



## Título: Hiperplasia adrenal congénita: presentación de un caso de diagnóstico prenatal

**Autores:** Dra. Nelvis Delgado Zayas<sup>1\*</sup>, Dr. Yovany Enrique Vázquez Martínez<sup>2</sup>, Dra. Yanisbell Fajardo Peña<sup>3</sup>, Dr. C. Daniel Quintana Hernández<sup>4</sup>, Dra. Moidalys Bravo Ramírez<sup>5</sup>

1. Policlínico Docente Federico Capdevilla, La Habana, Cuba. Correo electrónico:  
[nelvisdelgado@infomed.sld.cu](mailto:nelvisdelgado@infomed.sld.cu)  
<https://orcid.org/0000-0002-5998-8055>
2. Hospital Ginecobstétrico Ramón González Coro, La Habana, Cuba. Correo electrónico:  
[yovany@infomed.sld.cu](mailto:yovany@infomed.sld.cu)  
<https://orcid.org/0000-0002-2523-3308>
3. Hospital Ginecobstétrico Ramón González Coro, La Habana, Cuba. Correo electrónico:  
[yanisbellfajardo@gmail.com](mailto:yanisbellfajardo@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-4816-4472>
4. Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico:  
[daniel.quintana@infomed.sld.cu](mailto:daniel.quintana@infomed.sld.cu)  
<https://orcid.org/0000-0001-9838-5591>
5. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba. Correo electrónico:  
[maidalysbr@infomed.sld.cu](mailto:maidalysbr@infomed.sld.cu)  
<https://orcid.org/0000-0003-3170-7132>

\*Autor para la correspondencia

## RESUMEN

**Introducción:** Se conoce como genitales ambiguos aquellas anomalías genitales que su aspecto no permite definir adecuadamente el sexo. Está presente en la mayoría de los desórdenes del

desarrollo sexual, por lo que debe establecerse el diagnóstico diferencial entre múltiples trastornos dentro de los que destaca por su frecuencia, importancia e implicaciones, la hiperplasia adrenal congénita. Esta enfermedad se refiere a un grupo de trastornos en la biosíntesis de esteroides, causados por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. **Objetivo:** Describir la secuencia del diagnóstico prenatal de hiperplasia adrenal congénita en feto masculino con genitales ambiguos. **Presentación de caso:** Gestante de 26 años, primípara, que a finales del segundo trimestre se describe durante estudio ecográfico restricción del crecimiento fetal, alteraciones a nivel del sistema nervioso central y genitales con bolsas escrotales vacías y pedúnculo genital paralelo a la columna vertebral por lo que se sospecha se trate de un feto femenino con genitales ambiguos. Se indica estudio molecular de hiperplasia adrenal congénita mediante realización de amniocentesis y diagnóstico molecular de sexo. **Comentario:** El estudio molecular permitió el diagnóstico prenatal de la enfermedad en un feto masculino, constituyendo esta última condición un hallazgo inesperado dada la apariencia de genitales ambiguos en la ecografía que sugerían se tratara de un feto femenino. **Conclusiones:** La sospecha diagnóstica de hiperplasia adrenal congénita ante la presencia de genitales indiferenciados es importante en aras de un diagnóstico temprano de la misma para un adecuado asesoramiento genético y manejo de la enfermedad.

**Palabras clave:** hiperplasia suprarrenal congénita, ultrasonografía prenatal, estudio molecular, genitales ambiguos, hipospadia, asesoramiento genético

