

Rev. Chil. Pediatr. 59 (5): 329-333, 1988

Virilización total en una mujer: forma poco usual de presentación de la hiperplasia suprarrenal congénita

Dra. Ximena Cuello A.¹; Dra. Nelly Abodowsky G.^{1, 2}; Dra. Ximena Vivanco W.^{1, 2};
Dr. Francisco Ossandón C.^{2, 3}

Congenital adrenal hyperplasia presenting as total virilism in a 4 year old child

4.5 year old patient presented with pubic hair, phallic enlargement, accelerated growth and no palpable gonads within the scrotum neither the inguinal area. Nuclear chromatin was positive. Bone age was 7 years. In two separate 24 h urine collections, 17 cetosteroids and pregnanetriol were elevated. Serum 17 hydroxiprogesterone, Δ 4 androstenedione, dehidroepiandrosterone and testosterone were also elevated, while deoxycorticosterone, corticosterone, follicle stimulating hormone and luteinizing stimulating hormone were normal. Plasma cortisol did not increase after synacthen-rapid administration. Urinary adrenal steroid were suppressed by dexamethasone. Pelvic ecotomography showed normal internal female genitalia. Non salt losing congenital adrenal hyperplasia was thus diagnosed. Histerectomy and oophorectomy were performed based on her psychological adaptation to male gender. (Key words: adrenal hyperplasia, congenital, non salt losing, virilism, puberty, precocius.)

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende una serie de alteraciones hereditarias de la esteroidogénesis, siendo el déficit de la 21 hidroxilasa (21-OH) la forma más frecuente de presentación y la causa más común de genitales ambiguos en la mujer.

El grado de virilización de los genitales externos se relaciona con la cuantía de la sobreproducción de andrógenos y el período del desarrollo fetal en que ésta se inicia.

En las niñas más severamente masculinizadas se pueden encontrar, excepcionalmente, estructuras prostáticas, fusión completa de labios y formación de uretra peneana, correspondiendo al grado V de la clasificación de Prader¹⁻⁴. Esta forma de presentación es rara: hemos encontrado 14 casos publicados en la literatura⁴⁻⁶, por lo que parece de interés presentar un paciente con dichas características.

MATERIAL Y METODO

En el paciente que se comunica se evaluaron peso y talla según los estándares de crecimiento de Tanner⁷, la edad ósea en radiografía de carpo y mano, según Greulich y Pyle⁸.

Se midieron 17 cetosteroides urinarios (17-Cs) por el método M.R.C. (Medical Research Council) Committee on Clinical Endocrinology⁹; 17 hidroxycorticosteroides (17-OH), por el método de Porter-Silver^{10, 11}; compuesto tetrahidroesoxicoortisol (THS), por una modificación del método Porter-Silver¹²; dehidroepiandrosterona (DHA), por el método utilizado en el Servicio de Endocrinología del profesor Bricaire, Hospital Cochiné, Paris 1980; cortisol libre urinario (FLU), medido por enzima inmunoensayo (EIA), por doble anticuerpo (Immunotech Corp. Boston), pregnanetriol (PGT), por el método de Bongiovanni^{13, 14} y estrógenos totales (EgT) por el método de Jayle¹⁵.

Se determinaron concentraciones plasmáticas de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), testosterona (T) dehidroepiandrosterona sulfato (DHAS) y 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) por radioinmunoensayo.

En la Universidad de Cornell (USA) se realizaron determinaciones plasmáticas de 17-OHP, Δ 4 androstenediona (Δ 4), DHAS, desoxicorticosterona (DOC), corticosterona (B) y cortisol (F).

Se realizó la estimulación suprarrenal con ACTH (Synacthen-rapid 0,25 mg i.m.), se midieron concentraciones de F plasmático basal y a los 60 minutos, 17-OHP basal, 30 y 60 minutos y prueba de frenado con dexametasona oral 2 mg diarios por dos días, midiendo

1. Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios.
2. División Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
3. Servicio de Cirugía Infantil, Hospital San Juan de Dios.

en orina de 24 horas 17 Cs, 17-OH, DHA, PGT y THS basales y después del estímulo.

Se realizó ecografía ginecológica, abdominal y ecotomografía suprarrenal.

