

## Caso clínico

# Más allá de los genitales ambiguos: diagnóstico y manejo integral en la hiperplasia suprarrenal congénita

Daniela Del Gordo-Caballero  <sup>1, 2</sup>, Sandra Sposito <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Hospital Central de la Policía Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Clínica de la Mujer, Santa Marta, Colombia

**Cómo citar:** Del Gordo-Caballero D, Sposito S. Más allá de los genitales ambiguos: diagnóstico y manejo integral en la hiperplasia suprarrenal congénita. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e919. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.919>

Recibido: 05/Noviembre/2024

Aceptado: 05/Marzo/2025

Publicado: 19/Marzo/2025

### Resumen

**Introducción:** la hiperplasia suprarrenal congénita engloba un espectro de anomalías enzimáticas de herencia autosómica recesiva, donde se encuentra ausente o deficiente una de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol y aldosterona. La deficiencia de la 21 hidroxilasa es la causa más frecuente y su presentación más severa es la forma clásica virilizante y perdedora de sal.

**Objetivo:** el propósito de este trabajo es presentar y discutir un caso de hiperplasia suprarrenal congénita clásica y exponer la importancia de su detección temprana, para así evitar las consecuencias fatales de no recibir tratamiento oportuno.

**Presentación del caso:** neonato de sexo cromosómico XX, con déficit de 21 hidroxilasa en su forma clásica. Se hizo la sospecha por medio del hallazgo de genitales ambiguos, alteraciones electrolíticas y cariotipo XX, y se confirmó el diagnóstico con la medición de androstenediona y 17 alfa-hidroxiprogesterona. El tratamiento se basó en la corrección de la hiperpotasemia y el uso de glucocorticoide y mineralocorticoide.


**Discusión y conclusión:** se debe realizar tamizaje neonatal de forma rutinaria. El diagnóstico debe ser temprano, con el fin de evitar una crisis adrenal potencialmente mortal. El tratamiento tiene como pilar fundamental realizar suplencia hormonal de glucocorticoides y mineralocorticoides, y el seguimiento a largo plazo debe ser dirigido a evitar la crisis adrenal.

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología que incide en la morbimortalidad infantil, debido a las implicaciones clínicas que resultan de una crisis adrenal. Es imperativo que en Colombia se implemente el tamizaje neonatal, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento dirigido desde la edad temprana.

**Palabras clave:** tamizaje neonatal, hiperplasia suprarrenal congénita, esteroide 21-hidroxilasa, trastornos del desarrollo sexual, disgenesia gonadal 46,XX, 17-alfa-hidroxiprogesterona.

### Destacados

- La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta la síntesis de cortisol y aldosterona. La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa es la causa más común, especialmente en su forma clásica, que resulta en virilización y pérdida de sal.
- Caso clínico: se presenta un recién nacido cromosómico XX con genitales ambiguos y diagnóstico de déficit de 21-hidroxilasa. Además, se presentaron síntomas graves como hiperpotasemia de difícil manejo que requirió tratamiento urgente.
- Tratamiento: incluyó la corrección de los desequilibrios electrolíticos y la administración de glucocorticoides y mineralocorticoides. En estos casos, es esencial la sustitución hormonal para prevenir crisis adrenales que pueden ser mortales.
- Importancia del tamizaje neonatal: se enfatiza la necesidad de incluir el tamizaje de HSC en Colombia para la detección temprana y el tratamiento oportuno, dada la alta morbimortalidad infantil asociada.

 **Correspondencia:** Daniela Del Gordo-Caballero, Carrera 59 No. 26-21 CAN, Hospital Central, Policía Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: [danieladelgordo1@gmail.com](mailto:danieladelgordo1@gmail.com)

- Seguimiento a largo plazo: el tratamiento incluye la educación de los cuidadores para manejar las crisis y aumentar las dosis de glucocorticoides en situaciones de estrés.

## Beyond ambiguous genitalia: Comprehensive diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia

### Abstract

**Introduction:** Congenital Adrenal Hyperplasia encompasses a spectrum of enzyme anomalies of autosomal recessive inheritance where an enzyme necessary for synthesizing cortisol and aldosterone is absent or deficient. 21-hydroxylase deficiency is the most common cause, and its most severe presentation is the classic virilizing and salt-wasting form.

