



---

**Universidad de Valladolid**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESTUDIO DE PACIENTES CON ANOMALÍAS DE  
DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN UNA CONSULTA  
DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**AUTORAS: BEATRIZ ANGOSO SÁNCHEZ, RAQUEL CAPELLÁN GARCÍA**

**TUTORA: PILAR BAHILLO CURIESES**

**CURSO 2017-2018**

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>5</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>5</b>
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>11</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>17</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>18</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) son trastornos congénitos, del grupo de enfermedades raras, con discrepancias entre sexo cromosómico y fenotipo, asociando otras alteraciones y requiriendo un abordaje multidisciplinar.

**Objetivos, material y métodos:** Se recogieron los datos de historias clínicas de pacientes con algunos tipos de ADS (síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, déficit de  $3\beta$  HSD e insensibilidad completa a andrógenos) que realizan seguimiento en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, comparándose los resultados con las series publicadas.

**Resultados y discusión:** Síndrome de Turner (ST): Se registraron 11 pacientes la mayoría con cariotipo 45X0 (45%). El diagnóstico fue mayoritariamente postnatal siendo la talla baja el principal signo guía, con un mayor número de diagnósticos prenatales que en otras series. Las anomalías cardiovasculares fueron poco prevalentes (9%) a diferencia de lo reflejado por otros autores (50%). El 90% recibió tratamiento con hormona de crecimiento, con un comienzo temprano del mismo.

Síndrome de Klinefelter (SK): Se registraron 4 pacientes todos ellos con cariotipo 47XXY. La edad media de diagnóstico fue 8 años, y todos presentaron testes de tamaño reducido para su edad. La alteración más frecuentemente asociada al SK, según autores, es la criptorquidia, que nosotros encontramos en el 50% de los casos. Sólo dos pacientes recibieron tratamiento con testosterona a una edad media de 12 años. Las dificultades en el ámbito escolar estuvieron presentes en todos los pacientes.

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de  $3\beta$  HSD: Se registró una paciente con déficit de  $3\beta$  HSD, que fue diagnosticada por screening neonatal a los 24 días, al detectarse cifras elevadas de 17 OH progesterona.

Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos: Se registraron 2 pacientes con cariotipo 46XY y fenotipo externo femenino. Ambas fueron diagnosticadas ante cirugía de hernia inguinal con hallazgo de tejido testicular a una edad media de 13 meses. Tras estudio genético, se encontró que en ambas, la madre era portadora de la misma mutación. Fueron intervenidas de gonadectomía a una edad media de 3 años, antes de lo descrito por otros autores. Reciben tratamiento con estrógenos desde una edad media de 13 años.

**Conclusiones:** 1. Las ADS son entidades poco prevalentes y en ocasiones de difícil diagnóstico. 2. Es fundamental un diagnóstico precoz y certero, para evitar el riesgo vital en ciertas ocasiones y para una asignación correcta de sexo.

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) son un conjunto de trastornos congénitos que incluyen alteraciones genotípicas y fenotípicas que dan lugar a discrepancias entre genitales externos, gónadas y sexo cromosómico.

Presentan una incidencia anual de aproximadamente 1/2000 nacidos vivos<sup>1</sup>, por tanto, están consideradas dentro del grupo de enfermedades raras.

Se clasifican en función de los criterios del Consenso de Chicago del 2006, en el que se establecen 3 grupos donde se engloban todas las ADS: el grupo que presenta alteraciones en el número de cromosomas, el grupo con cariotipo 46XY y el que tiene cariotipo 46XX<sup>2</sup>. La edad a la que empiezan a manifestarse las ADS es muy variable y depende del tipo de anomalía. La detección temprana es determinante en el caso de asociación con insuficiencia suprarrenal, pues puede poner en peligro la vida del paciente, sobre todo las formas “pierde sal” por deshidratación, hiponatremia y shock.

Las ADS requieren de un abordaje psicosocial multidisciplinar necesitando para su evaluación, seguimiento y tratamiento, atención médica y no médica, que incluya un equipo multidisciplinar integrado por varios especialistas: psiquiatras, endocrinos, genetistas, cirujanos, psicólogos, ginecólogos, trabajadores sociales y otros especialistas en la materia.

A continuación, en la Tabla 1 enumeramos las que vamos a desarrollar a lo largo de este trabajo.

