Pediátrica de Panamá

Pediátr. Panamá 2026: 55 (1):52-57

Caso Clínico

Hiperplasia Suprarrenal Congénita no clásica en una escolar sin alteraciones genitales: la importancia del fenotipo y el análisis genético

[Nonclassical congenital adrenal hyperplasia in a prepubertal girl with no genital abnormalities: the importance of phenotype and genetic analysis]

Anni Karina Quiñones Rincón[1,2], Claudia Ríos[1], Liliana Mejía De Beldjenna[2,3]

1. Universidad Libre Seccional Cali, Colombia; 2. Fundación Clínica Infantil Club Noel;
3. Universidad Libre, Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED).

Correspondencia: Dra. Anni Karina Quiñones Rincón / **Email**: anny487@hotmail.com

Recibido: 25 de junio de 2025

Aceptado: 28 de enero de 2026

Publicado: 30 de abril de 2026

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita, 17 hidroxiprogesterona, hiperandrogenismo

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, 17-hydroxyprogesterone, hyperandrogenism

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

DOI:

10.37980/im.journal.rspp.es.20262597

Disponible en:

LatinIndex

LILACS

Revistas Médicas

Resumen

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) es un grupo de trastornos genéticos caracterizados por bloqueos enzimáticos en la vía metabólica de la síntesis del cortisol, aldosterona y andrógenos, que causan manifestaciones clínicas de déficit y exceso hormonal. La forma más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa (P450c21) causada por variantes en el gen CYP21, que conlleva la acumulación de 17-OHP (17 hidroxiprogesterona) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHESO4), provocando hiperandrogenismo precoz. Los pacientes suelen ser heterocigotos compuestos, donde el alelo menos severo determina el fenotipo. Existen dos formas: Clásica y no clásica (NC). La forma clásica puede manifestarse como crisis suprarrenal en el neonato, con hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, acidosis metabólica, genitales ambiguos en niñas, macropene en niños y pigmentación aumentada. En la NC hay hiperandrogenismo postnatal, con síntomas como pubertad precoz periférica, hirsutismo, acné resistente, irregularidades menstruales o amenorrea primaria; en algunos casos, los signos son mínimos en la infancia. Reconocer la amplia variabilidad clínica es fundamental para un diagnóstico temprano, una asignación sexual adecuada y tratamiento oportuno. El estudio genético resulta crucial para confirmar el diagnóstico, identificar el defecto enzimático y ofrecer consejo genético oportuno, como en el caso presentado.

Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a group of genetic disorders characterized by enzymatic blocks in the metabolic pathway of cortisol, aldosterone, and androgen synthesis, leading to clinical manifestations of hormonal deficiency and excess. The most common form is 21-hydroxylase deficiency (P450c21), caused by variants in the CYP21 gene, which leads to the accumulation of 17-OHP (17-hydroxyprogesterone) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-SO4), resulting in early hyperandrogenism. Patients are usually compound heterozygotes, where the less severe allele determines the phenotype. There are two forms: classic and non-classic (NC). The classic form may present as adrenal crisis in the newborn, with hyponatremia, hyperkalemia, hypoglycemia, metabolic acidosis, ambiguous genitalia in girls, enlarged phallus in boys, and increased pigmentation. In the NC form, there is postnatal hyperandrogenism, with symptoms such as peripheral precocious puberty, hirsutism, resistant acne, menstrual irregularities, or primary amenorrhea; in some cases, signs are minimal during childhood. Recognizing the wide clinical variability is essential for early diagnosis, appropriate sex assignment, and timely treatment. Genetic testing is crucial to confirm the diagnosis, identify the enzymatic defect, and provide appropriate genetic counseling, as in the presented case.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2026.

