

Genitales Ambiguos: Experiencia en el Hospital Nacional "Guillermo Almenara I."



Freddy Valdivia Fernandez Dávila *, Luis Montes K *

RESUMEN

Durante los años 1988 a 1993 se evaluó a 20 niños portadores de ambigüedad sexual. Se encontró que el 70% de niños presentaban un cariotipo 46,XX, y en estos pacientes el 57% correspondió a Hiperplasia adrenal congénita; en pacientes con cariotipo 46, XY, la mayor frecuencia correspondió al síndrome de malformaciones múltiples.

Entre todos los pacientes con genitales ambiguos, la mayor frecuencia correspondió a hiperplasia adrenal congénita, seguido del síndrome de malformaciones múltiples y la clitoromegalia.

AMBIGUOUS GENITALIA: EXPERIENCE IN THE GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN NATIONAL HOSPITAL

SUMMARY:

20 children with ambiguous genitalis were evaluated from 1988 to 1993. 70% of the children showed a 46,XX cariotype; from these, 57% were diagnosed as congenital adrenal hyperplasia. Most of these with 46,XY cariotype had multiple congenital malformations.

The most frequent etiology among all patients corresponded to congenital adrenal hyperplasia followed by multiple congenital malformations and isolated clitoromegaly.

* Médicos Asistentes
Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen" IPSS. Lima - Perú
Trabajo premiado como la mejor comunicación corta en el V Congreso Peruano de Endocrinología

INTRODUCCION:

Las crestas gonadales fetales bipotenciales se evidencian como engrosamientos en la región craneal ventral del mesonefros en el estadio de 5 mm., lo cual corresponde a la 4ta. semana de desarrollo embrionario; posteriormente, a la 6ta. semana, células mesenquimales invaden esta área y originan las gonadas, una vez allí, van a mitosis y se multiplican ⁽¹⁾.

El desarrollo testicular ocurre en presencia del Factor Determinante de los Testículos (Ag H-Y), secretado por las células precursoras de las células de Sertoli antes de la 9na. semana de gestación con efecto autocrino, cuyo gen está localizado en la región distal del brazo corto del cromosoma 4; en su ausencia se desarrollarán los ovarios (2-5). Las células de Sertoli en el embrión (9na. semana) y en el neonato producen la Hormona Antimulleriana (HAM), la cual causa regresión de los conductos de Muller (que en la mujer formarán la Trompa de Falopio, el hemiútero y la parte superior de la vagina del lado correspondiente).

Las células de Leydig producen Testosterona (T), Dihidrotestosterona (DHT) y Estradiol. La T ejerce efectos sobre los conductos de Wolff, que se diferenciarán en epidídimo, retetestis, conducto deferente y vesícula seminal del lado correspondiente. La virilización de los genitales externos, y desarrollo de la uretra peneana y de la próstata son causados por la DHT (Testosterona 5α reducida en los tejidos que contienen la enzima 5α reductasa). En ausencia de T y DHT se desarrollarán los derivados del conducto de Müller (2-4).

Los genitales externos comienzan a diferenciarse en la 9na. semana y están completos a la 13va. semana. En presencia de altas concentraciones de DHT y T se forman los genitales externos masculinos, y en caso de ausencia o resistencia a estos, los genitales externos serán femeninos (2-4).

Una alteración en cualquiera de las fases de diferenciación de los genitales externos y/o internos dará origen a algún desorden de la diferenciación sexual (3-7). Jost en 1953, demostró que un feto de mamífero castrado desarrolla un fenotipo femenino.

El presente reporte es la experiencia en niños con genitales ambiguos en el Servicio de Endrocrinología del Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen" durante los años 1988 a 1993.

