

Pequeña Eminencia, A Veces Colina, A Veces Montaña

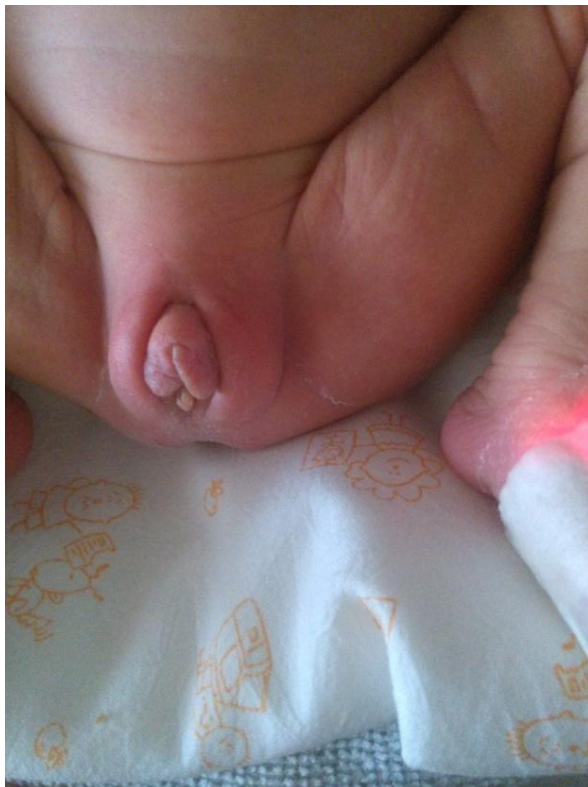


Melissa Fontalvo Acosta
Residente primer año pediatra

TUTORAS
Dulce Montoro
Lorea Ruíz



¿Qué hacer si un día en la Maternidad nos encontramos en esta situación?



JUSTIFICACIÓN

- Las medidas normales del clítoris, tanto en recién nacidos a término como prematuro.
- Determinar si la hipertrofia del clítoris aislada se debe considerar siempre patológica.
- Propuesta del enfoque inicial desde la Maternidad de la hipertrofia del clítoris aislada.

CASO CLÍNICO

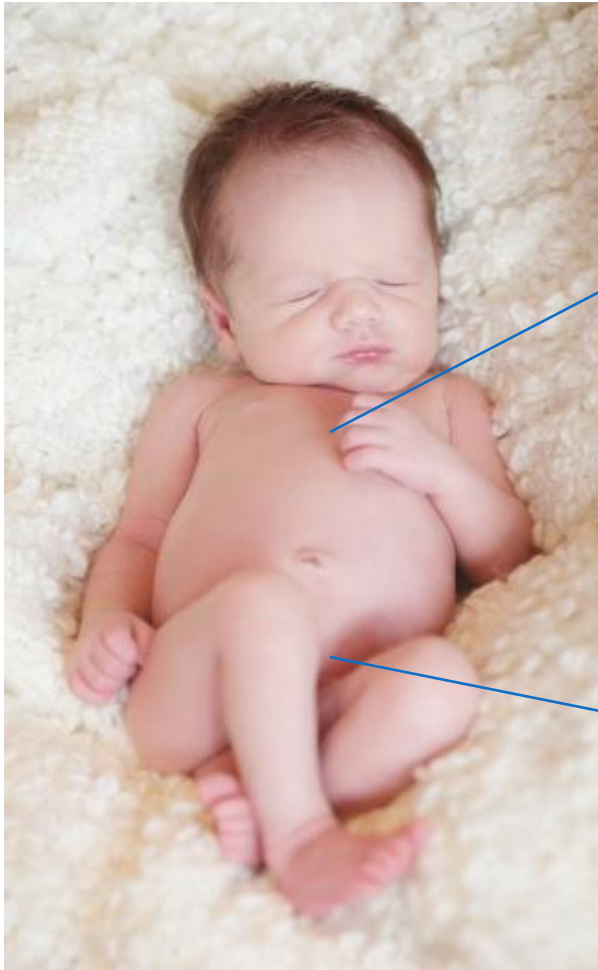
- Embarazo gemelar bicorial biamniótico concebido por fecundación in vitro con ovo y esperma donación. La madre recibe durante las 16 primeras semanas de gestación óvulos de progesterona
- Factores de riesgo: EGB desconocido. Profilaxis antibiótica materna completa (tres dosis)
- No antecedentes familiares de interés