© 2026. Infomedic International

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2026.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva, constituye un grupo de trastornos hereditarios que afectan la síntesis del cortisol, aldosterona y andrógenos. En un 95% de los casos, la etiología se presenta por variantes en el gen CYP21A2, que codifica la enzima 21-hidroxilasa. El déficit enzimático impide la conversión de 17-hidroxiprogesterona(17-OHP) en 11-desoxicortisol, disminuyendo los niveles de cortisol y en algunos casos aldosterona, ocasionando de manera compensadora el aumento de la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que estimula la glándula suprarrenal generando hiperplasia y sobreproducción de andrógenos. Este desbalance hormonal sería la etiología en las formas de presentación teniendo un fenotipo clínico dado por la forma clásica grave y leve. Los fenotipos clínicos representan un desafío diagnóstico por su heterogeneidad de presentación. Las formas graves (perdedora de sal o virilizante simple), manifestándose en la etapa neonatal con genitales ambiguos, deshidratación grave, hiponatremia e hiperkalemia hasta choque y la forma no clásica, leve se caracteriza por pubarca precoz, hirsutismo o alteraciones en el ciclo menstrual. El diagnóstico se basa en la medición de 17-OHP en sangre mediante tamizaje neonatal cuya elevación significativa orienta a defecto enzimático y se confirma de manera definitiva mediante análisis molecular del gen CYP21A2 que permite realizar correlación del genotipo-fenotipo y orientar a tratamiento y asesoramiento genético. El tratamiento se debe realizar de manera oportuna y consiste en reposición con glucocorticoides para suprimir la secreción de la hormona ACTH y andrógenos. En la forma perdedora de sal se adiciona fludrocortisona y el seguimiento incluye control hormonal, del crecimiento y maduración sexual. El objetivo fundamental es evitar las complicaciones como crisis suprarrenales y errores en la asignación de sexo al nacimiento El presente reporte describe un caso de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica sin alteraciones genitales, en quien el diagnóstico fue sugerido por hallazgos bioquímicos y posteriormente confirmado mediante análisis genético [1-6].

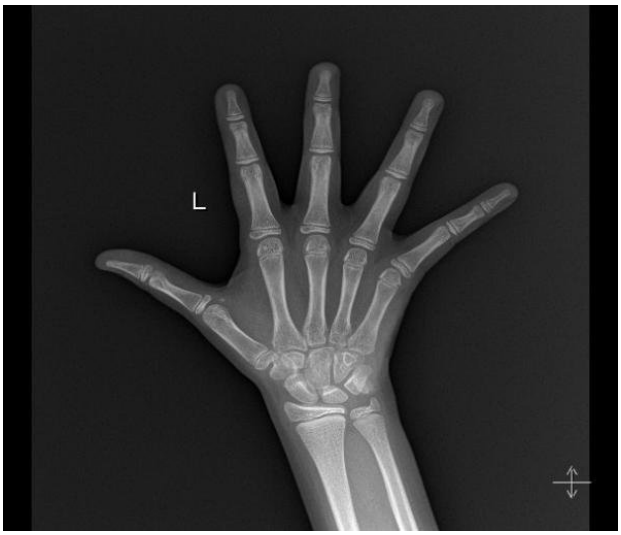
CASO CLINICO

Paciente femenina de 8 años sin antecedentes patológicos de relevancia, quien

Tabla 1. Resultados.

Estudios	Valor normal	Resultado
DHEASO4 (Dehidroepiandrosterona sulfato)	< 85 µg/dL (para edad)	165 ug/dl
17-Hidroxiprogesterona basal (17-OHP)	< 200 ng/dl	1190 ng/dl
Prueba de estimulación (test) ACTH (17-OHP) test	< 1000 ng/dl en 60 minutos	3900 ng/dl, 30 min 15590 ng/dl, 60 min 15280 ng/dl, 90 min 15210 ng/dl
Resonancia Magnética de Adrenales	Sin evidencia de masas suprarrenales	Negativa para lesiones
Análisis Molecular	Sin variantes patogénicas	Se detecta variantes en gen CYP21A2 en In2 y V281L, ambas en estado heterocigota

Figura 1. Carpograma izquierdo.



