



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Caso clínico: Premature Baby Girl With Ambiguous Genitalia (trastornos de diferenciación sexual)

Interna Catalina Saa

Tabla 1. Clasificación de las anomalías de diferenciación sexual (2006)

1. ADS con anomalías de los cromosomas sexuales:
 - a. 45X y mosaicismos; 45X0/46XX (síndrome de Turner y variantes)
 - b. 47XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
 - c. 45X/46XY (disgenesia gonadal mixta)
 - d. 46XX/46XY (ADS ovotesticular, quimerismo, antes hermafroditismo verdadero)
2. ADS con cariotipo 46XX (anteriormente pseudohermafroditismo femenino):
 - a. Trastornos o anomalías del desarrollo gonadal (ovario):
 - i. ADS ovotestes o quimera ovotesticular 46XX (antes hermafroditismo verdadero)
 - ii. ADS testicular (SRY, duplicación SOX9)
 - iii. Disgenesias gonadales 46XX
 - b. Excesos de andrógenos:
 - i. Fetal: HSC por déficit de 21-hidroxilasa, 11-betahidroxilasa, 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa, P450-óxido reductasa, tumores fetales, mutación del receptor de glucocorticoides
 - ii. Fetoplacentario: déficit de aromatasa, déficit de óxido reductasa
 - iii. Maternos: HSC incorrectamente tratada, tumores productores de andrógenos, fármacos androgénicos
 - c. Otros: malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal: extrofia cloacal, atresia vaginal, etc.

3. ADS con cariotipo 46XY (anteriormente pseudohermafroditismo masculino):
 - a. Anomalías o trastornos desarrollo gonadal (testículo):
 - i. Disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer) o parcial
 - ii. Síndrome de regresión testicular
 - iii. ADS ovotestes o quimera ovotesticular
 - b. Anomalías de la síntesis o de la acción de los andrógenos:
 - i. Mutaciones del gen LH-beta (síntesis de LH anómala)
 - ii. Mutaciones del gen LHCGR (aplasia o hipoplasia de las células de Leydig)
 - iii. Déficits enzimáticos en la biosíntesis de la testosterona a nivel testicular y suprarrenal
 - iv. Déficits enzimáticos en la biosíntesis de la testosterona a nivel exclusivamente testicular
 - v. Anomalías en la acción de los andrógenos: déficit 5-alfa reductasa, insensibilidad a andrógenos
 - c. Anomalías en la síntesis o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller:
 - i. Déficit de la hormona antimülleriana (gen AMH)
 - ii. Resistencia a la hormona antimülleriana (gen AMHR)
 - d. Otros: síndromes polimalformativos que asocian anomalías del desarrollo genital: anomalías cloacales, síndrome de Robinow, Aarskog, pie-mano-genital, hipospadias aislado, criptorquidia

ADS: anomalías de la diferenciación sexual.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Caso Clínico

Niña de 53 DDV y 27 sem de gestación

Genitales más ambiguos con el paso de las semanas.

Madre de 21 años, con G2P0010 (ahora G2P0111).

Edad gestacional estimada al nacer: 27 4/7 semanas

Parto por cesárea debido a preeclampsia materna grave.

Madre con sulfato de magnesio antes del parto.

El embarazo también se complica por el consumo de sustancias de la madre y la restricción del crecimiento intrauterino.





Caso Clínico

Resultados de laboratorio prenatal

- Tipo de sangre: O +
- Detección de anticuerpos: negativo
- Antígeno de superficie de la hepatitis B: negativo
- VIH: negativo
- Rubéola: inmune
- Gonococcus / Chlamydia trachomatis: negativo
- Reagina plasmática rápida: desconocido
- Estreptococo del grupo B: desconocido

Reanimación

- Puntuaciones de Apgar de 2, 5 y 7 a los 1, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con ventilación con presión positiva durante 1 minuto, la frecuencia cardíaca pasa de indetectable a 70 segundos.
- Intubado a los 90 segundos. Frecuencia cardíaca superior a 100 después de varios minutos de ventilación.
- Colocación de catéter arterial umbilical y catéter venoso umbilical.
- Surfactante administrado 20 minutos después del nacimiento.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Caso Clínico

