

“Ambigüedad sexual por exposición a Danazol”

Olga Petruc*, Mauricio Coll B.**, William Onatra H.***, Alejandro Giraldo****

Introducción

Se aplica el término de pseudohermafroditismo femenino a aquellos casos con cariotipo XX, ovarios normales y genitales externos ambiguos por variables grados de virilización que presentan como resultado de exposición a exceso de andrógenos in útero. El origen de esta alteración puede ser a) fetal b) materno o c) exógeno. La causa más frecuente de origen fetal es la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (1), la de origen materno el luteoma del embarazo y el Androblastoma (2), y la de origen exógeno por exposición prenatal a progestágenos sintéticos, estilbestrol, acetato de medroxi-progesterona, vitaminas prenatales que contienen metiltestosterona (actualmente discontinuadas) (3) y esteroideos C-19 derivados de la C-17 etiniltestosterona (Danazol) (4).

Esta última sustancia sintética se introdujo en el mercado americano en 1976. Las principales indicaciones clínicas son: endometriosis, enfermedad fibroquística de mama, pubertad precoz verdadera idiopática, edema congénito angio-neurótico, ginecomastia y síndrome de tensión premenstrual (5).

Actúa inhibiendo los pulsos de la GnRH, disminuye el pico LH, sin alteración de la Prolactina, TSH, Hormona de crecimiento ni ACTH. A nivel plasmático se une a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) desplazando al estradiol y a la testosterona; al unirse a la globulina transportadora de corticoesteroides desplaza a la progesterona y al cortisol. Por otra parte tiene afinidad por los receptores de testosterona, progesterona y glucocorticoides. (6). Estudios in vivo/in vitro demuestran que el danazol bloquea la esteroideogénesis suprarrenal y gonadal inhibiendo las enzimas que transforman el colesterol en C-21 y los compuestos de C-21 en C-19; la conversión de Δ^5 -3-Beta-hidroxi en Δ^4 -3-cetoesteroides y la hidroxilación de los C-21 (7, 8). Algunas de estas acciones llevan a la inhibición de la síntesis de esteroides sexuales incluyendo los andrógenos; por lo tanto el efecto directamente relacionado con la androgenización de un feto femenino será: su constitución química como derivado de la etiniltestosterona, el desplazamiento de testosterona de la SHBG con el consiguiente aumento de testosterona libre y la afinidad por los receptores de testosterona. Estas características del danazol pueden causar efectos androgénicos, virilización de fetos femeninos por su administración durante el primer trimestre del embarazo

(9, 10). Se ha descrito que también puede producir síndrome adrenogenital transitorio (12).

Caso clínico:

Hospital de la Misericordia. Bogotá, Clínica de Endocrinología Ginecológica. Edad: 11 meses.

Motivo de consulta: remitida de una institución de seguridad social para estudio por ambigüedad sexual.

Antecedentes familiares: madre de 31 años con antecedentes de estudio para su infertilidad de un año de evolución. Se le practica una laparoscopia diagnóstica, encontrándose una endometriosis ovárica por lo cual se inicia manejo con danazol a dosis de 600 mg/día. A los 3 meses llega a control y en amenorrea. Al examen clínico se sospecha embarazo que se confirma por ecografía (12 semanas de gestación). Se suspende el medicamento.

Antecedentes familiares: abuela materna hipertensa. Padre de 32 años. No hay consanguinidad.

Evolución: control prenatal sin complicaciones. Embarazo a término. Parto intervenido por presentación de pelvis. RN. Vivo. Genitales ambiguos. Peso: 3.400 gr. Talla 51 cm. Apgar 9/10. Et.

Examen físico al ingreso: paciente de 11 meses, peso 8.000 gr. Talla 75.5 cm. Pc: 44 cm. FC: 100 x min. Fr: 22 x min. T: 37.2°C. Genitourinario: Ligera critoromegalia y fusión de grandes labios con escrotalización de estos (Figura 1). No presenta malformación anorectal; el resto del examen está dentro de límites normales.

Figura 1
EXAMEN GENITAL



ID: Pseudohermafroditismo femenino secundario:

- Hiperplasia suprarrenal congénita. (HSC).
- Exposición a medicamentos recibidos durante el embarazo.

* Residente III de Pediatría. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

** Profesor Asistente. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de la Misericordia. Santafé de Bogotá. D.C.

*** Profesor Asistente. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Instituto Materno Infantil. Santafé de Bogotá.