Radiografía de mano izquierda en proyección postero-anterior se evidencia maduración ósea compatible con la edad ósea estimada de 10 años según los estándares de Greulich y Pyle.

desde los 5 años presenta olor axilar, acné y desarrollo de vello púbico sin exposición a andrógenos exógenos. Al examen físico signos de hiperandrogenismo con vello corporal aumentado, olor apocrino marcado y acné facial. No telarca. Los genitales externos normales para la edad, con clítoris y vagina de aspecto normal. Ante la sospecha clínica de adrenarquia prematura e hiperplasia suprarrenal se inician estudios endocrinológicos, con resultados con elevación DHEASO4 y aumento significativo de 17-Hidroxiprogesterona basal con pruebas de estimulación de ACTH con incremento de (17-OHP) compatible con deficiencia de 21-hidroxilasa. Se solicitó Resonancia Magnética de glándulas descartando etiología tumoral adrenal; carpograma con evidencia de edad ósea de aproximadamente 10 años. El análisis molecular identificó las variantes gen CYP21A2 en In2 y V281L ambas en estado heterocigota (**Tabla 1**).

Con el reporte molecular se confirma el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal variedad tardía. El presente caso clínico fue desarrollado respetando los principios éticos. Se obtuvo consentimiento informado por escrito del tutor legal, para la publicación de la información médica, garantizando la confidencialidad de los datos y el anonimato del paciente, pasando por el comité de ética de la institución.

