

Pseudohermafroditismo femenino con defecto del metabolismo de los electrolitos. A propósito de un caso clínico

Dr. Albert M. Barahona*

El pseudohermafroditismo por hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome perdedor de sal, es un cuadro clínico bien conocido en patología infantil. Tiene una explicación fisiopatológica bastante clara y un tratamiento que, en países desarrollados, es bastante satisfactorio.

No tenemos conocimiento de que en la literatura nacional se haya reportado algún caso de pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome de pérdida de sal, no obstante que a la fecha en que llevamos a cabo este estudio, sólo en el Hospital Nacional de Niños había 8 casos reconocidos.

Es de esperar que a medida que se conozcan mejor sus manifestaciones, se llegará más fácilmente al diagnóstico presuntivo y aun a la confirmación del mismo, en todos nuestros centros hospitalarios.

A esta patología corresponde una altísima mortalidad en la primera infancia, especialmente en los casos tratados inadecuadamente o no tratados del todo.

Por ello nos ha parecido útil recordar, en particular a los médicos que están en contacto con los recién nacidos en cualquier parte del país, la utilidad de descartar siempre y lo más tempranamente posible, la existencia de una HPSC en todo caso de genitales ambiguos, para lo cual se debe trasladar al niño a un centro especializado donde se puedan realizar los estudios necesarios.

Reporte del Caso

J. P. C. nace de un parto intrahospitalario normal atendido por un médico. Su madre, de 25 años, es primigesta. Fue traído al Hospital Nacional de Niños por su padre desde la Fortuna de San Carlos, a los 3 días de edad, por deformidad de genitales y porque "le parece que el bebé orinó sólo el día de su nacimiento."

* Asistente, Departamento de Medicina, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

Informa que tiene buen apetito y defeca bien, pero ha notado que está un poco icterico. No hay ninguna referencia a antecedentes patológicos familiares.

Hallazgos físicos:

Peso 3.200 gramos. Temperatura 38°C. Talla 48 cm. Circunferencia cefálica 35 cm. Otras circunferencias: torácica 35 cm., abdominal 28 cm. Hidratado. Levemente icterico. Exudado purulento ocular bilateral. Cardiovascular: frecuencia cardíaca 140 por minuto. Presión arterial 60 mm Hg (capilar), sin soplos cardíacos. Tórax simétrico. Abdomen: hígado a 1,5 cm bajo el reborde costal; no se palpa bazo. En una descripción de los órganos genitales se indica lo siguiente: "clítoris hipertrofiado que parece un pene y labios mayores que semejan bolsas testiculares vacías. En la base y cara inferior de lo que se cree es un clítoris hipertrofiado, hay un pequeño orificio que puede ser meato y hacia atrás otro orificio puntiforme."

Otro observador anota: "genitales de aspecto anormal. Escroto bifurcado con abundantes pliegues, sin testículos. Pene pequeño encurvado con sugerencia de orificio uretral en parte inferior del glande. No hay evidencia de vagina permeable."

La confusión a que dio lugar el caso se hace todavía más evidente, cuando a las opiniones anteriores se agrega la del urólogo: "Chordee con hipospadias en parte media del pene. Hay dos orificios, el inferior es el verdadero. Criptorquidia bilateral. Orinó con excelente chorro luego de cateterizar el orificio inferior".

Evolución y Laboratorio:

El día del ingreso no orinó. Ionograma sanguíneo: cloruros 98,2 mEq/litro, CO₂ 23 mEq/litro. El segundo día de hospitalización orina 2 cc. El resultado del examen fue normal.

Otros exámenes reportados indican: Hemoglobina 15,7 g %, Hematocrito 45 cc %, reticulocitos 4,4 %, leucocitos 7.100/mm³ con 3 bandas, 53 segmentados, 28 linfocitos, 15 monocitos.

El cuarto día: urea 20 mg %, creatinina 2 mg %, natremia 143 mEq/litro, kalemia 6 mEq/litro, VDRL negativo. A los 18 días de edad y 15 de hospitalización: natremia 125 mEq/litro, kalemia 8 mEq/litro, CO₂ 15 mEq/litro, cromatina sexual en leucocitos polimorfonucleares: positiva (21 %). Se corrige la acidosis leve con mejoría evidente. Desde el día 18 presenta vómitos y se administra penicilina y kanamicina. A los veinte días de hospitalización y 23 de edad hay franca hiponatremia (menos de 115 mEq/litro) e hiperkalemia (6,8 mEq/litro), cloruros 76 mEq/litro, CO₂ 20,1 mEq/litro. Al día 21 persistían la hiponatremia, la hiperkalemia y la hipocloremia, iniciándose en esa fecha, tratamiento con hidrocortisona IV 25 mg y DOCA 2,5 mg. I. M. El día 23 de su hospitalización y 26 de edad, se comienza a dar Meticorten 2,5 mg cada 8 horas. Un ionograma sanguíneo practicado el día 25 muestra de nuevo hiponatremia (116 mEq/litro) e hiperpotasemia (8 mEq/litro), hipocloremia (86,3 mEq/litro) y el CO₂ en 18,6 mEq/litro. Clínicamente se le notó irritable, por lo que se prescribió Fenobarbital. El día de su muerte desde la mañana es-

