

TRASTORNO DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XY DEBIDO A DEFICIENCIA DE LA 5 α -REDUCTASA.

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmi³.

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ³Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 173-177

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa.

Caso Clínico: Paciente femenina de 20 años de edad quien consultó por presentar amenorrea primaria, cambios en el tono de voz, alopecia androgénica con vello facial escaso, vello corporal moderado y tono de voz grave. El abdomen presentaba dos tumoraciones firmes en ambas regiones inguinales. La evaluación ginecológica mostró aumento de volumen del clítoris con labios mayores y menores no fusionados, con vagina corta y ausencia de cuello uterino. Los resultados de las pruebas hormonales mostraron valores elevados de testosterona total y muy bajos de dihidrotestosterona con un cociente alto (39,68). Luego de la prueba de estímulo con gonadotropina coriónica humana aumentó aún más el cociente testosterona / dihidrotestosterona. La ecografía abdominal confirmó ausencia de útero y anexos. La biopsia de las tumoraciones demostró hallazgos compatibles con tejido testicular. Se confirmó la mutación homocigota Q126R en el exón 2, llevando al diagnóstico de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa.

Conclusión: El trastorno de diferenciación sexual 46,XY es una condición heterogénea en la cual un individuo genéticamente masculino, con tejido testicular como gónadas, presenta virilización incompleta de genitales internos y/o externos. Una de las causas es la deficiencia de la enzima 5 α -reductasa, responsable de la conversión intracelular de testosterona en dihidrotestosterona, de origen autosómico recesivo. El diagnóstico precoz es importante para la asignación del género a los sujetos afectados. El tratamiento va desde hormonoterapia hasta cirugía correctiva.

Palabras clave: Trastorno de diferenciación sexual 46,XY; deficiencia de 5 α -reductasa; testosterona; dihidrotestosterona.

46,XY SEXUAL DIFFERENTIATION DISORDER DUE TO 5-ALPHA-REDUCTASE DEFICIENCY.

ABSTRACT

Objective: To present a case of 46,XY sexual differentiation disorder due to 5-alpha-reductase deficiency.

Case Report: This is a 20-year-old female patient who consulted for presenting primary amenorrhea, changes in voice tone, androgenic alopecia with sparse facial hair, moderate body hair, and a deep voice. Her abdomen had two firm masses in both inguinal regions. Gynecological evaluation showed an enlarged clitoris with unfused labia majora and minora, short vagina and absence of cervix. Hormonal test results showed elevated total testosterone and very low dihydrotestosterone values with a high ratio (39.68). After stimulation testing with human chorionic

Artículo recibido en: septiembre 2021. Aceptado para publicación en: junio 2022.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com

gonadotropin, the testosterone/dihydrotestosterone ratio increased further. Abdominal ultrasonography confirmed absence of uterus and adnexa. Biopsy of the tumors demonstrated findings compatible with testicular tissue. A homozygous Q126R mutation in exon 2 was confirmed, leading to the diagnosis of 46,XY sexual differentiation disorder due to 5-alpha-reductase deficiency.

Conclusions: 46,XY sexual differentiation disorder is a heterogeneous condition in which a genetically male individual, with testicular tissue such as gonads, presents incomplete virilization of internal and/or external genitalia. One of the causes is a deficiency of the enzyme 5 α -reductase, responsible for the intracellular conversion of testosterone into dihydrotestosterone, of autosomal recessive origin. Early diagnosis is important for gender assignment of affected subjects. Treatment ranges from hormone therapy to corrective surgery.

Key words: 46,XY disorder of sex development; 5 α -reductase deficiency; testosterone; dihydrotestosterone.

INTRODUCCIÓN

El trastorno de diferenciación sexual 46,XY es una condición heterogénea en la cual un individuo genéticamente masculino, con tejido testicular como gónadas, presenta virilización incompleta de genitales internos y/o externos. El espectro de los genitales ambiguos varía desde varones genéticos con fenotipo femenino al nacer, hasta varones con uretra peneana normal^{1,2}. Una de las causas de este trastorno es la deficiencia de la enzima 5 α -reductasa, responsable de la conversión intracelular de testosterona (TST) en dihidrotestosterona (DHT), de origen autosómico recesivo^{3,4}. Se presenta un caso de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 20 años de edad quien consultó por presentar amenorrea primaria acompañada de cambios en el tono de voz y alopecia desde hace aproximadamente 3 años. Los padres referían que fue producto de embarazo simple a término con peso al nacer de 3100 gramos, sin alteraciones en el periodo postnatal. Negaba antecedentes personales de enfermedades endocrinas o neoplásicas, consumo de medicamentos, alcohol o drogas ilícitas y hábito tabáquico.