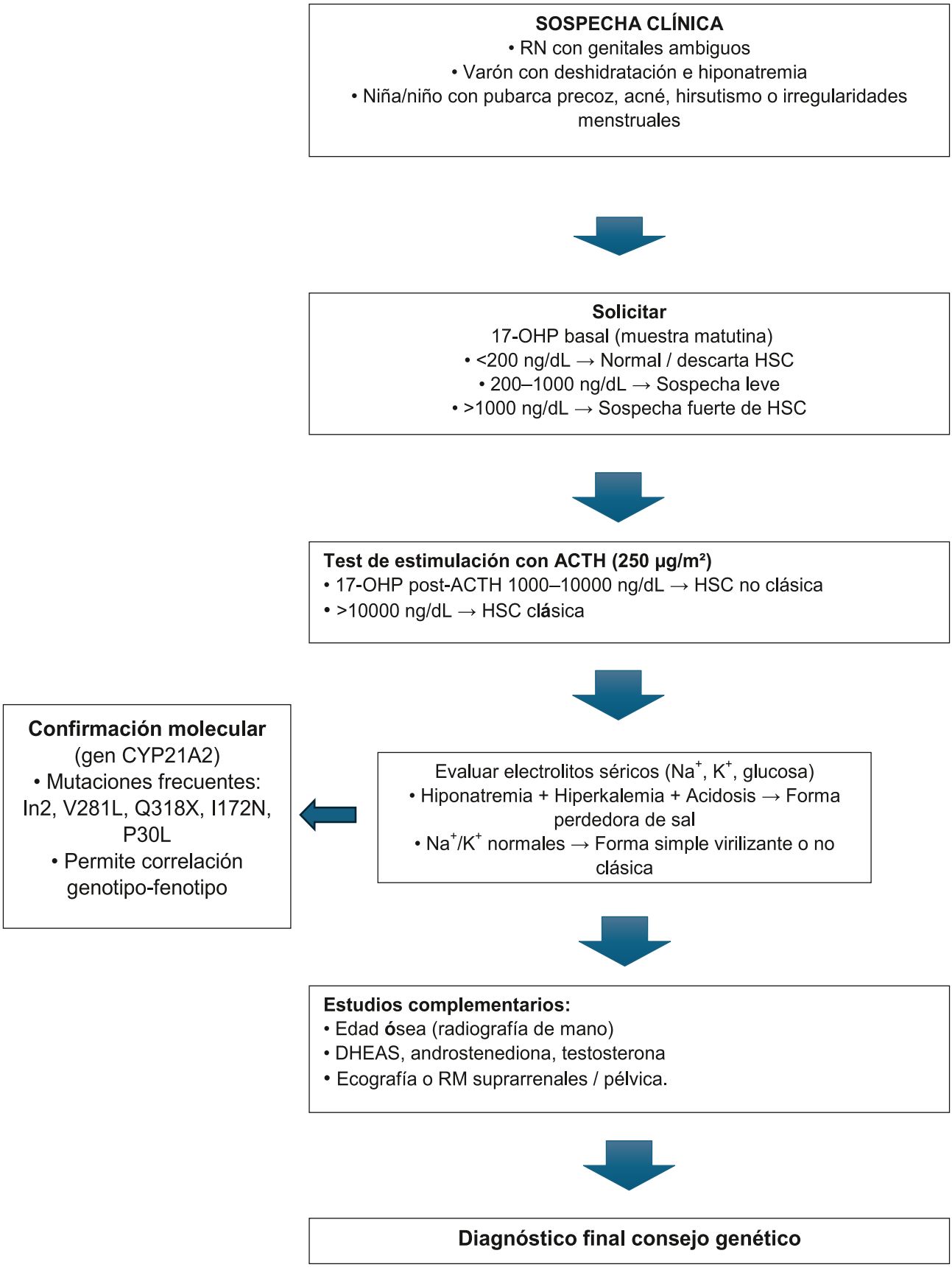
DISCUSIÓN

La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de trastornos genéticos de herencia autosómica recesiva ocasionados por variantes en el gen CYP21A2 ubicado en el cromosoma 6p21.3, responsables de aproximadamente 90-95% de los casos. El déficit de la actividad enzimática de 21-hidroxilasa compromete la síntesis de cortisol, aldosterona o ambos, lo que determina la gravedad y forma clínica de presentación: clásica o no clásica. La deficiencia de 21 hidroxilasa es el subtipo más frecuente de HSC, con una incidencia de formas leves de aproximadamente 1:200 en áreas del Mediterráneo [3,7]. Asimismo, la frecuencia de portadores de alteraciones severas en la población general es elevada, estimándose en 1:55. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, (evidenciándose esto como la presencia de alteraciones distintas en alelos paterno y materno). Se ha descrito que cerca del 75% de los pacientes con HSC forma clásica son perdedores de sal y hasta el 80% de los casos desarrollan crisis adrenales neonatales, las cuales representan una causa importante de mortalidad si no se detectan precozmente, especialmente en varones, quienes generalmente no presentan genitales ambiguos, sino macrosomía peneana. Contrario, en las niñas (46 XX), la HSC constituye la causa más frecuente de virilización de genitales externos al nacimiento [7].

En la infancia, la presencia de alteraciones en los genitales externos o en manifestaciones relacionadas con un exceso de hormonas adrenales, como adrenarquia prematura, pubarquia, acné o pubertad

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2026.

Figura 1. Algoritmo Diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por déficit de 21-hidroxilasa.



Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2026.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2026.

precoz periférica llevan a sospechar de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) entre la causa más frecuente el déficit de 21-hidroxilasa (21OHD). El estudio diagnóstico inicial se basa en la determinación de 17 hidroxiprogesterona (17 OHP), cuyo incremento significativo confirma la alteración enzimática más común relacionada con defectos en el gen CYP21A2 [8].

En el presente caso, la ausencia de virilización genital asociada a pubarquia precoz y elevación significativa de 17 hidroxiprogesterona (17 OHP), obligó a realizar estudio endocrinológico completo para descartar hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. La determinación basal de 17 OHP continúa siendo el tamizaje diagnóstico. Valores mayores a 200 ng/dl requieren estudios complementarios, mientras cifras mayores son sugestivas de deficiencia de 21-hidroxilasa.

La prueba de ACTH tiene utilidad en las formas clásicas o parciales donde la producción basal de cortisol puede ser suficiente y las manifestaciones clínicas más sutiles. Aunque el hiperandrogenismo periférico y la elevación de DHEASO4 pueden observarse en patología tumoral suprarrenal, la resonancia magnética descartó lesión estructural. La edad ósea avanzada evidenciada en el carpograma reflejaba la exposición prolongada a exceso androgénico, hallazgo frecuente en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica.

El análisis genético del gen CYP21A2, identificó la presencia de variantes en los sitios In2 y V281L, asociadas generalmente a formas leves o no clásicas de HSC. Este hallazgo permitió establecer una correlación genotipo-fenotipo en la paciente coincide en la literatura médica, donde el alelo de mayor actividad residual suele determinar la severidad de presentación clínica. Cabe resaltar que estas mismas variantes han sido previamente descritas por nuestro grupo de investigación en un paciente masculino de la ciudad de Cali, Colombia; quien presentó una forma perdedora de sal, evidenciando la heterocigosidad compuesta de las variantes y reforzando la noción de que el fenotipo clínico está determinado por el alelo con mayor actividad enzimática, lo que evidencia la heterogeneidad clínicas de las alteraciones del gen CYP21A2 y resalta la importancia del estudio molecular individualizado [6].