tuvo intranquilo, pálido y muy decaído con signos de deshidratación acentuada. Se le administró suero glucosado al 5 % con NaCl, hidrocortisona 25 mg I. M. y ampicilina 100 mg cada seis horas, falleciendo ese mismo día, 31 después de hospitalizado. Cursó afebril salvo los días 18 y 19 con 38,4 y 38°C. Su peso bajó de 3.100 a 2.700 gramos durante su estadía en el Hospital.

Ni la serie gastroduodenal tomada el 25/6/68 ni el pielograma intravenoso mostraron nada de particular.

Hallazgos anatomopatológicos:

Lactante con escaso panículo adiposo. La aorta comunica con la arteria pulmonar por pequeño canal arterial de 1 mm de diámetro interno. Tráquea y bronquios hiperhémicos. Los pulmones presentan zonas rojo oscuro de consistencia aumentada, que abarca 75 % del derecho y el 3 % del izquierdo.

Las suprarrenales pesan 4 gramos la derecha y 5 gramos la izquierda, grandes, con surcos que les dan aspecto cerebriforme, al corte la cortical gris rojiza mide 1 mm de espesor.

Organos genitales internos: el útero, las trompas y los ovarios están bien conformados. La vagina de calibre normal pero con extremo inferior que se termina en fondo de saco.

No se encuentran testículos. Los genitales externos son de tipo masculino, con pene bien conformado, en cuya cara inferior desembocan la uretra y bolsas vacías.

COMENTARIOS

La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad hereditaria, recesiva, sin vinculación con el sexo. En poblaciones desarrolladas el gene se encuentra al parecer con una incidencia de 1: 128.

WILKINS reporta en su tratado, que de 131 casos, 78 presentaban virilización (64 ♀ y 14 ♂), 45 la forma con pérdida salina (35 ♀ y 10 ♂), 7 la hipertensiva (5 ♀ y 2 ♂) y 1 (♀) déficit parcial en 3-B-d deshidrogenasa. COLLIP et al. (2) encontraron en el Children's Hospital de los Angeles, 74 casos, de los cuales 36 eran formas simples virilizantes y 38 con síndrome perdedor de sal. De acuerdo con estas cifras, a la forma perdedora de sal, corresponden aproximadamente entre la tercera parte y la mitad de los casos.

Los síntomas más importantes por orden decreciente de frecuencia son: vómitos, pérdida de peso, deshidratación, crisis hipotensivas con cianosis o palidez, pulso rápido irregular, sudoración, pérdida de la conciencia y a veces convulsiones, falta de progreso estatura ponderal, pigmentación bronceada o hiperpigmentación. El síntoma principal es por supuesto el vómito, presente en 109 de los 131 casos de la serie de WILKINS, en 65 de los cuales se manifestó en los dos primeros meses de vida. En un 55 % de los casos el conjunto de síntomas se inició durante el primer mes.

Los hallazgos en genitales externos variarán desde el aspecto normal pasando por formas con hermafroditismo franco, hasta los casos en que la abertura de la uretra se localiza en el clítoris cerca del ápex del glande, lo que hace muy

difícil la diferenciación con un pene con hipospadias leve. La gran mayoría (91 %) presenta pseudo hermafroditismo franco.

Los genitales internos son femeninos normales, pero la vagina se abre, bien sea directamente en la vulva como es lo normal, o en un seno urogenital que desemboca más o menos cerca de la punta del glánde clitoridiano.

Las suprarrenales están hipertróficas, a veces considerablemente, casi del tamaño del riñón.

Exámenes de Laboratorio:

Durante los primeros días de vida no hay alteración de los electrolitos, pero más adelante, como se ve en el caso clínico reportado, se alteran rápidamente dando lugar a una hiperkalemia con hiponatremia y acidosis metabólica. Hay eosinofilia.

