

Pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia adrenal congénita

Un trastorno innato del metabolismo de las hormonas.

DOCTOR IVÁN MOLINA VÉLEZ (*)

En la práctica endocrinológica los estados de intersexualidad que se le presentan al médico son poco frecuentes. Indudablemente que es más común el cuadro de pseudohermafroditismo femenino y que en los últimos años se ha descubierto y comprendido mejor su etiopatogenia y por consiguiente el tratamiento más lógico de esta entidad.

El caso que se presenta es el segundo que ha ingresado al Hospital de San Vicente, de Medellín, en el lapso de un año y que con los métodos nuevos de laboratorio por la dosificación de hormonas, cromatina sexual, etc., se confirmó la impresión clínica.

Historia número 84.736

C. L. L. es una niña de siete años que ingresó al hospital para definir su sexo. La paciente nació y vivió en Frontino (Antioquia), hasta hace un año. No parece que hubo patología durante el embarazo de la madre.

Tiene 4 hermanos varones más pequeños que ella y que al parecer no presentan anormalidades en cuanto a su sexo o genitales externos se refiere. Según informes de los padres, hacia los cuatro meses de edad observaron el crecimiento del clitoris pero por ignorancia, razones de pudor y pobreza no consultaron al médico. Se ha criado y educado como una mujer y en general los padres no han observado tendencias masculinas en ella. Jugaba con muñecas y con amiguitas. El crecimiento ha sido un poco más precoz que los otros niños de su edad. También hace

(*) Calle 54, número 43-80. Medellín, Colombia.

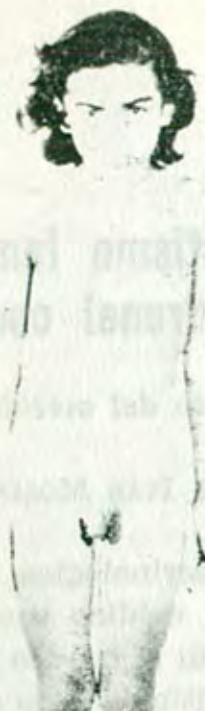


FIGURA NUMERO 1

unos cuatro años apreciaron crecimiento del vello pubiano y en las axilas. Hace dos años discreto acné en la cara y aumento del vello facial, así como en las extremidades.

En el examen físico se encontró la paciente en buen estado general.

Mide 1.28¹/₂ centímetros y pesa 27 kilos. Las mamas de tipo infantil. Acné micropapular en la cara. Discreto aumento del vello facial, especialmente sobre el labio superior. Vello axilar escaso. Vello pubiano abundante. Hay hipertrofia marcada del clítoris y en su base hay un orificio (superficie ventral) pequeño. Los grandes labios son semicorrugados. En el abdomen no se palpan masas ni en las ingles. Al tacto rectal bajo anestesia se aprecia una pequeña masa central de aproximadamente 1¹/₂ centímetros, móvil, situada en la línea media y que parece corresponder al útero.

El pulso de 76. la P. A.: 120/60 y la temperatura de 36.5.

En los exámenes de laboratorio la Hb. de 12, el Ht. de 41. Leucocitos de 10.050. N 50, E 9, L 40 y Ml. Glicemia de 95 y úrea de 37.

Proteínas de 7 gramos S 4.8 y G 2.2. Serología negativa. Química de orina normal.



FIGURA NUMERO 2



FIGURA NUMERO 3

RX de cráneo y silla turca normales. Edad ósea corresponde a una persona de quince años. Cromatina sexual positiva (tanto en células de descamación oral como en sangre periférica). Retroneumoperitoneo normal. Urografía excretora normal. Dosificación de 17 cetoesteroides 18 miligramos en orina de 24 horas. Cromatografía en columna muestra aumento, especialmente de la iso y dehidroandrosterona.

