital, por lo que se realizó cariotipo con resultado 46XX sin alteraciones cromosómicas. Se realizó histerectomía más ooforectomía bilateral en el año 2015 y posteriormente fue sometida a adrenalectomía izquierda en el año 2019 para manejo de la hipertensión arterial secundaria.

Dentro de estudios complementarios se realizó medición de hormonas sexuales con elevación de 17-OH progesterona y valores normales de LH, FSH, estradiol, testosterona y DHEAS, siendo llamativo, además, su

historia de hipertensión arterial, por lo que se sospechó de hiperplasia suprarrenal congénita. En el manejo con un equipo multidisciplinario con servicio de genética se ordena panel NGS/CNV, que reportó una variante patogénica homocigota C954G>A;D.Thr318= en el gen CYP11B1, compatible con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11-β-hidroxilasa autosómica recesiva.

Finalmente, se somete a cirugía de masculinización genital con metoidioplastia en el año 2022. Desde entonces, recibe suplencia hormonal con undecanoato de testosterona y mineralocorticoide con hidrocortisona, además del manejo antihipertensivo. En el seguimiento se documentó adecuada progresión de los caracteres sexuales secundarios y adecuado control bioquímico.

Discusión

En los humanos existen dos isoenzimas de 11-β-hidroxilasa, estas son codificadas por los genes CYP11B1 (llamada propiamente 11-β-hidroxilasa) y CYP11B2 (también llamada aldosterona sintasa). Estas enzimas son homólogas en un 93% y difieren en solo 40 kb.³ La deficiencia de 11-β-hidroxilasa es causada por mutaciones en el gen CYP11B1 localizado en el brazo largo del cromosoma 8.⁴ A la fecha, se han documentado más de 200 mutaciones en este gen, algunas de ellas relacionadas con diversos grupos étnicos como p.Q356X y p.G379V en tunecinos; p.R448H en judíos marroquíes; p.N394Rfs*37 y p.L299P en turcos. En estas poblaciones, la incidencia estimada es de 1:5.000 - 1:7.000 nacidos vivos, la cual se considera alta en comparación con 1:100.000 - 1: 200.000 que se estima en la población general no consanguínea.⁵ Las mutaciones en este gen tienen como consecuencia una 11-β-hidroxilasa deficiente, ocasionando el acúmulo de 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona en la zona fascicular y glomerular de la corteza suprarrenal, respectivamente.⁶

Al igual que en el déficit de 21-hidroxilasa, la presentación clínica puede manifestarse en las formas clásicas y no clásicas de la enfermedad. Se ha correlacionado el fenotipo clínico con las características moleculares de la mutación, como se evidenció en un estudio realizado en Turquía, el cual analizó una cohorte de 102 pacientes y reportó más de 20 mutaciones relacionadas con el fenotipo no clásico de la enfermedad, con una actividad enzimática residual entre el 10% y el 25%.⁷ El déficit de 11-β-hidroxilasa suele presentarse con

virilización tanto prenatal como postnatal, ambigüedad genital, hiperpigmentación, pubertad precoz, talla baja en la adultez e hipertensión hipopotasémica hiporreninémica. La gravedad de estos signos y síntomas varía proporcionalmente con el grado de la deficiencia.⁸

En la presentación clásica, el hiperandrogenismo puede ser detectado en cualquier momento, desde la infancia hasta la adultez, siendo el signo pivote, la ambigüedad genital en el 66-80% de los cariotipos femeninos, y la pseudopubertad precoz en los cariotipos masculinos.⁹ La hipertensión es un hallazgo común, pero menos consistente en las formas clásicas de la enfermedad, debido a que la desoxicortisona es un precursor mineralocorticoide que promueve la retención de sal de forma menos potente que la aldosterona. La relación entre la hipertensión y la virilización no está bien descrita, pues se han reportado casos de mujeres normotensas severamente virilizadas, así como pacientes con virilización leve e hipertensión resistente.¹⁰ La hipopotasemia se ha descrito en una minoría de pacientes, y se cree que puede deberse a un exceso de la actividad mineralocorticoide; no obstante, no se encuentra necesariamente relacionado con la hipertensión, y se han descrito casos de parálisis periódica asociada.¹¹ La paciente del caso presentado mostraba pseudohermafroditismo femenino e hipertensión arterial, con una mutación prevalente en este fenotipo, hallazgos consistentes con lo descrito en la literatura.¹²