Los 17 cetosteroides están aumentados lo mismo que los estrógenos. La investigación del sexo, sea por medio de la cromatina sexual en células epiteliales de la mucosa bucal o en leucocitos o por estudio del cariotipo con las diferentes técnicas que se usan al efecto, es un examen de vital importancia para el diagnóstico preciso de la afección.

Un examen complementario útil es el E. C. G., que mostrará, de acuerdo con las alteraciones electrolíticas descritas más arriba, una onda T alta y puntiaguda.

Evolución:

La evolución difiere radicalmente en los casos tratados y en los no tratados. Para éstos la mortalidad será de 100 % ($\frac{1}{4}$ el primer mes, $\frac{3}{8}$ el segundo mes, $\frac{1}{4}$ entre los tres y los seis meses). En cambio entre los casos tratados es de esperar que muera una tercera parte, el 68 % de ellos antes de los seis meses.

Fisiopatología:

Un breve recordatorio sobre fisiopatología nos dará la clave del desequilibrio hormonal de estos niños. Los productos suprarrenales son derivados del ciclopentano perhidrofenantreno, por intermedio de 4 enzimas que son la 17 hidroxilasa, que introduce un alcohol en posición 17; la 3 dehidrogenasa que transforma los alcoholes en posición 3 en cetonas; la 21 hidroxilasa que agrega un grupo hidroxilo en el carbón 21 y la 11 hidroxilasa que pone un alcohol en el carbón 11, se obtienen todos los derivados suprarrenales, tanto de la acción mineral-trópica como gluco-trópica, como la producción de andrógenos y estrógenos (ver diagrama).

La hipótesis anterior explica que la falta de la 21 hidroxilasa, impide la producción de mineralocorticoides con la consiguiente pérdida de sodio por el túbulo renal, ya que al no funcionar el mecanismo de economía del sodio al intercambiarlo la célula tubular por el potasio, se produce hiponatremia e hiperkalemia. La falta de minerales y glucocorticoides que son los metabolitos frenadores de la producción de A. C. T. H. y particularmente el cortisol, actúa como un estímulo sobre la hipófisis y da lugar a aumento en la producción de A. C. T. H. ocasionando la hipertrofia suprarrenal; además como la producción de andrógenos y estrógenos no implica una hidroxilación del carbón 21, hay hormonas

de tipo testoterona en cantidad exagerada, lo cual explica la virilización más o menos total de los genitales externos.

TRATAMIENTO

El tratamiento es delicado y difícil por lo que debe realizarse en un centro especializado que cuente con los recursos indispensables para el manejo minucioso de estos casos.

El primero y segundo días se administrará DOCA (2 mg I. M. al día), NaCl al 0,9 % en dextrosa al 5 % a razón de 100-150 ml por Kg I. V. y resinas tipo Kayexalate 10-30 g en enema de retención o suero glucosado al 5 % con insulina si hay hiperpotasemia.

Del 3 al 12 días DOCA 1-3 mg I. M. al día, NaCl 4-8 gramos en biberón y acetato de cortisona 80-100 mg/m² I. M. una vez al día.

A partir del día 13 se recomienda la sustitución fisiológica de los mineralocorticoides y de los glucocorticoides con el objeto de 1º) suprimir los 17 cetoesteroides urinarios, 2º) obtener un crecimiento normal en estatura y maduración ósea, 3º) evitar la hipertensión, 4º) evitar la deshidratación y 5º) suprimir la virilización.

A. Mineralocorticoides DOCA a 15-25 mg en I. M. al día (si hay hipertensión reducir a 10 mg al día), NaCl 4-8 gramos en biberón.

B. Glucocorticoides: en el lactante no se recomienda hidrocortisona ni prednisona sino acetato de cortisona a 50-60 mg/m² por vía I. M. cada 3 días. Durante la primera y segunda infancias es preferible usar glucocorticoides por vía I. M. por cuanto la exactitud en la dosis elimina las variaciones de reabsorción por el tubo digestivo.