La uretrocistoscopia y uretrocistografía dejan apreciar claramente la presencia de un seno urogenital, con útero rudimentario y vejiga normal. Se trató de hacer un estudio psiquiátrico de la niña, pero por falta de colaboración fue imposible deducir conclusiones definidas.

Se inició tratamiento con cortisona 25 miligramos cada 8 horas por vía muscular y un control al mes mostraba que los 17 cetoesteroides habían descendido a 6.5 miligramos en la orina de 24 horas. Se le hizo amputación del clítoris y está en preparación para plastia vaginal.

Comentarios

Ya en 1905 Febiger (1) mencionaba la hipertrofia de las suprarrenales en algunos casos de pseudohermafroditismo femenino. Más tarde, en 1925. Debré (2) se refería al mismo encuentro

anatómico en recién nacidos que morían con cuadros de insuficiencia adrenal.

Pero no fue sino hasta hace pocos años cuando Wilkins (3) en 1950 demostró que con la administración de cortisona disminuía notoriamente la cantidad de 17 cetoesteroides en pacientes con hiperplasia adrenal congénita. Posteriormente Jailer (4) y Bongiovanni (5), lo mismo que otros investigadores, comprobaron con evidencia un bloqueo parcial en la esteroidogénesis, y más propiamente en las síntesis de la hidrocortisona en esos casos.

Específicamente es un defecto innato en el metabolismo de los corticoides al no verificarse la hidroxilación en el C21. El hallazgo de pregnanetriol comprueba la hidroxilación en C17 y la formación de 17 hidroxiprogesterona. Así mismo la presencia en la orina de derivados 11 hidroxí sugiere también que la etapa de OH en C11 se hace normalmente.

Más recientemente aun, el mismo Bongiovanni, demostró que en los casos de hiperplasia adrenal congénita con hipertensión arterial había un defecto enzimático diferente con formación exagerada de DOCA y compuesto S.

Al no producirse la síntesis necesaria de hidrocortisona hay por lo consiguiente una disminución en la inhibición pituitaria del ACTH e hipersecreción de esta última hormona. Sydnor (6) pudo comprobar cantidades aumentadas de ACTH en el plasma de pacientes con hiperplasia adrenal congénita.

La hiperestimulación de la hormona adrenocorticotrópica sobre sus glándulas efectoras trae como resultado —y por el bloqueo enzimático ya mencionado— la hiperproducción de andrógenos. A su vez los andrógenos es posible que supriman la secreción de gonadotrofinas en la hipófisis anterior y por lo tanto no se presentará la pubertad en estos pacientes si no se tratan adecuadamente y en tiempo oportuno.

El pseudohermafroditismo por hiperplasia adrenal congénita es poco frecuente. En una estadística conjunta de 143.000 enfermos de las clínicas de Pediatría de Baltimore y Zurich, se halló un caso por cada 3.300 ingresos (14).

Es una enfermedad familiar hereditaria y a menudo se encuentran hermanos con el mismo cuadro clínico aunque los padres sean sanos. Estudios recientes muestran que hay un rasgo de carácter recesivo hereditario. Es decir, que los enfermos son homocigóticos y los otros hermanos heterocigotes, y en ese caso se necesita que haya un padre portador heterocigótico. Gracias a la

terapia actual, por la mejor comprensión de la patogenia en esta enfermedad, algunas mujeres con hiperplasia adrenal congénita han quedado embarazadas y tenido hijos, aunque la mayoría son abortos. Wilkins (7) cita 2 casos en que los hijos han sido normales.

Clinicamente lo que caracteriza a este síndrome son las anomalías en los genitales externos en el momento del nacimiento o poco después. Generalmente lo que más llama la atención de los padres es la hipertrofia del clitoris, que semeja un pene y crece a ojos vistos hasta alcanzar un tamaño apreciable algunas veces. Con frecuencia hay en su cara ventral un orificio que con la ayuda de la uretrocistografía confirma un seno urogenital. Junto a la anterior anomalía puede haber otros signos de virilización precoz, como vello pubiano y grandes labios corrugados que parecen un escroto. Usualmente faltan los labios menores. Puede haber toda una gama de variaciones y transiciones —desde mínima hipertrofia del clitoris— hasta una masculinización más marcada.