En cuanto a la variante no clásica, se caracteriza por genitales externos normales al nacimiento, con manifestaciones posnatales de virilización, tales como hirsutismo (60-78%), acné (33%), irregularidades menstruales (55%) y alteraciones en la fertilidad (12%), que frecuentemente suelen ser interpretadas

como síndrome de ovario poliquístico, retrasando significativamente el diagnóstico.^{6,13}

La paciente reportada refería inconformidad con el sexo femenino asignado al nacer, con deseo de reasignación de sexo al masculino. La literatura sugiere que los trastornos de identidad de género en estos pacientes pueden estar relacionados con el hiperandrogenismo. Un metaanálisis publicado en 2021 reportó una prevalencia total de disforia de género del 15% (IC 95%: 13-17%), con un 4% para las mujeres ($p = 0.0056$).¹⁴ Asimismo, una revisión de la literatura publicada en 2019 reporta una prevalencia del 9% en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que fueron criadas como mujeres.¹⁵ Estudios observacionales sugieren que las pacientes diagnosticadas con hiperplasia suprarrenal congénita expresan comportamientos “masculinizados” desde su infancia temprana,^{16,17} lo cual puede tener un impacto severo en el aspecto psicosocial en la edad adulta, caracterizado por aislamiento social y síntomas depresivos, especialmente en los pacientes con mutaciones de 11-β-hidroxilasa.^{18,19}

El diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita secundaria al déficit de 11-β-hidroxilasa debe basarse en la sospecha clínica, exploración de los genitales y la confirmación de la elevación de precursores esteroides como el 11-desoxicortisol y la desoxicorticosterona. Además, puede observarse un aumento en otros precursores, como la 17α-OH-progesterona y la Δ4-androstenediona.²⁰ La elevación de la 17α-OH-progesterona puede generar confusión con la deficiencia de 21-hidroxilasa; por ello, en la **tabla 1** se presentan las principales diferencias en los parámetros bioquímicos. En la variante no clásica, la medición de precursores basales y tras la estimulación con ACTH, con valores que exceden 3 veces el percentil 95 para la edad, ha sido utilizada como criterio diagnóstico en

Tabla 1. Comparación de parámetros bioquímicos entre HSC por déficit de 11-β-hidroxilasa y déficit de 21-hidroxilasa.

	11-βhidroxilasa	21 hidroxilasa
11-desoxicortisol	Elevado	Bajo
Desoxicorticosterona	Elevado	Bajo
17-hidroxiprogesterona	Elevado	Elevado
Progesterona	Elevado	Elevado
Renina	Baja	Elevada
Aldosterona	Baja	Baja
Androstenediona	Elevada	Elevada
Testosterona	Elevada	Elevada

Tomado y adaptado de Bulsari K, Falhammar H.¹³

algunos estudios; sin embargo, este método no está completamente estandarizado.⁶

En cuanto al tratamiento, la terapia con glucocorticoides permite restablecer la retroalimentación negativa necesaria para reducir la producción de andrógenos. Se recomienda el uso de hidrocortisona en dosis de 10–20 mg/m²/día, dividida en 2-3 tomas diarias²¹, controlando la eficacia a través de mediciones periódicas de 11-desoxicortisol, desoxicorticosterona y la actividad de la renina plasmática. En caso de hipertensión asociada, se prefiere el uso de antagonistas mineralocorticoides, como la espironolactona.¹³

En pacientes con síntomas persistentes, se sugiere la adición de terapia mineralocorticoide, siempre que exista un monitoreo adecuado de la presión arterial, los electrolitos urinarios y los niveles de renina. Para aquellos casos de hipertensión resistente con afectación de órganos, hipopotasemia e hiperandrogenismo extremo, se han reportado cinco casos en los que se requirió adrenalectomía bilateral, con resolución de los síntomas en los primeros 15 días posteriores a la cirugía.⁶

