GENITALES AMBIGUOS

Presentación de dos casos de hermanas con signos francos de masculinización, hipertrofia del clítoris, seno urogenital y fusión labial con cromatina positiva (Fórmula XX)*

Dr. Arturo Aparicio Laserna**
Dr. Jorge Michelsen Rueda***

Introducción

El presente estudio comprende la descripción y análisis de dos casos de pacientes femeninos con signos francos de masculinización, hipertrofia del clítoris, seno urogenital y fusión labial con cromatina positiva.

Este estudio se realizó en los Departamentos de Obstetricia y Ginecología y Pediatría del Hospital Infantil "Lorencita Villegas de Santos".

En la revisión de la literatura mundial y la realizada por el Dr. Fernando Sánchez (7) de la colombiana, no encontró reporte de casos de hermanas a pesar de estar descrita esta entidad como más frecuente entre ellas.

CASO Nº 1

B. S.
H. C. 265306.

Edad: 6 años.

Producto del 3er. embarazo.

Examen físico:

Temperatura: 37.5

Pulso: 80 x min.

Fr.: 20 x min.

Peso: 31,55 kg.

Tensión arterial: 110 x 65.

Somatometría: . .

Talla 130.

Brazada 130.

Segmento superior 75 cmt.

Segmento inferior 50 cmt.

Distancia bicresta ilíaca 18 cmt.

Exploración clínica NORMAL.

Examen ginecológico I.P. ginecoide abundante, hipertrofia del clítoris, fusión de 2/3 inferiores de vagina en labios mayores, implantación uretral baja, hendidura en cara dorsal de clítoris que recuerda hipospadia severa. Al tacto rectal se palpa útero infantil.

Laboratorio:

Cuadro hemático

Hemoglobina	13.08
Hematocrito	48 %
Leucocitos	7.500
Eosinófilos	8
Segmentados	46
Linfocitos	46
Sedimentación	1/2 h 2 mm.

* Trabajo presentado al Departamento de Pediatría durante la rotación por Pediatría en el período académico de Internado Rotatorio de la Facultad de Medicina del Colegio Mayor del Rosario.

** Interno Rotatorio del Hospital San José.

*** Profesor Asociado de la Cátedra de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina del Rosario, Jefe del Servicio de Ginecología Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos".

FOTO N° 1 — Caso N° 1

Glicemia ayunas	60		
1/2 h.	69		
1 h.	85.5		
2 h.	53		
Electrolitos	Na	137	
	K	4.6	
	Cl	650	
Coprológico	Ascaris		
P. de orina	Normal		
Cromatina	Positiva		
Rx cráneo	Huesos largo snormales		
Carpograma	11 años		
XI	18 71	17 cs	10.2
		170 hcs	6.7
XII	1 71	17 cs	11.0
		17 OH	3.5
I	31 72	17 cs	12.5
II	22 72	17 cs	4.6

CASO Nº 2

G. I. S.
H. C. 265307.
Edad 4 años.
Producto del 4º embarazo.

Examen físico:

Temperatura 37.5
Pulso 84 x min.
R 24 x min.
Peso 18.5 kg.

Somatometría:

Talla 104.
Peso 18.5 kg.
Brazada 103.
Segmento superior 61.
Segmento inferior 43.
Distancia biacromial 20 cmt.
Distancia bicretoilíaco 15 cmt.

Laboratorio

Cuadro hemático

Hemoglobina	11.08
Hematocrito	39 %

Leucocitos		10.400
Eosinófilos		2
Cayados		2
Segmentados		64
Linfocitos		32
Sedimentación		1/2 h 4 mm.
P. de orina	Normal	
Coprológico	Ascaris	
Electrolitos	Na	130
	K	3.9
	Cl	640
Glicemia ayunas	67	
1/2 h.	92	
1 h.	141	
2 h.	62.5	
Cromatina	Positiva	
T. de coagulación	5' 30"	
T. de protrombina	13"	

Exploración clínica NORMAL.

Examen ginecológico I.P. escasa hipertrofia del clitoris, implantación baja de la uretra, fusión labial en 2/3 inferiores de vagina. Tacto rectal se palpa útero, anexos no se palpan.

Concentración de Protrombina 100%.

XII	1 71	17 cs	6.5
		170 hcs	2.8
I	31 72	17 cs	12.28
II	22 72	17 cs	4.24

Al paciente del Caso Uno se le practicó **Laparotomía exploratoria** encontrando **hipertrofia de la cápsula suprarrenal izquierda** sin evidencia de **hiperplasia**.

A continuación presentaremos algunas de las causas más frecuentes que podrían producir este tipo de lesión.