En los primeros años de la vida —fuera de las anomalías anotadas— se observa comúnmente una aceleración en el crecimiento corporal en desproporción con la edad cronológica, lo que se comprueba fácilmente con la edad ósea. Se puede encontrar por ejemplo una niña de cinco años con estatura de ocho y la edad ósea de diez años. Posteriormente los cartílagos se osifican precozmente y hay un cierre prematuro de las epífisis por la hiperacción androgénica, de manera que la mayoría de los pacientes adultos son de corta estatura y generalmente no pasan de 1.50 centímetros.

También el vello axilar y corporal pueden aparecer hacia los cuatro años. Cambio de la voz, discreto acné y hasta calvicie pueden presentarse antes de los diez años. Por la inhibición de los andrógenos las gonadotrofinas no pueden actuar en su momento normal y la mayoría no menstrúan y las mamas son poco desarrolladas. Ocasionalmente se ven casos con hemorragias genitales.

Ya en la muchacha adulta se parece a un hombre pequeño. La musculatura y la voz varoniles, laringe prominente, acné, entradas temporales, calvicie del cabello y hasta crecimiento de la barba.

En cuanto a los cambios psíquicos son variables. Puede haber complejos de inferioridad. Generalmente no hay homosexualidad

y a pesar de sus dificultades son escasas las reacciones neuróticas. La inteligencia es normal y rinden bien en sus estudios o trabajos.

Se han presentado varios casos ya con edades de sesenta a setenta años, aunque también en otros ha habido cuadros de insuficiencia suprarrenal post-stress quirúrgico, traumático, etc.

Parece que la acción del hiperandrogenismo se inicia cuando el embrión mide entre 60 y 170 milímetros, o sea después de la 11ª semana en que la diferenciación del conducto genital está completa.

La cromatina sexual en todos los casos de hiperplasia adrenal con pseudohermafroditismo femenino puede ayudar porque es positiva. Sheldon (16) en 59 pacientes la halló positiva en todos, con excepción de 3 casos.

Desde el punto de vista hormonal los principales hallazgos de laboratorio son las cifras altas de 17 cetoesteroides en la orina. Ya en el recién nacido como en el lactante son encuentros comunes 2-4 miligramos por día cuando lo normal es más o menos 0.5 a 1 miligramo.

A medida que crecen aumentan, y no es raro ver resultados de 30 y más miligramos de 17 cetosteroides en la edad adulta.

El siguiente cuadro muestra en la persona normal y en la hiperplasia suprarrenal congénita la eliminación de los 17 cetosteroides en la orina de 24 horas.

Edad	Normal	Hiperplasia adrenal congénita.
0 a 2 años	0 a 1.5	2 a 8
2 a 6 "	0.5 a 1.5	5 a 20
6 a 15 "	1 a 15	10 a 80

En algunos casos no definidos claramente y con resultados de los 17 cetosteroides casi normales, la dosificación del pregnanediol en la orina ayuda a confirmar el diagnóstico. Masuda (15) y colaboradores por cromatografía e identificación por el espectroscopio infrarojo encontraron que la corteza suprarrenal produce cantidades grandes de 21 desoxihidrocortisona, androstenediona y 17 hidroxiprogesterona, en los casos de hiperplasia adrenal congénita.

En la mayoría de los casos no hay modificaciones en los electrolitos o en el metabolismo de los CHO.

En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta varios cuadros clínicos o enfermedades que semejan la hiperplasia suprarrenal congénita con pseudohermafroditismo femenino. En los últimos 2 años Wilkins y otros investigadores (9-10) han encontrado niños recién nacidos con manifestaciones de virilización, como hipertrofia del clitoris, vello pubiano, etc., causados probablemente por la administración de progesterona o andrógenos como terapia durante el embarazo, especialmente para amenazas de abortos. En estos pacientes los 17 cetosteroides son normales y los signos de virilización desaparecen progresivamente en pocos meses.

