

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

## Síndrome adrenogenital por hiperplasia adrenal congénita (HAC) en la hembra.

### Presentación de 15 casos\*

Por:

Dr. JULIO GONZALEZ HERNANDEZ,\*\* Dr. RICARDO GÜELL GONZALEZ\*\*\*  
Dr. JULIO C. MORALES CONCEPCION,\*\*\*\* Lic. CARMEN C. BARROSO GARCIA\*\*\*\*\*  
y Ca. CORALIA SALAS MENA\*\*\*\*\*

González Hernández, J. y otros. *Síndrome adrenogenital por hiperplasia adrenal congénita (HAC) en la hembra. Presentación de 15 casos.* Rev Cub Ped 49: 4, 1977.

Se presentaron 15 pacientes cromatin-positivos estudiados en la consulta de anomalías de la diferenciación sexual del IEEM, por ambigüedad de los genitales externos, virilización progresiva, manifestaciones de insuficiencia adrenal o ambas. Se describen sus principales síntomas clínicos, así como los resultados de las investigaciones realizadas, y se exponen los éxitos obtenidos con el tratamiento integral (medicoquirúrgico, psico-social) en estos pacientes y la importancia de su manejo en equipo.

#### INTRODUCCION

El síndrome adrenogenital agrupa una serie de entidades en las que la hiperplasia adrenal congénita (HAC) es la responsable del mayor número de casos. Por su frecuencia, y la relación que guarda con el grave cuadro de pérdidas sa-

linas, la HAC ha sido motivo de numerosos estudios, y es la causa más conocida de este síndrome.

El material de este trabajo, fue tomado de una revisión del síndrome intersexual<sup>1</sup> realizada en nuestra institución. Por las características del grupo, su número y evolución, consideramos de interés su presentación.

#### MATERIAL Y METODO

Se presentan 15 pacientes estudiadas en la consulta de intersexualidad del IEEM por ambigüedad de los genitales externos, virilización progresiva, manifestaciones de insuficiencia adrenal o ambas, en edades comprendidas entre el nacimiento y los 27 años.

A cada paciente se le confeccionó una historia clínica especial, donde se deta-

\* Trabajo presentado en la IV Jornada Interna IEEM. La Habana, diciembre, 1974.

\*\* Especialista de I grado en endocrinología del IEEM.

\*\*\* Especialista de I grado en endocrinología y jefe del departamento de endocrinología infantil del IEEM.

\*\*\*\* Profesor de urología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana.

\*\*\*\*\* Psicóloga del IEEM.

\*\*\*\*\* Trabajadora social del IEEM.

llaban las principales características evolutivas de la enfermedad.

Se determinó la cromatina sexual en frotis de mucosa oral,<sup>2</sup> la que fue positiva en todos los casos.

La mayoría de las pacientes ingresaron para su estudio inicial, control de la enfermedad o ambas.

Se determinaron los 17-cetosteroides (17 KS),<sup>3</sup> 17-hidroxicorticoides (17 OH),<sup>4</sup> pregnandiol,<sup>5</sup> pregnantriol,<sup>6</sup> dehidroepiandrosterona (DHA)<sup>7</sup> y estrógenos totales<sup>8</sup> en cada paciente. En algunos casos se realizó prueba de estimulación adrenal con 25 U de ACTH en 500 ml de solución salina fisiológica para pasar en ocho horas y se determinaron los 17-KS, 17-OH, pregnandiol, pregnantriol y DHA en la orina de 24 horas los días previos, durante y después de la administración por vía endovenosa de ACTH. Se realizó prueba de inhibición adrenal con 1,25 mg de dexametasona por cada 45 kg de peso durante cinco días, y se continuó con 3,75 mg de dexametasona por cada 45 kg de peso corporal durante dos días más, y se determinaron los 17-KS, 17-OH, pregnandiol, pregnantriol y DHA en orina de 24 horas los días previos, quinto y séptimo de la prueba.

En cada paciente se realizaron: rayos X de cráneo y de la muñeca, para conocer la maduración ósea<sup>9</sup> y vaginografía, cistografía, urograma descendente o ambos, según las características de cada caso. En algunas pacientes se realizó retroneumoperitoneo o pelvineumografía como complemento de sus exámenes.

A su regreso, todas las pacientes menos una asisten a consulta para su control periódico durante varios años. En este tiempo han sido evaluadas siempre por el mismo personal facultativo.

## RESULTADOS

A pesar de que la gran mayoría (diez niñas) presentaban síntomas clínicos

de la enfermedad en el periodo de recién nacido, sólo cuatro fueron reconocidas en ese momento. Por tal motivo, las seis restantes fueron consultadas en edades más avanzadas. Esto trajo como consecuencia que en ciertos casos el tratamiento y la asignación del sexo no fueran los más correctos, como consecuencia principalmente de errores diagnósticos, desconocimiento o ambos, de la entidad por el personal que las trató inicialmente (cuadro I y figura 1).

Después del nacimiento hasta la pubertad, todas las pacientes fueron consultadas inmediatamente después de haberse presentado los primeros síntomas.

En nuestro servicio el mayor número de pacientes (nueve casos) fueron estudiadas después de los tres años, y sólo cuatro se encontraban por debajo del año (cuadro II).

La distribución racial, muestra un franco predominio en la raza blanca (cuadro III). Este dato rara vez es informado en la literatura médica.

Once pacientes se presentaron con sexo social femenino, tres como varones, y un recién nacido llegó a consulta sin habersele asignado sexo (cuadro IV).

Afortunadamente, todas las pacientes que hubo que reubicar sexualmente, se encontraban por debajo de los tres años; y esto fue un factor determinante en el éxito alcanzado con el tratamiento.

Tal como han informado algunos autores,<sup>10</sup> la HAC suele presentarse en distintos miembros de una misma familia; esta incidencia es mayor si existe entrecruzamiento entre sus antepasados. Ambos hechos fueron constatados en nuestra serie. De las cinco pacientes con antecedentes de consanguinidad, sólo dos tenían hermanas afectas; en tanto que de las cinco con antecedentes de hermanos afectados sólo dos tenían historia de consanguinidad familiar (cuadro V).

Como se ha señalado en distintas ocasiones, la HAC acelera el desarrollo so-

mático y la maduración ósea. Esta aceleración comienza después del primer año de edad, y se hace más evidente según pasa el tiempo, sobre todo en los pacientes que no han recibido tratamiento, y termina como un adulto con baja talla, por el cierre precoz de los cartilagos de crecimiento. Las cuatro pacientes que estaban por debajo del primer año de edad presentaban peso, talla y maduración ósea que se correspondía

con su edad cronológica. Había dos pacientes entre uno y tres años de edad, que presentaban aceleración de la talla y la edad ósea con respecto a su edad cronológica. Por encima de los tres años, la mayoría de las pacientes tenían aceleración de la talla, el peso y la maduración ósea; esta última la más avanzada. Debemos señalar también, que la paciente adulta, tenía una talla inferior a lo normal (cuadro VI y gráfico 1).

