

Revista Mexicana de Pediatría

Volumen **72**
Volume

Número **2**
Number




Marzo-Abril **2005**
March-April

Artículo:

Pseudohermafroditismo femenino por
hiperplasia suprarrenal congénita.
Reporte de un caso

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita. Reporte de un caso

(Female pseudohermaphroditism by a congenital adrenal hyperplasia. A case report)

Luis Paulino Islas Domínguez,* José Ramón Jiménez Jiménez,** Martín Verduzco Gutiérrez*

RESUMEN

Se informa de una niña recién nacida, con genitales ambiguos, cromatina sexual positiva y cariotipo 46XX, que al final de su segunda semana de vida, presentó hiponatremia, hiperkalemia y alteración ácido-base, con compromiso cardiopulmonar. Se corrigen sus trastornos metabólicos y se le trata con hidrocortisona con la cual gradualmente se normaliza su desequilibrio iónico. Se hace el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sodio, secundaria al pseudohermafroditismo.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, pseudohermafroditismo.

SUMMARY

We report a newborn, with ambiguous genitalia, sexual chromatin positive and karyotype 46XX. Ultrasound pelvic reports: vagina, uterus and urethra female. At final of the second week of life, present hyponatremia, hyperkalemia, alteration acid-base, cardiopulmonary compromise, in additionally of the corrective treatment of the dysmetabolias, starts the way with hydrocortisone. We realize the diagnostic hyperplasia adrenal congenital losing of sodium, next to female pseudohermaphroditism.

Key words: Hyperplasia adrenal congenital, pseudohermaphroditism.

Como es bien sabido, la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), es una enfermedad de carácter autosómico recesivo, por deficiencia de una de las cinco enzimas requeridas para la síntesis de cortisol. La forma más frecuente, es la ocasionada por la deficiencia de 21 hidroxilasa (gene CYP 21) que se localiza en el citocromo P450 del retículo endoplásmico y es la causa en 90% de los casos.¹⁻⁸ Esta hidroxilasa es la que cataliza la conversión de progesterona a deoxicorticosterona y de 17 hidroxiprogesterona a 11 deoxicortisol, cuyos productos finales son: la aldosterona y el cortisol, respectivamente.^{2,5,6} Es por eso que la deficiencia de esta enzima aumenta la concentración de las hormonas adrenocorticotrófica (ACTH), progesterona y de 17 hidroxiprogesterona, activando vías alternas para la biosíntesis de hormonas sexuales y da lugar a un exceso de andrógenos, y la viri-

lización de los genitales femeninos externos o genitales ambiguos.¹⁻⁸

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una niña recién nacida cuya madre (de 21 años) es intervenida por cesárea, debido a la falta de progresión de su trabajo de parto. Se obtiene producto único vivo, con Apgar de 7/9, Silverman Andersen de 2, Capurro de 41 semanas de gestación. Peso 3,440 g, talla 50 cm, perímetros cefálico, torácico, abdominal y braquial de 33, 34, 31 y 11.5 cm. Segmento superior 28 cm. Pie 7.5 cm. Placenta. Membranas amnióticas y cordón umbilical normales. En los genitales externos se observa fusión de los labios mayores, hipertrofia de clítoris (1.8 cm de longitud y 0.8 cm de grosor), meato uretral permeable abajo del clítoris. Se aprecia la presencia de un pequeño introito vaginal.

Esfínter anal de localización y morfología normal (*Figura 1*), cadera normal. Ectrodactilia en el pie derecho (*Figura 2*).

Se mantiene en observación y se le monitorea la concentración del sodio, potasio, cloro, bicarbonato, ph uri-

* Servicio de Neonatología.