FOTO N° 2 — Caso N° 2

FOTO Nº 3 — Clitoris extirpado al paciente Nº 2.

FOTO Nº 4 — Acto Quirúrgico del paciente Nº 2, se observa vagina.

FOTO N° 5 — Terminación del acto quirúrgico del paciente N° 2.

En este caso hemos descartado las anomalías cromosómicas tales como hermafroditismos verdaderos o falsos, lo mismo que los mosaicos. Por lo tanto deberemos concentrar el estudio en analizar las causas ya sean endógenas o exógenas, que puedan producir alteración en el embrión cuando tan sólo cuenta con veinte días de vida y 23 mm. de longitud (8), y no muestra diferenciación sexual (4) alguna y los conductos de Wolff y Müller se encuentran presentes, sobresaliendo del seno urogenital (5). A los 63 mm. las gónadas y los conductos genitales ya se han diferenciado, en la mujer, el conducto de Müller da origen al útero y trompas de falopio y el conducto de Wolff se desintegra dando origen a la denominación de conductos de Gartner (5). A partir de los 63 mm. (8) el tubérculo de Müller se canaliza para dar origen a la comunicación entre la vagina y el seno urogenital. La pared anterior de la vagina crece para llevar la comunicación hacia el peritoneo. A los 162 mm. (8) se separan los orificios uretral o vaginal. Dado que las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no presentan persistencia de los conductos genitales masculinos, pero sí el del seno (2) urogenital, es probable que los efectos masculinizantes se presenten en un estado correspondiente a los 63 mm. y antes de los 163 mm.

Deberemos analizar estos estadios intersexuales por exceso de andrógenos durante la vida fetal, bien sea en forma endógena, exógena y yatrogénica.

En esta presentación analizaremos inicialmente los antecedentes familiares que por demás son escasos y pobres. Abuela paterna diabética y antecedentes prenatales, hipotensión en ambos casos.

Seudo hermafroditismo femenino causado por células tecales luteinizadas (6)

Crigler y Craig reportaron cuatro casos de sexo cromosómico femenino en que se encuentra hipertrofia del clítoris, seno urogenital y fusión labial en grado variable. La excreción de 17 cs era normal. A la laparotomía, las suprarrenales eran normales y los ovarios contenían quistes de células tecales luteinizadas. Creen los autores que ése era el origen de los andrógenos.

Seudo hermafroditismo femenino causado por otras sustancias elaboradas por la madre (6, 8)

Se ha comprobado que algunos casos de fusión labial y seno urogenital eran consecuencia del paso transplacentario de andrógenos liberados por tumores maternos, especialmente de arrenoblastomas ováricos.

Seudo hermafroditismo yatrogénico

Ocasionado por el uso inadecuado de hormonas sintéticas especialmente del uso de la progesterona (8, 2) y sus derivados en el tratamiento del aborto inminente.

Hasta 1960, Wilkins (3) y cols. reunieron un centenar de casos. La madre tratada con testosterona raras veces presenta hijas pseudo hermafroditas y la mayoría de estos casos se han presentado después de la administración de progesterona sintética; la dehidroprogesterona administrada con el fin de evitar el aborto en virtud que la estructura química de ésta es similar a la testosterona. En la mayoría de los casos comenzó la administración de ésta después de la primera falla. Las malformaciones son similares a las encontradas en la hiperplasia suprarrenal congénita;

xi pregnenolona pregnandiol y 11 ce-
to pregnandiol.

Las vías metabólicas por la que el
delta 5 pregnenolona y la progesterona
en andrógenos no está alterada y
estos esteroides se producen en can-
tidad excesiva y sus catabolitos urina-
rios adrosterona, etiocolanolona y
sus 11 oxiderivados están muy au-
mentados son medidos por laborato-
rio como 17 cetosteroides y 11 oxi-
17-cetosteroides.

Aunque en la hiperplasia suprarre-
nal virilizante está altamente elevada

la eliminación urinaria de estrógenos,
sus efectos biológicos son antagoniza-
dos por la producción excesiva de
andrógenos y generalmente no se
produce feminización. Probablemen-
te este defecto no es nunca totalmen-
te complejo (9) ya que ello se tradu-
ciría en una total ausencia de todos
los esteroides suprarrenales y de la
aldosterona inclusive. Se ha demos-
trado que hay una gran variedad in-
dividual de la cantidad de cortisol se-
gregado. Esto explica los diversos
grados de virilización, la presencia o
ausencia de pérdida salina.