MATERIAL Y METODOS:

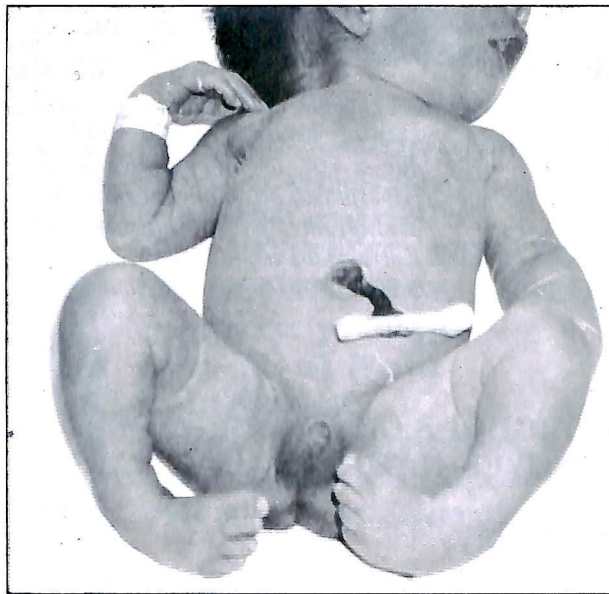
20 niños con ambigüedad sexual fueron evaluados de acuerdo al siguiente esquema (4-6):

Evaluación inicial:

Historia clínica, examen físico, cromatina y cariotipo, dosaje de sodio y potasio, ecografía pélvica. Si la gónada no era palpable, se hacía dosaje de 17 OH-Progesterona, y si esta era normal se realizaba genitografía, laparoscopia o laparotomía con biopsia gonadal.

Si la gonada era palpable, se realiza el test de respuesta a hCG, y si no había respuesta entonces se realiza laparoscopia o laparotomía con biopsia gonadal; si se acompaña de micropene se realiza test de función hipofisiaria.

En los neonatos, se obtiene de inmediato los resultados de cromatina sexual, electrolitos y ecografía pélvica, para descartar la Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) por deficiencia de 21 Hidroxilasa perdedora de sal (la cual es una situación amenazadora de la vida, y se inicia tratamiento precoz).



Fotografías 1 y 2: Hiperplasia adrenal congénita.

RESULTADOS:

En la tabla 1, se muestra la distribución de los niños con genitales ambiguos, de acuerdo a su cariotipo.

Tabla 1: Cariotipo de 20 niños con genitales ambiguos (1988-1993)

Cariotipo	XX	%	XY	%	XO/XY %
No. Niños	14	70	5	25	1 5

En las tablas 2 a 4, se muestran las características y las causas de los genitales ambiguos en las 14 pacientes con cariotipo 46, XX..

Tabla 2: 17 OH-P y electrolitos en 14 pacientes con cariotipo 46,XX

		Elevada	%	Normal	%
17 OH-P		8	57.0	6	43.0
Na K		1	7.7	13	92.3

Tabla 3: Variedades de HAC en pacientes con cariotipo 46,XX

HAC	No.	%	Nivel 17 OH-P
HAC virilizante	7	87.5	30 ng/dl
HAC perdedora sal	1	12.5	32 ng/dl
TOTAL	8	100.0	

Tabla 4: Etiología de genitales ambiguos en pacientes con cariotipo 46,XX

	No	%
HAC	8	57.0
Clítoromegalia aislada	3	21.5
Hermafroditismo verdadero	2	14.3
Síndrome de malformaciones múltiples	1	7.2
TOTAL	14	100.0

Las causas de la ambigüedad sexual en los pacientes con cariotipo 46,XY son mostrados en la tabla 5.

Tabla 5: Etiología de genitales ambiguos en pacientes con cariotipo 46,XY

	No.	%
Síndrome de malformaciones múltiples	2	40.0
Feminización testicular incompleta	1	20.0
Síndrome de testículos evanescentes	1	20.0
Micropene	1	20.0
TOTAL	5	100.0

- Las causas de genitales ambíguos en todo niño, el cual consulta por ambigüedad sexual es mostrado en la tabla 6.

Tabla 6: Etiología de genitales ambiguos en 20 pacientes (HNGAI 1988 - 1993)

	No.	%
Hiperplasia adrenal congénita	8	40.0
Síndrome de malformaciones múltiples	3	15.0
Clítoromegalia aislada	3	15.0

Hermafroditismo verdadero^	2	10.0
Feminización testicular incompleta	1	5.0
Síndrome de testículos evanescentes	1	5.0
Disgenesia gonadal mixta ^^	1	5.0
Micropene	1	5.0
TOTAL	20	100.0

- En los 2 pacientes catalogados como hermafroditismo verdadero (HFV), no se pudo concluir el estudio, tenían cariotipo 46,XX, 17 ketoesteroides y 17 OH-Progesterona normales.