## ABSTRACT

**Introduction:** It is known as ambiguous genitalia those genital anomalies that their appearance does not allow to adequately define the sex. It is present in most disorders of sexual development, so the differential diagnosis must be established between multiple disorders within which congenital adrenal hyperplasia stands out for its frequency, importance and implications. This disease refers to a group of disorders in the biosynthesis of steroids, caused by deficiency of the enzyme 21-hydroxylase. **Objective:** Explain the sequence of the prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in a male fetus with ambiguous genitalia. **Case report:** A 26-year-old pregnant woman, primiparous, who at the end of the second trimester is described during an ultrasound study as

fetal growth restriction, alterations at the level of the central nervous system and genitalia with empty scrotal bags and genital peduncle parallel to the vertebral column, therefore suspected to be a female fetus with ambiguous genitalia. A molecular study of congenital adrenal hyperplasia is indicated by performing amniocentesis and molecular diagnosis of sex. **Comment:** The molecular study allowed the prenatal diagnosis of the disease in a male fetus, constituting this last condition an unexpected finding given the appearance of ambiguous genitalia in the ultrasound that suggested that it was a female fetus. **Conclusions:** The diagnostic suspicion of congenital adrenal hyperplasia in the presence of undifferentiated genitalia is important for the sake of an early diagnosis of the same for adequate genetic counseling and management of the disease.

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia, prenatal ultrasonography, molecular study, ambiguous genitalia, hypospadias, genetic counseling

## I. INTRODUCCIÓN

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) ocurre entre todas las razas. La incidencia mundial de la forma clásica es de 1 en 15 000 a 20 000 nacimientos. Aproximadamente el 70 % de los lactantes afectados tienen la forma perdedora de sal y el 30 % tienen la forma virilizante simple. Se trata de un grupo de trastornos en la biosíntesis de esteroides, causados por una deficiencia enzimática en la conversión de colesterol a cortisol. Es un trastorno monogénico autosómico recesivo y en más del 90 % de los casos se producen por deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OHD), con varios fenotipos según el grado de actividad enzimática. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen CYP 21A2, entre el 65 y 70 % son heterocigóticos compuestos y la expresión clínica es el resultado de la mutación más leve.(1,2)

Según el grado de actividad enzimática se distinguen tres fenotipos: clásica o grave donde se incluyen la perdedora de sal y la virilizante. La variante no clásica es de inicio leve o tardío, siendo uno de los trastornos recesivos más comunes en humanos.(1-5).

La HAC clásica se presenta en el período neonatal y el reconocimiento temprano de la pérdida de sal es importante para evitar un desenlace fatal por el riesgo de hiponatremia, hiperpotasemia e

hipotensión en las primeras semanas de vida. Los varones afectados pueden presentar hiperpigmentación escrotal y macrogenitosomía.(1-3)

Las mujeres con la forma clásica presentan virilización de los genitales externos debido a la sobreproducción de andrógenos por las suprarrenales fetales. Los hombres no tienen ambigüedad sexual porque la principal fuente de andrógenos en ellos son los testículos. La virilización puede conducir a una mala asignación del sexo al nacer. La forma no clásica no produce genitales ambiguos en la mujer ya que el nivel prenatal de andrógenos no es lo suficientemente alto como para virilizar los genitales externos.(1,3,6)

Se estima que la incidencia de genitales ambiguos es de 2/1 000 recién nacidos y el diagnóstico ecográfico del defecto tiene una sensibilidad del 80 %.(7,8)

Por otra parte, la hipospadia es una anomalía congénita de la uretra masculina debida a la fusión incompleta de los pliegues uretrales, lo que da lugar a que el meato urinario se encuentre desplazado ubicándose dentro del glande, en el lado ventral del pene, el escroto o el periné. Es el defecto congénito más común de los genitales externos masculinos, con una prevalencia de 0,2-4,1/1 000 nacidos. En la hipospadia el aspecto de los genitales es ambiguo por lo que debe establecerse el diagnóstico diferencial con múltiples trastornos, entre ellos la HAC que presenta la virilización de los genitales femeninos como una de sus manifestaciones fenotípicas, sospechada igualmente por la visualización de ambigüedad genital.(7,8)

En este trabajo se describe un caso poco frecuente de diagnóstico prenatal de HAC en un feto masculino, realizado ante la sospecha de genitales indiferenciados por estudio ultrasonográfico.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, observacional realizado a una gestante remitida del Centro Provincial de Genética de Santiago de Cuba a la Consulta de Referencia Nacional radicada en el Centro Provincial de Genética de La Habana.