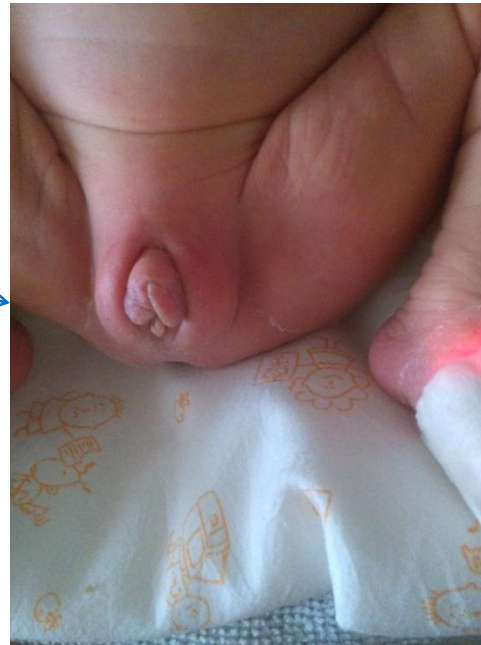
- Nace recién nacida de sexo femenino a las 35 semanas de gestación. Apgar 9/10
 - Peso: 2210 gr (P25-50)
 - Talla: 45 cm (P25-50)
 - PC: 32 cm (P50-75)
 - PT: 29 cm
- A la hora de vida presenta hipoglucemia leve asintomática 36mg/dl.
- A las dos horas de vida se observa dificultad respiratoria por lo que ingresa a la unidad neonatal

Examen Físico

Aceptable estado general, buena coloración cutánea y de mucosas

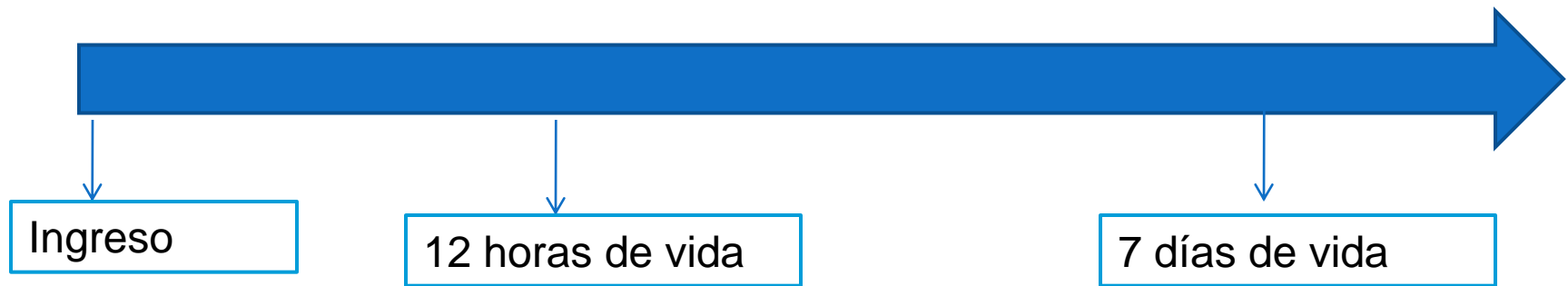


Cardiopulmonar: tórax normoconformado, dificultad respiratoria con tiraje subcostal, quejido intermitente y taquipnea (Silverman de 3) Aceptable ventilación bilateral sin ruidos patológicos. Tonos cardíacos rítmicos no soplos



Genitales: capuchón clitoromegálico de 1,2cm x 1cm, ano centrado

- Recién nacido pretérmino de 35 semanas AEG.
- Taquipnea transitoria del RN.
- Hipertrofia de clítoris a estudio.