CUADRO I  
HAC  
RELACION APARICION - PRIMERA CONSULTA

Primeras manifestaciones	No. de casos	tra. consulta médica / tra consulta IEEM			
		Nac.	- 1 año	1 - 3 años	+ 3 años
Nacimientos	10	4/2	1/—	3/2	2/6
- 1 año	2		2/2		
1 - 3 años	1				1/1
+ 3 años	2				2/2

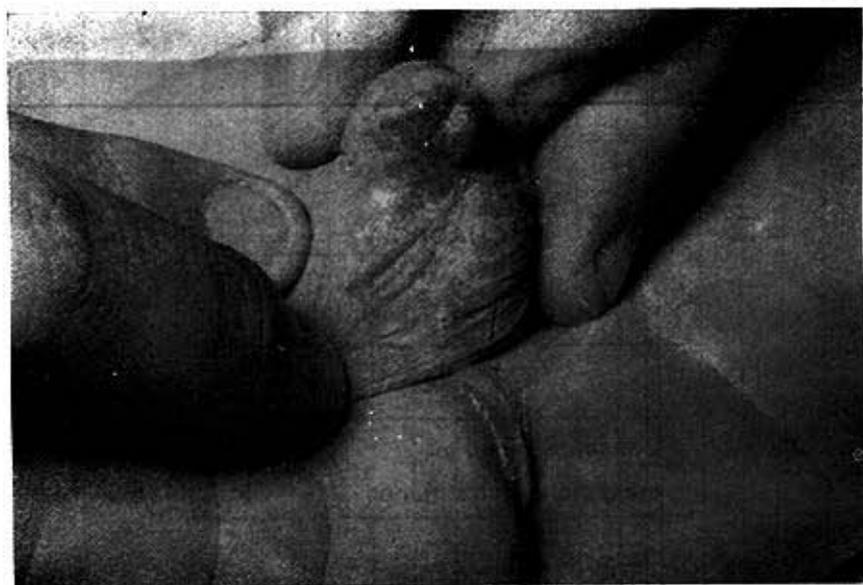


Figura 1. *Paciente diagnosticada a los tres meses, que se inicia con un cuadro de pérdidas salinas y genitales de aspecto masculino.*

CUADRO II  
HAC  
TOTAL DE CASOS ESTUDIADOS

Edad cronológica	No. de pacientes
Nacimiento	2
- 1 año	2
1 - 3 años	2
+ 3 años	9
Total	15

CUADRO III  
HAC  
R A Z A

	No. de pacientes
Blanca	12
Negra	3
Total	15

CUADRO IV  
HAC  
SEXO SOCIAL EN LA PRIMERA CONSULTA

	No. de casos	Nac.	Edad cronológica		
			- 1 año	1-3 años	+ 3 años
Masculino	3	1	1		1
Femenino	11		1	2	8
No asignado	1	1			

CUADRO V  
HAC  
ANTECEDENTES FAMILIARES

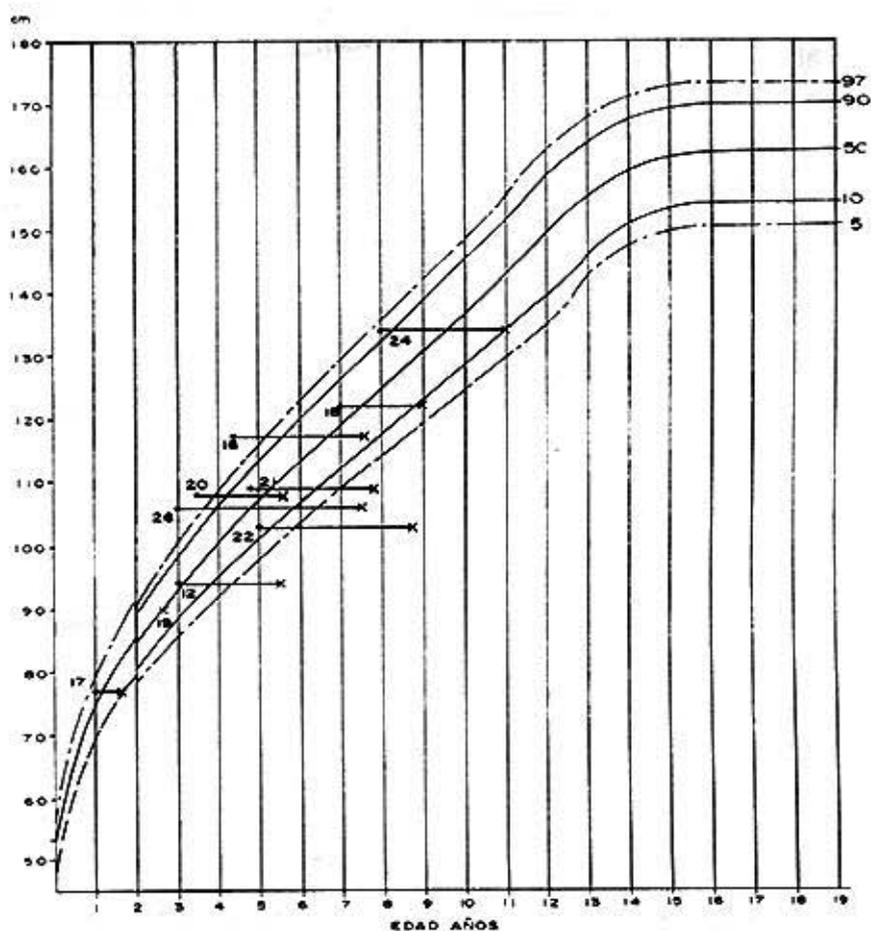
	No. de pacientes
Consanguinidad	5
Incidencia en hermanos	5

CUADRO VI  
HAC  
MADURACION SOMATICA

Edad cronológica	No. de casos	Peso N + -	Talla N + -	Maduración ósea N + -
- 1 año	4	4	4	4
1 - 3 años	2	11	11	11
+ 3 años	9	45	351	18
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>96</b>	<b>861</b>	<b>69</b>

N = Normal.  
+ = Aumento.  
- = Disminuido.