Acúmulo de Precursores

por bloqueo

Progesterona

17 Hidroxi progesterona

11 Hidroxi progesterona

17, 11 Dehidroxi progesterona

Degradados en Hígado

Eliminados en orina
por catabolitos

5 Pregnenolona + Progesterona

Hiperplasia suprarrenal

Virilizante.

Eliminación urinaria de estrógenos

Progesterona

Corticosteroide

Cortisol

Corticosterona

Tetra hidro

Otros catabolitos de estos
esteroides.

Andrógenos

Vía no alterada
aunque sus metaboli-
tos estén aumentados

Androsterona

Etiocolanolona

11 oxido derivados
Se miden como

17 cetosteroides y 11 oxi-
17 cetosteroides.

Antagonizados por producción
excesiva de andrógenos

Defecto de la C11 Hidroxilasa (3, 9, 10) (Descubierto por Bongiovani y Eberlein).

Pacientes con hiperplasia suprarrenal virilizante que además tenían hipertensión; en estos casos los catabolitos secretados por la orina son diferentes. Los esteroides predominantes son: 11 dexosicortisol (compuesto S) y la 11 dexosicorticosterona (DOC) y sus tetraderivados aparecen en grandes cantidades en la orina.

El compuesto S de la reacción de Porter-Silber solamente puede ser diferenciado del cortisol mediante métodos cromográficos. Los 11 oxi pregnandiol y los 11 oxi 17 cetosteroides tampoco se encuentran en la orina. La hipertensión se explica probablemente por la continua producción de DOC.

Defecto de las 3 hidroxigenasa (3, 9) (Descrita por Bongiovani y Eberlein en 1961).

Esta enzima interviene en los primeros estadios de la síntesis del cortisol efectuando la conversión de la delta 5 pregnanolona en progesterona. La ausencia de esta enzima además impide la transformación de la dehidroepinadrosterona en delta 4 androsterona de la DHA y de varios compuestos en delta 5 pregnanolona. Pudiendo existir un grado de verificación incompleta de genitales externos que se pueden confundir con el pseudohermafroditismo masculino.

Progesterona - DOC
Aldosterona
Corticosterona

Se ha estudiado la excreción urinaria de aldosterona en pacientes que presentaban el síndrome de pérdida

Causas del defecto de la retención Na. (9, 10). La causa responsable de la pérdida de Sodio que presentan ciertos enfermos con hiperplasia suprarrenal virilizante se ha discutido mucho. El hecho de que parece más grave es que en pacientes con enfermedad de Addison y el hecho de mejorar tras la inhibición de la actividad suprarrenal con el tratamiento cortisónico, sugiere que el tipo de hormonas secretadas favorezcan la tendencia a la pérdida salina o bien que se produzca una hormona sodio-diurético y hasta el momento esto no se ha podido aislar.

Landau ha demostrado que la progesterona puede simular la pérdida de sal y se ha sugerido también que la 17 hidroxí progesterona en cantidades muy grandes es capaz de inducir el sodio, como el fallo de la 21 hidroxilasa y en menor grado la 11 hidroxilasa. La tendencia de la pérdida salina podía ser debida a la clase de hormona secretada.

Por otra parte, se admite que la pérdida salina se presente con mayor facilidad en pacientes con trastorno más grave de la síntesis del cortisol y que está en juego el papel de la acción de la aldosterona en el túbulo renal.

Una falta absoluta del cortisol sería pues, la responsable de la pérdida salina, sin embargo, la falta absoluta del C21 hidroxilasa no se puede formar aldosterona.

En caso de existir pequeñas cantidades de enzima, quizás se usa preferentemente en vía metabólica explicándose así la ausencia de pérdida salina en la forma virilizante simple.

salina y en pacientes que no lo manifestaban previamente sometidos a una dieta pobre de sodio. La excre-

ción tiende a ser más elevada de lo normal en pacientes normales y tiende a estar por debajo de lo normal en pacientes con pérdida salina.

La mayoría de los pacientes con pérdida salina responden con aumento de la excreción de aldosterona, en cambio en pacientes que en la primera infancia presentaron síntoma de pérdida salina, siendo incapaces de conservar sodio, mediante la disminución de la excreción renal.

Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (9) (Descrita por Prader Siebenmann 1955).

Siendo esto un cuadro mortal con enormes depósitos lipoideos en las células de la corteza suprarrenal. Los varones afectados presentaban genitales externos femeninos pero con gónadas masculinas por déficit de la producción androgénica del testículo fetal. En las niñas este trastorno de los órganos sexuales era normal. Se debería posiblemente a un déficit total de las 3 hidroxil de hidrogenasa o un déficit aún más precoz en el delta 5 pregnenolona.