Tabla 1

ANOMALÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL	EPIDEMIOLOGÍA	GENÉTICA	TIPOS Y CLÍNICA
<b>SÍNDROME DE TURNER<sup>3</sup>:</b> trastorno cromosómico	-Prevalencia: 1/2000-1/5000 recién nacidas vivas	<b>-45X0</b> (50%, lo más frecuente) -Mosaicismos -Anomalías estructurales del cromosoma X	-Baja estatura -Proporción anormal del segmento superior/inferior -Cubitus valgus -Mamilas hipoplásicas y separadas -Mayor morbimortalidad ( <b>anomalías cardiovasculares</b> ) -Infertilidad
<b>SÍNDROME DE KLINEFELTER<sup>4</sup>:</b> trastorno cromosómico	-Prevalencia: 0,1-0,2% recién nacidos vivos -Frecuencia: 1:500-1:1000 hombres	<b>-47XXY</b> -Mosaicismos (20%)	-Constitución eunucoide -Talla alta -Ginecomastia -Ausencia de vello masculino -Hipoplasia testicular -Hipogonadismo hipergonadotropo -Problemas en el rendimiento escolar
<b>HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CLÁSICA<sup>5</sup>:</b> ↓cortisol → inhibición anormal de la retroalimentación negativa en hipotálamo e hipófisis → ↑ACTH → hiperplasia y ↑componentes previos al déficit enzimático	-Prevalencia de la <u>forma clásica</u> : 1/12000 nacidos vivos <sup>6</sup>	-Varios tipos de mutaciones en genes, que provocan déficits enzimáticos (Cariotipo XY o XX): Engloba varios grupos de déficits enzimáticos encargados de la biosíntesis del cortisol	- <b>Déficit de 3-β-HSD</b> : déficit de glucocorticoides, subvirilización masculina (desde micropene hasta hipospadias perineoescrotales)
<b>RESISTENCIA ANDROGÉNICA<sup>7,8</sup>:</b> trastorno relacionado con la falta de respuesta de los tejidos a los andrógenos y a la producción normal de testosterona	-Prevalencia entre ambas formas: 0,013% habitantes -Prevalencia de <u>la forma completa</u> : 1/20000-1/60000 recién nacidos varones	-Mutación ligada al cromosoma X en el gen de los receptores androgénicos	I. <u>Completa</u> : presencia de genitales externos con fenotipo femenino, vagina ciega y ausencia de órganos reproductores femeninos II. <u>Parcial</u> : abarca diversos fenotipos (fusión de pliegues de labios y escroto, hipertrofia de clítoris...)

## **OBJETIVOS**

Los objetivos principales de este trabajo son:

- 1.- Realizar un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que presentan determinadas ADS, en seguimiento por el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid.
- 2.- Comparar los resultados obtenidos con lo publicado en los últimos quince años sobre ADS mediante realización de una revisión sistemática.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se recogieron los datos de las historias clínicas e informes informatizados de los pacientes, previa obtención del permiso del Comité Ético. Con los datos obtenidos de la revisión de historias, se realizaron 4 bases de datos, una por patología, cada una de ellas con un número de variables tanto cualitativas como cuantitativas. Los resultados se expresaron en años decimales, porcentajes y medias con su correspondiente desviación estándar (DE).

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de PubMed para la selección de los artículos, utilizando los siguientes criterios de inclusión: revisiones, estudios de metaanálisis y ensayos clínicos con disponibilidad completa publicados en los últimos 15 años.

## **RESULTADOS**

### **Síndrome de Turner (ST)**

Se registraron un total de 11 pacientes con síndrome de Turner. El 45,45% (n=5) presentaban cariotipo 45X0, el 18,18% (n=2) mosaicismos y el 36,36% (n=4) anomalías estructurales del cromosoma X (Tabla 2). Respecto a los antecedentes perinatales, destacar que en el 9,09% (n=1) la gestación fue por reproducción asistida y el embarazo fue gemelar bicorial y biamniótico (gemela sana). En cuanto al modo del parto, el 36,36% (n=4) nació mediante cesárea, y el resto, 63,63% (n=7) por parto vaginal eutócico. El peso medio al nacimiento fue  $2650,1 \pm 426,7$  g con DE media de  $-0,7 \pm 1,03$  y la longitud media de  $46,63 \pm 2,51$  cm (DE media de  $-1,24 \pm 0,99$ ). Como

antecedentes familiares destacables, en dos madres se diagnosticó la misma alteración cromosómica tras el diagnóstico de las hijas, una de ellas con cariotipo 46X der(X) del(X)(p22.1)dup(X)(q26), y la otra con cariotipo 46X del(X)(p21).

La edad media actual de las pacientes es  $14,61 \pm 4,26$  años (2,5 años - 20,66 años). La media de edad al diagnóstico fue de  $3,8 \pm 4,41$  años. El 18,2% (n=2) de los casos se diagnosticaron prenatalmente (mediante amniocentesis) y el 27,3% (n=3) en periodo neonatal (edema de dorso de manos y pies, dismorfias). Posteriormente al periodo neonatal se diagnosticó al 54,54% (n=6), siendo el motivo más frecuente de consulta la talla baja (66,66% (n=4)), con talla media al diagnóstico de  $99,6 \pm 15,8$  cm, con DE media de  $-2,47 \pm 0,71$ .

Las malformaciones cardíacas solo estuvieron presentes en una paciente 9,09% (coartación de aorta). El 9,09% (n=1) de las pacientes presentaron autoinmunidad tiroidea positiva con eufunción tiroidea, no precisando tratamiento farmacológico. En el 36,36% (n=4) de la muestra se encontró patología ORL, en concreto, otitis media de repetición, asociando 2 de ellas hipoacusia. En cuanto a las malformaciones renales, un 18,18% (n=2) presentó riñón en herradura. La patología más frecuente asociada en nuestras pacientes ha sido la oftalmológica (50% (n=6)), (miopía, ambliopía, ptosis palpebral unilateral, astigmatismo). En cuanto a los rasgos típicos relacionados con el síndrome de Turner, el 36,36% (n=4) presentaba pterigium colli, el 18,18% (n=2) cubitus valgus, el 45,45% (n=5) tórax en coraza y el 45,45% (n=5) mamilas separadas. Solo en una de las pacientes se encontraron todas las características descritas anteriormente.