Curso del cuadro en UCI hasta la fecha:

- Síndrome de dificultad respiratoria que requiere surfactante ×4.
- Hemorragia pulmonar.
- Picks en el oscilador de alta frecuencia y el ventilador convencional.
- Episodios intermitentes de apnea / bradicardia, tratados con cafeína.
- Hemorragia intraventricular de grado II diagnosticada en la 1° semana después del nacimiento.
- Retinopatía bilateral del prematuro.
- Anemia y trombocitopenia que requieren varias transfusiones.
- Repiten las evaluaciones para la enterocolitis necrotizante que requieran retrocesos en la alimentación por sonda.
- Intolerancia alimentaria intermitente y residuos de molido de café.
- Hiperbilirrubinemia directa supuestamente secundaria a colestasis nutricional parenteral total.
- Curso de antibióticos intravenosos para el tratamiento del absceso de cuello estafilocócico.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Progresión del caso clínico

Signos vitales

- T°: 37,4 ° C
- FC: 157 latidos / min
- FR: 55 respiraciones / min
- PA: 77/48 mm Hg
- Sat O2: 97% con 2 L / min
FIO2 21%
- Peso: 1,4 kg (menos del 3 °
para el% de edad)
- Longitud: 36 cm (menos del
3 ° por% de edad)
- CC: 26,5 cm (menos de la
tercera para el% de edad)

Estudios de laboratorio a los 52 días después del nacimiento

- Sodio: 141 mmol / L
- Potasio: 3,6 mmol / L
- Cloruro: 110 mmol / L
- Bicarbonato: 23 mmol / L
- Nitrógeno ureico en sangre: 5 mg / dL
- Creatinina: 0,29 mg / dL
- Glucosa: 78 mg / dL
- Calcio: 8,6 mg / dL
- Magnesio: 2,6 mg / dL
- Fósforo: 5,7 mg / dL
- Aspartato aminotransferasa: 100 U / L
- Alanina aminotransferasa: 41 U / L
- Fosfatasa alcalina: 368 U / L
- Bilirrubina total: 4,5 mg / dL
- Bilirrubina directa: 3,7 mg / dL
- Proteína total: 3,2 g / dL
- Albúmina: 1,9 g / dL

Progresión caso clínico

Examen físico General:

- RNPT pequeño con grasa subcutánea limitada. Despierto y alerta durante el examen.
- Piel: Rosa y cálida en todas partes. Sin otras lesiones.
- Cabeza, cuello, ojos, orejas, nariz y garganta: fontanela anterior abierta, blanda y plana. Sin dismorfología aparente aparte de fisuras palpebrales levemente inclinadas hacia abajo. Paladar intacto. Orejas normal.
- Respiratorio: MP (+) bilateral SRA. Mecánica ventilatoria normal.
- Cardiovascular: precordio silencioso, RR2T sin soplo.
- Relleno capilar menos de 3 segundos, pulsos 2+ bilateralmente en extremidades superiores e inferiores.
- Abdomen: BDI. Sin masa palpable ni hepatoesplenomegalia RHA (+)
- **Genitourinario: Clitoromegalia leve a moderada y labios mayores firmes y agrandados. Labio derecho particularmente firme con posibilidad de masa pequeña. Labios menores y abertura uretral normales. El ano parece normal y patente.**
- Musculoesquelético: Extremidades bien formadas con rango de movimiento completo. Espalda sin defecto. Caderas sin chasquidos ni chasquidos.
- Neurológico: Movimientos simétricos y espontáneos de todas las extremidades. Tono y comportamiento neuromuscular normal para la edad gestacional. Reflejo de succión intacto.

Progresión caso clínico

Se consultó a endocrinología y se recomendó:

- cariotipo
- ecografía pélvica y labial para evaluar útero y gónadas intrapélvicas o intralabiales.

El cariotipo volvió a ser 46XX y la ecografía reveló útero y gónadas pélvicas bilaterales.

- La gónada derecha mide $1,8 \times 1,2 \times 1,4$ cm y tenía varios folículos visibles
- La gónada izquierda medía $0,8 \times 0,5 \times 0,3$ cm con un solo folículo diminuto. No se visualizaron gónadas u otras masas en los labios.