Genética de la hiperplasia suprarrenal virilizante. Se presenta (2) en general en hermanos. Las hembras presentan en general pseudohermafroditismo y los machos, macrogenitosomía precoz (2, 9). Los padres aparentemente normales no presentan ningún signo de disfunción endocrina. La madre, cursa con embarazo normal y en general no han sido sometidos a ningún tratamiento hormonal. Se deduce que es un gen recesivo mutante no ligado al sexo y que es capaz de manifestarse clínicamente en un descendiente homocigótico. En los pacientes es posible que se presente la virilización simple, con pérdida salina o con hipertensión. Esto ocurre porque la virilización simple y el sín-

drome de pérdida salina se debe a un trastorno de la C21 hidroxilasa en diferente grado. En cambio el fenómeno hipertensivo es debido a un trastorno de la C11 hidroxilasa. Estas mujeres con un tratamiento adecuado pueden ovular y fecundar teniendo un hijo con una posibilidad en cien, siendo la madre heterocigótica.

Padre heterocigótico 1 a 100 }
Madre homocigótica 50% } 1 a 200

La madre debe recibir durante el embarazo tratamiento cortisonico y en el momento del parto solucortef por vía endovenosa y 24 horas después 50 mg. cada seis horas.

Manifestaciones clínicas. En las hembras casi todos estos defectos de virilización se presentan durante la vida fetal (2) determinando un pseudohermafroditismo pero ocasionalmente, se puede presentar después del nacimiento. La hipertrofia del clítoris (3) se presenta solamente cuando la secreción excesiva de andrógenos tiene lugar durante la doceava semana de la vida fetal encontrándose diferentes grados de fusión labial e implantación uretral.

La fusión comienza en la parte posterior hacia adelante y en forma menos intensa existe un pliegue en la horquilla superior, siendo normal los orificios vaginales y uretrales.

Si existe un mayor grado de fusión en el surco urogenital, este estará cerrado encontrándose un solo orificio en forma de embudo en la base del falo. La fusión de los labios mayores semeja un escroto con rafe en la línea media. Ocasionalmente el seno urogenital (3) corre por la cara ventral del clítoris desembocándose en la punta y en esta forma parece un varón criptorquídico.

El vello pubiano suele aparecer entre el primer y tercer año de vida, posteriormente presentan vello axilar. La hipertrofia del clítoris es progresiva y puede presentar erección casi constante. Hay seborrea y acné precoz con voz grave. Los orificios epifisarios pueden acelerarse a los cuatro años de edad cronológica siendo radiológicamente similares a los de los diez años, presentando además excesiva musculatura, amenorrea y ausencia de mamas.

Los valores moderadamente elevados de los 17 cetosteroides hacen sospechar la hiperplasia suprarrenal virilizante; la mayoría de ellos no presentan la característica anormal esteroidea tal como el incremento del pregnandirol y la ausencia de la elevación normal de los 17 hidroxicetosteroides urinarios después de la administración de ACTH.

Es más probable que estos casos sean debidos a un síndrome de Stein-Leventhal o a un tumor virilizante suprarrenal u ovárico o al hirsutismo ideopático.

Diagnóstico diferencial

1. Masculinización incompleta de los genitales externos en pseudohermafroditismo (4).

2. Pseudohermafroditismo femenino no adrenal debido a la administración materna de andrógenos o progesterona sintética durante el embarazo (2, 4, 8).

3. Pseudohermafroditismo femenino causado por células tecales luteinizadas (2, 8).

4. Pseudohermafroditismo femenino causado por sustancias elaboradas por la madre (2, 4).

5. Tumor suprarrenal virilizante (9, 10).

6. Tumor ovárico virilizante (3, 9, 10).

7. Puberquia prematura (3).

8. Síndrome de Stein-Leventhal (4) y otros hirsutismos adultos.

Hallazgos necesarios para el diagnóstico

1. Aumento 17 de cetosteroides (4).

2. Disminución de los 17 cetosteroides urinarios con dexametasona o cortisona (4, 9, 10).

3. Positividad del sexo cromático nuclear (3, 4, 9, 10).

La excreción de 17 cetosteroides en pacientes de diferentes edades afectadas por hiperplasia suprarrenal virilizante no tratados (9).

17 cetosteroides

Edad	mg. x día	Valor normal
0—1 meses	1—5	0.5—2.5
2—6 "	1—10	0.5
7—12 "	3—10	0.5
1—5 años	4—30	0.5—2
6—9 "	11—40	1—3
10—10 "	16—50	3—8
+ de 15 años	21—80	6—18

Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal virilizante

El tratamiento se basa en suprimir la hiperplasia suprarrenal proporcionando los requerimientos fisiológicos mediante un compuesto del tipo cortisol que inhiba el ACTH y la actividad suprarrenal y evitando la formación de esteroides precursores, con efecto androgénico y a veces hipertensor en la niña con pérdida salina es indispensable agregar desoxicorticosterona para retener la excreción de sodio.

