

## REPORTE DE CASO

### SEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO

Dra. Nicely Arréllaga Trovato<sup>1</sup>, Dr. Silvio Galeano Reyes<sup>2</sup>, Dr. Ramón Parri<sup>3</sup>.

#### RESUMEN

El hermafroditismo implica una discrepancia entre la morfología de las gónadas y de los genitales externos. La intersexualidad puede clasificarse en pseudohermafroditismo masculino, femenino y el hermafroditismo verdadero y esto ocurre por una incompleta diferenciación sexual en el varón o virilización en la hembra. La hiperplasia congénita renal de origen suprarrenal, por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (CYP21) es la causa más común de pseudohermafroditismo femenino y su incidencia se aproxima a un caso en 14000 nacidos vivos. En el hospital consulta un paciente de sexo social masculino, adulto de 73 años de edad. Al examen físico se detectó una malformación a nivel de sus genitales externos dada por una indiferenciación sexual caracterizada por virilización de los mismos, grado IV de la clasificación de Prader, clítoris hipertrófico (parecido a un falo de aproximadamente 5 cm de longitud) fusión de los pliegues labiales en la línea media con un orificio de comunicación de la vejiga y vagina, todo esto dando el aspecto de bolsas escrotales. Del mismo orificio se constata sangrado en moderada cantidad por lo que es internado en nuestro servicio. En la exploración física llama la atención fenotipo masculino, distribución pilosa masculina, tacto rectal con ausencia de próstata palpable, ausencia de testículos, no presenta ginecomastia. Antecedentes patológicos familiares; Paciente refiere que posee dos hermanos con las mismas características.

El ultrasonido y la TAC abdominal precisan genitales internos femeninos, llama la atención el aspecto particular de las glándulas suprarrenales, ambas aumentadas de tamaño, el desojo de DHEA-SO<sub>4</sub> dio 107,7 ug/dl (normal: 228.5-283.6). Se realiza laparotomía exploradora y el hallazgo operatorio fue un útero aumentado de tamaño, y anexos. Se realiza histerectomía total más anexectomía. El estudio de anatomía patológica revela; cuerpo uterino que mide 10,3 x 7 x 6 cm. Miomatosis uterina. Endometrio atrófico. Endocervicitis

crónica. Se observa segmento de cuello uterino, que mide 1 x 1 cm, sin representación ectocervical macroscópica, con canal endocervical permeable. El anexo derecho representa ovario de 3,5 x 2 x 1 cm. El anexo izquierdo presenta ovario quístico de 6 x 4,7 x 4,5 cm. Cistoadenoma seroso de ovario izquierdo. Trompas sin cambios histológicos. Ausencia de atipias. El estudio citogenético aportó cromatina sexual positiva. Cariotipo 46 XX.

El diagnóstico, tratamiento y la asignación de un género, son situaciones bastante complicadas, por lo tanto deben ser abordadas en forma muy individualizada y con gran cuidado en cada caso. Se requiere de un conocimiento pleno de la patología como tal y en casos como este en el que el paciente ya tiene una identidad de género, respetar independientemente del género cromosómico.

Palabras clave: Pseudohermafroditismo femenino, virilización, cariotipo 46 XX.

#### ABSTRACT

Hermaphroditism implies a discrepancy between the morphology of the gonads and the external genitalia. Intersexuality can be classified into male pseudohermaphroditism, female and true hermaphroditism and this occurs due to an incomplete sexual differentiation in the male or virilization in the female. Adrenal renal congenital hyperplasia, from adrenal origin due to deficiency of the 21-hydroxylase enzyme (CYP21) is the most common cause of female pseudohermaphroditism and its incidence approaches one case in 14,000 live births. At our hospital, we examined a 73 year old male patient, his physical examination revealed an external genitalia malformation, due to a sexual indifferenciation characterized by virilization of external genitalia, grade IV of Prader classification, hypertrophic clitoris (similar to a phallus of approximately 5 cm length), labial folds in the midline with a bladder and vagina communication hole, giving the appearance of scrotal sacs. From the same hole we observed bleeding in moderate amount so he was hospitalized on our service. On his physical examination, the patient displayed male phenotype, male hair distribution, rectal examination showed absence of palpable prostate, absence of testicles, and no gynecomastia. Familiar pathological history: two siblings with same characteristics.

<sup>1</sup> Médica Residente en Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno Infantil San Pablo

<sup>2</sup> MD. Investigador Neurocientífico. Universidad Autónoma de Madrid – Instituto Cajal. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España.

<sup>3</sup> Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Distrital de Lambaré.