Gráfico 1  
TALLA - EDAD OSEA  
X: EDAD OSEA



A pesar de que todas las pacientes tenían grados variables de ambigüedad sexual, cuando se observaban sus genitales externos de conjunto, podían agruparse en: aquéllos con apariencia predominantemente masculina (cinco casos), femenina (siete casos) y francamente ambigua (tres casos) (cuadro VII). De este cuadro se concluye, que más de la mitad de las pacientes presentaban dificultades en cuanto a la ubicación sexual de sus genitales externos. Más detalladamente, encontramos que ocho pacientes tenían una estructura central superior (falo) que semejaba más

un pene que un clitoris. Su tamaño era variable y a la palpación recordaba la consistencia de los cuerpos cavernosos; en algunas pacientes, incluso eréctil. La mayoría presentaban una cuerda tendinosa en la superficie ventral del falo que lo atraía hacia el periné. En las siete niñas restantes, se observaba hipertrofia clitoridiana de grado variable (figuras 2, 3, 4 y 5). A ambos lados de la línea media encontramos extensas estructuras, rugosas, pigmentadas de aspecto escrotiforme, que, en nueve casos semejaban labios mayores hipertróficos, pero en los seis restantes eran

CUADRO VII  
HAC  
GENITALES EXTERNOS (CONJUNTO)

	Nac. (2)	Edad cronológica (No. casos total)			Total (15)
		— 1 año (2)	1-3 años (2)	> 3 años (9)	
Masculinos	1/2	1/2	1/2	2/9	5/15
Femeninos		1/2	1/2	5/9	7/15
Ambiguos	1/2			2/9	3/15

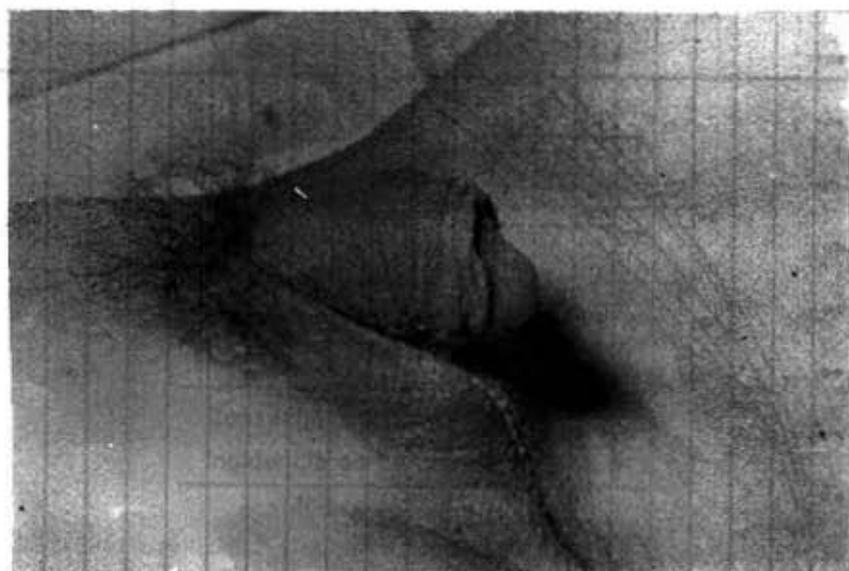


Figura 2. Notable hipertrofia del clitoris en una niña de un año de edad.



*Figura 3. Hipertrofia del clitoris y fusión labioescrotal en una niña de cuatro años de edad. Presencia de vello pubiano en moderada cantidad.*



*Figura 4. Notable fusión labioescrotal, con orificio externo del seno urogenital simulando una hipospadia penoescrotal.*

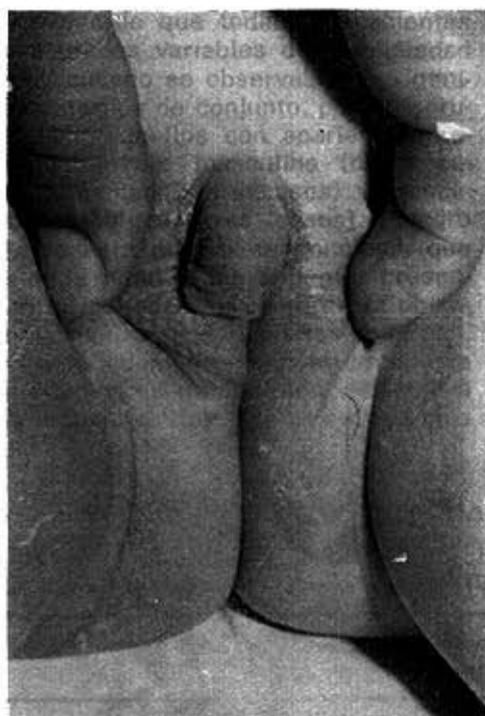


Figura 5. Hipertrofia del clítoris y de los labios mayores, con presencia de vello pubiano en una niña de seis años de edad.

bolsas escrotales bien definidas aunque vacías. El hallazgo más constante en nuestras pacientes fue el seno urogenital. En once pacientes había un orificio único en el punto de unión de la superficie ventral del falo con el periné, oculto a veces por las estructuras laterales (cuadro VIII). Aunque este orificio podía estar a distancia variable del ano, en ninguna de las pacientes se localizó en el falo. La unión de la uretra y la vagina para constituir el seno urogenital común fue variable, aunque todos nuestros casos correspondían a los tipos II y III de Wilkins<sup>9</sup> y V de Roberts.<sup>10</sup> Sólo cuatro pacientes tenían orificio vaginal y uretral separados y bien definidos (cuadro VIII). El vello pubiano apareció precozmente en nueve casos, en una niña por debajo de tres años, y en las restantes por encima de esa edad (figura 6). Tres niñas tenían vello axilar tipo adulto y la paciente adulta tenía además vello facial que necesitaba afeitar periódicamente (dos veces por semana) (cuadro IX).

La menarquía se presentó entre los 11 y 13 años en tres pacientes que habían alcanzado esa edad, y se encontra-

CUADRO VIII  
HAC  
GENITALES EXTERNOS (DETALLE)

	Edad cronológica				Total (15)
	Nac. (2)	- 1 año (2)	1-3 años (2)	+ 3 años (9)	
<b>FALO</b>					
Pene	2	1	1	4	8
Clítoris		1	1	5	7
<b>ESTRUCTURAS LATERALES</b>					
Bolsas	2	1	1	2	6
Labios		1	1	7	9
<b>INTROITO</b>					
Orificio único	2	2	2	5	11
2 orificios				4	4

ban bajo tratamiento esteroideo sustitutivo, continuando con menstruaciones normales.

En la paciente de 27 años, a su ingreso, no existían caracteres sexuales se-



Figura 6. Notable hipertrofia del clitoris y del vello pubiano de tipo adulto en una niña de siete años de edad.

cundarios femeninos, es decir, las mamas (aréola y pezón) eran infantiles y nunca había menstruado. Tan pronto se comenzó el tratamiento sustitutivo, hubo una rápida progresión de los caracteres sexuales femeninos, presentándose más tarde la menarquía aunque con menstruaciones algo irregulares. Esta paciente presentaba además un bocio eufuncionante con altos títulos de anticuerpos a la tiroglobulina (TRC  $1 \times 10$ ).<sup>6</sup>

Solamente cuatro pacientes desarrollaron el síndrome de pérdidas salinas. En tres de ellas, esto fue lo que motivó su ingreso; en la otra niña, el cuadro se desarrolló durante el ingreso para estudio de sus anomalías genitales (cuadro X). El momento en que se manifestaron las crisis adrenales varió entre una semana y tres meses. En todas, el cuadro fue extremadamente grave. Como consecuencia del mismo, una de las niñas tuvo síntomas de insuficiencia cardíaca, y otra se complicó con un proceso neumónico. Todas resolvieron satisfactoriamente su desequilibrio con el tratamiento específico.