El 90,9% (n=10) de nuestras pacientes reciben o han recibido tratamiento con hormona del crecimiento (GH), siendo la edad media de inicio de  $5,68 \pm 3,07$  años y la dosis media de inicio fue de  $0,0515 \pm 0,0061$  mg/kg/día. La talla media al inicio del tratamiento fue de  $101,71 \pm 17,77$  cm, con DE media de  $-2,54 \pm 0,53$  y la edad ósea media de  $4,94 \pm 3,65$  años. Se conoce talla final en el 27,27% (n=3) de las pacientes, con talla media de  $153 \pm 6,18$  cm.

En 36,36% (n=4) de las pacientes presentaron menarquía de manera espontánea, y el 9,09% (n=1) de manera inducida. La edad media de presentación de menarquía espontánea fue  $12,32 \pm 0,83$  años, y la de la inducida fue 14,25 años.

En relación al rendimiento escolar y los problemas de socialización un 36,36% (n=4) tiene problemas académicos, de las cuales la mitad recibe apoyo, y el 36,36% tiene problemas de socialización.

Tabla 2

<b>Cariotipo</b>	<b>Pacientes</b>
45X0	5
46XX (mosaicismo: 74% 46XX 26% 45X0)	1
90% 46XX, 10% 45X0 (mosaicismo)	1
46X der(X) del(X) (p22.1) dup(X) (q26)	1
46X del(X) (p21)	1
50% 45X0, 50% crom X en anillo	1
45X del(X) (p11.4) (pter)	1

### **Síndrome de Klinefelter (SK)**

Se identificaron 4 pacientes con SK todos ellos con cariotipo 47XXY. Los motivos de consulta fueron diversos: hipoplasia peneana, criptorquidia bilateral, discordancia entre caracteres sexuales y volumen testicular, y retraso psicointelectivo. Ninguno de los pacientes tenía ningún antecedente familiar reseñable. Respecto a los antecedentes perinatales el 50% nació por parto vaginal eutócico, el 25% por cesárea y el 25% por parto vaginal instrumental (fórceps). La longitud media al nacimiento fue de  $50 \pm 1,63$  cm y el peso medio  $3,21 \pm 0,51$  kg. La edad media de los pacientes en la primera consulta fue  $8,58 \pm 3,77$  años, coincidente con la edad media al diagnóstico, con edad ósea media de  $9,16 \pm 4,64$  años. La talla media al diagnóstico fue de  $135,8 \pm 24,55$  cm con una desviación estándar media de  $0,53 \pm 1,04$ . Con respecto al tamaño de los testículos en la exploración física de la primera consulta, fueron en el paciente diagnosticado con 14,08 años, de 4-5 cc; en el diagnosticado con 5,66 años, de 2-3 cc, en el diagnosticado con 6,92 años, anorquia izquierda y el teste derecho de 1,5 cc; al que se diagnosticó con 7,75 años, presentaba un volumen reducido de ambos testículos, pero no quedó constancia en la historia clínica de la cifra exacta de su volumen.

Dos de los pacientes presentaron crisis convulsivas febriles, continuando uno de ellos posteriormente con crisis convulsivas afebriles (en tratamiento con ácido valproico). A



ambos se les realizó una resonancia magnética craneal, sin alteraciones a excepción de ligera asimetría de los ventrículos en uno de ellos. En todos ellos se realizó test de LHRH con aumento de gonadotropinas basales (LH y FSH basal) en los pacientes de mayor edad. Solo en dos de los pacientes se llevó a cabo test de HCG con respuesta baja de testosterona.

En cuanto al tratamiento, dos pacientes han recibido testosterona depot intramuscular, con una edad cronológica media de inicio de  $12,33 \pm 0,46$  años. Los otros dos pacientes no han recibido tratamiento hasta el momento actual por presentar niveles adecuados de testosterona sin elevación significativa de gonadotropinas basales.

Destaca que todos los pacientes presentaron dificultades en el ámbito escolar precisando apoyo escolar y psicopedagógico. Así mismo uno de los pacientes presenta comportamiento infantil, tics y manierismos y otro de ellos dificultades en la socialización y coeficiente intelectual bajo.

### **HSC por déficit 3 $\beta$ hidroxisteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ HSD)**

Se registró una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita, por déficit de 3 $\beta$  HSD que presentó cariotipo 46XY.

La paciente tiene una edad actual de 6,66 años y fue diagnosticada a los 24 días de vida a través del screening neonatal de HSC, ante valores elevados de 17 OH progesterona (40 ng/ml). La asignación de sexo fue: femenino.

Como antecedentes familiares reseñables, la madre presentaba hirsutismo y una tía abuela de la madre nunca tuvo la menarquia. No existe consanguinidad. El embarazo, parto y periodo neonatal fueron normales, con una talla al nacimiento de 54 cm (+2.64 DE) y un peso de 3300 g (+0.29 DE). A la exploración en la primera consulta (24 días de vida) se observó hipertrofia de clítoris, con discreta pigmentación de labios mayores e hipoplasia de labios menores (Prader 1).

La paciente presentó cariotipo 46XY, motivo por el que se le realizó una ecografía en la que no se evidenciaron ovarios ni útero en área pélvica, pero sí imágenes ovoideas de algo más de 1 cm en áreas inguinales correspondientes con testes. Para completar el estudio se le realizaron: resonancia magnética, uretrocistografía, genitoscopias y laparoscopia. Encontrándose ausencia de bolsas escrotales, ambos testes en el canal

inguinal, genitales externos correspondientes con labios vaginales, presencia de próstata y cuerpos cavernosos, seno urogenital corto (de aproximadamente 1,5 cm) con orificio vaginal en su porción inferior a menos de 1 cm del exterior y vagina corta (1-1,5 cm) con fondo de saco ciego, ausencia de estructuras mullerianas, estructuras wolffianas completas (epidídimo, vasos deferentes, vasos espermáticos...). La biopsia testicular, determinó una morfología testicular con parámetros dentro de la normalidad para la edad cronológica de la paciente y abundantes formas de espermatogonias abortivas.