**Purpose:** This paper aims to present and discuss a classic case of congenital adrenal hyperplasia and expose the importance of its early detection to avoid the fatal consequences of not receiving prompt treatment.

**Case presentation:** Neonate with sex chromosome XX, with 21 hydroxylase deficiency in its classic form. The suspicion was raised through the discovery of male external genitalia, electrolyte alterations and karyotype. The diagnosis was confirmed with the measurement of androstenedione and 17 alpha-hydroxyprogesterone. Treatment was based on the correction of hyperkalemia and the use of glucocorticoids and mineralocorticoids.

**Discussion and conclusion:** Neonatal screening should be performed routinely. Early diagnosis is essential to avoid a potentially fatal adrenal crisis. The fundamental pillar of treatment is a hormonal replacement of glucocorticoids and mineralocorticoids, and long-term follow-up should also aim to avoid adrenal crises.

Congenital adrenal hyperplasia is a pathology that affects infant morbidity and mortality due to the clinical implications that result from an adrenal crisis. It is imperative that neonatal screening be implemented in Colombia to achieve prompt diagnosis and targeted treatment from an early age.

**Keywords:** Neonatal Screening, Congenital Adrenal Hyperplasia, Steroid 21-Hydroxylase, Disorders of Sex Development, Gonadal Dysgenesis 46, XX, 17-alpha-Hydroxyprogesterone.

### Highlights

- Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder that affects cortisol and aldosterone synthesis. The deficiency of the 21-hydroxylase enzyme is the most common cause, particularly in its classical form, which results in virilization and salt wasting.
- Case Report: A chromosomal XX newborn with ambiguous genitalia was diagnosed with 21-hydroxylase deficiency. The patient presented severe symptoms, including difficult-to-manage hyperkalemia, which required urgent treatment.
- Treatment: Management includes correction of electrolyte imbalances and the administration of glucocorticoids and mineralocorticoids. Hormonal replacement is essential to prevent adrenal crises, which can be life-threatening.
- Importance of Neonatal Screening: The need to include CAH screening in Colombia is emphasized to ensure early detection and timely treatment, given the high infant morbidity and mortality associated with the condition.
- Long-Term Follow-Up: Treatment involves caregiver education to manage crises and adjust glucocorticoid doses during stressful situations.

## Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) incluye un espectro de desórdenes de herencia autosómica recesiva, debido a defectos en uno de los cinco pasos enzimáticos requeridos para la esteroidogénesis en la glándula suprarrenal. Como consecuencia del bloqueo enzimático para la producción de cortisol, se genera una

sobreestimulación crónica de la corteza suprarrenal y una acumulación de precursores proximales al paso enzimático bloqueado, resultando en alteraciones metabólicas importantes (1-2).

La más frecuente de estas alteraciones es el déficit de 21-hidroxilasa (21-OH), causada por mutaciones en el gen de la 21-hidroxilasa (CYP21A2). Esta deficiencia representa entre

el 90% y el 99% de los casos descritos en la literatura. En la deficiencia de 21-OH, se encuentra un déficit de cortisol y aldosterona, y un aumento anormal de andrógenos, lo cual explica el espectro amplio de manifestaciones clínicas, categorizadas principalmente en dos presentaciones: en las formas severas o clásicas y en las formas moderadas o no clásicas (3-4). La HSC clásica implica hiperandrogenismo intraútero que condiciona un grado variable de virilización de los genitales externos en fetos femeninos. En los pacientes masculinos, la detección puede ser más difícil, debido a la ausencia de ambigüedad genital. Por otro lado, y más importante, en la forma clásica y como consecuencia del déficit de aldosterona, se presenta la pérdida de sal, pudiendo resultar en shock y muerte secundaria a la crisis adrenal (4-7).

En Colombia, la Ley 1980 de 2019 establece que dentro del tamizaje neonatal básico se debe incluir la búsqueda de alteraciones congénitas del metabolismo, a través de pruebas específicas para detectar tempranamente, tratar y hacer seguimiento a patologías que incidan en la mortalidad infantil, tales como la HSC. A nivel internacional, su tamizaje consiste en la medición de la hormona 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), precursor acumulado de la forma clásica, en una muestra de sangre seca obtenida del talón del neonato (8-9). A pesar de los esfuerzos dirigidos a la identificación de neonatos con HSC a través del tamizaje neonatal, dicha práctica no se lleva a cabo de manera rutinaria en Colombia, principalmente debido a la ausencia de una reglamentación que garantice su obligatoriedad y a la disponibilidad de los recursos necesarios para su implementación. Es por ello que la HSC sigue siendo uno de los trastornos endocrinos más difíciles de diagnosticar y tratar, debido a las consecuencias directas y a los efectos indirectos sobre las vías esteroidogénicas.