La paciente estaba en buenas condiciones generales, afebril, con frecuencia cardiaca de 95 latidos por minuto y presión arterial de 120/70 mm de Hg. El peso era de 75 Kilogramos, talla de 1,64 metros

e índice de masa corporal 27,9 Kg/m². Al examen físico, la alopecia androgénica era marcada junto con vello facial escaso, vello corporal moderado y algunas zonas de acné facial. El tono de voz era grave. Las mamas mostraban escaso desarrollo (Escala de Tanner II). El abdomen estaba blando, depresible, no doloroso, pero con dos tumoraciones firmes, móviles, no dolorosas en ambas regiones inguinales que median aproximadamente 4 centímetros de diámetro. La evaluación ginecológica mostró aumento de volumen del clítoris con labios mayores y menores de configuración normal no fusionados (estadio de Prader 1) con vagina corta y fondo de saco a 3 centímetros del introito. A la visualización fue imposible identificar el cuello uterino.

Las pruebas de hematología completa, funcionalismo hepático y renal, electrolitos, examen de orina y perfil de coagulación estaban dentro de límites normales. Los resultados de las pruebas hormonales fueron: TST total 49,6 ng/dL (valor normal [VN]: 10-70 ng/dL), DHT 1,25 ng/dL (VN: 30-110 ng/dL), cociente TST/DHT 39,68 (VN: hasta 35), Delta-4-androstenediona 160 ng/mL (VN: 50-200 ng/mL), sulfato de dehidroepiandrosterona 31,4 μ g/mL (VN: 25-250 μ g/mL), 17 α -hidroxiprogesterona 34,3 ng/dL (VN: 31-217 ng/dL), hormona luteinizante (LH) 8 mUI/mL (VN: fase folicular 2-11 mUI/mL), hormona foliculoestimulante (FSH) 5 mUI/mL (VN: fase folicular 4-9 mUI/mL) y cortisol a las 8 a.m. 9,81 μ g/mL (VN: 6,2-19,4 μ g/mL). Se decidió realizar la prueba de estímulo con gonadotropina coriónica humana (750 UI/48 horas) cuyos resultados fueron: TST 55,1 ng/mL, DHT 1,45 ng/mL, cociente TST/

DHT 38,0, delta-4 androstenediona 135 ng/mL y 17 α -hidroxiprogesterona 29,7 ng/dL.

La ecografía abdominal confirmó la ausencia del útero, cuello uterino y anexos. Los riñones, uréteres y vejiga eran aparentemente normales con evidencia de estructura similar a próstata hipoplásica. El resto de los órganos abdominales estaban normales. La cistografía mostró vejiga normal sin reflujo vesicoureteral. Se decidió realizar la biopsia de las tumoraciones inguinales y la evaluación anatomopatológica confirmó la presencia de túbulos seminíferos con células de Sertoli, células de Leydig y espermatogonias compatibles con tejido testicular. El resultado del cariotipo fue 46,XY con mutación homocigota Q126R en el exón 2 y el estudio molecular para el gen del receptor de andrógenos fue normal. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa.

La paciente fue sometida a orquidectomía bilateral. El postoperatorio fue normal sin complicaciones y fue dada de alta al tercer día. Se inició tratamiento con estrógenos orales, debido a la identificación de género femenino, para inducir la aparición de características sexuales secundarias.

DISCUSIÓN

La virilización defectuosa de un feto masculino puede ser secundaria a fallos de la organogénesis testicular, alteraciones de la síntesis de andrógenos, respuesta androgénica defectuosa de los tejidos diana, defectos en la regresión de los conductos de Müller, uso de progestágenos durante el embarazo y exposición a agentes ambientales¹⁻³. El conjunto de trastornos congénitos que dan lugar a discrepancia entre genitales externos, gónadas y sexo cromosómico son denominados trastornos de la diferenciación sexual¹. El trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa es un trastorno familiar con patrón de herencia autosómico recesivo, ya que la consanguinidad ha sido descrita en 40% de los casos y puede ayudar al diagnóstico⁴⁻⁶.

Los testículos fetales comienzan a producir andrógenos a las 8-9 semanas de gestación. La virilización de los genitales externos comienza una semana después y se completa a las 14 semanas. Para lograr los cambios, las células diana en los genitales externos deben convertir TST en DHT por la acción clave de la enzima 5 α -reductasa intracelular. En el varón, esta hormona produce crecimiento del vello facial - corporal, aparición de acné y desarrollo tanto de la próstata como de los genitales externos. Las estructuras del conducto de Wolff (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales) responden directamente a los efectos de la TST².