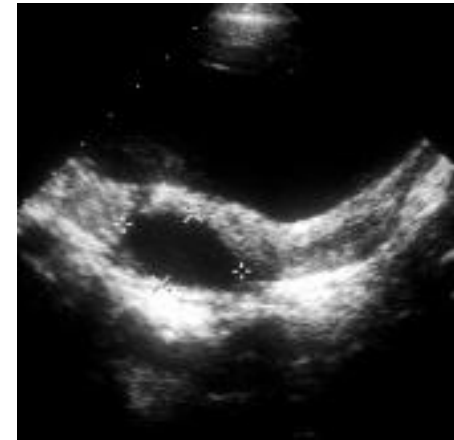


Evolución de SDR favorable: no precisa oxígeno suplementario, normalización progresiva del patrón respiratorio. Asintomática a las 12 horas de vida. Permanece estable durante su estancia.

Valorada por el servicio de Endocrinología, que solicita pruebas complementarias

ECOGRAFÍA ABDOMINO PÉLVICA

- Útero de 3 cm de longitud
- Vagina de aspecto normal
- Ovario izquierdo de 9 mm con un solo folículo interno, dudosa imagen de ovario derecho, ya que al no contener folículos es difícil limitar
- Glándula adrenales de tamaño y aspecto normal acorde a la edad



ESTUDIO HORMONAL

- 17 OH progesterona
- Perfil tiroideo
- FSH y LH
- Estradiol y testosterona
- Cortisol sérico en la mañana



**NORMAL PARA LA
EDAD**

DEFINICIÓN DE LAS ANOMALIAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

- El conjunto de trastornos congénitos que dan lugar a una discrepancia entre genitales externos, gónada y sexo cromosómico
- En el 2006 se decide consensuar la terminología a emplear, desechándose términos peyorativos:
 - *Intersexo, hermafroditismo/ pseudohermafroditismo*

- Presenta una incidencia anual de 1/4500 nacidos vivos.
- Representa un choque emocional para la familia y un reto para los médicos, cuando no una verdadera situación de urgencia en la etapa neonatal.
- El manejo de dicha situación debe ser realizado por un equipo multidisciplinario: neonatólogos, genetistas, endocrinólogos, cirujanos pediátricos y psicólogos.

Datos clínicos que sugieren trastornos de la ambigüedad sexual:

Criptorquidia bilateral



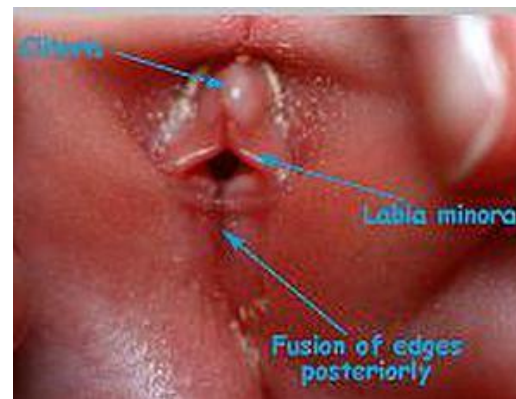
Hipospadias perineal con escroto bífido.



Hipospadias y gónada unilateral no palpable



Fusión labial posterior (ratio anogenital >0.5)



Gónadas palpables en pliegues labio escrotales o hernias inguinales



Hipertrofia del clítoris: ancho $>6\text{mm}$ y/o longitud $>9\text{mm}$



HIPERTROFIA DEL CLÍTORIS

- La hipertrofia del clítoris en el período neonatal es un hallazgo morfológico que merece un estudio adicional
- El clítoris en el recién nacido puede parecer anormalmente prominente y más aún en los prematuros suscitando dudas que ocasionalmente puede generar sobrediagnóstico y exceso de estudios innecesarios.



¿Que debemos hacer?

El método clínico más fiable en el momento de establecer el tamaño es la medición del **ancho** del clítoris, ya que está estrechamente relacionado con la longitud, la cual es una medida sujeta a la variabilidad de la técnica

Medidas del clítoris

Ancho de 2 a 6mm y la longitud 2 a 9mm.