**** Jefe Unidad de Genética. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud.

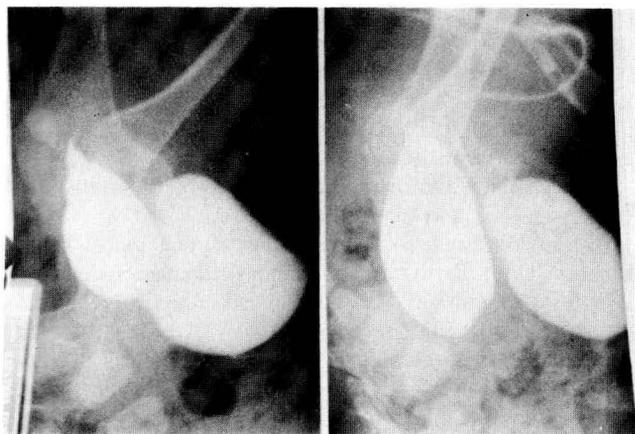
Exámenes de laboratorio:

Cariotipo: 46,XX
 Hormonal: Testosterona (T) < 0.2 nG/DL
 17-OH-Progesterona (17-OH-P) 1.24 nG/DL
 Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) 46.1 mUI/ML

RX: de abdomen: no se visualiza malformaciones lumbosacras.

Genitografía: marcada dilatación de la vagina por fusión de labios mayores. Utero de características normales. (Figura 2).

Figura 2
GENITOGRAFIA



Nota: con estos hallazgos se descarta la (HSC).

Conducta: corrección quirúrgica de la fusión previa aplicación de estrógenos conjugados.

Discusión

Según la historia clínica la madre de la paciente queda en embarazo durante el ciclo que se le práctica la laparoscopia y recibió terapia con danazol este primer trimestre. El examen clínico y paraclínico de la paciente permite hacer el diagnóstico de pseudohermafroditismo femenino por andrógenos: genitales externos ambiguos, cariotipo 46 XX andrógenos plasmáticos dentro de límites normales, genitografía demostrativa de la fusión de grandes labios (11, 12). Se descarta la hiperplasia suprarrenal congénita con alteración de la 21 hidroxilasa, pues tanto la 17-OH-P como la DHEA-S y la T están dentro de límites normales para la edad de la paciente.

El uso de derivados de la progesterona y de la nortestosterona para el manejo de la amenaza de aborto, metrorragia endometriosis y síndrome de tensión premenstrual aparecen desde la década del 50, experimentalmente Courier y Jost en 1942 demostraron masculinización de conejas hembras por acción de la metiltestosterona (13) y Wilkins en 1958 y Wong en 1980 informaron la masculinización de fetos

femeninos después de la administración de progestágenos durante el embarazo (14, 15).

El cuadro depende no sólo de la gravedad de la exposición a los andrógenos sino el período de vida intrauterina durante la cual se expone al producto. Antes de la semana 12 las sustancias androgenizantes causan una completa virilización de los genitales externos formándose un verdadero pene en vez de clítoris y después de la semana 14 hipertrofia del clítoris simulando un hipospadias peneano y fusión variable de los pequeños labios y alargamiento de los labios mayores.

La incidencia de masculinización de fetos femeninos expuestos a drogas progestacionales fue del 0.3% sobre un total de 650 embarazos expuestos a etisterona y noretisterona siendo mayor antes de la 6 semana (16). Según Jacobson en 1962 en el primer estudio de cohortes sobre el tema reporta un 18% de fetos femeninos con algún grado de masculinización de sus genitales externos antes de la semana 12 (17).

Por los datos farmacocinéticos se sabe que el danazol atraviesa la barrera placentaria y los estudios in vitro demuestran que inhibe la síntesis de esteroides a nivel ovárico, testicular y suprarrenal. (7, 8). Esta sustancia ingerida durante el embarazo predispone a la virilización no sólo por su acción a nivel de las globulinas transportadoras (SHBG) sino por la unión que se realiza sobre el receptor esteroideo (18).

Hasta 1984 se habían reportado 97 casos de exposición inadvertida al danazol y recolectados por Rosa F (20) siendo el primero informado por Duck-Katayama en 1981 (19). En la tabla 1 se resumen los casos reportados en la literatura.