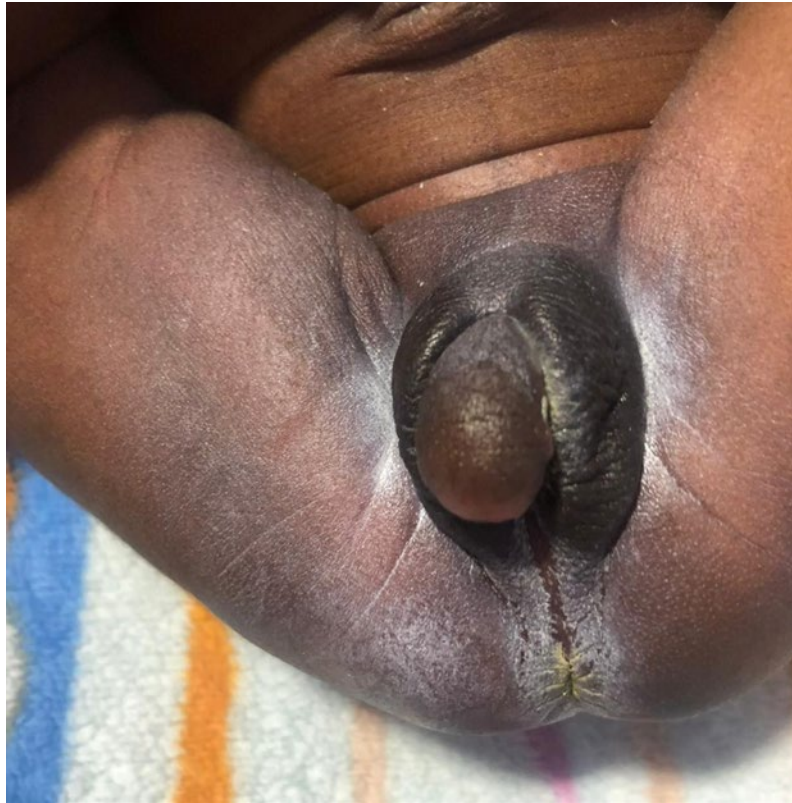
### Presentación del caso

Paciente de dos días de nacida que ingresó al servicio de neonatología, remitida de otra

institución por presentar genitales ambiguos. Se trató del primer hijo, madre de 19 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares o personales patológicos de importancia previos ni durante el embarazo y serologías negativas. Nacida a término (39 semanas de gestación) por parto vaginal eutócico, con adecuadas medidas antropométricas, peso al nacer de 2,615 gramos y talla de 49 cm. Al examen físico, se evidenciaron genitales ambiguos con hiperpigmentación de piel, macroclítoris con labios mayores escrotalizados y meato urinario en la base del macroclítoris. No se palparon gónadas y el ano estaba permeable. El resto de la exploración se encontró normal (figura 1).