Clitoral size in infancy

William J. Riley, M.D.,* and Arlan L. Rosenbloom, M.D., Gainesville, Fla.

Clitoral length assessment in newborn infants of 30 to 41 weeks gestational age

A. Litwin, I. Aitkin and P. Merlob

Department of Neonatology, Beilinson Medical Center, Petah Tiqva and Department of Statistics, School of Mathematics, Tel Aviv University, and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Israel

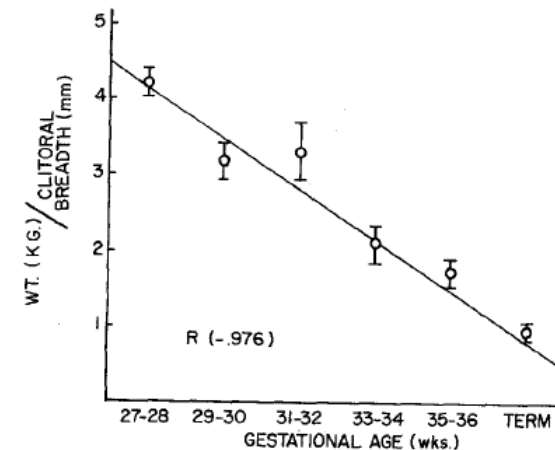
Accepted for publication 17 April 1990



- El tamaño del clítoris está totalmente desarrollado a la 27 semana y no varía en el último trimestre de la gestación
- El tamaño no se modifica en función de la edad gestacional

	27-28 wk	29-30 wk	31-32 wk	33-34 wk	35-36 wk	Term
White	4.1 ± 0.31 (4)	3.6 ± 0.37 (4)	3.8 ± 0.49 (5)	3.6 ± 0.34 (7)	4.11 ± 0.3 (13)	3.27 ± 0.11 (46)
Black	3.6 ± 0.24 (4)	4.0 ± 0.35 (5)	4.6 ± 0.76 (4)	4.0 ± 0.37 (11)	3.65 ± 0.28 (12)	3.66 ± 0.13 (42)
All	3.8 ± 0.2 (8)	3.8 ± 0.25 (9)	3.9 ± 0.49 (9)	3.85 ± 0.26 (18)	3.69 ± 0.25 (25)	3.45 ± 0.09 (86)

- Es proporcional al peso que, junto con el menor desarrollo de los labios mayores, aparentemente los prematuros tienen clítoris de mayor tamaño en relación con los recién nacidos a término

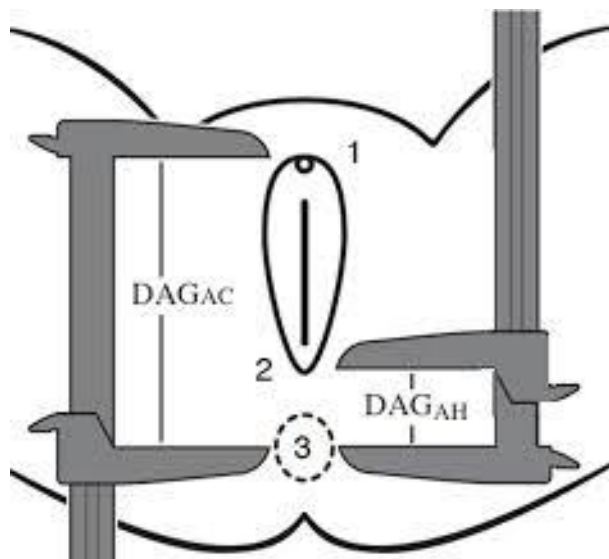


Ratio anogenital

La ratio anogenital es una medida útil que sugiere fusión labioescrotal, un signo de **virilización**

Puede presentarse en ausencia de una marcada clitoromegalia, o por lo menos no tiene una relación directa con el tamaño del clítoris

Es independiente del peso del recién nacido y la edad

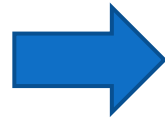


$$\frac{\text{AH (Mitad del ano-Comisura posterior)}}{\text{AC (Mitad del ano- Base del clítoris)}} = > 0,5$$

¿Todas las hipertrofias de clítoris aisladas requieren estudios complementarios?