CASO CLINICO

Paciente de 4 años con fenotipo masculino. Consultó por desarrollo de genitales externos, aparición de vello pubiano y aceleración del crecimiento (figura 1). Primer hijo de padres no consanguíneos. Antecedentes perinatales normales. Dos hermanas sanas, de diferentes padres.

A los dos años había consultado en otro lugar por criptorquidea bilateral, que no se estudió.

Muy inquieto y agresivo. Peso 15 kg, talla 113 cm (p 97), presión arterial 90/60 mm Hg. Pene circuncidado de 7 cm de largo, meato urinario en el extremo del glande; escroto hipodesarrollado, no pigmentado, sin gónadas palpables en su interior ni en las regiones inguinales. Desarrollo de vello pubiano en etapa III de Tanner.

Edad ósea 7 años, cromatina nuclear positiva (45%). Cariograma 46 xx. Electrolytos plasmáticos normales, FSH: 1,7 UI/L; LH: 1,0 UI/L; testosterona 198 ng/dL; cortisol plasmático a las 8.00 AM. 8,6 ug/dL y a las 8:00 PM. 5,0 ug/dL. Determinaciones de metabolitos suprarrenales en orina de 24 horas, basales y después de dexametasona en tabla 1. Mediciones plasmáticas basales y después de administrar ACTH, de 17-OHP y cortisol en tabla 2. Las determinaciones plasmáticas basales de la función suprarrenal realizadas en la Universidad de Cornell, en New York, se describen en la tabla 3.

En la endoscopia uretro-vesical el aspecto de la uretra era masculino normal, con vero montanum desarrollado; el orificio utricular tenía comunicación amplia con la vagina, cuello vesical y vejiga normales. La ecografía pelviana demostró presencia de útero.



Figura 1: Paciente de sexo genético femenino, con masculinización completa de sus genitales externos.

Estos estudios permitieron hacer el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por falla de la 21-OH. Luego de evaluar la situación psiquiátrica, biológica y social de la paciente se practicó laparotomía media infraumbilical para extirpar gónadas y genitales internos.

Tabla 1
Eliminación en orina de 24 h, bajo condiciones basales y de frenado con dexametasona (Dex)
de los compuestos indicados

Esteroides	Basal	Valor normal para la edad	Basal	Dex*
17-CS (mg/24 h)	25,8	1,3	22,7	6,3
17-OHcs (mg/24 h)	3,0	3,0	4,3	0,0
DHA (mg/24 h)	0,5	< 0,5	0,6	0,3
PGT (mg/24 h)	7,3	0,0	7,9	1,1
THS (ug/24 h)	< 20,0	< 500,0	< 20,0	< 20,0
FLU (ug/24 h)	22,0	30-150	-	-
E (ug/24 h)	34,0	< 20,0	0,0	0,0
Creatinina (mg/24 h)	336,0	-	207,0	300,0

* 2 mg x 2 días.

17 Cs : 17 cetosteroides. 17 OHCS : 17 hidroxicorticosteroides.

DHA : dehidroepiandrosterona. PGT : pregnanotriol.

THS : tetrahidrodesoxicortisol. FLU : cortisol libre urinario.

E : estrógenos.

El estudio anatomopatológico confirmó la existencia de un útero de 4 x 2 x 0,6 cm, cuyo cuello medía 1 x 0,7 cm, trompa derecha de 6 x 0,3 cm, ovario derecho de 2,5 x 0,8 x 0,9 cm, trompa izquierda de 6 x 0,2 cm, ovario izquierdo de 2,2 x 1,3 x 0,7 cm (figura 2).

Tabla 2
Concentración plasmática de 17 hidroxiprogesterona y cortisol en condiciones basales y después de estimulación con ACTH Synacthen rapid (0,25 mg i.m.)

	Basal	30 min.	60 min.
(1) 17 OHP (ng/mL)	> 25*	> 25*	-
(2) F (ug/dL)	8,6	-	10

(1) Valor normal para la edad: 0,2-1,8 ng/mL.

(2) Valor normal para la edad: 6,5-26 ug/dL.

* Límite máximo de concentración de la curva de laboratorio.