En la paciente con disgenesia gonadal mixta (DGM), de 13 años de edad, en la laparotomía se evidenció un gonadoblastoma sin invasión de su cápsula.



Fotografía 3: Hermafroditismo verdadero.



Fotografía 4: Síndrome de malformaciones múltiples.

DISCUSION:

En nuestro estudio encontramos una mayor proporción de pacientes portadores de pseudohermafroditismo femenino en relación al masculino; en pacientes con cariotipo 46,XX, la mayoría correspondió a la HAC de la forma virilizante, que se presentó en una proporción de 7:1 en relación a la forma perdedora de sal; esto muestra un marcado contraste con lo reportado en la literatura (9-10), donde en programas de tamizaje se encuentra una mayor frecuencia de la forma perdedora de sal, en proporción de 3:1. Una explicación a esto, podría ser que estos niños sean identificados como varones al momento del nacimiento, y al no ser diagnosticados, ocurra su muerte por deshidratación, causada por la falta de mineralocorticoides. La que siguió en frecuencia a la HAC, en pacientes con cariotipo 46,XX fue la clítoromegalia aislada, debiéndose excluir otros diagnósticos previamente, para realizar el tratamiento indicado, que es la clítoroplastia.

Excluyendo el síndrome de malformaciones congénitas múltiples, el cual puede diagnosticarse en forma rápida, los demás pacientes con cariotipo 46,XY estuvieron comprendidos en el síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (Feminización testicular incompleta) (11), y el síndrome de testículos evanescentes, el cual representa uno de los varios tipos de disgenesia testicular, que varía desde disgenesia gonadal pura XY a anorquia congénita (12).

Consideramos que todo recién nacido, en quien se tenga duda al momento de establecer el sexo, y en aquellos con criptorquidia bilateral, micropene o clítoromegalia, debe realizarse el estudio inicial para descartar HAC de la forma perdedora de sal, debién-

dose hacer el estudio de cromatina sexual, cariotipo y electrolitos séricos. Si el paciente es 46,XX o cromatina sexual (+) debe de ser observado por un tiempo no menor de 10 días, y con mayor razón si ha habido un hermano fallecido por "deshidratación" en los primeros días de vida, por ser ésta una entidad de transmisión autosómica recesiva.

Correspondencia:

Dr. Freddy Valdivia Fernández Dávila
Los Amatistas 378 Balconcillo - La Victoria - Lima

BIBLIOGRAFIA

1. Greenspan F, Forsman P.: Basic and Clinical Endocrinology. Second edition. Lange medical pub. 1986.
2. Kaplan S.: Clinical Pediatric Endocrinology. WB Saunders Co. 1990.
3. Pagon RA: Diagnostic approach to the newborn with ambiguous genitalia. The pediatric clinics of North America. 34 (4) 1017-1030: 1987.
4. Mc Canley E.: Transtornos de diferenciación y desarrollo sexuales: aspectos psicológicos. Clinicas pediátricas de Norte América. 6,1463-1480: 1990.
5. Appan S, Brook CGD: Anomalous sexual development. British J of sexual medicine. Jan, 11-18: 1990.
6. Saenger P: Abnormal sex differentiation. J of Pediatric 104 (1) 1-17: 1984.
7. Greco T, Duello M, Gorski J: Estrogen receptors, estradiol and diethylstilbestrol in early development: The mouse as a model for the study of estrogen receptore and estrogen sensitivity in embryonic development of male and female reproductive tracts. Endocrine review 14 (1) 60-63: 1993.
8. Miller W, Levine L: Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 111 (1) 1-16: 1987.
9. New MI, Speiser PW: Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. Endocrine review 7 (3) 331-349: 1986.
10. Pang S, Wallare M, Hofman L, Thuline H: Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 - hydroxylase deficiency. Pediatrics 81 (6) 86-874: 1988.
11. Griffin JE, Wilson JD: The syndrome of androgen resistance. NEJM 302 (4) 198-209: 1980.
12. Aquafreddo a and et: Rudimentary testes syndrome revisited. Pediatrics 80(2) 209-214: 1987.