El estudio genético reveló una mutación en heterocigosis en el gen HSD3B2: p.Ala82Thr p.Tyr339Cys. Fueron realizadas múltiples determinaciones hormonales para su diagnóstico completo (tabla 4), no pudiéndose determinar inicialmente niveles de 17 OH pregnenolona por no existir reactivos en el mercado, pero objetivándose con posterioridad cifras muy elevadas.

En cuanto al abordaje terapéutico, se le realizó una cirugía correctora de genitales a los 2,58 años y se inició el tratamiento con fludrocortisona a los 5,16 años, con dosis de inicio de 0,1 mg/día, ante elevación de cifras de ARP y apetencia por la sal.

Tabla 4

HORMONAS	25 DÍAS DE VIDA	PRETEST HCG (71 DÍAS DE VIDA)	POSTEST HCG (71 DÍAS DE VIDA)
17OHPROGESTERONA	30,3 ng/ml	20 ng/ml	26,5 ng/ml
ACTH	84,84 pg/ml	81 pg/ml	
TESTOSTERONA	0,34 ng/ml	0,08 ng/ml	0,42 ng/ml
DHEAS	133,1 µg/dl	74,77 µg/dl	77,74 µg/dl
ANDROSTENEDIONA	2,25 ng/ml	1,92 ng/ml	2,96 ng/ml
CORTISOL		14 µg/dL	
LH		1,7 mUI/ml	0,68 mUI/ml
FSH		2,2 mUI/ml	2,04 mUI/ml
PROGESTERONA		3,14 ng/ml	3,59 ng/ml
ESTRADIOL		5 pg/ml	5 pg/ml

### **Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (SICA)**

Se registraron dos pacientes con este diagnóstico, ambas con cariotipo 46XY. Su edad media actual es 21 ± 5,54 años. Ambas pacientes fueron diagnosticadas ante cirugía de hernias inguinales con hallazgos de tejido testicular en la anatomía patológica.

La edad media al diagnóstico fue de  $13 \pm 1,41$  meses. A ambas se les realizó un test de estimulación con gonadotropinas coriónicas en el momento del diagnóstico, con respuesta baja de testosterona y dihidrotestosterona. Posteriormente se realizaron otras determinaciones hormonales, detallando las más relevantes en la Tabla 4.

En ambas pacientes, el estudio genético reveló mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (Tabla 5).

Respecto a los antecedentes perinatales, en ambos casos el embarazo fue normal y el parto vaginal eutócico. Su longitud media al nacimiento fue  $52,5 \pm 0,70$  cm, con una DE media de  $1,77 \pm 0,4$ . Y su peso medio al nacimiento,  $3505 \pm 7,07$  g con una DE media de  $0,79 \pm 0,01$ .

Como antecedentes familiares, es reseñable que, en ambos casos, al estudiar a la madre se descubrió que era portadora de la misma mutación en heterocigosis que su hija, en el gen del receptor de andrógenos. Además, en el primer caso, dos hermanas también resultaron portadoras de la mutación.

A las dos pacientes se les practicó gonadectomía, a una edad media de  $3,71 \pm 1,82$  años, con estudio anatomopatológico compatible con tejido testicular sin malignidad, con epidídimo e hipoplasia de células de Leydig.

Actualmente las pacientes reciben tratamiento con estrógenos, siendo la edad media a la que iniciaron el tratamiento  $13,16 \pm 0,58$  años.

Tabla 4

Pacientes	Edad	Tratamiento con estrógenos	LH basal	FSH basal	Testosterona total	Estradiol	DHEA-S
<b>PGP</b>	15 años	Sí	3,78 mUI/ml (normal)	17,21 mUI/ml (alta)	0,44 ng/ml	7,53 pg/ml	145,64 ug/dl (normal)
<b>LRB</b>	11,66 años	No	58,28 mUI/ml (alta)	171,6 mUI/ml (alta)	0,07 ng/ml	8,37 pg/ml	

Tabla 5

Pacientes	Mutación
<b>PGP</b>	Inserción de nucleótido A en exón 1 que da lugar a una proteína truncada de 80 aa y secuencia anómala a partir del aa 79
<b>LRB</b>	Mutación puntual, cambio de G por A a nivel del exón 7, que predice en la proteína el cambio del aa 831 (Arg-Glu)

## DISCUSIÓN

### Síndrome de Turner (ST)

El ST es un trastorno genético relacionado con alteraciones en uno de los cromosomas X, ya sea, la ausencia parcial o completa del cromosoma o una alteración estructural del mismo. Aproximadamente el 50% presenta monosomía completa<sup>3</sup>, dato con el que concuerdan los resultados obtenidos en nuestro estudio (45%). Sin embargo, describimos una proporción de mosaicismos (16%) inferior a lo publicado por otros autores (63%)<sup>9</sup> y una mayor proporción de alteraciones cromosómicas (36% respecto al 9% descrito por Ríos et al.<sup>9</sup>).