17OHP: 17 hidroxiprogesterona, F: cortisol.

Tabla 3
Parámetros plasmáticos basales de la función suprarrenal

	Basal	Rango normal*
DOC (ng/dL)	46,4	(2-87)
B (ug/dL)	0,855	(0,06-3,0)
F (ug/dL)	1,7	(5-32)
$\Delta 4$ (ng/dL)	1.361,0	(3-63)
DHFA (ng/dL)	292,0	(5-287)
T (ng/dL)	121,0	(2-12)
17 OHP (ng/mL)	4.006,0	(0,07-1,4)
17 $\Delta 5P$ (ng/dL)	669,0	(21-168)

* Pang S., Levine L.S., Stoner E., *et al.* (27).

DOC: desoxicortidosterona. B: corticosterona. F: cortisol. $\Delta 4$: $\Delta 4$ androstenidona. GHFA: dehidrocianodrosterona. T: testosterona. 17 OHP: 17 hidroxiprogesterona. 17 $\Delta 5P$: pregnenolona.

DISCUSION

Los hechos clínicos más llamativos en esta paciente, con fenotipo masculino, fueron la aparición de signos de virilización a una edad temprana y la ausencia de testículos palpables. La existencia de pubertad precoz verdadera o de tumor productor de gonadotropinas se descartó por las concentraciones normales de FSH y LH y



Figura 2: Pieza operatoria de los genitales internos, útero, trompa y ovarios.

marcadores tumorales negativos (hCG sub U β y α fetoproteína).

La existencia de cromatina nuclear positiva y carotipo 46 xx indujo a pensar que su sexo era femenino, con masculinización extrema de los genitales externos. Esto fue confirmado por el aumento de los 17-Cs y PGT en orina de 24 h; de T, 17-OHP, DHAS y $\Delta 4$ en plasma, respuesta débil del cortisol frente a la estimulación con ACTH y los genitales internos femeninos detectados en la ecotomografía.

El defecto enzimático correspondía a falla de 21-OH, que además de ser la forma más común, se caracteriza por cifras muy aumentadas de 17-OHP y bajas de cortisol después del estímulo con ACTH. Nuestro paciente no sería perdedor de sal, pues tiene concentraciones normales de DOC y B, aunque no pudimos medir actividad de renina plasmática para confirmarlo.

Dos hechos contribuyeron a la tardanza en identificar su problema: la total masculinización de los genitales externos, que es rara, y la ausencia de pérdidas de sal.

Encontramos 14 casos descritos hasta el año 1969: 7 se diagnosticaron en la autopsia, sólo 2 no eran perdedores de sal⁴⁻⁶. Dentro de esta casuística, Prader describió 7 niños con uretra fállica completa; todos eran perdedores de sal⁶.

No encontramos publicaciones posteriores a septiembre de 1987 de casos similares^{17, 18}.

Para explicar la extensa virilización observada en nuestro paciente, debemos suponer que el feto fue expuesto, en el período crítico de la diferenciación sexual (10 a 12 semanas), a sobreproducción de andrógenos adrenales, los que produjeron profunda masculinización de los genitales externos, incluyendo el desarrollo de la uretra peneana. El cariotipo 46 xx y la ausencia de testículos fetales funcionantes normales explican el desarrollo de los genitales internos femeninos.

El largo tiempo de evolución de su afección sin tratamiento nos llevó a estudiar la posibilidad de asociación con un tumor suprarrenal, ya que se postula como mecanismo etiopatogénico la hiperestimulación mantenida con ACTH²⁰. La mayoría de estos tumores se hacen ACTH independientes y sólo algunos son frenados con dexametasona¹⁹. Por lo tanto, esta prueba por sí sola no es suficiente para excluir la posibilidad de tumor de pacientes con HSC, para lo que sería necesario ampliar el estudio de las glándulas suprarrenales con ecografía y tomografía axial computada.

En nuestro paciente se obtuvo frenado con dexametasona, la ecografía suprarrenal fue normal y durante el acto quirúrgico se exploraron las glándulas suprarrenales, encontrándose las macroscópicamente normales. Se descartó así la asociación de HSC con adenoma suprarrenal.