Ultrasound and abdominal CT revealed female internal genitalia, noting the particular aspect of the adrenal glands, both enlarged, DHEA-SO4 level 107.7 ug / dl. An exploratory laparotomy was performed and the operative finding was an enlarged uterus, and bilateral ovaries. A total hysterectomy plus adnexectomy was performed. Pathological anatomy revealed uterine body measuring 10.3 x 7 x 6 cm. Uterine myomatosis. Atrophic endometrium. Chronic endocervicitis. A cervical segment, measuring 1 x 1 cm, was observed with no macroscopic ectocervical representation, with a permeable endocervical canal. The right adnexa contained an ovary of 3.5 x 2 x 1 cm . The left adnexa contained a cystic ovary of 6 x 4.7 x 4.5. Karyotype 46 XX.

Diagnosis, treatment, and gender assignment, are delicate situations, therefore, each case should be evaluated with great care. A complete knowledge of pathology is needed, and cases such as this, with a patient that already has a gender identity, should be respected, regardless of the cromosomic gender.

Keywords: Female pseudohermaphroditism, virilization, karyotype 46 XX.

## INTRODUCCIÓN

La diferenciación sexual durante la embriogénesis se produce por tres procesos relacionados secuenciales.

Sexo cromosómico (o genético) que se establece en el momento de la fecundación (xy como varón y xx como mujer). Durante las primeras ocho semanas de gestación ambos sexos se desarrollan de la misma manera.

El sexo gonadal que es determinado por el sexo cromosómico, que transforma la gónada indiferenciada en testículo y ovario, comenzando alrededor de la octava semana de gestación, lo que da lugar a la secreción de las hormonas sexuales por parte de ésta. La región crítica del cromosoma Y que da lugar a los testes se conoce como SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y), cuya función fundamental es suprimir el desarrollo del ovario, así como promover el desarrollo de las células de Leydig, Sertoli y tubos seminíferos.

El sexo fenotípico con la transformación del tracto urogenital indiferenciado en las estructuras características femeninas y masculinas. Este proceso está prácticamente completado en la doceava semana del desarrollo embrionario en el varón y algo más tarde en la mujer. El paso del sexo gonadal al fenotípico en el varón está determinado por la secreción testicular de tres hormonas: la hormona antimulleriana, segregada por las células de Sertoli y que produce la regresión de los conductos de Muller (que derivan en la mujer a la formación de trompas de Falopio, útero y porción superior de la vagina), la testosterona que estimula el desarrollo de los conductos de Wolff (de los que derivan el epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculatorios) y dihidrotestosterona responsable del desarrollo de los genitales externos y los caracteres sexuales secundarios en la pubertad. En la mujer el proceso no parece estar relacionado con la secreción hormonal, puesto que en ausencia de testes (o gónadas) se va a desarrollar un sexo fenotípico femenino

(1).

Clasificación de genitales ambiguos

Categoría I Seudohermafroditismo femenino

Categoría II Seudohermafroditismo masculino

Categoría III Anomalías del desarrollo genético o gonadal

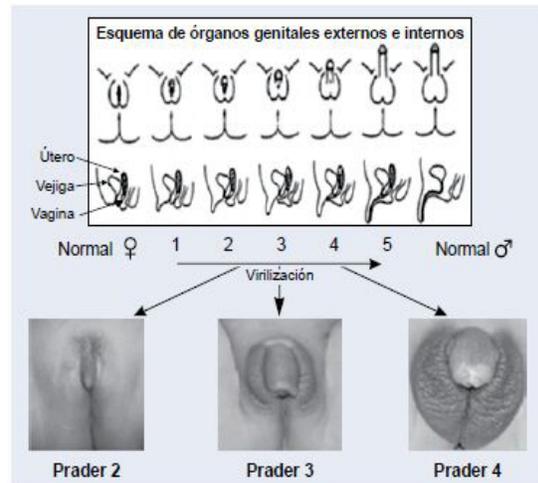
- A Disgenesia gonadal
- B Hermafroditismo verdadero
- C Regresión testicular embrionaria.

Seudohermafroditismo femenino.

La discrepancia entre el sexo gonadal (46XX) y la imagen fenotípica de los genitales externos (masculinizados), es consecuencia de la exposición excesiva del feto a andrógenos. En los productos afectados, existen ovarios y estructuras de conductos internos de la mujer como el útero, el cuello uterino y la zona superior de la vagina. Por las razones expuestas todas las personas con seudohermafroditismo femenino pueden ser fecundas y procrear. Sin embargo, los genitales externos están debilitados en grado variable, según el grado y la fecha en que ocurrió la exposición al andrógeno.