** Residente de Pediatría.

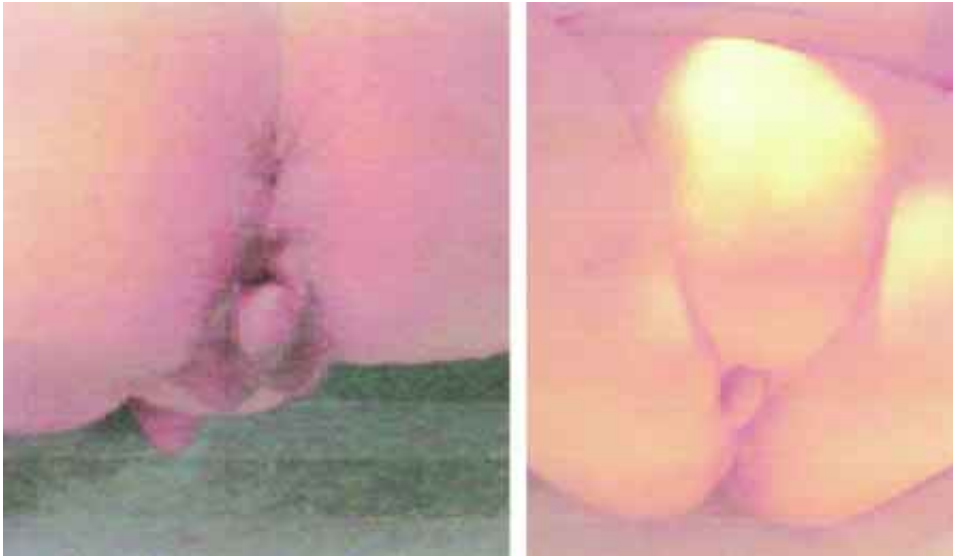


Figura 1. Nótese la hipertrofia de clitoris 1.8 cm, pequeño introito y la fusión de los labios mayores.



Figura 2. Ectrodactilia de pie derecho.

nario. La cromatina sexual fue positiva, observando dos centrómeros cariotipo 46XX. El ultrasonido reportó un útero con eje mayor de 3 cm y ectasia pielo-caliceal bilateral. La resonancia magnética informa que la vejiga y la uretra están visibles; esta última de 1.4 cm de longitud aproximada, compatible con una uretra femenina. No se apreciaron el útero, los ovarios y el trayecto vaginal (probable por la hipertrofia del clitoris). A los 10 días de vida se le hace una determinación de 17 hidroxiprogesterona sérica que registra de 3.9 ng/mL y cortisol de 65 ng/mL. Dos semanas después la 17 hidroxiprogesterona era de 2.99 ng/mL, el cortisol de 46 ng/mL, y la testosterona (total) de 0.06 ng/mL.

A los trece días de vida, presenta dificultad respiratoria, irritabilidad, distensión abdominal, evacuaciones disminuidas en consistencia, peristalsis disminuida, bradicardia; su tensión arterial era normal. Presenta, además, hiponatremia < 135 meq/L por lo que se inicia manejo con aporte de sodio intravenoso a 6 meq/k. A pesar del aporte de sodio continúa con hiponatremia, hasta 125 meq/L por lo que se le inicia manejo con hidrocortisona: a razón de 10 a 20 mg por m² de superficie corporal por día, administrado en tres dosis. El sodio sérico aumenta a 134 meq/L a las 94 horas y a 138.7 meq/L (Figura 3). Simultáneamente presenta hiperkalemia (Figura 3) y hay alteraciones en el ritmo cardíaco, por lo que se le retira el potasio de las soluciones endovenosas y se administra dobutamina a razón de 5 µg por kg por minuto. Presenta hipoglucemia de 30-40 mg/dL por lo que se le aumenta la infusión de glucosa a 8 mg/kg/min hasta mantener la concentración de glucosa entre 60-90 mg/dL. La gasometría mostró acidosis metabólica descompensada, pH 7.25 y disminución del bicarbonato sérico: que llegó a ser de 9 meq/L, lo que requirió corregirlo con bicarbonato (Figura 4). Una vez iniciado el manejo con hidrocortisona, las alteraciones clínicas, electrolíticas y en el equilibrio ácido-base fueron corregidas.

DISCUSIÓN

Al nacer esta niña se consideró con genitales ambiguos, sin embargo, después, al inspeccionar cuidadosamente

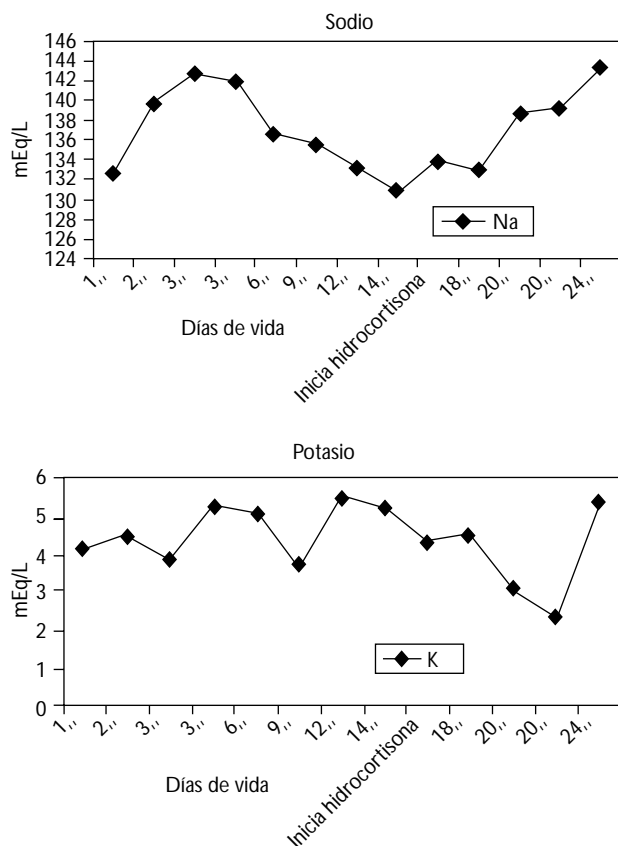


Figura 3. Nótese la hiponatremia en la segunda semana de vida extrauterina, y la recuperación del sodio después del inicio con hidrocortisona, y alteraciones en el potasio sérico, antes y después del manejo con corticosteroides.