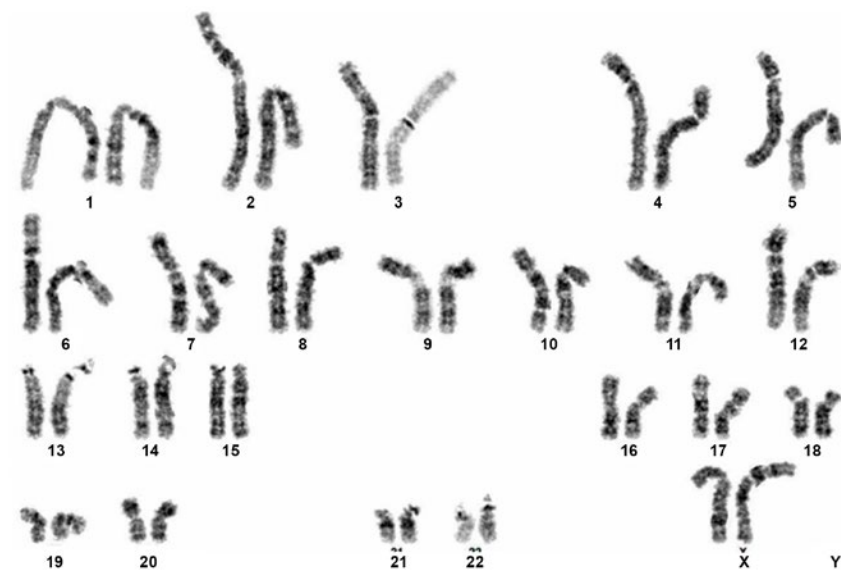
Se practicó estudio ecográfico, el cual reportó hígado, vesícula biliar, páncreas, riñones y glándulas suprarrenales dentro de los límites normales, con útero en línea media en anteversión de dimensiones, forma y contornos normales para la edad gestacional y no se observó presencia de testículos.

Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, se documentó hiponatremia moderada (128 mmol/l) e hiperpotasemia severa de difícil manejo (8,7 mmol/l). En la tabla 1 se evidencia la evolución de los valores plasmáticos de sodio y potasio. Ante estos hallazgos, se sospechó de hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal, por lo cual se inició tratamiento con hidrocortisona a 50 mg/m<sup>2</sup> de SC, reposición de sodio y corrección de hiperpotasemia grave con gluconato de calcio, bicarbonato y salbutamol inhalado. Con respecto a estudios adicionales, presentó trombocitosis aislada, acidosis metabólica compensada con alcalosis respiratoria, función hepática y renal conservada. Se solicitó el estudio hormonal, reportando androstenediona muy alta para la edad gestacional 10,67 ng/ml (VN: 0,05- 0,35 ng/ml) y 17 alfa-hidroxiprogesterona alta para el valor de corte 44,12 ng/ml (VN: 0,11- 1,7 ng/ml). Además, el cariotipo analizado con sangre extraída de forma periférica mostró sexo cromosómico 46,XX, sin detectarse alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales (figura 2).



**Figura 1.** Hiperpigmentación de piel, macroclítoris con labios mayores escrotalizados y meato urinario en la base del macro clítoris. Estadio III en la escala de Prader

**Fuente:** historia clínica del paciente.



**Figura 2.** Sexo cromosómico 46,XX sin detectarse alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales

**Fuente:** elaboración propia.

Se dió egreso a la paciente con hidrocortisona vía oral 25 mg/m<sup>2</sup>SC/día, fludrocortisona vía oral de 0,05–0,2 mg/día, de forma progresiva y cloruro de sodio de 2 a 4 meq/kg/día. Adicionalmente, se entregaron recomendaciones claras con respecto

a la no suspensión del manejo instaurado, el aumento de la dosis de corticoide ante la presencia de episodios agudos de deshidratación y se explicó a la madre los signos de alarma de consulta al servicio de urgencias.

**Tabla 1.** Evolución de los valores plasmáticos de sodio (Na +) y potasio (K +)

Electrolitos (mmo/l)	Días de hospitalización							
	2.º día	7.º día	8.º día	8.º día- control	9.º día	11.º día	13.º día	16.º día
Na +	139	129	133	132	135	136	136	133
K+	5,1	8,7	6,6	7	6,4	6,4	5,5	5,4

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

En el año 1865, Luigi de Crecchio, anatomista napolitano, documentó el primer caso descrito en la literatura de un paciente que se presume padecía deficiencia de 21-hidroxilasa. En la autopsia, el cadáver se describió con fusión de labio escrotal, un falo curvo de 10 cm con hipospadias, testículos bilaterales no descendidos, vagina, útero, trompas de Falopio, ovarios y glándulas suprarrenales marcadamente agrandadas. Este individuo tuvo genitales ambiguos al nacer según se informó. Se presentó como hombre durante toda su vida adulta y presumiblemente murió de insuficiencia suprarrenal a los 40 años, durante un episodio de vómitos, diarrea y postración. 100 años después, en 1957, los autores Jacques, Decour, Max-Fernand Jayle y Ettiene Baulieu, describieron la forma no clásica o leve de la deficiencia de 21-hidroxilasa (6). La HSC reportó una incidencia aproximada de 1:10000 a 1:20000 recién nacidos vivos. En el 90–99% de los casos esta deficiencia es causada por mutaciones en el gen CYP21A2, que codifica la enzima esteroide adrenal 21-hidroxilasa. La 21-OH cataliza la conversión de 17-OH