Como consecuencia, la virilización varía desde la clitoromegalia leve hasta una situación más extrema en que hay fusión labial posterior y desarrollo de un falo con uretra peniana.

Los grados de virilización se describen por medio de la puntuación de Prader, que concede el 0 a una mujer de aspecto normal y el 5 a un varón normal, virilizado.



**Figura 4. Ambigüedad genital.** Los cambios en los genitales externos pueden ser leves con hipertrofia del clitoris (Prader 2), o severos con una mayor hipertrofia del clitoris y una tendencia de los labios mayores a fusionarse para crear una estructura muy similar al escroto, sin presencia de testículos (Prader 4). Esto se acompaña de alteración en el desarrollo de órganos sexuales internos<sup>(14,15)</sup>. Modificado de Langman<sup>(6)</sup>.

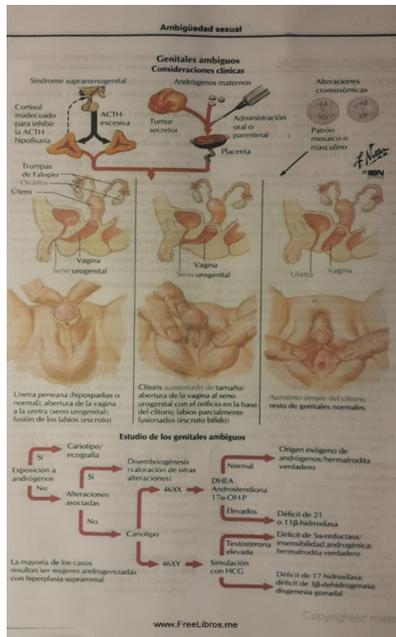
(2)

La exposición excesiva a andrógenos puede provenir

de trastornos suprarrenales o de orígenes extrasuprarrenales.

La hiperplasia congénita renal de origen suprarrenal, por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (CYP21) es la causa más común de seudohermafroditismo femenino y su incidencia se aproxima a un caso en 14000 nacidos vivos.

En muchos casos es posible diagnosticar desde la etapa prenatal la hiperplasia suprarrenal congénita y la administración temprana de Dexametasona a la mujer embarazada puede "aminorar" el fenotipo masculino.



(3)

Además, las deficiencias de 11B-hidroxilasa (CYP11B) y de 3B-hidroxiesteroide deshidrogenasa pueden originar exceso de andrógenos y genitales ambiguos.

Las causas extrasuprarrenales incluyen exposición de la mujer embarazada a fármacos como testosterona, danazol, noretindrona y otros derivados andrógenos. Otras de las fuentes pueden ser los tumores ováricos virilizantes de la mujer como el luteoma del embarazo y el tumor de las células de Sertoli-Leydig o tumores suprarrenales virilizantes.

Las tres estructuras embrionarias afectadas más a menudo por el hipreandrogenismo son el clítoris, los pliegues labioescrotales y el seno urogenital.

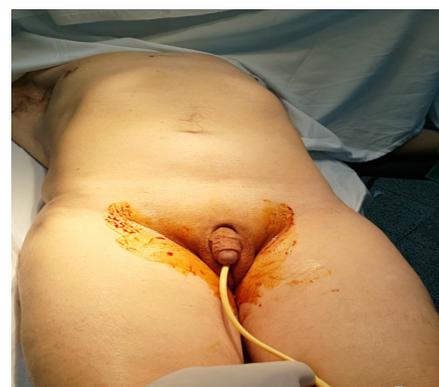
Para lograr la fecundidad futura es de importancia decisiva la adecuación de la vagina (4).

**CASO CLÍNICO**

La aparición de genitales ambiguos en el recién nacido requiere una evaluación y un diagnóstico precisos, establecidos de modo temprano (5). Se presenta el caso clínico inusual de un paciente en el que la evaluación diagnóstica de su

ambigüedad sexual no se realizó hasta los 73 años. En el hospital consulta un paciente de sexo social masculino, adulto de 73 años de edad. Al examen físico se detectó una malformación a nivel de sus genitales externos dado por una indiferenciación sexual o ambigüedad caracterizado por virilización de sus genitales externos, grado IV de la clasificación de Prader, clítoris hipertrófico (parecido a un falo de aproximadamente 5 cm de longitud) fusión de los pliegues labiales en la línea media con un orificio de comunicación de la vejiga y vagina, todo esto dando el aspecto de bolsas escrotales (6). Del mismo orificio se constataba sangrado por lo que es internado en nuestro servicio.

En la exploración física llamaba la atención fenotipo masculino, distribución pilosa masculina, tacto rectal con ausencia de próstata palpable, ausencia de testículos, no presentaba ginecomastia.