El número de casos diagnosticados mediante amniocentesis (18%), es superior al descrito en la literatura (13%)<sup>9</sup>. La mayoría de nuestras pacientes se diagnosticó posteriormente al periodo neonatal (54%) siendo el síntoma guía el hipocrecimiento (66%) debido a la deficiencia del gen SHOX<sup>9</sup>.

La edad media al diagnóstico en nuestra muestra,  $3,8 \pm 4,41$  años, resulta inferior a la descrita por otros autores,  $4,71 \pm 4,33$  años, lo cual pudiera estar relacionado con el mayor número de casos diagnosticados prenatalmente (18% vs 13%)<sup>9</sup>.

Destacar que en el 18% de las pacientes se encontró que sus madres presentaban la misma alteración cromosómica que ellas, hecho ya descrito por otros autores<sup>10</sup>.

El ST produce un aumento de la morbimortalidad debido a su asociación con distintas patologías. Las patologías asociadas más frecuentemente son las anomalías cardiovasculares, que son causa de muerte temprana según varios estudios<sup>11</sup>. Resulta llamativo que en un estudio de referencia, el 50% de las pacientes con ST presenten cardiopatía congénita<sup>11</sup>, y en nuestra serie sólo el 9%, en concreto, coartación aórtica (malformación cardíaca descrita con mayor frecuencia en el ST). Aunque las pacientes con ST, tienen mayor riesgo de desarrollar patología autoinmune, en nuestra serie, sólo el 9% la presentaba, en concreto, patología tiroidea. En cuanto a patología de ORL (36%), hemos encontrado bastante similitud con lo publicado por Ríos et al.<sup>9</sup> (39%). Respecto a la patología renal, en nuestra serie está presente en el 18%, mientras que Ríos et al.<sup>9</sup> muestra que está presente en el 27%. Tampoco coinciden los resultados en relación con la patología oftalmológica, presentándose en el 50% de nuestras pacientes y solo en un 13% de lo descrito por otros autores<sup>9</sup>. Según la guía para el

cuidado de las pacientes con ST del Congreso Internacional de Cincinnati de 2016<sup>12</sup>, el 40% de pacientes con ST suelen asociar errores refractivos, lo cual es más parecido a nuestro resultado.

El 90% de las pacientes inició tratamiento con GH, ya que se ha demostrado que aumenta la talla final<sup>13</sup>. Este aumento está condicionado por muchos otros factores, entre otros la edad y la talla a la que se inicie el tratamiento, su duración, y otros no relacionados con el propio tratamiento como son la estatura media de los padres. Además, se debe conseguir un diagnóstico y tratamiento precoz, puesto que existe una menor respuesta al tratamiento a medida que se instaura a edades más tardías<sup>14</sup>. La edad media de inicio de tratamiento en nuestro estudio fue de  $5,68 \pm 3,07$  años, que resulta inferior a otros estudios ya mencionados<sup>9</sup> con edad de inicio de  $9,5 \pm 2,99$  años, acercándose más a lo que recomienda la guía del Congreso Internacional de Cincinnati<sup>12</sup>, en la que indican que debería iniciarse alrededor de los 4-6 años y no más tarde de los 12-13. La dosis óptima de inicio del tratamiento parece controvertida, según lo propuesto por diferentes autores, sin embargo, la dosis media de nuestro estudio ( $0,051 \pm 0,0061$  mg/kg/día) es bastante parecida a la descrita por Ríos et al.<sup>9</sup> ( $0,04 \pm 0,006$  mg/kg/día) e idéntica a la sugerida ( $0,05$  mg/kg/día) en la guía de Cincinnati de 2016<sup>12</sup>. Únicamente conocemos talla final en 3 de nuestras pacientes, con una talla media de  $153 \pm 6,18$  cm, que es mayor a la que alcanzaron las pacientes del estudio de Ríos et al.<sup>9</sup> ( $147,23 \pm 6,14$  cm).

### **Síndrome de Klinefelter (SK)**

El 80-90% de los casos diagnosticados de SK presentan cariotipo 47XXY, el 10-20% restante son aneuploidías de alto grado (48XXXXY o 48XXYY), mosaicismos (47XXY/46XY), cromosoma X estructuralmente anormal (47iXq, Y)<sup>15</sup>, de forma concordante a lo encontrado en nuestra serie (el 100% presentaban cariotipo 47XXY).

Diversos estudios demuestran que los pacientes con cariotipo 47XXY presentan peso y talla dentro del rango de la normalidad en el momento del nacimiento. En la serie de 77 niños de Lahlou et al.<sup>16</sup>, la longitud y peso medios al nacer fueron  $50.5 \pm 1.9$  cm y  $3390 \pm 440$  g respectivamente, siendo muy similares a nuestro datos.