El estado clínico del paciente se deterioró con la aparición de la sepsis y cuando los niveles de cortisol basales volvieron a bajar a 2,8 y 4.2 mcg / dL (repetidos con 2 días de diferencia)

- se tomó la decisión de tratar empíricamente con hidrocortisona.

Después de la estabilización clínica, se redujeron gradualmente los esteroides.

- 2 semanas después, se realizaron pruebas más extensas con una prueba de estimulación con corticotropina y niveles post estimulación de múltiples hormonas.

Progresión caso clínico

Estimulación con precorticotropina a los 93 días después del nacimiento

- Cortisol: 4,2 mcg / dL

Estimulación poscorticotropina a los 93 días después del nacimiento

- Cortisol: 56,3 mcg / dL
- 17-hidroxiprogesterona: 233 ng / dL
- 11- desoxicortisol: 69 ng / dL
- Dehidroepiandrosterona (DHEA): 1.280 ng / dL
- DHEA-S: 54 mcg / dL
- Testosterona: 58 ng / dL
- Estradiol: 107 pg / mL

Valores de laboratorio obtenidos a los 100 días después del nacimiento

- Hormona estimulante del folículo (FSH): 8,5 mUI / ml
 - (lactante normal, 0,24 a 14,2; niño prepúber normal, 1,0 a 4,2)
- Hormona luteinizante (LH): 8,6 mUI / ml
 - (lactante normal, 0,02 a 7,0; niño prepuberal normal, 0,02 a 0,3)