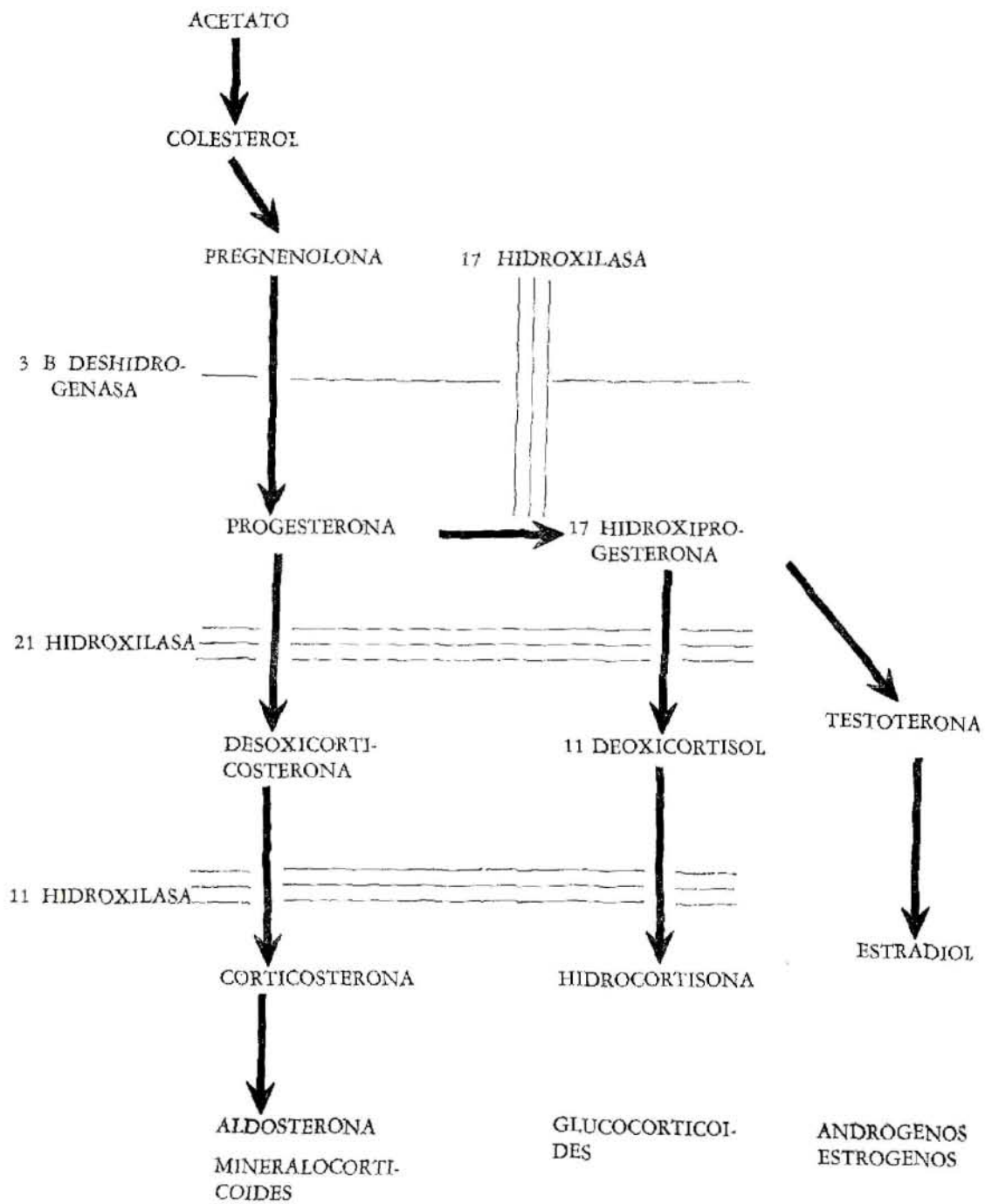
Sin entrar en detalles cabe agregar que en caso de enfermedades intercurrentes, se deben aumentar los elementos de este esquema de tratamiento. Así mismo, la cirugía de reparación se debe realizar entre el primero y el tercer años, la clitoridectomía y la fusión de labios para completar la reconstrucción en la pubertad, según la severidad de las malformaciones.

Es evidente que durante la cirugía se aumentarán las dosis de medicamentos, de acuerdo con los esquemas que figuran en los tratados especializados.

Se procederá a la corrección quirúrgica al tener la certeza del sexo femenino de la paciente, a la que se educará como niña.

Frecuentemente, en los casos de diagnóstico tardío, se les ha educado como varones debido al aspecto de los genitales externos. Esto constituye una razón más para insistir en la necesidad de establecer el diagnóstico precozmente en estos casos.