Existen dos genes que codifican la 5 α -reductasa: tipo 1 (codificada por un gen en el cromosoma 5 y que se expresa en el hígado y folículo pilosebáceo) y tipo 2 (codificada por el gen SRD5A2 en el cromosoma 2p23). La mayor parte de los efectos fetales son producidos por el tipo 2⁷. La enzima aparece en los primordios de próstata y genitales externos antes de la diferenciación, pero está ausente en el conducto de Wolff hasta que inicia la diferenciación del epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales, que son inducidos por la TST⁸. La mutación de la enzima tipo 2 es la principal responsable del trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa⁶.

Las manifestaciones de la virilización durante la adolescencia son similares a las fetales. Cuan mayor es el desarrollo del pene, mayor es la probabilidad de que los caracteres sexuales secundarios masculinos previstos aparezcan. En los casos de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa durante la pubertad, las concentraciones plasmáticas de TST aumentan hasta alcanzar valores similares a varones adultos y las concentraciones de DHT permanecen muy por debajo de valores normales, pero aún son medibles. Presentan grados variables de virilización: voz más grave, aumento de masa muscular, el pene aumenta de tamaño, el escroto se vuelve rugoso y pigmentado, los testículos aumentan de tamaño, aparece la libido y las erecciones^{5,9}. Sin embargo, no existe evidencia

de acné o aumento del tamaño de las mamas y el vello facial y/o corporal es escaso. En la mayoría de los casos, la espermatogénesis está ausente o alterada debido a la criptorquidia^{10,11}.

Para el diagnóstico de los casos de ambigüedad sexual es importante conocer la fisiopatología de la diferenciación gonadal y genital. Las características clásicas del trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa son pene, similar al clítoris, con hipospadia, escroto bífido o variable y bolsa vaginal ciega que se abre al seno urogenital o al perineo por detrás del orificio uretral. Los testículos están diferenciados y ubicados en la región inguinal o pliegues labio-escrotales. Este hallazgo casi siempre sugiere la existencia de testículos, o más raramente una mezcla de tejido ovárico y testicular, lo que contribuye al diagnóstico⁹. En este caso, la biopsia de las tumoraciones mostró que tenían tejido testicular. Los pacientes carecen de estructuras Müllerianas ya que la producción de la hormona antimülleriana es normal. Las estructuras del conducto de Wolff están bien diferenciadas y los conductos eyaculatorios pueden terminar en el fondo vaginal. Si ésta está ausente, pueden terminar en el periné junto a la uretra. Las concentraciones de esteroides son normales, lo que descarta trastornos suprarrenales^{3,6}. La síntesis de estrógenos y andrógenos demuestran un patrón similar a los varones, lo que explica la ausencia de ginecomastia⁵.

El cociente TST/DHT post-puberal superior a 35 es útil para el diagnóstico de laboratorio, especialmente luego de la prueba de estimulación con gonadotropina coriónica. En esta paciente el cociente estuvo elevado tanto antes como después de la prueba de estimulación. El déficit de la enzima 5 α -reductasa tipo 2 produce concentraciones basales de TST normales o altas, mientras que las de DHT son muy bajas^{4,12}. Las concentraciones de LH pueden ser normales o ligeramente elevadas y las de FSH están elevadas en aproximadamente 50% de los casos. También existen evidencias de cambios en la relación de metabolitos 5 α a 5 β esteroides, concentraciones de androstenediol

y de la conversión de tetrahydrocortisol a alotetrahydrocortisol^{13,14}. Algunos autores han reportado actividad deficiente o anormal de 5 α -reductasa en los fibroblastos cultivados de la piel de los genitales⁵. Los estudios moleculares del gen SRD5A2 han facilitado el diagnóstico definitivo, como en el presente caso. El patrón de herencia homocigoto recesivo aparece clínicamente solo en varones (46 XY)¹⁵.

Los diagnósticos diferenciales del trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 α -reductasa incluyen deficiencia de 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, hiperplasia suprarrenal congénita, disgenesia gonadal pura, hipopituitarismo y síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Este último es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, en la cual una mutación genética provoca una resistencia parcial o total a la testosterona. Los individuos afectados son genotípicamente varones con cariotipo 46,XY, pero con ausencia de masculinización de genitales externos o virilización¹⁶. En nuestro caso se descartó esta alteración ya que el estudio molecular para el gen del receptor de andrógenos fue normal.