SI



- Descritos varios casos de hipertrofia del clítoris aislada en sujetos 46XY, como anomalía de la diferenciación sexual:
 - Deficiencia de la 5 α reductasa
 - Disgenesia gonadal
 - Alteraciones en la síntesis de andrógenos
- El primer signo de una situación que puede ser grave (HSC)

EVALUACIÓN INICIAL

ANAMNESIS

Historia familiar:

- Consanguinidad de los padres.
- Infertilidad .
- Antecedentes de familiares afectados o recién nacidos fallecidos en las primeras semanas de vida por causas no claras.
- Existencia de mujeres con amenorrea primaria o virilización.
- Genitales ambiguos

Historia gestacional:

- Exposición a medicamentos.
- La madre sufrió algún grado de virilización.
- Abortos de repetición

EXAMEN FÍSICO

- Estado General

Extragenital:

- Rasgos dismórficos.
- Hiperpigmentación de la piel
- Estado de hidratación
- Genitales externos:
- Simetría.
- Presencia y posición de las gónadas
- Gónadas palpables
- Forma y tamaño del falo.
- Posición del meato urinario.
- Rugosidad de los pliegues labioescrotales

INVESTIGACIÓN INICIAL

Cariotipo.

Ecografía abdomino pélvica:

Identificar restos müllerianos, útero, ovarios y testículos abdominales o en trayecto inguinal

Analítica a las 48 horas:

- Gasometría venosa.
- Glucemia
- Ionograma completo.
- ACTH, cortisol y estudio de esteroides suprarrenales y gonadales

CARIOTIPO

La presencia de genitales ambiguos obliga a la realización de un cariotipo de sangre periférica de forma urgente (resultados en 3-4 días)

CLASIFICACIÓN

Anomalías de la diferenciación sexual con anomalías de los cromosomas sexuales

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX (anteriormente pseudohermafroditismo femenino)

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY (anteriormente pseudohermafroditismo masculino)

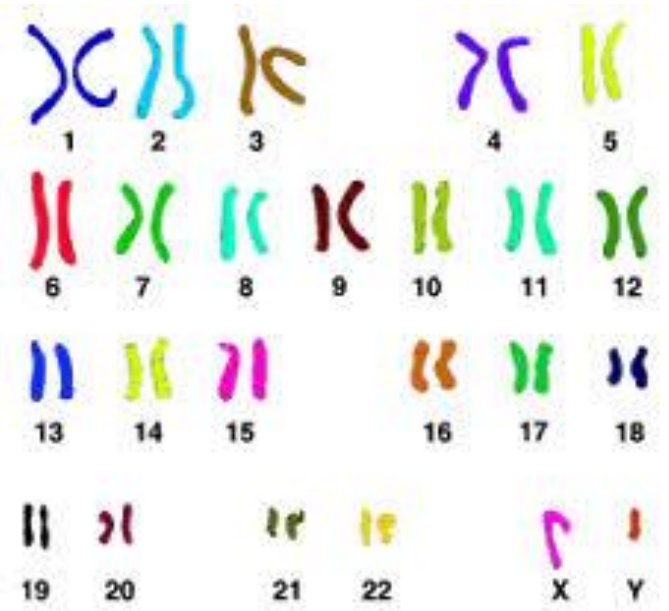


Tabla 1. Clasificación de las anomalías de diferenciación sexual (2006)

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-beta hidroxilasa, 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