En los casos de anormalidades sexuales por hermafroditismo verdadero o en el pseudohermafroditismo masculino, los 17 cetosteroides son normales. En caso de arrenoblastoma, —que es muy raro— se puede palpar a veces un tumor ovárico en el examen ginecológico, fuera de que es ocasional en niñas por debajo de los quince años.

Cuando la manifestación de hirsutismo es muy acentuada se puede confundir con el hirsutismo constitucional de causa no definida o idiopático. Parece que esta entidad sea debida a una mayor sensibilidad de los folículos pilosos a cantidades normales de andrógenos. La mayoría tiene 17 cetosteroides normales, aunque algunos presentan cifras que varían en la persona adulta entre 15 y 25 miligramos por día y que sugiere hiperactividad suprarrenal. Greenblatt (8), (17) en varios casos de hirsutismo, con oligo-amenorreas, halló datos altos de 17 cetosteroides que mejoraban clínica y hormonalmente con cortisona.

Ocasionalmente puede en mujeres adolescentes confundirse con un síndrome de Stein-Leventhal; más aún cuando recientemente varios endocrinólogos (8) creen que en este síndrome fuera de los ovarios poliquísticos, el papel de las suprarrenales es cada vez más comprobado. Sin embargo el mismo Stein (11), en una revisión de su experiencia en muchos años, concluye que prácticamente en todos los casos el único hallazgo patológico es en los ovarios y en la inmensa mayoría los 17 cetosteroides fueron normales.

En algunos casos el cuadro con pseudohermafroditismo femenino puede acompañarse —especialmente en los primeros meses de la vida— de síntomas y signos que hacen pensar en la in-

suficiencia suprarrenal. Hay anorexia y vómitos, que hacen sospechar a veces en una estenosis pilórica. Pérdida de peso y colapso circulatorio brusco con muerte rápida o casi súbita. Si se piensa en esta posibilidad y se hace estudio de los electrolitos, se encuentra muchas veces hiponatremia e hipercalemia. Así mismo en el ECG puede con frecuencia hallarse los cambios que sugieren la hiperpotasemia. Es posible que los niños con anormalidades sexuales que mueren de pocos meses de nacidos con cuadros de gastroenteritis sea por insuficiencia suprarrenal no diagnosticada.

Un tumor suprarrenal con hiperproducción de andrógenos puede dar un cuadro clínico similar al de la hiperplasia congénita. Se han descrito unos pocos casos y de iniciación post-natal. En esta eventualidad la dosificación de los 17 cetosteroides no ayuda en el diagnóstico, ya que también están altos. Para aclarar habría que usar la prueba de la cortisona. Se administra la hormona por vía muscular luego de hacer dosificación previa de 17 cetosteroides. La dosis usada generalmente, variable con la edad, es de 50 a 100 miligramos por día. Si luego de la administración durante 2 semanas no hay un descenso a 10 miligramos o menos, se puede pensar en la posibilidad de tumor suprarrenal.

Hasta hace pocos años el tratamiento era casi nulo e inclusive fue en veces mejor que una mujer con pseudohemafroditismo femenino causado por la hiperplasia de las suprarrenales, se desarrollara o viviera como un hombre, en vista de la marcada virilización que presentaba y que la hacía aparecer como tal ante la sociedad.

En un tiempo se hicieron adrenalectomías totales o subtotales. Así, por ejemplo, entre nosotros Suárez González (15) informa de un caso de adrenalectomía parcial de una niña de once años. Hubo una respuesta aceptable en cuanto a feminización, con menstruaciones, desarrollo de mamas. Sin embargo en muchos de estos casos el paciente queda un addisoniano de por vida y terapia de suplencia, o hay recaída del cuadro virilizante en los casos de resección subtotal.