Valores de laboratorio obtenidos a los 117 días después del nacimiento

- Testosterona: 58 ng / dL

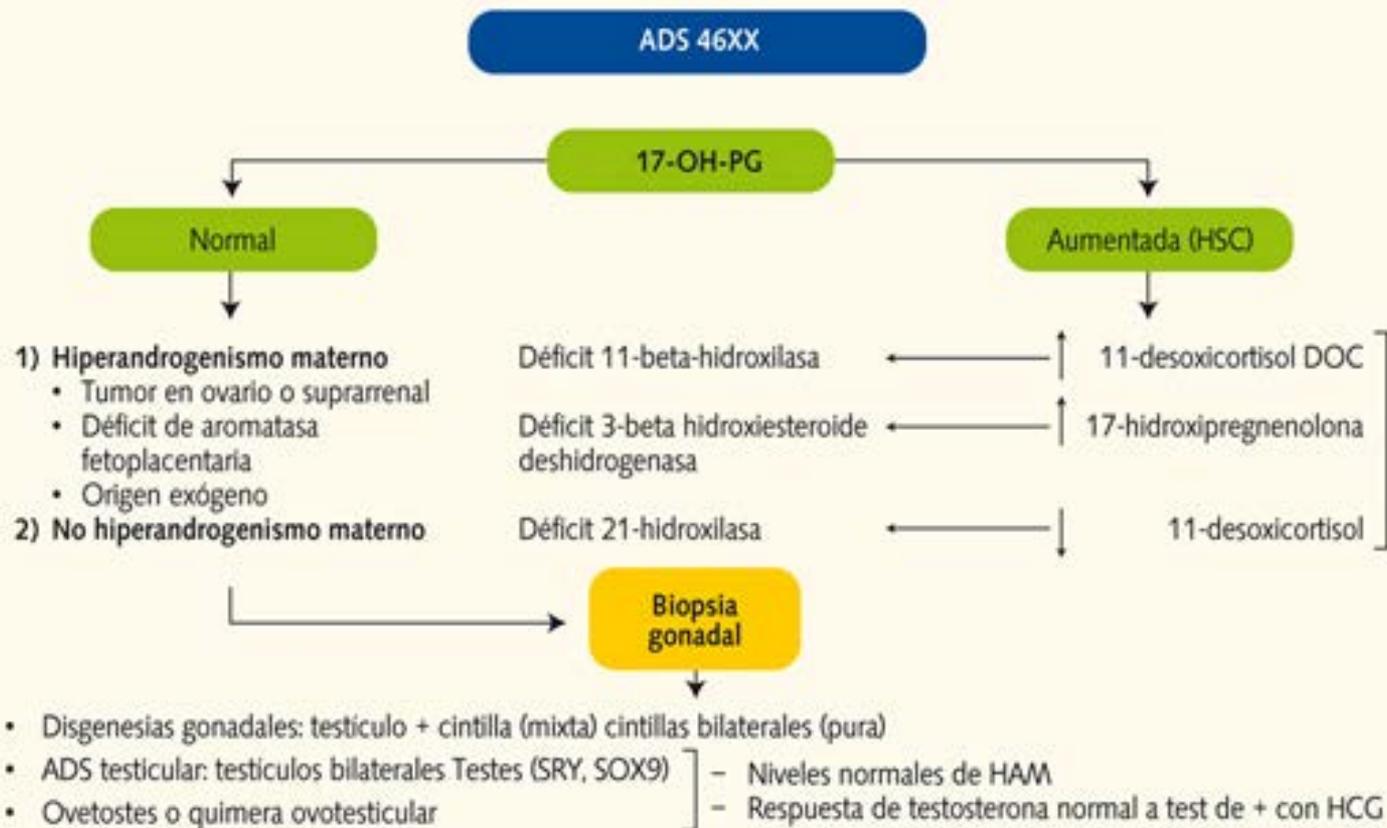
Diagnóstico diferencial

Genitales ambiguos en un lactante con cariotipo 46XX, útero y gónadas pélvicas

- Exceso de andrógenos debido a hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) deficiencia de 21α -hidroxilasa (95% de CAH)
- Otras deficiencias enzimáticas (p. Ej., 11β -hidroxilasa, 17α -hidroxilasa, 3β hidroxiesteroide deshidrogenasa u oxidorreductasa)
- Exceso de andrógenos de etiología distinta de CAH (p. Ej., Deficiencia de aromatasa)
- Proceso virilizante materno primario (p. Ej., Luteoma del embarazo)
- Desarrollo ovárico anormal (p. Ej., Trastorno ovotesticular del desarrollo sexual)



Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las anomalías de la diferenciación sexual 46XX.



ADS: anomalías de la diferenciación sexual; 17-OH-PG: 17-hidroxiprogesterona; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; DOC: desoxicorticosterona; DHEA: dehidroepiandrosterona; HAM: hormona antimülleriana.

Diagnóstico actual

Trastorno ovotesticular del desarrollo sexual versus deficiencia de oxidoreductasa

- laboratorio + imágenes → plantear diagnóstico diferencial, aunque el defecto específico no se ha establecido definitivamente.
- Comenzamos con genitales ambiguos, que podrían representar:
 - a un niño varón subvirilizado
 - una niña virilizada
 - un niño con un trastorno cromosómico sexual del desarrollo sexual (DSD), como disgenesia gonadal mixta 45X / 46XY, o mosaicismo 46XX / 46XY.
- El cariotipo ↓ posibilidades a los DSD 46XX.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Diagnóstico actual

La causa más común de producción excesiva de andrógenos y virilización resultante en las niñas es

- la CAH debido a la deficiencia de 21α -hidroxilasa.
- Sin embargo, las 3 pruebas de detección de RN normales y un nivel normal de 17-hidroxiprogesterona después de la estimulación con corticotropina → lo descartan