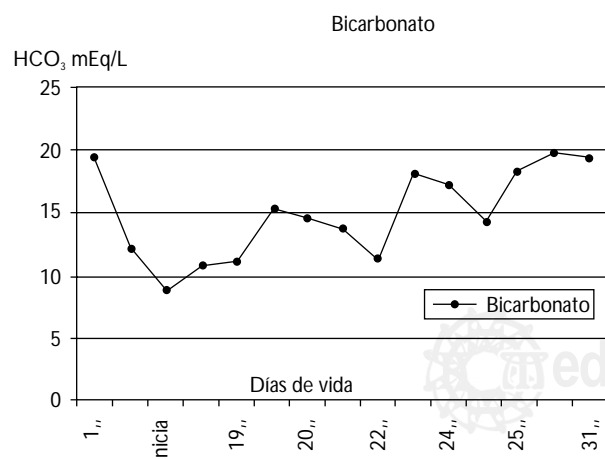


Figura 4. Concentración del bicarbonato en el suero durante su estancia hospitalaria.

los genitales externos, se pensó en la posibilidad de que hubiese una virilización de éstos. Si bien se recomienda que en estos casos no asigne al nacer el sexo del neonato: empleado en circunstancias como ésta, ante los padres, el término "bebé".¹⁰ Es necesario tener un protocolo de estudio de estos casos: que incluya datos que recabar en la historia familiar, la exploración física, estudios cromosómicos, radiológicos (ultrasonido pélvico, genitograma) y bioquímicos, para poder aclarar lo más pronto posible el sexo de los recién nacidos.

En este caso hubo necesidad de hacer estudios genéticos (FISH en núcleos en interfase en la sangre periférica, usando una sonda DNA específica para regiones del centrómero y cromosoma XY, y por el gen determinante testicular por análisis de las secuencias del cromosoma Y mediante PCR por FISH). En este caso la PCR no identificó la presencia del cromosoma Y; los núcleos en interfase mostraron dos secuencias cromosómicas en las regiones centroméricas X, sugiriendo que el neonato era 46XX.

Es pertinente señalar que de acuerdo a la clasificación de la diferenciación sexual, estos datos y las manifestaciones clínicas indicaban que el problema de la niña era un pseudohermafroditismo femenino. En este grupo de alteraciones genéticas existen varios grupos de entidades; entre ellas: la hiperplasia suprarrenal congénita: por deficiencia de la 21 hidroxilasa, con virilización simple y pérdida de sal, que corresponde al problema de esta paciente.^{1-8,10}

La concentración sérica de la 17 hidroxiprogesterona, por lo general, se encuentra alta en los recién nacidos con HSC, usualmente, por radioinmunoensayo excede 10,000 ng/dL;¹ aunque, también se ha reportado que hasta 10% de los neonatos afectados severamente por esta enfermedad, pueden tener concentraciones bajas de esta hormona, dando lugar a falsos negativos.^{1,8}

La posibilidad de que nuestra paciente fuese uno de los casos falsos negativos permite explicar porqué la 17 hidroxiprogesterona estuviese alta. Sin embargo, se ha reportado que los recién nacidos de término; tanto femeninos como masculinos, tienen concentraciones menores a 2 ng/mL, después de las primeras 24 horas de vida.³ También cabe hacer mención, que hay factores, que pueden modificar los resultados, como: la edad de gestación, el peso al nacimiento, la hora del día, el sitio de donde se toma la muestra, el método seguido para su medición (fluoroinmunoensayo o espectrometría) y el control de calidad del laboratorio. Si bien la concentración de 17 hidroxiprogesterona, no va de acuerdo con el diagnóstico de HSC, la confirmación de que se trataba de paciente de sexo femenino, la virilización de sus genitales externos, la crisis suprarrenal y la respuesta clínica

obtenida con el empleo de la hidrocortisona, está a favor de que se trató de un falso negativo.