Tabla No. 1
VIRILIZACION EN NIÑAS POR EXPOSICION INADVERTIDA CON DANAZOL

Ref.	Inicio Dosis	Duración Días	Gestación Semanas	Genitales Externos	Cariotipo
19	800 F. Lutea	101	38	Seno urogenital ambiguo	46,XX
12	800 7 día	126	27	G, Ambiguo	46,XX
4	800 21 día	120	39	G. Ambiguo	46,XX/q31 q-35
11	800 F. Lutea	104	20 Interrupción Voluntaria	G. Ambiguo	46 XX

El manejo de estos casos debe ser multidisciplinario con Endocrinólogo, Cirujano, Urólogo, Ginecólogo pediatra, Psicólogo y Trabajadora Social. El pronóstico de estos casos es bueno y afortunadamente la exposición de andrógenos durante el embarazo no tiene implicaciones en la diferenciación sexual cerebral y el comportamiento sexual durante la pubertad (21).

Se recomienda el uso del danazol (de acuerdo a sus indicaciones) después del período menstrual (algunos autores recomiendan anticoncepción en el primer ciclo). Métodos

de barrera en el primer ciclo. Ante la sospecha de embarazo suspender la medicación. Durante el embarazo se debe solicitar cariotipo, andrógenos en líquido amniótico y ecografía. En casos contrarios al nacimiento valoración genital, cariotipo, niveles de andrógenos plasmáticos, genitografía para estudio en grupo multidisciplinario.

Agradecimientos

A la Dra. Susana de Onatra, (Patóloga Pediatra, Hospital de la Misericordia) Dr. Ariel Ruiz (Profesor Ginecología U.N.) por sus sugerencias. Dra. Helena (Laboratorio Sterling-Winthrop) por la ayuda en el material bibliográfico.

BIBLIOGRAFIA

1. Jaffe RB. Disorders of sexual development. Reproductive endocrinology. Yen SC, Jafee RB Edit. W. Saunders Co. 1986. 283-312.
2. Zander J, Mickan H, Holzman K. y col. Androluteoma syndrome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1978; 130: 170-173.
3. Jones HW JR, Wilkins L. The genital anomaly associated with prenatal exposure to ptogestogens. Fertil Steril 1960; 11: 148-150.
4. Peress MR, Kreutner AK, Mathur RS. y col. Female pseudohermaphroditism with somatic chromosomal anomaly in association with in utero exposure to danazol. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 708-709.
5. Wied GL. (Edit) the current role of danazol in the management of gynecologic disorders: a symposium. J Reprod Med 1990; 35 (supp) 69-102.
6. Dmowski WP. A synthetic steroid with diverse biologic effects. J reprod med. 1990; 35 (supp) 69-75.
7. Barbieri RL, Lee H, Ryan KJ. Danazol binding to rat androgen glucocorticoid, progesterone and estrogen receptors: correlation with biologic activity. Fertil steril. 1979; 31: 182-186.
8. Barbieri RL, Osathanonfh R. y col. Danazol inhibits human adrenal 21-AND 11B-hidroxiolation in vitro. Steroids 1979; 32: 251-263.
9. Shaww RW. Female pseudohermaphroditism associated with danazol exposure in utero. Case report. Br J Obstet Gynecol 1984; 91: 386-389.
10. Colston A. Adverse effects of danazol in pregnancy. Ann intern med 1982; 96: 672-673.
11. Quagliarello J, Alba Greco M. Danazol and urogenital sinus formation in pregnancy. Fertil steril 1985; 43: 939-942.
12. Castro-Magana M, Cheruvanky T. y col. Transient androgenital syndrome due to exposure to danazol in utero. Am J Dis Child 1981; 135: 1032-1034.
13. Courrier R, Jost A. Intersexuality foetal movoquee sar la pregninolone au cours de la grossesse. Cr Soc Biologie 1942; 136: 395-396.
14. Wilkins L, Jones HW. y col. Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation: Nonadrenal female pseudohermaphroditism. J Clin Endocrinol Metab. 1958; 18: 558-559.
15. Wong PC, Ratman SS. Masculinization of a female infant exposed to norethisterone during pregnancy. A case report and review of the literature. Syngapure J Obstet Gynecol 1980; 11: 73-76.
16. Bongiovanni AM, McPadden AJ. Steroids during pregnancy and Possible fetal consequences. Fertil Steril 1960; 11: 181.
17. Jacobson BD. Hazards of norethidione therapy during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1962; 84: 962.
18. Chamness G.C. Asch RH. y col. Danazol binding and translocation of steroid receptor. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 426-429.
19. Duck SC, Katayama KP. Danazol may cause female pseuhermaphroditism. Fertil steril 1981; 35: 230-231.
20. Rosa FW. Virilization of the female fetus with maternal danazol exposure. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 99-100.
21. Money J, Mathews O. Prenatal exposure to virilizing progestins: an adult follow-up study of twelve women. Arch sex behav 1982; 11: 73-83.