progesterona a 11-desoxicortisol, un precursor de cortisol, y la conversión de progesterona en desoxicorticosterona, un precursor de la aldosterona. Con la ausencia de esta enzima, se encuentra un déficit de cortisol y aldosterona, y un aumento anormal de andrógenos. La disminución de cortisol interfiere con la retroalimentación negativa en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), lo que llevó a una hiperplasia suprarrenal compensatoria. A nivel molecular, la deficiencia de aldosterona conduce a una incapacidad para aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal y los conductos colectores y la incapacidad para excretar potasio (3, 8).

La HSC clásica implica hiperandrogenismo intraútero, que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer, pudiéndose asignar un sexo incorrecto al nacimiento. Como consecuencia del déficit de aldosterona, se presenta la alteración enzimática perdedora de sal, con el consiguiente retraso del crecimiento, hipotensión, shock hipovolémico y muerte (3–4). Existen otras dos enzimas

específicas que se asocian con la virilización, la deficiencia de 11 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11) y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, las cuales se presentan de forma menos frecuente; al encontrarse a niveles más distales de la cascada enzimática, permiten intermediarios metabólicos, lo cual se traduce en una enfermedad por deficiencia de mineralocorticoide menos severa.

El caso presentado corresponde a una forma clásica de HSC con virilización de los genitales externos en la niña, clasificada como estadio III según la escala de Prader (3). Se confirmó el adecuado desarrollo del útero, los ovarios y las trompas de Falopio ultrasonográficamente, y se confirmó el sexo por medio del cariotipo XX.

Adicionalmente, se presentaron alteraciones bioquímicas correspondientes con el déficit de aldosterona, dado por hiponatremia e hiperpotasemia de difícil manejo. En su guía de práctica clínica, la *Endocrine Society* recomienda que todos los programas de tamizaje neonatal incorporen el tamizaje de HSC por deficiencia de 21-OH, por medio de la detección de la hormona 17-OHP, en una muestra de sangre seca obtenida del talón del neonato, tomando como punto de referencia patológico un valor que oscila entre 20 y 30 ng/dl.

Es importante recalcar que los niveles de 17-OHP normalmente son altos al nacer, disminuyen rápidamente durante los primeros días posnatales y aumentan con el tiempo en los bebés afectados. Los neonatos prematuros y con bajo peso al nacer suelen tener niveles más altos de 17-OHP que los bebés a término, pudiendo generar falsos positivos. Por lo tanto, algunos centros recomiendan realizar puntos de corte ajustados al peso al nacer o edad posconcepcional ajustada (8-9).

Se recomienda como primera línea de tratamiento el empleo de hidrocortisona y adicionar fludrocortisona y cloruro de sodio en aquellos pacientes que presentan signos clínicos y bioquímicos de déficit de mineralocorticoide. En este caso, se inició terapia con hidrocortisona a 50 mg/m<sup>2</sup>/día en tres dosis, sodio a 4 meq/kg/día y, para la corrección de la hiperpotasemia, el agonista del receptor beta inhalado de acción corta, gluconato de calcio y bicarbonato. Dadas

las dificultades administrativas para el inicio de la terapia con fludrocortisona, esta se inició a los 12 días de hospitalización, se administró vía oral a una dosis de 0,05 mg cada 12 horas y se aumentó a 0,2 mg/día de forma progresiva. Es importante recalcar que bajo condiciones de estrés agudo, tales como enfermedad febril, gastroenteritis con deshidratación, cirugía mayor, anestesia general y traumatismos mayores, se debe aumentar la dosis de glucocorticoides para evitar la crisis suprarrenal.

Adicionalmente, es imperativo educar a los pacientes, sus tutores y contactos cercanos sobre la enfermedad, los signos y síntomas de la crisis adrenal y el síndrome de Cushing y la prevención de estos. El objetivo quirúrgico para niñas virilizadas con HSC es la creación de genitales externos funcionales desde el punto de vista sexual, reproductivo y urinario. Existen controversias sobre el momento quirúrgico óptimo, las indicaciones de la intervención y las técnicas de la genitoplastia, sin embargo, se recomienda una actitud terapéutica quirúrgica con el objetivo de una corrección completa de los genitales externos antes de los 18 meses de edad, teniendo en cuenta la complejidad en el ámbito psicológico y social (10).