Otros hallazgos de interés en nuestras pacientes fue la asociación en cuatro de ellas de infecciones urinarias a repetición, al parecer en relación con el factor obstructivo que representa el seno urogenital. Una niña presentó además, notable dilatación bilateral de uréteres y pelvis que requirió tratamiento quirúrgico (cuadro X).

CUADRO IX  
HAC  
VELLO SEXUAL PRECOZ

	Edad cronológica			Total (15)
	- 1 año (4)	1-3 años (2)	+ 3 años (9)	
Púbico		1	8	9
Axilar			3	3
Facial			1	1

CUADRO X

HAC  
OTRAS MANIFESTACIONES

	No. de Pacientes
Crisis adrenal	4
Infección urinaria	4
Hidronefrosis	1
Bocio (tiroiditis)	1

En ninguna de nuestras pacientes se constataron cifras tensionales elevadas, lo que llama la atención cuando se compara con los informes de la literatura médica, en que la forma hipertensiva por defecto a la  $11\beta$ -hidroxilasa representa la tercera parte del total de los casos de HAC. Tampoco encontramos alteraciones en la excreción de metabolitos urinarios que justificaran tal diagnóstico.

Se realizó clitorrectomía y plastia de vagina en nueve pacientes. Cinco de las cuales tenían más de tres años de edad, y sólo una tenía menos de un año. En ninguna se presentaron complicaciones durante o después de la operación (cuadro XI).

En tres pacientes fue necesario realizar el cambio de sexo social por haber sido inscriptos como varones. De ellas, una tenía cuatro años; pero a pesar de su edad, la adaptación al sexo reasig-

CUADRO XII

HAC  
ASIGNACION Y REASIGNACION  
DEL SEXO SOCIAL

Edad cronológica	No. de pacientes
Antes del año	3
A los 4 años	1

nado fue perfecta. Todas las demás pacientes se encontraban por debajo de un año de edad. Una paciente fue ingresada a los 12 días de nacida sin sexo asignado. En estos cuatro casos, la evolución posterior ha sido satisfactoria (cuadro XII).

#### 17-Cetosteroides en orina (17-KS)

Estaban elevados con valores que iban desde 2,5 hasta 19,2 mg/24 horas. En el gráfico 2 se muestran los promedios basales de cada caso obtenido de por lo menos tres dosificaciones en distintos días. En tres casos no se pudieron determinar, al momento del ingreso, con fines diagnósticos por lo difícil que resulta recoger toda la orina de 24 horas en recién nacidos y en lactantes. De ellos, dos continuaron asistiendo a consulta médica, y mantuvieron cifras va-

CUADRO XI

HAC  
TRATAMIENTO QUIRURGICO

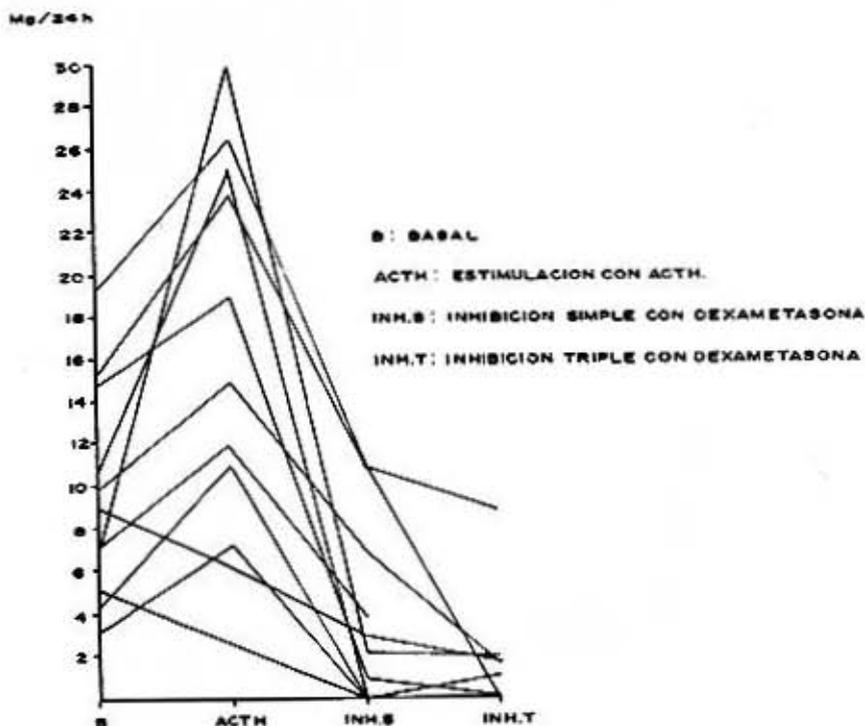
	Edad cronológica			Total (15)
	1 año (4)	1-3 años (2)	+ 3 años (9)	
Clitorrectomía	1	3	5	9
Plastia de vagina	1	3	5	9

## Gráfico 2

IEEM

H.A.C.

17-CETOSTEROIDES EN ORINA



riables dentro de lo normal, según lo esperado en pacientes con tratamiento sustitutivo. Una paciente no ha vuelto a la consulta.

### 17-Hidroxicorticoides en orina (17-OH)

Esta determinación fue de escaso valor diagnóstico. Las cifras encontradas estaban todas dentro del rango normal para la edad de las pacientes.

### Pregnantriol

Las cifras basales se encontraban entre 0,3 y 2,5 mg/24 horas, esta última correspondía a la paciente de más edad

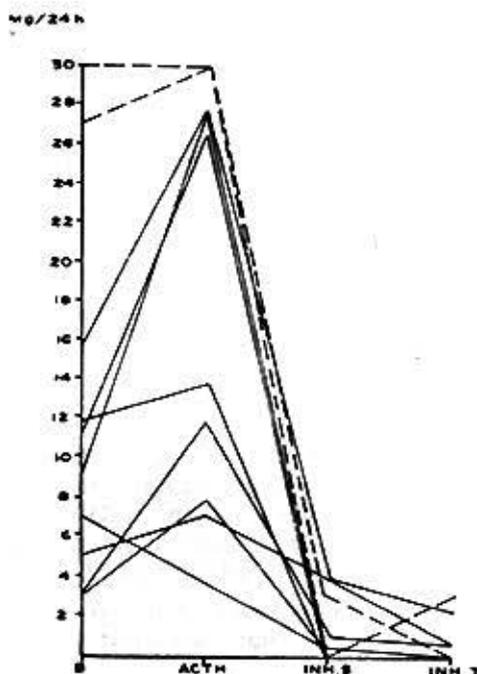
(27 años). Su determinación aunque puede ser útil para diferenciar el tipo de defecto enzimático, fue de poco valor en el reconocimiento de la entidad o como proceder evolutivo.