Conclusión

La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por hiperandrogenismo, siendo la mutación más común la asociada al déficit de la 21-hidroxilasa; sin embargo, también puede estar relacionada con otras mutaciones, como la de la 11-β-hidroxilasa. Su diagnóstico plantea un desafío para el clínico, y el retraso en este puede tener consecuencias graves en la fertilidad, la estatura, el desarrollo psicosocial y la identidad sexual del paciente. Por ello, es crucial fortalecer e individualizar las estrategias diagnósticas y terapéuticas, sin olvidar la importancia de la consejería genética, para mejorar la calidad de vida de los afectados.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Responsabilidades éticas

Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética Científico correspondiente.

Contribución de los autores

Diseño del manuscrito y escritura del borrador: MO, JV. Recolección de la información: JF, MU. Revisión y aprobación de versión final del manuscrito: DC, AM.

Referencias

1. Pérez Unanua MP, Muñoz González Y, Mateo Pascual C, García García AI. Manejo de la patología suprarrenal en Atención Primaria. *Semergen*. 2010;36(3):140-9.
2. Samara-Boustani D, Bachelot A, Pinto G, Thibaud E, Touraine P, Polak M. Hiperplasia suprarrenal congénita: formas precoces. *EMC-Pediatría*. 2010;45(1):1-18. [http://dx.doi.org/10.1016/S1245-1789\(10\)70185-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1245-1789(10)70185-2)
3. Narasimhan ML, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril*. 2019;111(1):24-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.007>
4. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023;401(10372):227-44.
5. Ben Charfeddine I, Riepe FG, Kahloul N, Kulle AE, Adala L, Mamai O, et al. Two novel cyp11b1 mutations in congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11β hydroxylase deficiency in a tunisian family. *Gen Comp Endocrinol*. 2012;175(3):514-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.12.017>
6. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: Clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(1):25-33.
7. Yildiz M, Isik E, Abali ZY, Keskin M, Ozbek MN, Bas F, et al. Clinical and Hormonal Profiles Correlate with Molecular Characteristics in Patients with 11β-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):e3714-24.
8. Gurpinar Tosun B, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;(September):1-15.
9. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20120(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.6065/apem>
10. Hague WM, Honour JW. Malignant hypertension in congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983 May;18(5):505-10.
11. Sathya A, Ganesan R, Kumar A. Congenital adrenal hyperplasia masquerading as periodic paralysis in an adolescent girl. *Singapore Med J*. 2012 Jul;53(7):e148-9.
12. Kandemir N, Yilmaz DY, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Dursun A, et al. Novel and prevalent CYP11B1 gene mutations in Turkish patients with 11-β hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Jan;165 (Pt A):57-63.
13. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017;55(1):19-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1189-x>
14. Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2021 Feb;17(1):39-47.
15. de Jesus LE, Costa EC, Dekermacher S. Gender dysphoria and XX congenital adrenal hyperplasia: how frequent is it? Is male-sex rearing a good idea? *J Pediatr Surg*. 2019 Nov;54(11):2421-7.
16. Bakker J. The role of steroid hormones in the sexual differentiation of the human brain. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(2):1-11.
17. Doktor H, Tanidir C, Güneş H, Aytemiz T, Durcan G, Önal H, et al. Gender dysphoria and psychiatric disorders in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol (Bucharest, Rom 2005)*. 2021;17(3):365-71.

18. Ancelin ML, Norton J, Ritchie K, Chaudieu I, Ryan J. 11 β -hydroxylase (CYP11B1) gene variants and new-onset depression in later life. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2021;46(1):E147–53. <https://doi.org/10.1503/jpn.190177>
19. Simeoli C, de Angelis C, Delli Veneri A, Menafrà D, Di Paola N, Pivonello C, et al. Severe impact of late diagnosis of congenital adrenal hyperplasia on gender identity, sexual orientation and function: case report and review of the literature. *Front Genet*. 2022;13(October):1-12.
20. Nimkarn S, New MI. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(3):96-9.
21. Adriaansen BPH, Schröder MAM, Span PN, Sweep FCGJ, van Herwaarden AE, Claahsen-van der Grinten HL. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(December):1-17.