Por otra parte, es notable la existencia de un afecto androgénico tan acentuado, sin pérdida de sal. Esto podría explicarse fisiopatológicamente basándose en lo propuesto por New y Seaman^{2, 22}, quienes señalan que la zona glomerulosa y la zona fasciculata funcionan como dos glándulas separadas con respecto a su regulación y secreción. De acuerdo con este concepto, la biosíntesis esteroidea de la zona "fasciculata" es regulada por ACTH, mientras la glomerulosa lo es por el sistema renina-angiotensina: el ACTH sólo influiría secundariamente en la secreción glomerular de aldosterona.

Las consecuencias del diagnóstico tardío, con desenlace fatal, en los niños perdedores de sal, ha

sido bien documentada en otras publicaciones²⁴. En pacientes no perdedores de sal y sin malformaciones genitales, la asignación correcta del sexo en una edad temprana constituye un problema cuya solución es urgente. Esto ha llevado, a diferentes investigadores, a plantear la posibilidad de hacer exámenes de rastreo en el período neonatal para HSC, con el objeto de realizar precozmente el diagnóstico y dar tratamiento oportuno, lo que evitaría muertes prematuras, errores en la asignación del sexo, virilización progresiva que resulte en prematura fusión de las epífisis y eventual baja estatura²⁴⁻²⁶.

En nuestro caso, genéticamente femenino, debido a la presencia de un desorden intersexual que se hizo evidente sólo en la edad preescolar tardía, en una mujer severamente masculinizada, que había sido criada como varón y que psicológicamente estaba adaptada a dicho rol, se decidió dejarla con sexo masculino²⁸, extirpando sus genitales internos, para hacerle, en el futuro, tratamiento sustitutivo con testosterona e instalarle prótesis testiculares.

RESUMEN

Un paciente de cuatro años y medio consultó por aparición de vello pubiano, crecimiento peniano, aceleración del crecimiento, los testículos no se palpaban en escroto ni en áreas inguinales. Cromatina nuclear positiva. Edad ósea 7 años. 17 cetosteroides y pregnanetriol aumentados en 2 recolecciones separadas de orina de 24 h. También estaban elevadas las concentraciones plasmáticas de 17 hidroxiprogesterona, Δ 4 androstenediona, dehidroepiandrosterona y testosterona, mientras que las de desoxicorticosterona, corticosterona, FSH y LH eran normales. El cortisol plasmático no aumentó después de estimulación con ACTH. Los esteroides urinarios suprarrenales fueron frenados con dexametasona. La ecotomografía pelviana demostró que tenía genitales internos femeninos normales. Se concluyó finalmente que se trataba de un caso de hiperplasia suprarrenal congénita no perdedora de sal, diagnosticada en forma tardía. Se practicó histerectomía y ooforectomía, basándose en su buena adaptación psicológica al sexo masculino de crianza.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dra. María New de la Universidad de Cornell, EE.UU., las mediciones plasmáticas de 17 OHP, Δ 4 androstenediona, DHAS, DOC, B y F.