Antecedentes ginecológicos:

Menarca; 22 años.

Ritmo menstrual; Regular 5/30

Vida sexual; activa.

Refiere esterilidad.

Menopausia; No sabe referir.

Antecedentes patológicos personales:

Diverticulosis colónica de colon izquierdo.

Niega HTA, Diabetes mellitus, patologías cardiovasculares, asma, alergias.

Antecedentes patológicos familiares; Paciente refiere que posee dos hermanos con las mismas características físicas.

Antecedentes de la enfermedad actual: Paciente refiere que cuadro inicia 4 años atrás con sangrado a través de su meato uretral de forma constante, en escasa cantidad durante el transcurso del día, pero llamativamente aumentado durante la micción, el cuadro tiene una duración aproximada de 20 días, luego cede y reaparece mensualmente en forma cíclica. Niega dolor abdominal, disuria, polaquiuria y tenesmo vesical,

En las pruebas complementarias destacaban: hormona foliculostimulante (FSH), 56,0 mUI/ml (normal: 1.5-12.4); estradiol, 23.1 pg/ml (normal: < 43); deshidroepiandrosterona-sulfato, 107.7 µg/dl (normal: 228.5-283.6); androstenediona, superior a 10 ng/ml (normal 0,80-3.00 ng/ml). Orina simple y sedimento: no patológica. En la ecografía abdominal se apreciaban riñones tópicos de forma y tamaño normal, parénquima de espesor conservado, relación corteza médula presente, sistema pielocalicial no dilatado. Vejiga: Poco distendida, de paredes finas, en su parte superior se visualiza una imagen hipoecoica de características heterogéneas con un diámetro mayor de 188mm que hace cuerpo con vejiga; con proyección a FII en vecindad al mismo se visualiza una imagen quística de 62mm de diámetro mayor. Volumen de la imagen heterogénea 387 ml. Volumen de la imagen quística 61 ml. Con la ecografía vesico prostática se visualizaba imagen hipoecogénica de 78 x 95 x 64 mm, con un volumen aproximado de 254 ml en la región prevertebral lumbar, de contornos regulares, el cual se encuentra en contacto con la pared vesical en su lado caudal. Vejiga: Distendida, paredes delgadas, sin otras imágenes en su interior. Próstata: no se visualiza en el momento del estudio. TAC de torax y abdomen con contraste endovenoso informaba; ambos riñones sin dilataciones ni signos de urolitiasis, buena concentración y eliminación del medio de contraste. Presenta quiste cortical simple en polo inferior izquierdo de 14mm. Situación y tamaño normal de ambas glándulas suprarrenales. No se visualizan adenomegalias retroperitoneales. Masa lobulada heterogénea con intenso realce inhomogéneo con el medio de contraste, de 106 x 73 mm, con quiste del lado derecho de esta formación de 39 mm, de localización en hipogastrio, línea media. Imágenes diverticulares colónicas. TAC de abdomen con contraste oral e intravenoso informaba; Tiroides; grande, con densidad inhomogénea. Repartición habitual de los vasos supraaórticos, con ganglios de 8 a 14 mm en paratraqueal derecho bajo, ventana aortopulmonar y

subcarinal, imágenes de quistes renales simples, de 4 a 18 mm de diámetro, el mayor en polo inferior izquierdo. Llama la atención el aspecto particular de las suprarrenales, ambas aumentadas de tamaño, aunque la izquierda presenta imagen redondeada de tamaño importante 50 x 30 mm, (42 x 26 mm en control de 2013, aumentada de tamaño), con realce irregular con el contraste y con discretas imágenes quísticas pequeñas. Se comprueba la presencia de genitales internos con útero visible, agrandado por la presencia de miomas que miden actualmente 71 x 62 mm. El mayor en el fundus y dos más de 50 x 42 mm y 51 x 35 mm más hacia cuerpo uterino (dos de 62 x 58 mm y 58 x 36 mm en el control precedente). No se visualiza ninguna próstata, notándose proyección vaginal habitual. Persiste asimismo quiste de 43 x 40 mm en proyección de ovario izquierdo (50 x 40 mm en el control precedente). Es de notar que los genitales externos, aparecen femeninos, notándose únicamente un clítoris importante, con labios mayores y sin testículos; sugiriendo cierto grado de ambigüedad sexual, a evaluar en función de antecedentes clínicos y eventual cariotipo. Llama la atención el aspecto de la tiroides y de las suprarrenales, sugiriendo posibilidad de NEM (Neoplasia endócrina múltiple), además de la ambigüedad sexual ya detectada en el control precedente.