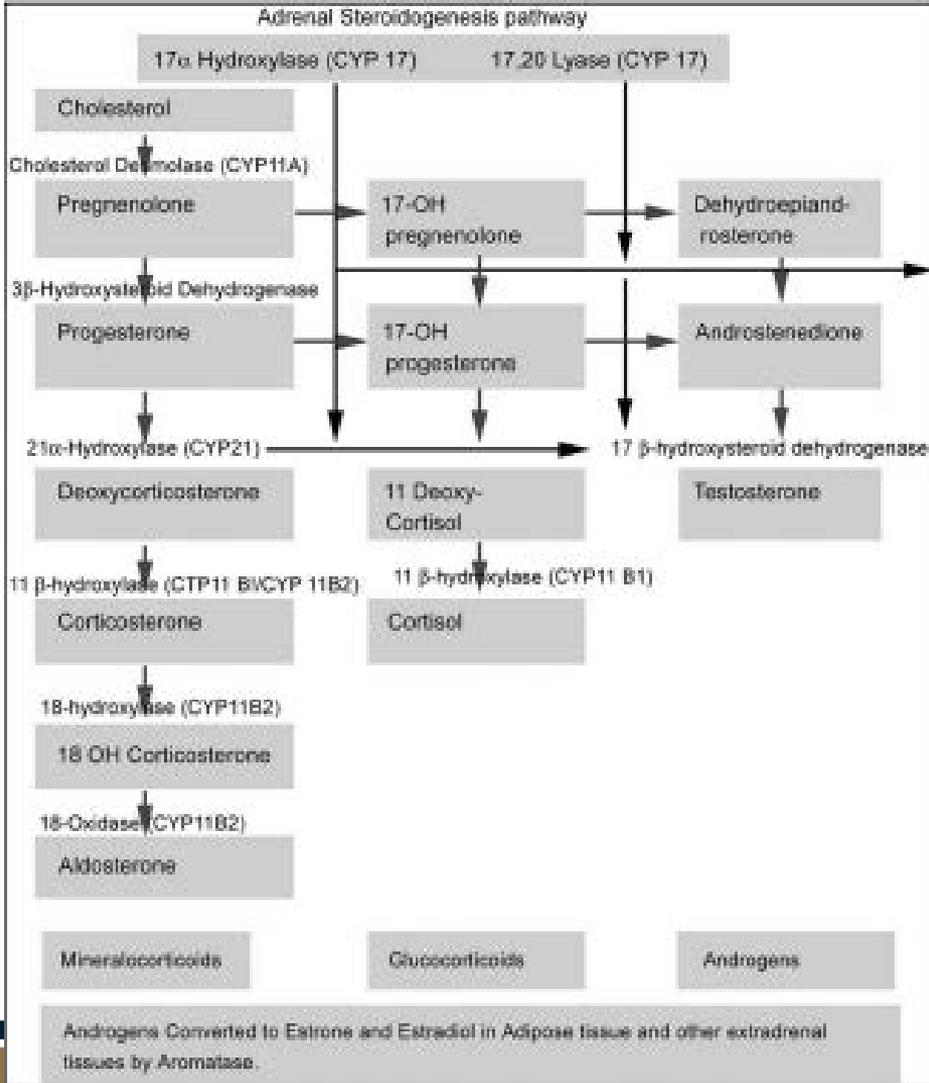
La prueba de estimulación con corticotropina también evalúan otros defectos enzimáticos que podrían causar CAH.

- El nivel normal de cortisol estimulado y la falta de precursores elevados en la vía de síntesis de esteroides suprarrenales indicaron que no tenía deficiencia de 11β -hidroxilasa, 17α -hidroxilasa o 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

La deficiencia de oxidoreductasa puede afectar a varias de las enzimas en la vía de síntesis de esteroides en diversos grados y causar una amplia variedad de fenotipos que involucran virilización y anomalías esqueléticas.

- Nuestro bebé no tenía las anomalías esqueléticas, la elevación moderada de 17-hidroxiprogesterona o el cortisol bajo en respuesta a la corticotropina que se observan en la deficiencia de oxidoreductasa.

Sin embargo, podría caer en una categoría de bebés con deficiencia de oxidoreductasa que no exhiben estas características tradicionales en exámenes o pruebas de laboratorio



Los resultados de laboratorio

- DHEA normal alta a 1.280 (valores normales de 67 a 1.453 ng / dL)
- testosterona alta a 58 (valores normales de 2 a 8 ng / dL). dL)
- estradiol alto a 107 (50 pg / mL como límite superior de la normalidad) para su sexo y grupo de edad.
- LH elevada a 8,6 (valores normales de 0,02 a 7 mUI / ml)
- FSH normal alta a 8,5 (valores normales de 0,24 a 14,2 mUI / ml) para la edad.

Estos valores indicaron que la producción de hormonas sexuales estaba bajo el estímulo de la LH y la FSH hipofisarias.

Además, el nivel muy elevado de testosterona de este bebé en relación con su nivel de estradiol indicó que:

- la mini pubertad de la infancia conducía a una producción excesiva de andrógenos y probablemente causaba la virilización progresiva de sus genitales.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

¿Qué causó la producción excesiva de andrógenos en comparación con la producción de estradiol ? aún es incierto.