CAUSAS DE HIPERTROFIA DE CLÍTORIS



Fetal



Materno



Placentario



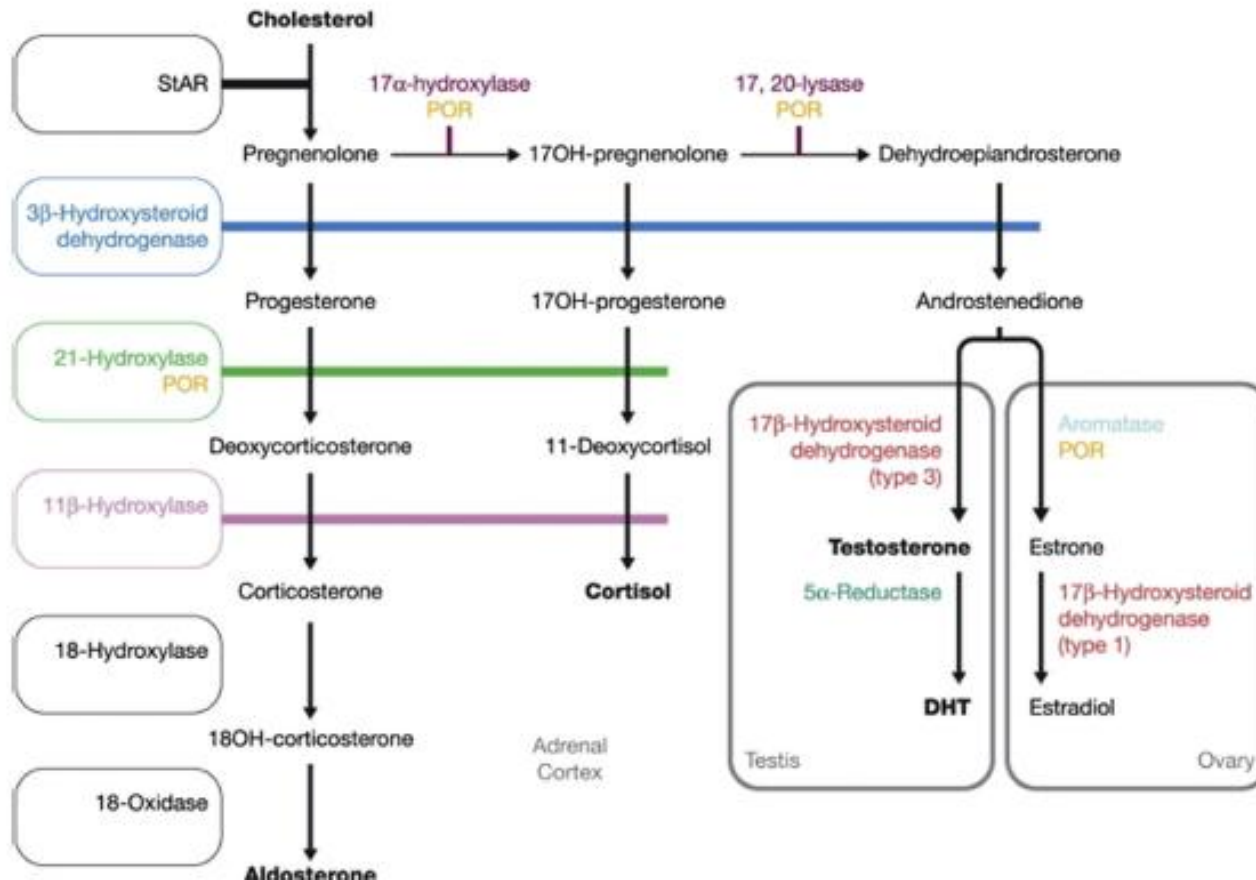
Alteraciones Gonadales



Variante de la normalidad

1. De Origen Fetal:

La **hiperplasia suprarrenal congénita** es la causa más común de virilización en 46XX, siendo el déficit de 21-hidroxilasa la causa más frecuente (90-95%). En un **70%** de los casos nos encontramos ante una **forma pierde-sal**