También otros ensayaron la radioterapia sobre las suprarrenales, pero tampoco el resultado fue satisfactorio.

Mc Intosh (12) ensayó los estrógenos en dosis de 5 miligramos de dietilestilbestrol por día con feminización, pero sin disminuir la hipertrofia del clítoris.

Fue en enero de 1950 cuando Wilkins (7) encontró que la cortisona disminuía la excreción de los 17 cetosteroides en la orina y había concomitante desaparición progresiva de la virilización.

Inicialmente se administran dosis grandes, y posteriormente se busca la dosis de sostenimiento mínima para mantener la supresión suprarrenal, de acuerdo con las cifras de 17 cetosteroides en la orina.

Generalmente se dan 50 a 100 miligramos por día, intramuscular, a pacientes de varios años y unos 25 miligramos a niños menores de dos años. Al cabo de 2 semanas se disminuye la dosis progresivamente y según el dato de los 17 kilos que no debe ser mayor de 6 miligramos en los primeros y de 2 miligramos en los segundos.

Algunos usan preparaciones "depot" que obran lentamente. Segaloff (8) da 250 a 500 miligramos de hidrocortisona cada 2 o 4 semanas.

Cuando la dosis de sostenimiento se ha estabilizado, se pueden dar los corticoides cada 3 días. En algunos niños, por ejemplo, es suficiente 25 miligramos cada tercer día por vía muscular.

Hay que insistir y recordar que la administración prolongada de cortisona atrofia las suprarrenales al inhibir la producción de ACTH y por consiguiente con un "stress" desusado no hay la respuesta normal en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. De manera que en casos de trauma, intervenciones quirúrgicas, infección, etc., se debe agregar cortisona y mejor por vía muscular en dosis que oscilan entre 100 y 150 miligramos por día y según la edad. Inclusive en emergencias médicas u operatorias con insuficiencia adrenal aguda usar hidrocortisona por vía intravenosa.

En los casos de deshidratación —especialmente en lactantes con vómitos— hay necesidad de agregar cloruro de sodio por lo menos en dosis de 4 a 8 gramos por día. Ocasionalmente se requiere el uso de DOCA, sea en "pellets" y mejor hoy en la forma de trimetilacetato por vía muscular, una vez al mes.

Los esteroides de acción análoga a la cortisona como prednisona, derivados halógenos como dexametaxona, etc., pueden también usarse en las dosis proporcionales y de acuerdo con el cuadro clínico. Quizás en un futuro no muy lejano pueda emplearse la aldosterona, especialmente cuando hay síndrome de pérdida de sal.

Recientemente se ha usado la 9 fluorhidrocortisona-potente mineralocorticoide, que en algunos pacientes ha producido edema o hipertensión, y tiene la desventaja que no previene las crisis hipoglicémicas que pueden presentar algunos de estos pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

Wilkins (7), que es uno de los endocrinólogos con más experiencia en el tratamiento de estos enfermos, afirma que lleva en algunos casos más de siete años de administración continua sin mayores efectos secundarios. Es posible que el tratamiento sea de por vida, ya que si se suprime la administración de la hormona, viene una recaída en pocos meses. Hay que esperar los resultados en pacientes que sean observados desde recién nacidos hasta la edad adulta para poder sacar conclusiones más valederas. Algunos insinúan últimamente que el uso profiláctico en las embarazadas con antecedentes de haber tenido hijos con síndrome adrenogenital pudiera ser útil. Sin embargo, hasta el momento hay muy poca experiencia al respecto para poder deducir alguna medida en ese sentido.