Una posibilidad sería un defecto o deficiencia en la enzima aromatasa, que permite la conversión de andrógenos a estradiol en tejidos periféricos.

- Sin embargo, la deficiencia de aromatasa fetal-placentaria generalmente conduce a la virilización de la madre durante el embarazo, lo que no se observó definitivamente en este caso.
- Además, debido a que este bebé podría sintetizar algo de estrógeno, tendría que sufrir solo una deficiencia parcial o disfunción de la enzima, y es poco probable que pueda producir un nivel de estradiol tan alto como 107 pg / mL con tal un defecto.

Otra posibilidad sería un tumor de ovario o suprarrenal, pero sus imágenes no eran consistentes con tal masa.

La DSD ovotesticular parece ser el diagnóstico más plausible, respaldado por la asimetría de sus gónadas en la ecografía (la izquierda es significativamente más pequeña y sin folículos normalmente numerados o de tamaño) y la elevación persistente de su testosterona durante la mini pubertad de la infancia.

Sin embargo, tampoco se ha descartado por completo una deficiencia atípica de oxidoreductasa



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

¿Cómo continuar el estudio?

Para determinar el defecto específico en el trabajo en este caso, el equipo médico repetirá:

- las mediciones de andrógenos, estradiol, FSH y LH en puntos de tiempo posteriores para determinar cómo estos niveles y proporciones cambian a medida que el bebé termina su mini pubertad de la infancia.
- También se realizará la medición de la hormona antimülleriana (AMH), una hormona sexualmente dimórfica, para intentar determinar si hay tejido testicular.
- también se pueden realizar pruebas genéticas para detectar mutaciones asociadas con la deficiencia de oxidoreductasa.

Este caso destaca la dificultad de precisar un defecto genético o bioquímico con certeza cuando la CAH tradicional no es el mecanismo subyacente de virilización.

Si las pruebas adicionales no conducen a un diagnóstico cierto, se puede seguir clínicamente a esta paciente con la seguridad de que no requiere reemplazo de glucocorticoides o mineralocorticoides, pero que puede requerir una intervención adicional en torno a la entrada en la pubertad.

¿Qué pasó con nuestro caso?

No se ha identificado un diagnóstico definitivo.

- A los 6 meses de edad cronológica
 - la testosterona del bebé había disminuido a 9 ng / dl.
 - Tanto los niveles de LH como de FSH estaban en el rango prepuberal.
- La AMH del bebé se midió a los 6 y 9 meses de edad y los valores fueron normales para una niña.
- A los 9 meses de edad
 - la ecografía pélvica del bebé mostró dos ovarios de tamaño normal.
 - la virilización se resolvió (a medida que el bebé crecía, el clítoris no seguía agrandando).
- El crecimiento lineal y el aumento de peso del bebé han sido normales.

La DSD ovotesticular es menos probable (no hay evidencia de tejido testicular). **La deficiencia de oxidoreductasa** ahora parece ser el diagnóstico más probable. El plan es reevaluar a medida que el niño se acerca a la pubertad



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Trastornos de la diferenciación sexual

Aproximadamente 1 de cada 4500 RN presentará genitales ambiguos.

La incertidumbre con respecto al género del bebé a menudo desconcierta a los padres y otros miembros de la familia. Por lo tanto, un equipo multidisciplinario debe participar desde el principio:

Los conocimientos genéticos sobre las causas fundamentales de los DSD se ha ampliado enormemente en los últimos 10 años → subdividiendo las categorías de DSD y una comprensión de los defectos genéticos y la expresión fenotípica en el individuo.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Trastornos de la diferenciación sexual

¿Cómo evaluarlo?