La alteración al nacimiento de los genitales externos que más frecuentemente se relaciona con el SK es la criptorquidia. También se han descrito otras anomalías en los genitales como presencia de micropene, aunque aún no ha sido determinado si se debe al efecto del cromosoma X supernumerario o al déficit de andrógenos durante la vida fetal<sup>15</sup>. De 7 casos estudiados por Lee et al.<sup>17</sup>, 5 habían presentado criptorquidia, siendo el 71% de su muestra. Nosotros obtuvimos un resultado algo menor (50%) con diagnóstico previo de criptorquidia. En cuanto al hallazgo de micropene, en nuestro caso, solamente 1 de la serie de 4 pacientes acudió a la consulta por este motivo, correspondiéndose a lo referido por Lahlou et al.<sup>16</sup> (2 de 5 pacientes). En el trabajo de Lee et al.<sup>17</sup>, 2 de 7 presentaban micropene, incluyendo un caso de genitales ambiguos. En nuestro estudio, la edad media al diagnóstico fue  $8,58 \pm 3,77$  años (el 75% fue diagnosticado antes de la pubertad). Se estima que sólo son diagnosticados el 25% de varones con SK, y la mayoría en la edad adulta ante problemas de infertilidad. La menor parte de los diagnósticos se llevan a cabo antes de la pubertad<sup>18</sup>. En el estudio de Bojesen et al.<sup>19</sup>, solo 2.6 varones de 100000 fueron diagnosticados antes de los 5 años y a menos del 10% antes de la pubertad.

Respecto a la clínica, aunque hay un amplio espectro en cuanto a la sintomatología y el fenotipo que presentan los varones afectos con este síndrome, el signo principal que presentan la mayor parte de pacientes son los testículos pequeños. En la pubertad, el desarrollo sexual y crecimiento se suelen dar de manera normal pero el incremento de volumen testicular no ocurre (manteniéndose los testículos con un volumen menor de 4 cc), lo que se corresponde a lo encontrado en nuestro estudio.

El comienzo del tratamiento sustitutivo con testosterona permite evitar las consecuencias a largo plazo del hipogonadismo. Hay publicados ensayos no aleatorizados en los que se ha demostrado el efecto positivo del tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con SK e hipogonadismo asociado. En un estudio de 30 pacientes, la testosterona tuvo efectos beneficiosos en más del 75%, incluyéndose entre ellos una mejoría en la resistencia, la fuerza, la concentración, las habilidades en el lenguaje, el humor, la irritabilidad, las relaciones sociales. Por ello se recomienda comenzar a tratar a los pacientes desde el periodo prepuberal, para además, asegurar un óptimo desarrollo de caracteres sexuales masculinos, la masa muscular y la estructura ósea, y para prevenir las consecuencias negativas a largo plazo del

hipogonadismo<sup>18</sup>. En nuestro caso, solo el 50% de pacientes presentaron niveles bajos de testosterona, el otro 50%, preservó niveles de testosterona adecuados sin elevación significativa de gonadotropinas basales. Se empezó a tratar a los pacientes con hipogonadismo a una edad media cronológica de  $12,33 \pm 0,46$  años, cumpliendo las recomendaciones basadas en las guías de tratar a los pacientes antes del comienzo de la pubertad<sup>18</sup>. Nuestros pacientes fueron tratados con testosterona cipionato intramuscular, que según estudios, sigue siendo la forma más barata y mejor conocida por haber sido la más utilizada a lo largo de los años, de administración de testosterona en adolescentes y adultos jóvenes<sup>20</sup>.

En pacientes con SK, se ha descrito la aparición en la infancia de problemas en el lenguaje, que han sido atribuidos más a los defectos genéticos que al hipogonadismo. Las dificultades en el lenguaje aumentan con el incremento de X supernumerario y está descrita la pérdida de 15-16 puntos de cociente intelectual por cada cromosoma X extra<sup>15</sup>. Además, han sido descritas la asociación de dificultades en el aprendizaje, y varios tipos de problemas psiquiátricos con el SK<sup>18</sup>. En nuestra serie un paciente presentaba retraso psicointelectivo, y todos tuvieron dificultades en el aprendizaje escolar requiriendo apoyo escolar y psicopedagógico.

### **HSC por déficit 3 $\beta$ hidroxisteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ HSD)**

El déficit de 3 $\beta$  HSD es una forma muy rara de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), resultante de mutaciones del gen HSD3B2, localizado en el cromosoma 1q13.1<sup>21</sup>. La enzima normal cataliza la conversión de pregnenolona, 17OH pregnenolona y DHEA a aldosterona, cortisol y androstendiona respectivamente<sup>22</sup>. Desde el primer caso descubierto en 1962, sólo han sido publicadas 61 familias no relacionadas con esta alteración. Las mutaciones en este gen tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, siendo su prevalencia menos del 1/1000000<sup>21</sup>.

Se ha descrito que en las formas severas de la mutación de HSD3B2, los varones presentan pérdida salina neonatal y anomalías de la diferenciación sexual, con micropene e hipospadias<sup>21</sup>. La morfogénesis de los genitales externos es incompleta debido a la disminución de los niveles plasmáticos de testosterona, y consecuentemente de dihidrotestosterona. Donadille et al.<sup>21</sup>, presentan un paciente con pérdida salina a los 12 días de vida, micropene, testes palpables intraescrotales e

hipospadias perineal. Los niveles hormonales mostraron un nivel plasmático de 17OH progesterona que contrastaba con los niveles elevados de 17OH pregnenolona. Panzer et al.<sup>23</sup>, describen un paciente de 7 días con también pérdida salina junto a hipospadias perineal, escroto bífido con ambos testículos en bolsa escrotal y curvatura peneana con niveles de 17 OH progesterona elevados (33,2 ng/ml). En nuestro caso, no hubo clínica de pérdida salina, y la paciente fue diagnosticada a los 24 días, por el hallazgo de aumento de 17OH progesterona en el screening neonatal (40 ng/ml).