### Pregnantriol

En doce pacientes en las que se determinó el metabolito de la 17-OH-progesterona se encontró marcadamente elevado. Sus valores oscilaron entre 3 y 45 mg/24 horas. Las cifras más elevadas se encontraron en las pacientes de más edad, y no guardaban relación con el grado de virilización de los genitales ex-

Gráfico 3

IEEM  
H.A.C.  
PREGNANTRIOL EN ORINA



ternos. Todas estas pacientes tenían aceleración de la talla y maduración ósea, salvo la paciente adulta que presentaba maduración ósea completa con baja talla (gráfico 3).

#### Dehidroepiandrosterona (DHA)

Se determinó sólo en tres pacientes, y sus valores se encontraban moderadamente elevados (0,8 a 2,8 mg/24 horas).

#### Estrógenos totales

Se determinaron estrógenos totales en la paciente pospuberal. Los cuales se encontraban dentro de los límites normales (promedio 13,8 mg/24 horas).

#### Estimulación con ACTH

Se realizó en diez pacientes. En nueve pacientes los 17-KS aumentaron notablemente, y disminuyeron en una. En esta paciente no se repitió la prueba, por lo que no podemos excluir la posibilidad de error en la recogida de las muestras. Los 17-OH tuvieron un discreto aumento en relación a los basales; igual sucedió con el pregnandirol. Las mayores respuestas a la estimulación se encontraron en los niveles de pregnantriol que llegaron en un caso hasta 60 mg/24 horas (gráficos 2-3).

#### Inhibición con dexametasona

Esta prueba fue de gran valor diagnóstico y pronóstico. Mientras que con la inhibición simple se conseguía una disminución brusca de todos los metabolitos elevados presentes en la orina, con la inhibición triple se llegaba a cifras compatibles con la normalidad, incluso no detectables para los 17-KS y el pregnantriol (gráficos 2-3). Posteriormente, se realizó el ajuste individual de las dosis en cada paciente de acuerdo con la valoración del cuadro clínico general, las determinaciones urinarias de los 17-KS y pregnantriol, así como las variaciones específicas del esteroide usado en el tratamiento.

#### Estudios radiológicos

##### Edad ósea

De gran importancia, pues no sólo orienta en cuanto al diagnóstico, sino que es un buen índice de control evolutivo una vez comenzado el tratamiento. En 14 pacientes a las cuales se les realizaron estudios radiológicos en el momento de su diagnóstico, se encontraban acelerada en diez y normal en cinco. De éstas, tres eran menores de tres meses de edad, una menor de un año y la otra era adulta (cuadro VI, gráfico 1). En la evolución posterior se encontró un buen grado de correlación entre la detención de la maduración ósea, la regre-

sión del cuadro clínico, y la dosis óptima de esteroide administrado.

#### *Vaginografía*

Es un examen sencillo y de gran utilidad que permite visualizar el seno urogenital y su tipo, sobre todo en aquellos casos en que se plantea la corrección quirúrgica para aislar la vagina de la uretra. Se realizó en ocho pacientes con buenos resultados en todas.

#### *Pelvineumografía y retroneumoperitoneo*

Se realizaron en cuatro y dos pacientes respectivamente. En todas se constató útero y ovarios pequeños. Por lo molesto de estas pruebas las consideramos innecesarias en la mayoría de los casos.

#### *Urograma descendente*

De ocho pacientes a las cuales se realizó, sólo una tenía hidronefrosis e hidrouréteres bilaterales. Por la posible asociación de HAC y malformaciones del tracto urinario, se decidió realizarlo en todos los casos de forma sistemática.

#### *Tratamiento médico*

Todas nuestras pacientes fueron tratadas en los primeros momentos con hidrocortisona. Las dosis fluctuaron entre 25 mg (niñas menores de dos años de edad) y 100 mg (niñas mayores y adultas) al día dividida en 3 ó 4 subdosis, por vía intramuscular o endovenosa, para conseguir rápidamente el mayor grado de inhibición. En la segunda semana, si es posible se pasa a la vía oral. Lactantes y niñas hasta 12 años: 10 a 30 mg/día. Mayores de 12 años: 50 a 100 mg/día. Estas dosis son reajustadas al principio semanalmente, más tarde una vez al mes, y finalmente una vez cada cuatro meses. Para su valoración nos guiamos por el cuadro clínico, el aumento en talla y peso y los niveles de 17-KS y pregnantriol en la orina. Algunas pacientes fueron tratadas con

prednisona o dexametasona en dosis equivalentes a las señaladas. Principalmente aquellas pacientes con gran aceleración de la maduración ósea. Esto se hizo así, por el conocido efecto frenador de la dexametasona sobre la maduración ósea. La dosis por vía oral diaria, es fraccionada y administrada siguiendo el ritmo normal de secreción del cortisol, es decir, 50% en horas tempranas de la mañana, 25% en horas tempranas de la tarde y 25% tarde en la noche.

Las pacientes que presentaron el cuadro de pérdidas salinas fueron tratadas con hemisuccinato de hidrocortisona por vía endovenosa en dosis de 2-4 mg/kg inicialmente, y continuaron cada seis horas hasta dosis totales de 25-150 mg/día. Se hidrataron con solución de ClNa al 0,9% en dextrosa al 10% a razón de 2 000 ml/m<sup>2</sup>/día, dando una sobrecarga inicial de 400 ml/m<sup>2</sup> en una hora. En el recién nacido la dosis no debe exceder a los 75 ml/kg/24 horas.

Asociamos en los primeros momentos el acetato de desoxicortisona (DOCA), 2 a 3 mg/día por vía intramuscular en 2 a 3 subdosis, y posteriormente pasamos al uso de la 9- $\alpha$ -fluorhidrocortisona: 0,1-0,2 mg/día por vía oral. Agregamos un suplemento de 2-4 g de ClNa a la fórmula dietética del día. En ninguna de nuestras pacientes, ha sido necesario el uso de mineralocorticoides después de los dos años de edad, controlándose desde entonces con glucocorticoides y dieta normal, sin evidencias de déficit de Na o hiperkalemia. Acostumbramos a nuestras pacientes perdedoras de Na a tener siempre a mano hemisuccinato de hidrocortisona y administrar 100 mg por vía IM en caso de cualquier *stress*, mientras localizan a alguno de los médicos del servicio. Esto ha evitado el tener que ingresar en crisis a nuestras pacientes, por pequeñas eventualidades que han resuelto satisfactoriamente en sus propios hogares.