Los datos fueron obtenidos a partir de la Historia clínica de la paciente y la remisión con la que llega a la consulta. El estudio ecográfico se hizo en un equipo *Philips* EPIQ 5G y se revisó la bibliografía sobre el tema.

El estudio molecular se realizó a partir de la extracción de ADN a partir de 10 mL de sangre periférica y 20 ml de líquido amniótico por el método de precipitación salina y cuantificadas en un equipo *BioSpec-Mini (DNA/RNA/Protein Analyzer)*.

### **Presentación de caso**

Gestante de 26 años de edad y antecedentes de asma bronquial Intermitente sin tratamiento intercrisis, primigesta, bajo peso materno y captación precoz del embarazo. Se realizó marcador de primer trimestre con 12,3 semanas, que informó estructuras fetales normales, no marcadores de cromosopatías. Electroforesis de hemoglobina y alfafetoproteína ambas con resultados normales (AA y 0,81 MoM, respectivamente). Fue evaluada en la consulta integral multidisciplinaria identificándose adecuadamente los riesgos.

En ecografía a las 22 semanas no se describieron alteraciones fetales. Se detectó *Doppler* patológico de las arterias uterinas a las 24 semanas y se decidió ingresar en el Hogar Materno para seguimiento. A las 26 semanas se le realizó biometría fetal evolutiva donde se diagnosticó restricción del crecimiento fetal, siendo ingresada en el Hospital Materno de su municipio. Fue evaluada en el servicio provincial de genética médica y en el estudio ecográfico del sistema nervioso central se describió: dilatación de ambos cuernos anteriores (derecho 13 mm e izquierdo 14 mm) además, ventrículos laterales en formas de lágrima con derrumbe del plexo coroides y *atrium* de 14 y 15 mm, respectivamente, no se visualiza *Cavum del Septum Pellucidum* y cuernos anteriores separados con elevación del tercer ventrículo, pudiendo estar asociado a disgenesia del cuerpo calloso; con este diagnóstico se brindó asesoramiento genético y se remite a la Consulta de Referencia Nacional.

Con 31 semanas se confirma la restricción del crecimiento fetal, ventriculomegalia bilateral (13 y 14 mm), se describe cuerpo calloso afinado y en genitales, bolsas escrotales vacías y pedúnculo genital paralelo a la columna vertebral por lo que se sospecha se trate de un feto femenino con genitales ambiguos. Se indica estudio molecular de HAC mediante realización de amniocentesis y diagnóstico molecular de sexo, y se citó nuevamente en 14 días para seguimiento de ventrículos laterales y asesorar a la familia con el resultado del estudio molecular.

Se obtiene resultado molecular positivo, heterocigótico compuesto para HAC (mutación P30L/intrón 2), sexo masculino con presencia de los genes SRY, AMXY (AMEL-X y AMEL-Y) y en

ultrasonido realizado los ventrículos laterales en 15,5 y 14,1 mm, con dilatación de tercer y cuarto ventrículos. Con estos resultados se brinda asesoramiento genético y la pareja solicita la opción de terminación voluntaria del embarazo con carácter excepcional.

El estudio anatomopatológico reveló la presencia de genitales masculinos con hipospadia y apertura de la uretra en cara ventral del pene, así como lisis visceral generalizada y encefalolisis marcada.

### III. DISCUSIÓN

La HAC es una enfermedad recesiva por lo que cada alelo tiene que presentar al menos una mutación para que la misma se exprese, aunque puedan ser mutaciones diferentes, por lo que resulta elevado el número de combinaciones que pueden presentarse. No todas las mutaciones afectan por igual la actividad de la enzima 21-hidroxilasa y la gravedad de la enfermedad depende de la mutación que menos la afecte.(2,6,9)

Es muy importante tipificar el gen para confirmar el diagnóstico o el estado de portador, para establecer el pronóstico sobre la gravedad e imprescindible para el asesoramiento genético.

El gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa (MIM 201910) está mapeado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Se han descrito más de 200 mutaciones, incluidas mutaciones puntuales, pequeñas deleciones, pequeñas inserciones y reordenamientos complejos del gen. A pesar de la gran cantidad de mutaciones informadas, aproximadamente 10 mutaciones representan la mayoría de los alelos afectados. En raras ocasiones, la HAC se puede asociar con disomía uniparental. La tasa de mutación *de novo* es muy baja y es aproximadamente del 1%. La mayoría de los individuos afectados son heterocigotos compuestos con diferentes mutaciones en cada alelo. Las mutaciones van desde la pérdida completa de la función hasta mutaciones sin sentido leves. Las estimaciones de la actividad de la 21-hidroxilasa in vitro oscilan entre <1 % para mutaciones relacionadas con HAC con pérdida de sal, hasta 2 a 10 % para HAC virilizante simple y 30 a 50 % para HAC no clásica.(2,10)

El fenotipo de un individuo generalmente refleja la actividad enzimática de su mutación más leve. Los pacientes con HAC clásica con pérdida de sal por lo general tienen mutaciones de pérdida completa de la función en ambos alelos. Los pacientes con HAC virilizante simple típicamente

tienen una mutación de pérdida completa de función en un alelo y la mutación de corte y empalme I172N o intrón 2 en su otro alelo. Los pacientes con HAC no clásica a menudo tienen diferentes mutaciones en cada alelo con al menos un alelo que tiene una mutación de sentido erróneo leve.(2,11).

Según un estudio realizado en Cuba previamente, existe una asociación entre las mutaciones puntuales identificadas y las manifestaciones clínicas. Este estudio demostró que las diferencias entre las formas clínicas de la deficiencia de 21-hidroxilasa dependen de las mutaciones específicas siendo la forma clásica el resultado de dos alelos gravemente afectados y las formas no clásicas se presentan cuando un alelo está gravemente afectado y otro tiene una afectación leve o cuando la afectación es leve en ambos alelos (heterocigotos compuestos). Se evidenció que cuando la mutación fue encontrada en el intrón 2 se predice un fenotipo más grave que el observado y está relacionado con niveles variables de actividad enzimática asociada con la misma que comprende del 20 % al 25 % de los alelos mutantes en la mayoría de las poblaciones. Se ha visto tanto en pacientes con formas perdedoras de sal como en virilizantes simples lo que sugiere que hay una pequeña cantidad de ARNm empalmado normalmente. La mutación P30L produce un cambio en la orientación de la enzima en la membrana microsomal disminuyendo su actividad lo que justifica su asociación con las formas leves, aunque se ha asociado con la HAC clásica hasta en un 30 % especialmente si está asociada con la mutación intrón 2 en el otro alelo.(2,12,13) En el caso presentado, el estudio molecular permitió el diagnóstico prenatal de la enfermedad en un feto masculino, constituyendo esta última condición un hallazgo inesperado dada la apariencia de genitales ambiguos en la ecografía que sugerían se tratara de un feto femenino. Como ha sido descrito, el diagnóstico en los varones es más tardío ya que ellos no presentan ambigüedad genital. En tal sentido, los autores consideran que tratándose de un heterocigótico compuesto para HAC (mutación P30L/intrón 2) como se explicó anteriormente, el fenotipo estuvo determinado por la mutación más leve, en este caso P30L; de cualquier manera, el aspecto de los genitales en este feto masculino, establecido por diagnóstico molecular del sexo, se debió a la presencia de la hipospadia con abertura de la uretra en la cara ventral del pene como evidenció el estudio por anatomía patológica.

La hipospadia se trata de una malformación definida por dos elementos: defecto ventral de la uretra e incurvación ventral del pene que generalmente es pequeño, de extremos romos, perdiendo su morfología distal en punta (signo del tulipán). El diagnóstico prenatal del defecto es posible a partir del segundo trimestre aunque la determinación ultrasonográfica del sexo fetal puede realizarse tan temprano como entre las 12 y las 14 semanas, tomando en cuenta el ángulo que forma el tubérculo genital con una línea horizontal que pasa por la superficie de la piel lumbosacra, visto en un plano medio sagital. Si el ángulo fuera mayor de 30° se asigna el sexo como masculino y femenino, cuando el ángulo se encuentra paralelo o convergente a la línea horizontal (menos de 10°).(8,12) En algunos casos, aproximadamente el 10%, el sexo no será diagnosticado antes de las 24 semanas por mala presentación fetal, obesidad materna entre otras causas.(7)

La pareja optó por la terminación voluntaria y excepcional del embarazo al confirmarse además la presencia de ventriculomegalia moderada y disgenesia del cuerpo calloso, hallazgos que probablemente no estén relacionados con los diagnósticos descritos.