El diagnóstico precoz de la deficiencia de 5 α -reductasa es importante. La asignación del sexo masculino de estos pacientes es importante, ya que se producirá virilización durante la pubertad. Si el diagnóstico se realiza en la infancia, es recomendable considerar al paciente con identidad de género masculino y utilizar tratamiento con andrógenos para facilitar el crecimiento del pene y la corrección quirúrgica de los genitales^{12,15}. Los casos diagnosticados en edades más tardías, y que tienen una identidad de género femenina, deben someterse a orquiectomía, terapia estrogénica y genitoplastia feminizante. La resección de los testículos es fundamental para evitar virilización en la pubertad y riesgo de transformación maligna¹¹. En este caso la paciente nunca fue estudiada y fue criada como mujer hasta la pubertad. La orquiectomía fue realizada para evitar complicaciones, la paciente declinó someterse a cualquier otro procedimiento quirúrgico correctivo.

CONCLUSIÓN

El trastorno de diferenciación sexual 46,XY es una condición con un patrón de herencia autosómico recesivo. Su espectro clínico varía desde varones genéticos con un fenotipo femenino al nacer hasta varones con genitales externos acordes al género. El diagnóstico precoz es importante para la asignación del género a los sujetos afectados. El tratamiento dependerá del tipo clínico y va desde tratamiento hormonal hasta cirugía correctiva.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;48:90-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005.
2. McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development. *Clin Perinatol* 2015;42:395-412. doi: 10.1016/j.clp.2015.02.006.
3. Makiyan Z. Studies of gonadal sex differentiation. *Organogenesis* 2016;12:42-51. doi: 10.1080/15476278.2016.1145318.
4. Han B, Cheng T, Zhu H, Yu J, Zhu WJ, Song HD, Yao H, Qiao J. Genetic analysis of 25 patients with 5 α -reductase deficiency in chinese population. *Biomed Res Int* 2020;2020:1789514. doi: 10.1155/2020/1789514
5. Kumar A, Sharma R, Faruq M, Suroliya V, Kumar M, Sharma S, Werner R, Hiort O, Jain V. Spectrum of pathogenic variants in SRD5A2 in indian children with 46,XY disorders of sex development and clinically suspected steroid 5alpha-reductase 2 deficiency. *Sex Dev* 2019;13:228-239. doi: 10.1159/000509812.
6. Xiao Q, Wang L, Supekar S, Shen T, Liu H, Ye F, Huang J, Fan H, Wei Z, Zhang C. Structure of human steroid 5 α -reductase 2 with the anti-androgen drug finasteride. *Nat Commun* 2020;11:5430. doi: 10.1038/s41467-020-19249-z.
7. Wang K, Fan DD, Jin S, Xing NZ, Niu YN. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. *Asian J Androl* 2014;16:274-279. doi: 10.4103/1008-682X.123664.
8. Connan-Perrot S, Léger T, Lelandais P, Desdoits-Lethimonier C, David A, Fowler PA, Mazaud-Guittot S. Six decades of research on human fetal gonadal steroids. *Int J Mol Sci* 2021;22:6681. doi: 10.3390/ijms22136681.
9. Fan L, Song Y, Polak M, Li L, Ren X, Zhang B, Wu D, Gong C. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations of 130 Chinese children in a high-homogeneity single-center cohort with 5alpha-reductase 2 deficiency. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1431. doi: 10.1002/mgg3.1431.
10. Vija L, Ferlicot S, Paun D, Bry-Gaillard H, Berdan G, Abd-Alsamad I, Lombès M, Young J. Testicular histological and immunohistochemical aspects in a post-pubertal patient with 5 alpha-reductase type 2 deficiency: case report and review of the literature in a perspective of evaluation of potential fertility of these patients. *BMC Endocr Disord* 2014;14:43. doi: 10.1186/1472-6823-14-43.
11. Okeigwe I, Kuohung W. 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:483-7. doi: 10.1097/MED.0000000000001116.
12. Stárka L, Pospíšilová H, Hill M. Free testosterone and free dihydrotestosterone throughout the life span of men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;116:118-120. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.05.008.
13. Vupputuri M, Kandepu M, Devireddy HR. 5 α -reductase type 2 deficiency: response to dihydrotestosterone gel. *Indian J Pediatr* 2014;81:821-823. doi: 10.1007/s12098-013-1032-9.
14. Sasaki G, Ishii T, Hori N, Amano N, Homma K, Sato S, Hasegawa T. Effects of pre- and post-pubertal dihydrotestosterone treatment on penile length in 5 α -reductase type 2 deficiency. *Endocr J* 2019;66:837-842. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0111.
15. Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, Rosenwaks Z. The effect of 5 α -reductase-2 deficiency on human fertility. *Fertil Steril* 2014;101:310-216. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.128.
16. Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, D'Elisio S, Peroni D, Meriggiola MC, Bertelloni S. Complete androgen insensitivity syndrome: From bench to bed. *Int J Mol Sci* 2021;22:1264. doi: 10.3390/ijms22031264.