#### *Tratamiento quirúrgico*

Una vez confirmado el diagnóstico causal, y después de iniciado el trata-



Figura 7. Hipertrófia del clitoris con fusión de labios y orificio externo del seno urogenital en el extremo del clitoris.



Figura 8. Genitales de la misma niña, meses después de la cirugía reconstructiva, a los dos y medio años de edad.

se realizó la plastia de genitales en aquellas pacientes que con el tratamiento esteroideo no mejoraron su apariencia o que presentaban seno urogenital. En algunos casos se esperó hasta después de la pubertad, para realizar la amputación del clitoris hipertrófico, por la posibilidad de que al desarrollar el periné, la grasa y el vello pubiano, bajo el influjo puberal, la anomalía quedara disimulada. En aquellas niñas en que la anomalía genital creaba conflictos psicológicos, se efectuó la operación inmediatamente (figuras 7 y 8). Sólo en un caso se realizó la amputación del clitoris antes del año, debido a su desarrollo excesivo. En esa paciente se realizó también la plastia de vagina en aquel momento. En general consideramos que la mejor época para la plastia de genitales es entre el primero y segundo años de

vida, siempre que la paciente se encuentre bajo control.

En ninguna de nuestras pacientes se presentaron complicaciones durante o después de la operación. Su evolución posterior ha sido buena y todas presentan buen control del esfínter vesical.

#### *Reasignación del sexo*

En el cuadro XII puede observarse que en cuatro pacientes fue necesario asignar o reasignar el sexo social femenino. La paciente de cuatro años de edad había sido inscrita y educada como varón hasta esa edad por un error inicial en el reconocimiento de la enfermedad.

A pesar de que es sabido que después de los 18 meses de edad debe evitarse todo cambio de sexo; en este caso, debido a las dudas que tenían los padres

respecto a los genitales del "niño", se creó un ambiente de educación ambisexual propicio al cambio. En su evolución posterior, esta niña nunca ha hecho manifestaciones de rechazo al nuevo sexo asignado.

De las otras tres pacientes menores de un año de edad, una ingresó a los 12 días de nacida sin que se le hubiera asignado el sexo, y las otras dos estaban como varones como consecuencia de una evaluación errónea al nacimiento. Ambas ingresaron a los dos y tres meses de edad respectivamente. En estas tres pacientes fue relativamente más fácil la reasignación del sexo. Posteriormente, todas han evolucionado bien, sin dudas respecto al sexo social asignado.

#### COMENTARIOS

Las estructuras genitales externas primitivas, indiferenciadas (tubérculos genital, rodetes genitales, senourogenital), son extremadamente sensibles a los efectos de los andrógenos; tanto mayor será esta sensibilidad cuanto más temprana sea la exposición a tales hormonas.<sup>11-14</sup> Si la estimulación androgénica se produce antes de la diferenciación completa del tracto genital (XII semanas) los genitales externos estarán notablemente masculinizados en la hembra (fusión del labio escrotal, seno urogenital, hipertrofia del falo). En época posterior esto sólo provocará crecimiento excesivo de las estructuras ya formadas (macrogenitosomía precoz en el varón; hipertrofia de clitoris y labios en la hembra).<sup>15,16</sup>

Si se descarta la administración exógena de andrógenos, existe un grupo de entidades capaces de provocar efectos similares.<sup>17-21</sup> En estos casos es de gran importancia conocer el momento de aparición de la sintomatología.

Los tumores de ovario (arreboblastoma), suprarrenales, teratomas y otros tumores productores de sustancias endrogénicas, suelen aparecer en edades posteriores al nacimiento, en tanto que la hiperplasia adrenal congénita comien-

za su sintomatología desde el nacimiento o antes.<sup>22-24</sup> Por otra parte, esta última es la causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino en la infancia.<sup>25,26</sup>

La suprarrenal afectada por un defecto enzimático, es incapaz de producir normalmente glucocorticoides, rompe precozmente la relación hipotálamo-hipófisis-adrenal, y queda así sometida a una excesiva estimulación por la ACTH. En esas condiciones la glándula presenta hiperplasia e hipertrofia y trata de compensar el déficit hormonal. Esto trae por consecuencia que se formen grandes cantidades de metabolitos intermedios de la síntesis impedida del cortisol; así como andrógenos, para los que no se requieren los sistemas enzimáticos afectados. Como todo esto ocurre desde los primeros momentos de la embriogénesis, el feto estará sometido a los efectos del exceso de sustancias androgénicas precozmente producidas.

Hasta el momento se conocen cinco tipos de defectos enzimáticos capaces de provocar grados variables de ambigüedad sexual:

- a) Déficit de 20- $\alpha$ -hidroxilasa.
- b) .. .. 3- $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa,
- c) .. .. 17- $\alpha$ -hidroxilasa
- d) .. .. 21--hidroxilasa.
- e) .. .. 11- $\beta$ -hidroxilasa.

De éstos, el más frecuente es el déficit de la 21-hidroxilasa, que es responsable de las 2/3 partes del total de los casos.<sup>26,27</sup> En este defecto, el síndrome adrenogenital puede asociarse a un cuadro de insuficiencia adrenal, con graves pérdidas de sodio por la orina. El hallazgo de catabolitos de la androstendiona y sus 11-oxigenados (androsterona, etio-colanona, y sus 11-derivados), que se miden como 17-cetosteroides y 11-oxice-tosteroides, así como de pregnantriol, catabolito de la 17-OH progesterona (en cantidades excesivas por el bloqueo enzimático), corrobora el diagnóstico clínico.<sup>28,29</sup> En sangre, existe hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica.

La aparición de las crisis adrenales suele ser durante las primeras semanas de vida en ambos sexos y si el desequilibrio no se corrige a tiempo el final es fatal. Existen diversas teorías, ninguna completamente convincente para explicar el déficit asociado de mineralocorticoides, presente sólo en ciertos casos.<sup>22,25,26,29-35</sup>

El déficit de la 11- $\beta$ -hidroxilasa<sup>36,37</sup> es el segundo en frecuencia, aunque en nuestra serie no se encontró ningún caso de este tipo. Los pacientes con este defecto pueden presentar hipertensión arterial grave por el exceso de desoxicorticosterona (DOC) producida como consecuencia del bloqueo enzimático. La virilización es menos notable que en el déficit de 21-hidroxilasa, y puede aparecer en la pubertad o más tarde. La excesiva producción de 11-desoxicortisol (comp. S) y DOC, y la excreción por la orina de sus derivados (tetrahydro S y tetrahydro DOC), así como de los 11-desoxi-17-cetosteroides, es característica de este defecto. El pregnantriol es normal o ligeramente elevado, en tanto que el pregnandiol (metabolito de la progesterona) se encuentra elevado. La alteración del índice de los 11-oxigenados es característica de este defecto.<sup>38</sup>