CONCLUSION

En este artículo se presenta el caso de una paciente escolar con adrenarca prematura periférica, en quien se diagnosticó hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), un grupo de trastornos caracterizados por alteraciones en la síntesis de esteroides suprarrenales que requieren un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en cualquier etapa de la vida, por lo que resulta fundamental mantener un alto índice de sospecha clínica para solicitar las pruebas complementarias necesarias, incluyendo el análisis genético. El diagnóstico de la forma clásica de manera temprana previene las crisis adrenales severas en el período neonatal, las cuales pueden ser potencialmente mortales, especialmente en varones.

En las formas tardías, es indispensable realizar un diagnóstico diferencial adecuado entre adrenarquia prematura e hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, para detectar de manera oportuna estas entidades y evitar complicaciones graves como las crisis suprarrenales. El diagnóstico clínico, hormonal y el estudio genético es fundamental para caracterizar la enfermedad, dado que la correlación genotipo-fenotipo en la deficiencia de 21-hidroxilasa es alta-

mente variable. El análisis molecular del gen CYP21A2, un locus complejo y heterogéneo, proporciona información relevante para predecir la gravedad clínica y orientar el tratamiento dirigido. La relevancia de este reporte de caso radica en que en Colombia existen pocos estudios de correlación genética en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, por lo cual su difusión contribuye a ampliar el conocimiento de esta patología y mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico en la región, además de brindar asesoramiento genético [4,9-11].

REFERENCIAS

[1] Balagamage C, Lawrence NR, Krone R, Bacila IA, Krone NP. Blood Pressure in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Horm Res Paediatr. 2024;97(4):315-325. doi: 10.1159/000533465. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37611560.

[2] Al-Obaidi RG, Al-Musawi BM, Al-Zubaidi MA, Oberkanins C, Németh S, Al-Obaidi YG. Molecular Analysis of CYP21A2 Gene Mutations among Iraqi Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. Enzyme Res. 2016;2016:9040616. doi: 10.1155/2016/9040616. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27777794; PMCID: PMC5061977.

[3] Barra CB, Silva IN. Management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children and adolescents: review. Rev Med Minas Gerais. 2022;32.:e-32209. doi: 10.5935/2238-3182.2022e32209.

[4] Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro SG, Macut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jul 4;10:432. doi: 10.3389/fendo.2019.00432. Erratum in: Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Mar 04;11:113. doi: 10.3389/fendo.2020.00113. PMID: 31333583; PMCID: PMC6620563.

[5] Arriba M, Ezquieta B. Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: A Practical Approach. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 29;13:834549. doi: 10.3389/fendo.2022.834549. PMID: 35422767; PMCID: PMC9001848.

[6] Lambraño AS, Muñoz LF, Mejía de Beldjenna L, Munera CL. Mutación en 665G intrón 2 Y V281L+360 insT del gen CYP21A2 como causa de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Pediátr.Panamá. 2023;52(3):137–42. 10.37980/im.journal.rspp.20232215

[7] Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2023 Jan 21;401(10372):227-244. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36502822.

[8] Simonetti L, Bruque CD, Fernández CS, et al. CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants. Hum Mutat. 2018 Jan;39(1):5-22. doi: 10.1002/humu.23351. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29035424.

[9] Ishii T, Kashimada K, Amano N, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175..

[10] Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, et al.; en representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa [Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia]. An Pediatr (Barc). 2017 Aug;87(2):116.e1-116.e10. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.12.002. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28161392.

[11] Podgórski R, Aebisher D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. Acta Biochim Pol. 2018;65(1):25-33. doi: 10.18388/abp.2017_2343. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29543924.

Editorial Infomedic International. Revista de acceso gratuito. Para uso individual. Derechos reservados 2026.