#### **IV. CONCLUSIONES**

Es importante la revisión completa de la anatomía fetal ya que el hallazgo de genitales indiferenciados representa un problema complicado y limitado de estudios diagnósticos con gran impacto para la familia. Requiere de un diagnóstico rápido y certero, estando bien establecido el manejo postnatal no así el diagnóstico prenatal. La sospecha diagnóstica de HAC ante la presencia de genitales indiferenciados es importante en aras de un diagnóstico temprano de la misma para un adecuado asesoramiento genético y manejo de la enfermedad.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1- Burdea L, Mendez MD. 21 Hydroxylase Deficiency. 2023 Jan 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29630216. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493164/>
- 2- Espinosa Reyes TM, Collazo Mesa T, Lantigua Cruz PA, Agramonte Machado A, Domínguez Alonso E, Falhammar H. Genotype-Phenotype Correlation in Patients with

- Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency in Cuba. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:9316284. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/9316284>
- 3- Byers HM, Neufeld-Kaiser W, Chang EY, Tsuchiya K, Oehler ES, Adam MP. Discordant sex between fetal screening and postnatal phenotype requires evaluation. *J Perinatol.* 2019;39(1):28-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0278-5>
  6. Finney EL, Finlayson C, Rosoklija I, Leeth EA, Chen D, Yerkes EB, et al. Prenatal detection and evaluation of differences of sex development. *J Pediatr Urol.* 2020;16(1):89-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.11.005>
  7. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-4088. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
  8. Saada J, Grebille AG, Aubry MC, Rafii A, Dumez Y, Benachi A. Sonography in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Prenat Diagn.* 2004;24:627–630. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pd.948>
  9. López Soto A, Vázquez Campá R, Rubio Ciudad M, Lorente Nicolás A, García Izquierdo O, Martínez Uriarte J. La importancia del sexo fetal en la ecografía morfológica: genitales ambiguos y disgenesia gonadal mixta. *Prog Obstet Ginecol.* 2017;60(5):474-479  
Disponible en: [https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n5/14\\_Importancia\\_sex0\\_fetal.pdf](https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n5/14_Importancia_sex0_fetal.pdf)
  10. Li X, Liu A, Zhang Z, An X, Wang S. Prenatal diagnosis of hypospadias with 2-dimensional and 3-dimensional ultrasonography. *Sci Rep.* 2019;9(1):8662. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45221-z>
  11. Alkhzouz C, Bucerzan S, Miclaus M, Mirea AM, Miclea D. 46,XX DSD: Developmental, Clinical and Genetic Aspects. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8):1379. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081379>
  12. Nimkarn S, New M, I. Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res.* 2007; 67:53-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000096353>

13. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(5):520-534. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.04.001>
14. Stambough K, Magistrado L, Perez-Milicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. Curr Opin Obstet Gynecol. 2019;31(5):303-308. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000565>
15. 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>

- **Conflictos de intereses:** Los autores declararan no tener conflictos de intereses en relación con la investigación presentada.
- **Contribución de los autores:**
  1. **Nelvis Delgado Zayas:** Realizó la conceptualización y diseño de la investigación, revisión de la literatura y redacción del documento
  2. **Yovany Enrique Vázquez Martínez:** Realizó el diseño de la investigación y revisión de la literatura
  3. **Yanisbell Fajardo Peña:** Revisión de la literatura y recolección de datos
  4. **Daniel Quintana Hernández:** Realizó la revisión y correcciones del documento
  5. **Maidalys Bravo Ramírez:** Recolección de datos y acotación de la bibliografía