Panzer et al.<sup>23</sup>, describen los siguientes valores hormonales en su paciente: ACTH: 38,14 pg/ml, testosterona: 0,46 ng/ml, androstenediona: 2,79 ng/ml, 17OH progesterona: 40 ng/ml. Siendo respectivamente los niveles encontrados en nuestra paciente en la primera determinación: 84,84 pg/ml, 0,34 ng/ml, 2,25 ng/ml, 30,3 ng/ml. El estudio genético de nuestra paciente reflejó una mutación en heterocigosis en el gen HSD3B2: p.Ala82Thr p.Tyr339Cys. Encontrándose en otros pacientes: c.687del27 en homocigosis en el estudio de Donadille et al.<sup>21</sup>, mutación sinsentido c.424G>A (p.E142K) en homocigosis en el estudio de Panzer et al.<sup>23</sup>, c.1022C>T (p.Pro341Leu) y c.424G>A (p.E142K) en heterocigosis en el estudio de Pang et al.<sup>24</sup>. Abigail et al.<sup>22</sup> demuestran que, pese a lo raro que es el déficit de 3 $\beta$  HSD, la mutación c.35G>A se ha encontrado de manera relativamente frecuente entre los miembros de la Comunidad Amish de Norteamérica.

El tratamiento de los pacientes se instaura según el déficit de glucocorticoides que estos presenten, pues las morbilidades y complicaciones están asociadas a los altos requerimientos de glucocorticoides exógenos<sup>22</sup>.

### **Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (SICA)**

El síndrome de insensibilidad completa a andrógenos es una entidad rara que corresponde a la forma completa de resistencia androgénica, cuya incidencia va de 1/20000 a 1/60000 nacimientos. Se caracteriza por la coexistencia en el mismo sujeto de cariotipo masculino (46XY) con gónadas masculinas y fenotipo femenino normal<sup>7</sup>. Está determinada genéticamente, siendo recesiva ligada a X, con mutaciones a nivel del brazo largo del cromosoma X (Xq11-q12), de los genes del receptor de andrógenos<sup>25</sup>. Hay descritas más de 350 mutaciones responsables del síndrome de



resistencia a andrógenos, que en la mayoría de los casos se dan por sustitución simple de aminoácidos<sup>26</sup>, como ocurre en nuestros dos casos.

Frecuentemente se diagnostica durante la pubertad, siendo el motivo de consulta la amenorrea primaria. Se acompaña de un desarrollo anormal de los testículos y de riesgo elevado de que las células germinales desarrollen tumores malignos, que debutan tras la pubertad<sup>7</sup>. En la infancia, el síndrome de insensibilidad completa a andrógenos se presenta como hernia inguinal. Las hernias bilaterales son raras en niñas, siendo la incidencia de la insensibilidad completa a andrógenos en estas pacientes del 1-2% durante la infancia<sup>27</sup>.

En el estudio de Lachiri et al.<sup>7</sup> se estudió el caso de dos pacientes, consultando ambas por el hallazgo de tejido testicular en la anatomía patológica tras cirugía de hernia inguinal, a los 4 y 5 años, siendo la edad media a la que se diagnosticó a nuestras pacientes de  $13 \pm 1,41$  meses, por el mismo hallazgo.

A las pacientes de ese estudio<sup>7</sup>, se les realizó orquiectomía bilateral a la edad de 15 y 17 años respectivamente, encontrándose en el estudio histológico células de Sertoli, germinales sin espermátidas ni espermatozoides y células de Leydig sin malignizar, coincidiendo con lo encontrado en el caso de nuestras pacientes, aunque se les realizó la gonadectomía a una edad media de  $3,71 \pm 1,82$  años.

La realización de gonadectomía es aconsejable por el riesgo de malignización del tejido gonadal<sup>25</sup>, si bien la edad a la que debe llevarse a cabo es discutida. Cuando se diagnostica en la infancia, se puede realizar una gonadectomía con inducción a la pubertad, como en nuestros dos casos, o retrasarla hasta el comienzo de la edad adulta<sup>27</sup>. Los beneficios de la segunda son que la pubertad ocurre espontáneamente, en el rango normal de edad, por alcanzarse niveles de estrógenos normales por aromatización de la testosterona que se produce en los testículos<sup>28</sup>. Sin embargo, si la gonadectomía se realiza durante la infancia, la pubertad debe inducirse con terapia estrogénica de sustitución, que suele comenzarse a la edad de 11 años<sup>27</sup>, siendo la edad media de comienzo del tratamiento de nuestras pacientes de  $13,16 \pm 0,58$  años.

## **CONCLUSIONES**

Tras haber analizado a varios pacientes en edad pediátrica con 4 tipos diferentes de ADS, y comparando nuestros resultados con lo descrito en la literatura reciente, concluimos lo siguiente:

### Síndrome de Turner

- El número de diagnósticos prenatales mediante amniocentesis fue superior a lo previsto.
- Pese a la gran asociación del ST a malformaciones cardiovasculares la prevalencia en nuestra serie fue pequeña.
- La talla media final de las pacientes con ST fue superior a la media descrita, con la limitación del pequeño tamaño muestral de nuestro estudio.

### Síndrome de Klinefelter

- La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados antes de la pubertad, a diferencia del predominio de diagnósticos en la edad adulta descrito en la literatura.

### HSC por déficit de 3 $\beta$ HSD

- La prevalencia es menor del 1/1000000 y suele darse en familias consanguíneas, por lo que es muy curioso haber encontrado un caso en nuestra área y sin antecedentes de consanguinidad.