En la tomografía de pelvis se constataba la existencia de una imagen compatible con un útero ubicado en AVF, de contorno polilobulado, mide 13 x 6.5 cm de diámetro, con múltiples formaciones nodulares, la mayor, en cara anterior mide hasta 5 cm de diámetro, hiperdensa, que sugiere la posibilidad de miomas como primera hipótesis. También existe una imagen compatible con una cavidad endometrial la cual no se encuentra aumentada de tamaño. Ovario rudimentario en el lado derecho que llega a medir 1.9 cm de diámetro. En el lado izquierdo existe una formación quística de 4.6 cm de diámetro unilocular de pared fina y contenido homogéneo sugerente de quiste folicular remanente.

Se observa además una vagina rudimentaria y una imagen compatible con un pene. No hay imagen compatible con próstata o vesículas seminales. En la glándula suprarrenal izquierda se observa una formación nodular heterogénea de 3.8 x 2.5 cm de diámetro. La glándula suprarrenal izquierda es de características normales.

## DISCUSIÓN.

El presente caso clínico exhibe las siguientes peculiaridades. En primer lugar, la avanzada edad del paciente en el momento del diagnóstico. En segundo lugar, la detección al examen físico de una malformación a nivel de sus genitales externos dada por una indiferenciación sexual caracterizada por una virilización de sus genitales, clítoris hipertrófico (parecido a un falo), fusión de los pliegues labiales en la línea media con un orificio de comunicación común de la vejiga y vagina, todo esto dando el aspecto de bolsas escrotales, sin presencia de testículos, grado 4 de la clasificación de Prader. En tercer lugar, la avanzada edad del paciente y la falta de función testicular pueden haber contribuido a la cifra baja de deshidroepiandrosterona-sulfato. El paciente y su familia aceptaron la posibilidad de realización de laparotomía exploradora y biopsia de la gónada.

Se llevó a cabo una cirugía de laparotomía exploradora. El hallazgo operatorio fue un útero miomatoso, aumentado de tamaño, como del tercer mes, y quiste de ovario izquierdo de aproximadamente 6 x 4 cm de diámetro. La operación efectuada fue una histerectomía abdominal total más anexectomía bilateral, y cierre de muñón vaginal.



El informe de anatomía patológica revela; Se recibe cuerpo uterino que mide 10,3 x 7 x 6 cm. Miomatosis uterina. Endometrio atrófico. Endocervicitis crónica. Se observa segmento de cuello uterino, que mide 1 x 1 cm, sin representación ectocervical macroscópica, con canal endocervical permeable. El anexo derecho representa ovario de 3,5 x 2 x 1 cm. El anexo izquierdo presenta ovario quístico de 6 x 4,7 x 4,5 cm. Cistoadenoma seroso de ovario izquierdo. Trompas sin cambios histológicos. Ausencia de atipias. El cariotipo fue 46 XX, cromatina sexual positiva.

El diagnóstico, tratamiento y la asignación de un género, son situaciones bastante complicadas, por lo tanto deben ser abordadas en forma muy individualizada y con gran cuidado en cada caso. Se requiere de un conocimiento pleno de la patología como tal y en casos como este en el que el paciente ya tiene una identidad de género, respetar independientemente del género cromosómico (7).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez M, Botella J, Hernández D. 2011. Manual CTO de medicina y cirugía 8.º edición Endocrinología, metabolismo y nutrición. Trastornos del desarrollo sexual. 11: 145-151.
2. Sadler TW, Langman. Embriología médica. 11a edición. Barcelona: Lippincott Williams And Wilkins. Wolters Kluwer Health. 2009. p. 246-63.
3. Smith R, Netter F. 2005. Obstetricia, ginecología y salud de la mujer. Sección VIII Trastornos genéticos y endócrinos. 8: 349-351.
4. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. 2014. Williams Ginecología. Segunda Edición. Endocrinología de la reproducción, esterilidad y menopausia. Sección 2: 488-491.
5. Gimeno J, Puebla C, Sánchez J, Aguilar E. Pseudohermafroditismo masculino disgenético diagnosticado en un paciente anciano. Revista Medicina Clínica. Elsevier Vol. 115. Núm. 13, Octubre 2000. Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel. Servicio de Radiología. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel. Med Clin 2000;115:517-8
6. Valles A, Osorio C, Rivera M, Ramírez A. Pseudohermafroditismo femenino: presentación de un caso. Revista Cubana Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 23ene.-abr.2004.ilus.
7. Acuña V, Wildberger C, Espínola R. Síndrome de Morris. Reporte de un caso. Anales de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Asunción. Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Vol. 46-Nº2,2013;67-72