CUADRO CLÍNICO

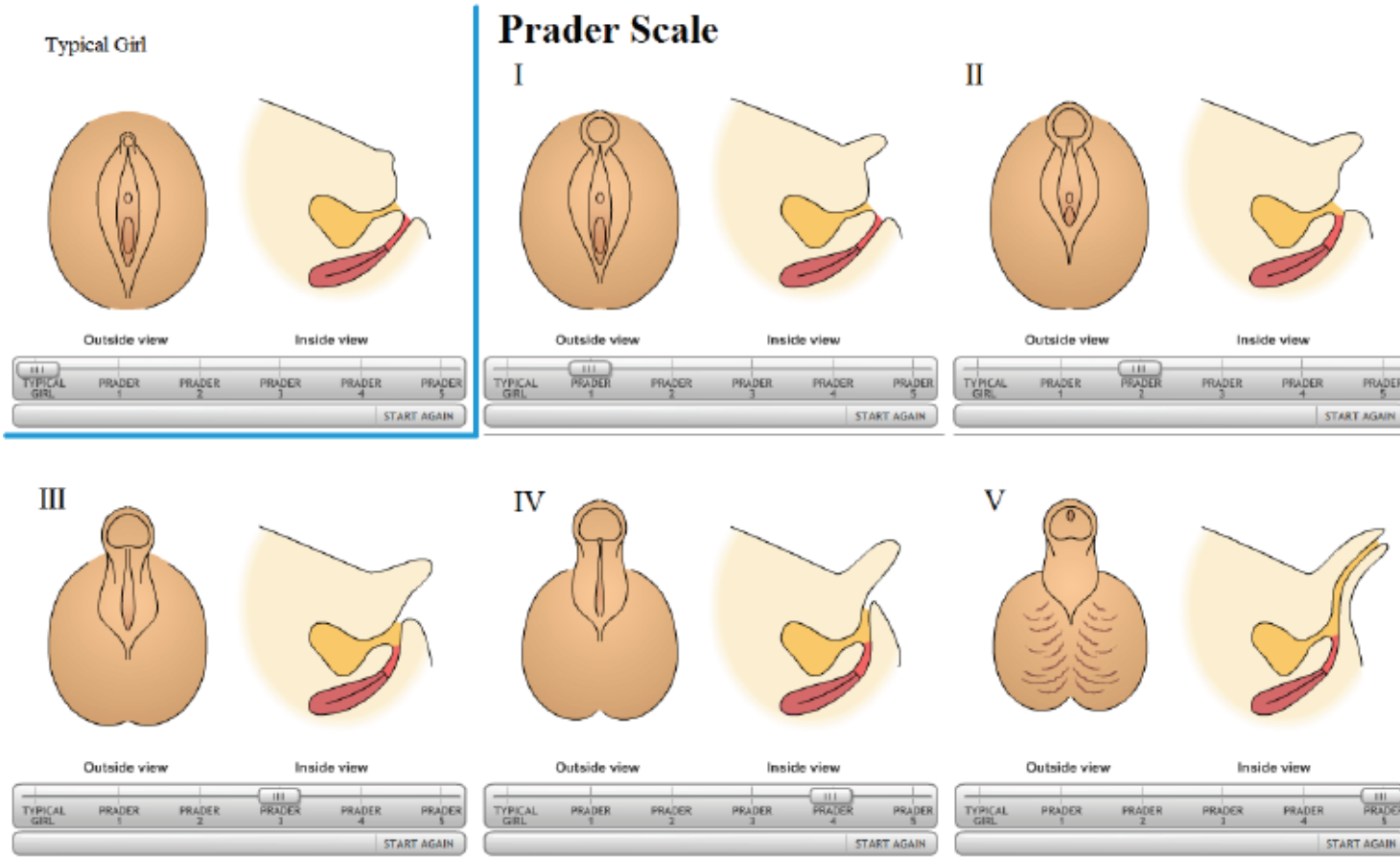
Anorexia, ausencia de ganancia ponderal, poliuria y vómitos puede evolucionar a deshidratación hipotónica y shock hipovolémico.