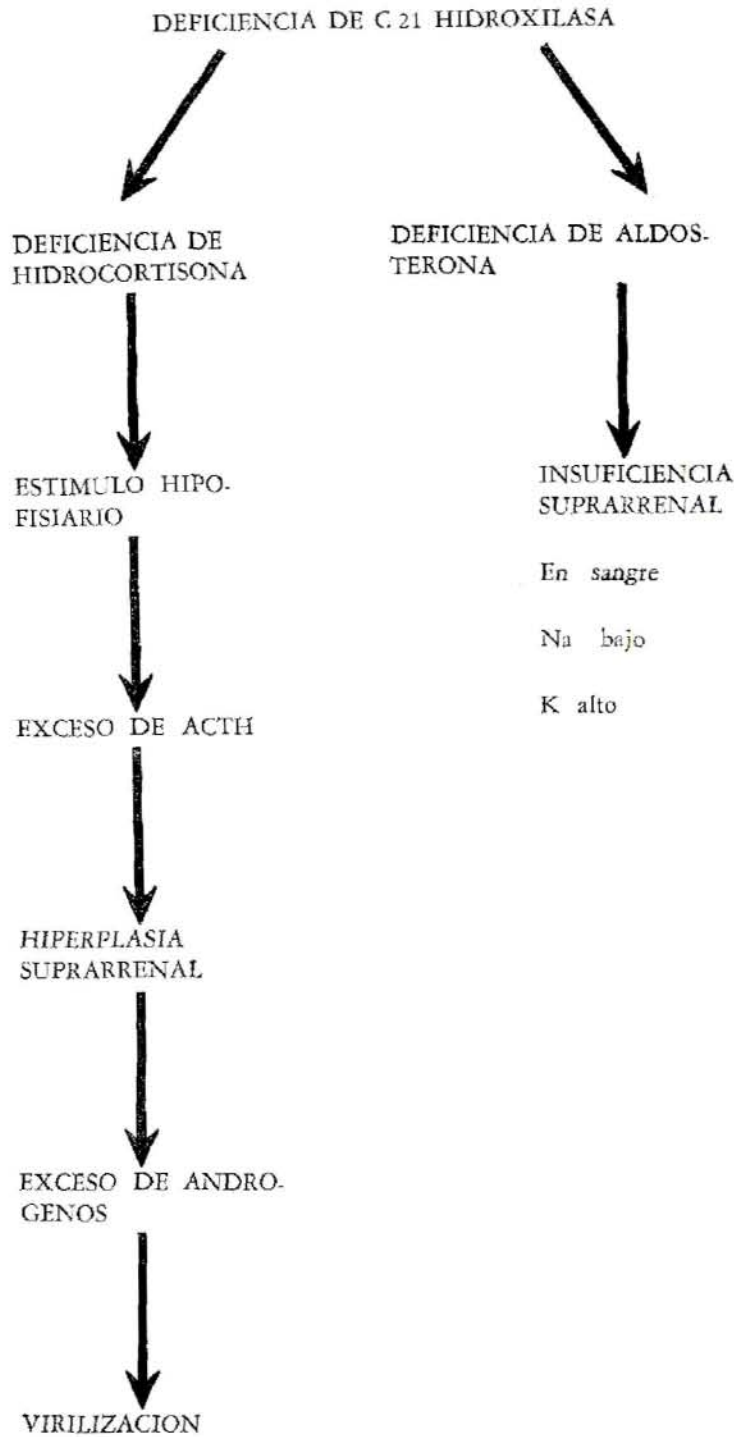
CUADRO 1

Síntesis Suprarrenal de los principales Esteroides en C 21

Modificado de Ganong

CUADRO 2

Resumen Fisiopatológico



BIBLIOGRAFIA

1. CLEVELAND, W. W., O. C. GREEN y L. WILKINS
Deaths in congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 29: 3, 1962.
2. COLLIP, P. J.
Congenital anomalies and congenital adrenal hyperplasia, *Calif. Med.* 104: 278, 1966 in *Year Book of Pediatrics, 1967-1968 series.* Year Book Medical Publishers, Chicago 1968.
3. DAVIDSON, W. M. y R. SMITH
A morphological sex difference in polymorphonuclear neutrophil leucocytes. *Brit. Med. J.* 2: 6, 1954.
4. GANONG, W. P.
Review of Medical Physiology, Lange Medical Publications, 1963.
5. GELLIS, S. S. y B. M. KAGAN
Current Pediatric Therapy, 1966. W. B. Saunders, Philadelphia.
6. IVERSEN, T.
Congenital adrenocortical hyperplasia with disturbed electrolyte regulation. "Dysadrenocorticism". *Pediatrics* 16: 875, 1955.
7. WILKINS, L.
Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y en la adolescencia. Traducida de la tercera edición americana (1965.) Expans, Barcelona, 1966.
8. WILKINS, L., M. M. GRUMBACH, J. J. VAN WYK, T. SHEPARD y C. PAPADATOS
Hermaphroditism: classification, diagnosis, selection of sex and treatment. *Pediatrics* 16: 287, 1955.