El déficit de las 3  $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa<sup>39,40</sup> es menos frecuente que los anteriores. La mayoría de los pacientes mueren en los primeros momentos de la vida como consecuencia del bloqueo enzimático en uno de los primeros pasos de la síntesis de todos los esteroides adrenales. Provoca masculinización incompleta en el varón y grados variables de virilización en la hembra por el exceso de andrógenos débiles (DHA) producidos. El déficit enzimático afecta también la síntesis de andrógenos en el testículo fetal, lo que ayuda a explicar la falta de masculinización en el varón.<sup>41</sup> El diagnóstico se confirma por la presencia de cantidades aumentadas de DHA y otros  $\Delta$  5-esteroides en la orina.<sup>38</sup>

En el déficit de la 17  $\alpha$ -hidroxilasa<sup>42,43</sup> existe un bloqueo en la síntesis tanto del cortisol como de los andrógenos, produciéndose cantidades excesivas de desoxicortisona. Esto trae por consecuencia por una parte el fallo en la masculinización en el varón y la ausencia de los caracteres sexuales secundarios en la pubertad en ambos sexos, ya que el defecto afecta también a la gónada, y por otra parte provoca hipertensión de grado variable, hipopotasemia y alcalosis.<sup>44</sup>

Finalmente, la hiperplasia adrenal lipóidea<sup>41,45-47</sup> suele ser un hallazgo necrópsico. Las adrenales se encuentran cargadas de grasa (especialmente colesterol) por déficit de la 20 hidroxilasa. El cuadro de pérdidas salinas es mortal, incluso con tratamiento adecuado.

El manejo de los pacientes con HAC comprende:

- a) Tratamiento sustitutivo.
- b) Asignación o reasignación del sexo.
- c) Tratamiento quirúrgico.
- d) Asesoramiento psicológico del paciente y sus familiares.

El tratamiento sustitutivo con cortisona, cortisol o sus derivados, es capaz de restablecer el mecanismo normal de retroalimentación, lo que suprime la sobrestimulación a la glándula.<sup>41,48,49</sup> Existen numerosos preparados hormonales, así como esquemas de tratamiento, basados casi todos en la supresión inicial rápida con alta dosis, para disminuir posteriormente hasta la dosis óptima de mantenimiento por vida. En el caso de los "perdedores de sal", se asocia un mineralocorticoide aproximadamente hasta los dos años de edad, época en la que el paciente es capaz de mantenerse en equilibrio mediante el sodio de la dieta.

La crisis adrenal es una urgencia; su tratamiento requiere además de los glucocorticoides y mineralocorticoides, la restitución de los volúmenes hídricos y electrolíticos, así como medidas *anti-shock* si fueran necesarias.

Las pacientes con HAC pseudohermafroditismo femenino deben ser educadas como hembras siempre que sea posible. La reasignación del sexo en ellas es responsabilidad de un equipo de trabajo especializado (endocrinólogo, urólogo, psicólogo y trabajadora social) auxiliado por un laboratorio confiable.

Los padres y familiares primero, y más tarde el propio paciente, deben conocer bien la enfermedad y cómo evitar sus complicaciones. En este sentido, es necesario mantener una estrecha relación con el equipo de trabajo.

El tratamiento quirúrgico estará dirigido a hacer las correcciones necesarias en los genitales, para capacitarlos lo mejor posible a las funciones del sexo en el cual se ubique al paciente.<sup>50-53</sup>

Finalmente, debemos recordar que la hiperplasia adrenal congénita, es la única causa de pseudohermafroditismo que puede llevar al paciente a la muerte en pocas horas, y que además, éstos son los únicos pacientes pseudohermafroditas femeninos que tratados correctamente son capaces de procrear.

#### SUMMARY

González Hernández, J. et al. *Adrenogenital syndrome due to congenital adrenal hyperplasia (CAH) in girls. Report of 15 cases.* Rev Cub Ped 49: 4, 1977.

Fifteen chromatin-positive patients studied at the service for the treatment of sexual-differentiation anomalies of the Endocrinology and Metabolic Diseases Institute due to the ambiguity of external genitals, progressive virilization, and adrenal failure manifestations are presented. Their main clinical symptoms are described as well as the results of the investigations performed. The success obtained with these patients from the integral treatment (medical-surgical, psycho-social), and the importance of the team work are stated.

#### RESUME

González Hernández, J. et al. *Syndrôme adrénogénital par hyperplasie adrénaie congénitale (HAC) chez la femelle. Présentation de 15 cas.* Rev Cub Ped 49: 4, 1977.

Les auteurs présentent 15 patients chromatine-positifs étudiés dans le service d'anomalies de la différenciation sexuelle de l'institut d'Endocrinologie et des Maladies du Métabolisme (IEMM), par ambiguïté des organes génitaux externes, virilisation progressive, manifestation d'insuffisance adrénaie ou toutes les deux. On décrit leurs principaux symptômes cliniques, ainsi que les résultats des recherches réalisées, et on signale les succès obtenus au moyen traitement intégral (médico-chirurgical, psycho-social) chez ces patients, ainsi que l'importance de leur assistance en équipe.

#### РЕЗЮМЕ

Гонзалес Эрнандес, Х. и др Адреногенитальный синдром при врожденной адренальной гиперплазии у женщины. Представление 15 случаев. Rev Cub Ped 49: 4, 1977.

Представляются 15 случаев, хроматин-положительных, изучаемых в консультации аномалий половой дифференциации при Институте Эндокринологии и заболеваний Метаболизма, по поводу двойственности внешних половых органов, прогрессивного омужествления, признаков адренальной или двойной недостаточности. Описываются основные клинические симптомы, и демонстрируется полученный успех при интегральном лечении (клиникохирургическом, психосоциальном) этих пациентов и указывается на важность ведения этих больных в комплексе.