En Colombia, la Ley 1980 de 2019 establece que dentro del tamizaje neonatal básico se debe incluir la búsqueda de alteraciones congénitas del metabolismo, que inciden en la mortalidad infantil, tales como la HSC. El objetivo de este caso clínico consistió, en primer lugar, en recalcar la importancia de implementar el tamizaje neonatal para enfermedades metabólicas, cuya detección precoz permitirá, además de instaurar el tratamiento oportuno, evitar la morbilidad y mortalidad de los pacientes. En segundo lugar, la pertinencia de realizar seguimiento clínico y serológico, con dosaje de electrolitos en los primeros días de vida a todo recién nacido con genitales ambiguos. Finalmente, al tener en cuenta la infrecuencia de la entidad, con el fin de garantizar el seguimiento y evitar una crisis adrenal, se recomienda que el paciente cuente con una cartilla donde se expresen, de forma sencilla, los signos de alarma y el protocolo de manejo frente a episodios de estrés agudo, con el objetivo de establecer las pautas para la atención en

salud de estos pacientes y evitar complicaciones derivadas de su patología de base.

## Conclusiones

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología endocrinológica de presentación clínica variable. Esta enfermedad incide en la morbimortalidad infantil, principalmente, su variante perdedora de sal, debido a las implicaciones clínicas que resultan de una crisis adrenal. Por lo anterior, es imperativo que en Colombia se implemente el tamizaje neonatal reglamentado de forma obligatoria, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento dirigido desde la edad temprana, conformado por un equipo multidisciplinar.

## Contribución de los autores

Daniela Del Gordo–Caballero: conceptualización, metodología, escritura del borrador original, revisión del borrador y corrección; Sandra Sposito: investigación, conceptualización, metodología, supervisión, escritura, revisión del borrador y corrección.

## Implicaciones éticas

La madre de la paciente dio su consentimiento por escrito para la obtención de datos de la historia clínica, la toma de fotografías y su publicación con fines académicos. Esta investigación se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993, bajo la cual se clasifica en la categoría “Investigación sin riesgo”.

Además, los autores aclaran que la presente investigación es de autoría legítima y propia, y que todos los puntos expresados en el manuscrito son de entera responsabilidad de los autores.

## Declaración de fuentes de financiación

Este trabajo no contó con fuentes de financiamiento externo de ninguna institución pública ni privada.

## Conflictos de interés

Los autores de la investigación declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

- [1] Feldman Witchel S. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):520–34. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.04.001>
- [2] Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchán S, Jacomussi L, Maldonado S. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med Cir.* 2016.;25(2):79–88. <https://doi.org/10.1016/j.reper.2016.05.001>
- [3] Lambert SM, Vilain EJ, Kolon TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am.* 2010;37(2):195–205. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2010.03.014>
- [4] Claahsen–van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia–current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev.* 2022;43(1):91–159. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab016>
- [5] Ponce CF, Campos E, Gómez Inestroza AM. Hiperplasia suprarrenal congénita. Reporte de caso. *Act Ped Hond.* 2015;4(2):313–7. <https://doi.org/10.5377/pediatrica.v4i2.2227>
- [6] El–Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017;390(10108):2194–210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31431-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9)
- [7] Abarca–Acuña B, Delgado–Valencia E, Atamari–Anahui N, Zea–Núñez C. Ambigüedad sexual por hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal por deficiencia de 21–hidroxilasa: informe de un caso. *Rev Corpus Méd Hosp Nac Alamnzor Aguinaga Asenjo.* 2015;8(1):25–7.

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

8. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9):4133–60. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2631>
9. Congreso de la República. Ley número 1980, del 29 de julio de 2019. "Por medio de la cual se crea el programa de Tamizaje Neonatal en Colombia" [internet]. Diario oficial 51.026; 2019 [citado 2023, sept. 29]. [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Ley%201980%20de%202019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%201980%20de%202019.pdf)
10. Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. *J Urol.* 2015;193(5S):1796–801. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.008>