REFERENCIAS

1. *Rappaport R., Claire Nihoul-Fekete:* Pseudo hermafroditismo femenino. Etiologie et physiopathologie. *Ann Endocrinol (Paris)* 1980; 41: 345-353.
2. *New M.I.:* Clinical and endocrinological aspects of 21-hidroxilase deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1985; 458: 1-27.
3. *Wilkins L.:* Adrenal Disorders II. Congenital virilizing adrenal hiperplasia. *Arch Dis Child* 1962; 37: 231-241.
4. *Bentinck R.C., Lisser H., Reilly W.A.:* Female pseudohermaphroditism with penileuretra, masquerading as precocious puberty and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 16: 412-418.
5. *Rosenberg B., Hendren W.H., Crawford J.D.:* Posterior urethrovaginal communication in apparent males with congenital adrenocortical hiperplasia. *N Engl J Med* 1969; 280: 131-134.
6. *Maxted W., Baker R., McCrystal H., Fitzgerald E.:* Complete masculinization of the external genitalia in congenital adrenocortical hiperplasia, presentation of two cases. *J Urolog* 1965; 94: 266-270.
7. *Tanner J.M., White House R.H., Takatshi M.:* Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. *Arch Dis Child* 1966; 41: 220-613.
8. *Greulich W., Pyle S.L.:* Radiographic Atlas of Skeletal development of the hand and wrist. 2nd Ed. Stanford, Stanford University Press, and London Oxford University Press. 1959.
9. *Proposed method for 17-cetoesteroids determination:* *Lancet* 1951; 2: 585.
10. *Silber R.M., Porter C.C.:* The determination of 17, 21-dehidroxy -20- ketosteroids in urine and plasm. *J Biol Chem* 1954; 210: 923-982.
11. *Voigt K.D.:* Determination of 17-hidroxicorticosteroids in urine as Porter-Silber Chromogens in "Method of Hormone Analysis" Stuttgart, Germany, Brewer H., Hanel D., Koirs Kenperrt. 1976.
12. *Revol A., Plasse J.C., Asthier J., Piccard G.:* Controle de qualité en Hormonologie steroide. Gentileza Div. Laboratorios bio Mérieux, Paris 1971.
13. *Bongiovanni A.M., Eberlein W.R.:* Critical Analysis of Methods of measurement of pregnane-3-Alpha, 17-Alpha, 20-Alphatriol in human orine. *Anal Chem* 1958; 30: 388.
14. *Salazar M., Gacitúa E.:* Niveles de pregnanetriol urinario en la hiperplasia virilizante y en el S.OP. Tesis. Facultad de Ciencias Químicas. 1977.
15. *Jayle M.F., Crespy O.:* Bulletin de la Société de Chimie Biologique 1950; 32: 1067-1071.
16. *Mauvais-Jarvis P., Sitruk-Ware R., Labrie F.:* Medicine de la reproduction, ginecologie endocrinienne. Cap. 16 Les anomalies de la différenciation sexuelle. Presses de la Université de Montreal.
17. *Vivanco X., Téllerias L., Abodovsky N., Cuello X.:* Hiperplasia suprarrenal virilizante. Revisión de 23 años (1963-1986). *Bol. Hosp. Sn. J. de Dios* 1987; 34(3): 158-161.
18. *Larrea F., Ulloa A., Aguirre y Pérez-Palacios G.:* Hiperplasia suprarrenal congénita como causa de pseudohermafroditismo femenino. *Rev Invest Clín (Méx)* 1986; 38: 209-217.
19. *Rayfield E.J., Rose L.J., Cain J.P., Dluhy R., Williams G.:* ACTH-Responsive, dexamethasone-suppressible adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 1971; 284: 591.
20. *Pang S., Becker D., Cotelingam J., Foley T.P., Jr. and Drash A.L.:* Adrenocortical tumor in a patient with congenital adrenal hiperplasia due to 21-Hidroxilasa deficiency. *Pediatrics* 1981; 68(2): 242-246.
21. *Phillip D.X. Lee, Winter R.J., Green O.C.:* Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1985, 76(3): 437.
22. *Savage:* Congenital adrenal hiperplasia. *Clin Endoc Metab* 1985; 14(4): 893-909.
23. *Bongiovanni A.M., Root A.W.:* The adrenogenital syndrome. *N Engl J Med* 1963; 268: 1283-1288.
24. *Lebovitz R.M., Pauli R.M., Laxova R.:* Delayed diagnosis in congenital adrenal hiperplasia. Need for newborn screening. *Am J Dis Child* 1984; 138: 571-573.
25. *Pang S., Spence D.A., New M.I.:* Newborn screening for congenital adrenal hiperplasia with special reference to screening in Alaska. *Ann NY Acad Sci* 1985; 485: 90-102.
26. *Kuirði N. et al.:* Should we screen for congenital adrenal hiperplasia? A review of 117 cases. *Arch Dis Child* 1987, 62: 659-662.
27. *Pang S., Levine L.S., Stoner E., Opitz J.M., Pollack M.S., Dupont B., New M.I.:* Nonsalt-losing congenital adrenal hiperplasia due to 3- β -hidroxysteroid dehidrogenose deficiency with normal glomerulosa function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 808-818.
28. *Dewhurst J., Grand D.B.:* Intersex problems. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1191-1194.