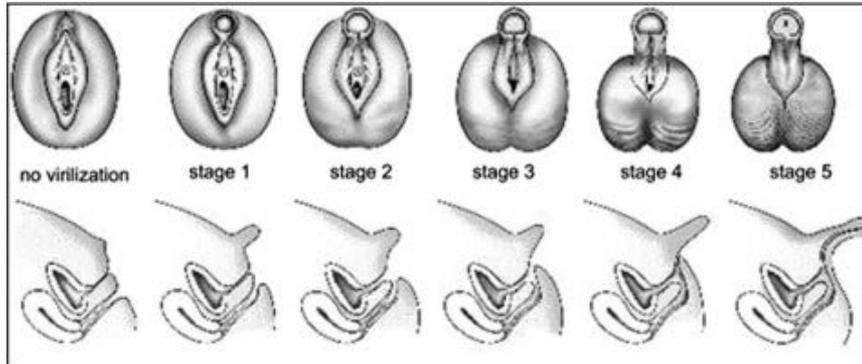
- 1) Historia clínica
- 2) examen físico
- 3) uso de medicamentos maternos en el embarazo (incluidas las hormonas exógenas tomadas para anticoncepción o asistencia reproductiva)
- 4) signo o síntoma de virilización materna.
- 5) Los resultados de la ecografía prenatal → útiles si se visualizan los genitales
- 6) pruebas genéticas o cromosómicas realizadas mediante amniocentesis.
- 7) Los antecedentes familiares deben centrarse en casos de:
 - a) defectos genitourinarios conocidos
 - b) amenorrea
 - c) infertilidad o abortos espontáneos frecuentes
 - d) pubertad precoz o tardía
 - e) muerte neonatal
 - f) consanguinidad.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Trastornos de la diferenciación sexual

El examen físico debe caracterizar el grado de virilización y puede usar la escala Prader → grado 1 a5



1. Ver tamaño de las estructuras típicas
2. la presencia y posición de los orificios.
3. buscar gónada palpable, en los pliegues labioescrotales, en el canal inguinal o en una ubicación pélvica / abdominal superficial
 - a. Una gónada palpable representa un testículo o un ovotestis.
4. Buscar otro distorsiones o malformaciones congénitas
5. Evaluar el grado de prematuridad y el estado clínico general
6. La revisión de los signos vitales y los resultados de laboratorio es esencial para evaluar los posibles efectos secundarios de la CAH, como la hipertensión y la pérdida de sal.
7. Los siguientes pasos en la evaluación diagnóstica
 - a. cariotipo
 - b. imagen del sistema genitourinario--> ecografía.
8. Generalmente después se realizan niveles hormonales.



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Referencias

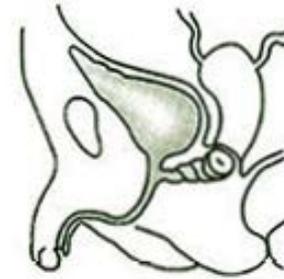
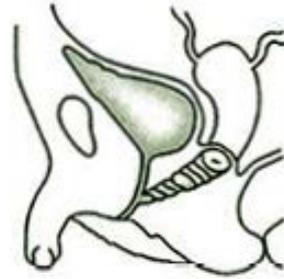
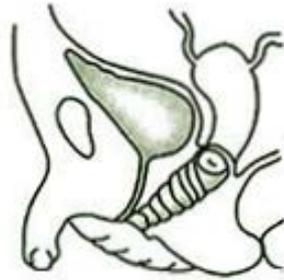
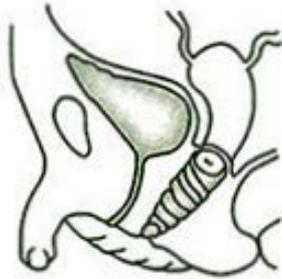
PELAYO BAEZA, F.J.; CARABANO AGUADO, I.; SANZ SANTAEUFEMIA, F.J. y LA ORDEN IZQUIERDO, E..Genitales ambiguos. Rev Pediatr Aten Primaria [online]. 2011, vol.13, n.51, pp.419-433. ISSN 1139-7632. <https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322011000300009>.

CREEER



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Preguntas



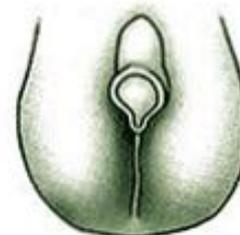
①



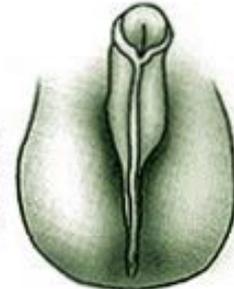
②



③



④



⑤