### Insensibilidad completa a andrógenos

- El diagnóstico suele realizarse durante la pubertad por amenorrea primaria y en nuestras pacientes se diagnosticó en la infancia por hernia inguinal.
- En nuestras pacientes la gonadectomía se realizó durante la infancia, existiendo un cambio en los protocolos actuales que describen beneficios en la realización de la gonadectomía al inicio de la edad adulta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Audí Parera L, Gracia Bouthelier R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, et al. Anomalías de la Diferenciación Sexual. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2011; 1: 1-12.
2. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Guía de actuación en las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS). Grupo de Trabajo sobre ADS/DSD de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Disponible en: [http://www.seep.es/privado/gads/GUIA\\_MANEJO\\_ADS\\_DSD\\_SEEP.PDF](http://www.seep.es/privado/gads/GUIA_MANEJO_ADS_DSD_SEEP.PDF)
3. Galán Gómez E. Síndrome de Turner. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-turner.pdf>
4. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini E, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2016; 40(2): 123-134.
5. Rodríguez Sánchez A, Sanz Fernández M, Echevarría Fernández M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integral*. 2015; XIX (7): 488-497.
6. Ezquieta Zubicaray B. Hiperplasia suprarrenal congénita: forma neonatal con pérdida salina y diagnóstico previo de pseudohipoaldosteronismo. *Ed Cont Lab Clín*. 2014; 18: 75-94.
7. Lachiri B, Hakimi I, Boudhas A, Guelzim K, Kouach J, Oukabli M, et al. Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes: à propos de deux cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J*. 2015; 20: 400.
8. Motos Guirao MA, Mendoza Ladrón-Guevara N, Salamanca Ballesteros A, Mozas Moreno J. Síndrome de Insensibilidad androgénica. GT-CSGP. 2013. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/Sindrome-Insensibilidad-Androgenica.pdf>
9. Ríos Orbañanos I, Vela Desojo A, Martínez-Indart L, Grau Bolado G, Rodríguez Estévez A, Rica Echevarría I. Síndrome de Turner: del nacimiento a la edad adulta. *Endocrinol Nutr*. 2015; 62(10): 499-506.
10. Portnoi M, Chantot-Bastarud S, Christin-Maitre S, Carbonne B, Beaujard M, Keren B et al. Familial Turner syndrome with an X; Y translocation mosaicism: Implications for genetic counseling. *Eur J Med Genet*. 2012; 55(11): 635-640.

11. Schoemaker M, Swerdlow A, Higgins C, Wright A, Jacobs P. Mortality in women with Turner Syndrome in Great Britain: A National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12): 4735-4742.
12. Gravholt C, Andersen N, Conway G, Dekkers O, Geffner M, Klein K et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(3): G1-G70.
13. Stephure DK. Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(6): 3360-3366.
14. Yavaş Abalı Z, Darendeliler F, Neyzi O. A Critical Appraisal of Growth Hormone Therapy in Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome Patients in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016; 8(4): 490-495.
15. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2016; 40: 123-134.
16. Lahlou N, Fennoy I, Ross J, Bouvattier C, Roger M. Clinical and hormonal status of infants with nonmosaic XXY karyotype. *Acta Paediatr.* 2011; 100(6): 824-829.
17. Lee YS, Cheng AWF, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Horm Res.* 2007; 68: 150-155.
18. Host C, Skakkebaek A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian J Androl.* 2014; 16(2): 185-191.
19. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 622-626.
20. Gies I, Unuane D, Velkeniers B, De Schepper J. Transition in endocrinology: Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(2): R67-R77.
21. Donadille B, Houang M, Netchine I, Siffroi J-P, Christin-Maitre S. Human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency associated with normal spermatid numeration despite a severe enzyme deficit. *Endocr Connect.* 2018; 7(3): 395-402.
22. Benkert AR, Young M, Robinson D, Hendrickson C, Lee PA, Strauss KA. Severe Salt-Losing 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency: Treatment and Outcomes of HSD3B2 c.35G>A Homozygotes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(8): E1105-15

23. Panzer K, Ekhuagere OA, Darbro B, Cook J, Shchelochkov OA. Uniparental Isodisomy of Chromosome 1 Unmasking an Autosomal Recessive 3-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type II-Related Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9(1): 70-73.
24. Pang S, Wang W, Rich B, David R, Chang YT, Carbutaru G, Myers SE, Howie AF, Smillie KJ, Mason JI. A novel nonstop mutation in the stop codon and a novel missense mutation in the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3beta-HSD) gene causing, respectively, nonclassic and classic 3beta-HSD deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6): 2556-2563.
25. Asl Zare M, Kalantari MR, Asadpour AA, Kamalati A. Bilateral laparoscopic gonadectomy in a patient with complete androgen insensitivity syndrome and bilateral sertoli-leydig cell tumor: a case report and brief review of the literature. *Nephrourol Mon*. 2014; 6(3): e15278.
26. Bel Hadj Youssef D, Kacem M, Khochtali I, Moussa A, Saidani Z, Denguezli W et al. Syndrome de résistance complète aux androgènes: nouvelle mutation chez une famille tunisienne. *Annales d'Endocrinologie*. 2008; 69(3): 218-226.
27. Hughes I, Davies J, Bunch T, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet*. 2012; 380(9851): 1419-1428.
28. Souhail R, Amine S, Nadia A, et al. Complete androgen insensitivity syndrome or testicular feminization: review of literature based on a case report. *Pan Afr Med J*. 2016; 25: 199.