De todas maneras con el tratamiento anotado anteriormente, la mayoría de estos pacientes muestran evidencia pronto de regresión en su virilización, como el hirsutismo, acné, etc., y viene la maduración sexual normal de las gonadas. Prácticamente el único signo que no regresa lo suficiente es la anormalidad de los genitales femeninos, especialmente la hipertrofia del clítoris, el seno urogenital, etc. Por eso hay que complementar el tratamiento con extirpación del clítoris y plastias vaginales que permitan la diferencia de vagina y uretra propiamente separadas sin desembocadura común.

Resumen

Se presenta un caso de pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita. Se hacen algunas consideraciones en cuanto a su etiopatogenia recientemente aclaradas. Se presenta la sintomatología más común, lo mismo que se hace referencia al diagnóstico diferencial. Finalmente se indica el tratamiento más razonable a base de corticoides.

BIBLIOGRAFIA

1. FEGIGER.—Hypertrophies surénale chez pseudohermaphrodites du sexe féminin. *Virchow's Arch. Path. Anat.* 181, 1905.
2. DEBRE R. and SEMELAINGER G.—Hypertrophie considérable des capsules surrénales chez un nourrisson mort à dix mois avoir augmenté de poids depuis sa naissance. *Arch. Med. Enf.*, 28: 529, 1952.
3. WILKINS L., LEWIS R. A., KLEIN R. and ROSEMBERG E.—The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 86: 249, 1950.
4. JAILER J. W., GOLD J. J., VAN DE WIELE R. and LIEBERMAN S.—Hydroxyprogesterone and 21 desoxyhydrocortisone: their metabolism and possible role in congenital adrenal virilism. *J. Clin. Invest.* 34: 1639, 1955.
5. BONGIOVANNI A. M., EBERLEIN W. R. and CARA J.—Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome. *J. Clin. Endocrinol.* 14: 409, 1954.
6. SYDNOR K. L., KELLEY V. C., RAILE R. E., ELY R. S. and SAYERS G.—Blood ACTH in children with congenital adrenal hyperplasia. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 82: 695, 1953.
7. WILKINS L.—The diagnosis and treatment of Adrenal Disorders in Childhood and Adolescence, 2^a Edition, 1957.
8. SEGALOFF A., GORDON D. and HONVITT B. N.—Therapy of virilizing adrenal hyperplasia with hydrocortisone acetate. Successful therapy with infrequent intramuscular injections. *J. A. M. A.*, 157: 1479, 1955.
9. WILKINS L., H. W. JONES Jr., G. H. HOLMAN and R. S. STEMPFEL Jr.—Masculinization of female fetus associated with administration of progestin during gestation: non-adrenal female pseudohermaphroditism. *J. Clin. Endocrinol.* 18: 559, 1958.
10. GRUNWALDT E. and BATES T.—Noradrenal female pseudohermaphroditism after administration of testosterone to mother during pregnancy. *Pediatrics* 20: 503-1957.
11. STEIN I. F.—The Stein-Leventhal Syndrome. A curable form of sterility. *New Eng. J. Med.* 259: 9: 420, 1958.
12. MC INTOSH C. B., BROWN W. E.—Citado por Hartman F. A. en *The Adrenal Gland*-Lea, 1949.
14. LABHART A.—Clínica de las Secreciones Internas. 1^a Edición, 1958.
15. MASUDA M.—Urinary ketosteroids excretion in congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol.* 17: 1181, 1957.
16. SHELDON S., WARREN O. U.—Developmental aspects of human hermaphroditism: significance of sex chromatin pattern. *J. Clin. Endocrinol.* 17: 676- 1957.
17. GREENBLATT R. B., MARTINEZ J., CLARK S. L. and ROSEMBERG A. P.—Suppression of adrenal cortical activity in treatment of menstrual disorders. *Metabol. Clin. and Exp.* VII, 25, 1958.
18. GREENBLATT R. B.—Cortisone in treatment of hirsute women. *Am. J. Obstetr.* 66, 700, 1953.
19. SUAREZ GONZALEZ R.—Hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev. Soc. Colomb. Endocrinol.* 1/3; 217, 1957.