Aunque la incidencia de esta enfermedad varía entre 1 caso en 10,000 a 16,000 recién nacidos.^{1,6,8} En los últimos 10 años no había habido ningún caso reportado. Puede ser que la corta estancia hospitalaria y el hecho de que las crisis suprarrenales suelen presentarse, por lo general, alrededor de la segunda semana de vida: debido a que en la etapa fetal la regulación de los líquidos y electrolitos es hecho por la placenta,⁶ sea la razón de que no haya ningún caso registrado. En cuanto al manejo de estas crisis, se recomienda que se haga de manera intensiva, para evitar la hiponatremia severa. Se emplea una solución salina al 0.9%, en forma de bolo a razón de 20 mL/kg, corregir la hiperkalemia y la hipoglucemia, y solucionar el desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, teniendo especial cuidado en el ritmo cardíaco.

Se sugiere el manejo inicial con glucocorticoides de acción corta, como la hidrocortisona: que es el medicamento de elección, la dosis recomendada es de 10 a 20 mg/m² sup. corporal, por día, dividido en tres dosis;^{2,8,9} nosotros empleamos esta dosis con buenos resultados. Por otra parte, se debe tener un monitoreo estrecho del neonato, sobre todo para evitar que se infecte o tenga alteraciones metabólicas por el empleo prolongado de glucocorticoides.

En este caso, una vez que fue superada la crisis suprarrenal, se le indicó prednisona por vía oral, en vez de hidrocortisona.⁹ Después de tres meses con este tratamiento, al escribir este reporte, la niña no tenía datos clínicos de Cushing y el tamaño del clítoris se había modificado: de 1.8 cm a 1.5 cm y de 0.8 cm a 0.5 cm de grosor.

De acuerdo con algunos autores,^{1,2} ciertos casos de esta enfermedad requieren un aporte extra de sodio en su dieta: de 1 a 3 g por día, y a pocos pacientes se les administra fludrocortisona a dosis de 0.1 a 0.2 mg, dos veces al día. En este caso, no ha habido razón de hacer un cambio a terapia de reemplazo mineral-corticoide: la concentración de sodio se ha mantenido dentro de lo normal, aun cuando sólo recibe pecho materno. Sin embargo, durante episodios de fiebre, infecciones o condiciones de estrés, ha caído en crisis suprarrenal, por lo que ha requerido de aporte o corrección del sodio.

Es pertinente que el manejo inicial de estos enfermos sea hecho por el neonatólogo o el pediatra, conjuntamente con un endocrinólogo con experiencia en niños quien dará las pautas de manejo y seguimiento del paciente. Es recomendable dar consejo genético a los padres, ya que la HSC es de carácter autosómico recesivo, por lo que cabe la probabilidad ($p = 0.25$) de que se presente en otro niño de los mismos padres. De aquí la importancia de que participe un especialista en genética y de la clínica.

El manejo quirúrgico de los defectos en los genitales externos, debe recaer en un cirujano pediatra.^{2,8-10} El aspecto emocional y psicológico de sus padres y de sus familiares, debe ser asistido por psicólogos. Por todo lo anterior, el diagnóstico, tratamiento y manejo de estos enfermos es multidisciplinario.^{1,9}

Con respecto a las alteraciones óseas, que en este caso se encontraron asociadas al HSC, cabe hacer mención de algunos síndromes como el S. genital-mano-pie: que se acompaña de deformidades en manos y pies, alteraciones vaginales y espinales, y extrofía de la vejiga y cloaca; del S. de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser que se caracteriza por ectopia renal pélvica, y la agenesia renal severa: que también se acompaña de defectos óseos. En este caso no fue posible identificar un síndrome que pudiera integrar todas las alteraciones ya descritas, por lo que consideramos que se trata de un pseudohermafroditismo femenino, secundario a hiperplasia suprarrenal congénita clásica, con ectasia renal bilateral y ectrodactilia. Aunque cabe la posibilidad de que se trate de un nuevo síndrome.

Referencias

1. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *New Engl J Med* 2003; 349: 776-88.
2. Collett-Solbert FP. Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice, Part 2. *Clin Pediatr* 2001; 40: 125-32.
3. Fanaroff AA. Metabolic and endocrine disorders. *Neonatal-Perinatal Med* 1992; 44: 1233-38.
4. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *New Engl J Med* 2004; 350: 367-78.
5. Collett-Solbert FP. Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice, Part 1. *Clin Pediatr* 2001; 40: 1-16.
6. Miller WL. Pathophysiology, genetics and treatment of hyperandrogenism. *Pediatr Clin North Amer* 1997; 44: 375-93.
7. Burrin JM. CYP11b1 (11-beta-hydroxylase) deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 433-38.
8. American Academy of Pediatrics. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2000; 106: 1511-18.
9. The Lawson Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 87: 4048-53.
10. American Academy of Pediatrics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106: 138-42.

Correspondencia:

Dr. Luis Paulino Islas Domínguez
Hospital General de México O.D.
Dr. Balmis No. 148 Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
CP. 06720 Teléfono 59 99 61 33
Ext. 10 76 y 1079
Correo electrónico:
Luigi_Neonato@Hotmail.Com