## BIBLIOGRAFIA

- González, J. Síndrome intersexual. Algunos aspectos. Tesis de Grado. IEEM, MINSAP, La Habana, diciembre 1973.
- Moore, K. L. et al. Semars from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex. *Lancet* 2: 57, 1955.
- Jayle, M. F. et al. Sem. Hop. Paris. *Arch Biol Med* 33: 4, 1957.
- Jayle, M. F. et al. Analyse des stéroïdes hormonaux. Méthode dosage. Masson et cie. Ed. Paris, pág. 143, 1962.
- Bongiovanni, A. M. Detection of pregnandiol and pregnantriol in urine of patients with adrenal hyperplasia. Suppression with cortisone (preliminary report). *Bull Johns Hopkins Hosp* 92: 244, 1953.
- Jayle, M. F. et al. Phenolsteroides urinaires. I. Méthode dosage. *Clin Chem Acta* 4: 276, 1959.
- Greulich, W. W. et al. Radiographie atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press. Stanford, Calif. 1950.
- Ainger, L. E. et al. The occurrence of congenital adrenal hyperplasia in first cousins. *J Dis Child* 99: 636, 1960.
- Wilkins, L. et al. Hermaphroditism, classification, diagnosis, selection of sex and treatment. *Pediatrics* 16: 287, 1955.
- Roberts, H. The ovaries and female intersex. En Hubble, D. Ed. *Paediatric endocrinology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.
- Weldon, V. V. et al. Newborn girls misdiagnosed as bilaterally cryptorchid males. *New Engl J Med* 274: 829, 1966.
- Reilly, W. A. et al. Phallic urethra in female pseudohermaphroditism. *J Dis Child* 95: 9, 1958.
- Grumbach, M. M. et al. The effects of androgens of fetal sexual development: Androgen-induced female pseudohermaphroditism. *Fer Ster* 11: 157, 1960.
- Aarskog, D. Clinical and cytogenetic studies in hypospadias. *Acta Paediat Scand Suppl* 203, 1970.
- Pawlikowski, T. et al. Total sex inversion in the adrenogenital syndrome with hypertension. *Polish Endocrinol* 21: 186, 1970.
- Goldman, A. S. et al. Development of activity of 3- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in human fetal tissues and in two anencephalic newborns. *J Clin Endocrinol* 26: 14, 1966.
- Brentnall, C. P. A case of arrhenoblastoma complicating pregnancy. *J Obstet Gynec Brit Empire* 52: 235, 1945.
- Javert, C. T. et al. Arrhenoblastoma: Incidence of malignancy and relationship to pregnancy to sterility and treatment. *Cancer* 4: 90, 1951.
- Mallinak, L. R. et al. Bilateral multicentric ovarian luteoma of pregnancy associated with masculinization of female infant. *Am J Obstet Gynecol* 9: 251, 1955.
- Overzier, C. Pseudohermafroditismo inducido. Overzier, C. (Ed). *La intersexualidad*. Editorial Científico, Barcelona, 1963.
- O'Malley, B. W. et al. Steroid content and synthesis in a virilizing luteoma. *J Clin Endocrinol* 27: 311, 1967.
- Visser, H. K. A. The adrenal cortex in childhood. Part I: Physiological aspects. Part II: Pathological aspects. *Arch Dis Child* 41: 2, 113, 1966.
- Catt, K. J. *Endocrinología fundamental*, 1ra. Ed. Ediciones Toray, S. A., Barcelona, 1973.
- Migeon, C. J. La corteza suprarrenal. Cooke, R. E. *Bases biológicas en la práctica pediátrica*. Salvat Editores, Barcelona, 1970.
- Zürbrugg, R. P. Congenital adrenal hyperplasia. Gardner, L. I. Ed.: *Endocrine and genetic diseases in childhood*, W. B. Saunders, Co., Philadelphia, 1969.
- Forsham, P. H. The adrenal cortex. En: Williams, R. H. Ed. *Textbook of Endocrinology*, W. B. Saunders, Co., Philadelphia, 1968.
- Wilkins, L. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, 3ra. Ed., Charles, C. Thomas, Springfield, Ill. 1965.
- Bongiovanni, A. M. et al. Disorders of adrenal steroid biogenesis. *Recenter Prog Horm Res* 23: 375, 1967.
- Bongiovanni, A. M. et al. The adrenogenital syndrome. *New Engl. J Med* 268: 1283; 1342-1391, 1963.
- Bongiovanni, A. M. et al. Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 21: 661, 1958.
- Galab, O. M. et al. Evaluation of deficiency of 21-hydroxylation in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 43: 410, 1968.
- Mattox, V. R. et al. Urinary steroid patterns and loss of salt in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol* 24: 517, 1964.
- New, M. J. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am* 15: 395, 1968.
- Degenhart, H. J. et al. Aldosterone and cortisol secretion rates in infants and children with congenital adrenal hyperplasia suggesting different 21-hydroxylation defects in "salt-losers" and "non salt-losers". *Acta Endocrinol Copenh* 48: 587, 1965.

35. Klein, R. Evidence for and against existence of salt-losing hormone. *J Pediatr* 57: 452, 1960.
36. Eberlein, W. K. et al. Congenital adrenal hyperplasia with hypertension: unusual steroid pattern in blood and urine. *J Clin Endocrinol* 15: 1531, 1955.
37. Zachmann, M. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to deficiency of 11- $\beta$ -hydroxylation of 17- $\alpha$ -hydroxylated steroids. *J Clin Endocrinol* 33: 501, 1971.
38. Cathro, D. M. Adrenal cortex and medulla. En: Hubble, D. Ed Paediatric endocrinology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.
39. Bongiovanni, A. M. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Invest* 41: 2086, 1962.
40. Zachmann, M. et al. Unusual type of congenital adrenal hyperplasia probably due to deficiency of 3- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. Case report of a surviving girl and steroid studies. *J Clin Endocrinol* 30: 719, 1970.
41. Güell, R. Temas de endocrinología infantil. Cap. VI y XI. Editorial Organismos, Inst. Cubano del Libro, La Habana, 1974.
42. Biglier, E. G. et al. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 45: 1946, 1966.
43. Goebelsmann, V. et al. Male pseudohermaphroditism due to testicular 17- $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol* 36: 867, 1973.
44. New, M. I. et al. Male pseudohermaphroditism due to 17- $\beta$ -hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 49: 1930, 1970.
45. Kirkland, R. T. et al. Congenital lipoid adrenal hyperplasia in an eight year old phenotypic female. *J Clin Endocrinol* 36: 488, 1973.
46. Camacho, A. M. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to a deficiency at one of the enzymes involved in the biosynthesis of pregnenolone. *J Clin Endocrinol* 28: 153, 1968.
47. Wilkins, L. et al. The diagnosis of the adrenogenital syndrome and its treatment with cortisone. *J Pediatr* 41: 860, 1952.
48. Wilkins, L. et al. Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. *J Clin Endocrinol* 11: 1, 1951.
49. Raiti, S. et al. Congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 39: 324, 1964.
50. Platt, L. et al. Female adrenogenital syndrome early surgical repair. *J Pediatr* 62: 63, 1963.
51. Dewhurst, C. H. et al. Estados intersexuales; Editorial Pediátrica, Barcelona, 1970.
52. Huffstadt, A. J. G. Surgical correction of female pseudohermaphroditism due to adrenal hyperplasia. *Br J Plast Surg* 20: 359, 63, 1963.
53. Jones, H. W. et al. The gynecological aspects of adrenal hyperplasia and allied disorders. *Am J Obstet Gynecol* 68: 1330, 1954.
54. Gross, R. Clitorectomy for sexual abnormalities. Indications and technic. *Surgery* 59: 300, 1966.

Recibido: enero 18, 1977.

Aprobado: mayo 12, 1977.