Se administra una dosis inicial de 50 a 100 mg./día/IM (8) y en los pacientes mayores una dosis de 25 mg./día/IM (3) con niñas menores de dos años. La supresión máxima se logra del 5º al 10º día, hasta reducir los niveles de 17 cetosteroides.

En las mujeres se debe continuar el tratamiento toda la vida.

En pacientes con pérdida salina se debe tratar con solución salina al 0.9%. Puede ser necesario la administración de Cl Na de acuerdo a la

natremia y 2 mg. de desoxicorticosterona intramuscular y 25 mg. de solocortef gota a gota y repitiendo esto en cuatro horas. Cuando el paciente está hidratado se usa la DOCA intramuscular de 1 a 3 mg.

En pacientes con tumores suprarrenales virilizantes la eliminación de 17 cetosteroides está aumentada (9) y algunas veces no desciende con la supresión de cortisona. Generalmente está muy aumentada la dehidroepiandrosterona. Estos tumores son muy raros.

FOTO Nº 6 — Control un año más tarde del paciente Nº 1.

Conclusiones

Aunque las pruebas de supresión suprarrenal no fueron conducentes y algunos de los exámenes del estudio completo de los catabolitos son de difícil y depurada técnica, deberemos tener en cuenta que los análisis de 17 hidróxicetosteroides permanecen en cifras muy por encima de lo normal.

Se trata de un caso típico de dos hermanas que nos orienta hacia un caso de defecto genético carente de hipertensión y con ausencia o discreta pérdida salina.

Por los antecedentes maternos eliminamos las causas yatrogénicas y los estudios intersexuales causados por tumores de las células tecales. Quedan descartadas la laparotomía de una de las hermanas.

FOTO N° 7 — Control un año más tarde del paciente N° 2.

En este par de pacientes no se presentaron en ningún caso trastornos de tipo hipertensivo que como vimos anteriormente, solo se presentan en un déficit de C11 hidroxilasa.

En cambio, en el déficit de C21 hidroxilasa que se presenta en mayor o menor grado con síndrome de pérdida salina e incluso con ausencia de él, podía hacernos pensar que en estos dos pacientes se presenta un déficit C21 hidroxilasa.

Conclusions

Although suprarenal supression tests were conducent and certain tests for complete study of the catabolites have a difficult and improved technique, we must bear in mind that the analysts of hydroxi-cetosteroids remain in figures very much above normal.

In concerns a typical case of two sisters that leads us towards a case of a genetical defect lacking hypertension and with an absence or slight saline loss.

On the basis of maternal background, we eliminated iatrogenical causes and the inter-sexual studies caused by tumours of the thecal cells. Laparotomy in one of the sisters is discarded.

These two patients did not show any signs of hypertensive irregularities which, as seen above, are present only in ascarcity of hydroxilase C11.

Instead, the scarcity of hydroxilase C21 that appears in a greater or lesser degree with the syndrome of saline loss and even with absence of such, it could be thought that these two patients show a scarcity of hydroxilase C21.

BIBLIOGRAFIA

- 1 APARICIO L. ARTURO. Fotos archivo personal.
- 2 GOIDJAY J. Endocrinología Ginecológica. Ed. El Ateneo Argentina. 1970. Pág. 295. 1a. Ed.
- 3 HUFFMAN JOHN. Ginecología en la infancia y la adolescencia. Ed. Salvat, Barcelona 1971. Pág. 432.
- 4 NOVAK EDMUND R. Tratado de Ginecología. Ed. Interamericana México, 1968. Pág. 109 7a. Ed.
- 5 LANGAM JAN. Embriología Médica. Ed. Interamericana México 1966. 1a. Ed.
- 6 RILEY GARDNER. Endocrinología Ginecológica. Ed. Interamericana, México, 1960. Pág. 127.
- 7 SANCHEZ FERNANDO. Revista Col. de Obstetricia y Ginecología. XIII; 3; 72.
- 8 SHAFFER A. J. Enfermedades del Recién Nacido. Ed. Salvat. Barcelona 1968. Pág. 504. 2a. Ed.
- 9 WILKINS LAWSON. Trastornos Endocrinos. Ed. Médico Quirúrgico. Buenos Aires, 1953. Pág. 220.
- 10 WILKINS LAWSON. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Endocrinológicas. Ed. Médico Quirúrgico. Buenos Aires, 1965. Pág. 320.