- Alteraciones Hidroelectrolíticas:
 - Hiponatremia
 - Hiperpotasemia
- 17OH progesterona aumentada
- Presión arterial elevada



50-100 DÍA DE VIDA

- Al examen físico podemos encontrar:
 - Desde una leve clitoromegalia hasta una masculinización completa de los genitales. **NO HAY GÓNADAS PALPABLES**
 - Estructuras müllerianas son normales



Otras causas menos comunes de HSC son:

Deficiencia de la 11-betahidroxilasa:

- Segunda causa más frecuente de HSC
 - Aumento de la 11-desoxocortisol
 - Genitales ambiguos, elevación de la tensión arterial
 - No hay síndrome pierde sal
-
- ***Déficit de 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa.***
 - < 1-2% de todas las HSC
 - Produce ambigüedad genital en sujetos 46 XX y XY
 - Síndrome pierde sal

Otras causa de Origen Fetal menos frecuentes:

- Tumor de ovarios o adrenal virilizantes
- Tumores del clítoris
 - Neurofibroma
 - Hemangioma
 - Linfangioma
- Quiste del clítoris

Recordemos algunos síndromes:

Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Fraser
Leprechaunismo
Pterygeal popliteal
Síndrome Roberts
Síndrome Zellweger
Trisomía 14 mosaico.

2. De Origen Materno:

- Presencia de tumores maternos virilizantes:
 - Luteoma
 - tumores suprarrenales etc.
- Hiperplasia suprarrenal congénita incorrectamente tratada

Toma de fármacos androgénicos:

- Progesterona
- Silbestrol
- Medroxiprogesterona
- Danazol



3. De Origen Placentario

- Déficit de aromatasa y de óxido reductasa:
Defecto enzimático que convierte andrógenos en estrógenos

4. Anomalías del desarrollo Gonadal

- Ovotestes: Es la más común dentro de este grupo
- Disgenesia gonadal
- ADS testicular

5. Variante de la normalidad:

Puede presentarse hipertrofia aislada del clítoris en recién nacidas mujeres debido a la tumefacción asociada al trabajo de parto y parto



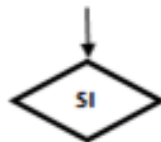
DEBE CUMPLIRSE

- Ausencia de fusión de labios mayores posterior
- Implantación normal de la uretra
- Ecografía normal
- Niveles de 17-OHP normales



VARIANTE DE LA NORMALIDAD

HIPERTROFIA DEL CLITORIS



- Historia clínica detallada
- Examen físico en busca de otros signos de virilización.
- Ecografía abdomino pélvica.

- A las 48 horas con las pruebas metabólicas solicitamos:
- Cariotipo en sangre periférica.
 - 17OH progesterona
 - Electrolitos.
 - Glucemia.
 - Gasometria venosa.
 - Hormonas sexuales.

46 XX

46XY

17 OH PROGESTERONA

Continuar estudios de anomalías de ADS

NORMAL

AUMENTADA

Hiperandrogenismo Materno o Placentario.

- Tumor en ovario o suprarrenal.
- Origen exógeno.
- HSC no controlada.
- Déficit de aromatasa placentaria.

Hiperplasia suprarrenal congénita

CONCLUSIONES

- Todas las hipertrofias aisladas de clítoris deben estudiarse
- El diagnóstico precoz de la hipertrofia del clítoris en los recién nacidos es importante particularmente en la HSC que puede ser fatal a menos que se trate adecuadamente
- No todas las hipertrofias aisladas de clítoris son patológicas
- Desde la Maternidad, lo más frecuente en cuanto a los hallazgos de hipertrofia de clítoris aislada:
 - Variante de la normalidad
 - 46XX con virilización (HSC, fármacos maternos)
 - Mucho menos frecuente: 46XY

BIBLIOGRAFÍA

- Wherrett DK. Approach to the infant with a suspected disorder of sex development. *Pediatr Clin N AM* . 2015
- McCann-Crosby , Sutton VR. Disorder of sexual development. *Clin Perinatol* . 2015; 42: 395-412
- Audí Parera L, Gracia Bouthelier R, Castaño González L. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protocolo de Endocrinología Asociación Española de Pediatría*. 2011



GRACIAS