

Hiperplasia suprarrenal congénita: Experiencia de 30 años

Dres. M.M. Stegani, S.P. Mota, A.C. M. Amarante, S.G. A. Avilla, W R. T. Consenza, C.C. Sabbaga, M.A. Agulham, M.de Almeida, A.E. da Silveira

Disciplina de Cirugía Pediátrica del Hospital de Clínicas de la Universidad Federal de Paraná, Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Infantil Pequeno Príncipe. Curitiba, Brasil.

Resumen

Entre abril de 1969 y junio de 1999 fueron tratados 64 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, un tercio de ellas presentó la forma perdedora de sal. Cincuenta y ocho pacientes fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos: 2 resecciones de clitoris, 12 clitoridectomías, 37 clitoridoplastias con preservación del paquete vasculo nervioso y 37 vaginoplastias. Veinticuatro pacientes fueron operados luego de los 2 años de edad. La técnica más utilizada para la vaginoplastia fue la de Hendren-Crawford, realizada en 20 pacientes. Fueron realizadas dilataciones postoperatorias del conducto vaginal en 19 pacientes. Hubo necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico en 11 pacientes y en un caso, una tercera cirugía.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita - Pseudohermafroditismo femenino.

Summary

Between April 1969 and June 1999 we managed sixty-four children born with Congenital Adrenal Hyperplasia. One-third had the salt-losing variety. Fifty-eight children had surgical procedures: two clitoral resections, 37 clitoroplasties with preservation of the neurovascular bundle, and 37 vaginoplasties. Twenty-four patients were operated after the age of two years. The most useful technique for vaginoplasty consisted of the Hendren-Crawford procedure done in 20 patients. The vagina had to be dilated in 19 children. A second surgical procedure was needed in 11 children, and a third procedure in a single patient.

Index words: Congenital adrenal hyperplasia - Female pseudohermaphrodite

Resumo

Entre abril de 1969 e junho de 1999 foram tratadas 64 pacientes portadoras de hiperplasia congênita de supra-renal, um terço delas apresentou a forma perdedora de sal. Vinte e quatro pacientes foram operadas após 2 anos de idade. Cinquenta e oito pacientes foram submetidas a procedimentos cirúrgicos: 2 recessões do clitoris, 12 clitoridectomias, 37 clitoridoplastias com preservação dos feixes vasculo-nervosos e vaginoplastias em 37 pacientes. A técnica mais utilizada para a vaginoplastia foi a operação de Hendren-Crawford, realizada em 20 pacientes. Foram realizadas dilatações pós-operatórias do intróito vaginal em 19 pacientes. Houve necessidade de um segundo procedimento cirúrgico em 11 pacientes e em 1 caso, uma terceira cirurgia.

Palavras chave: Hiperplasia congênita de supra-renal - Pseudo-hermafroditismo feminino

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) es la enfermedad adrenal más frecuente en recién nacidos. Clínicamente se caracteriza por la virilización de los genitales y el diagnóstico se impone frente a genitales externos ambiguos con clitoridomegalia o aspecto de pene hipospádico con ambos testículos impalpables. A pesar de la marcada alteración de los genitales, el diagnóstico de esta emergencia médico-social frecuentemente se hace después una crisis de pérdida de sal. La confirmación del sexo femenino es el consejo fundamental para los padres¹.

La HSRC por déficit de 21 hidroxilasa ocurre en 1:20.000 recién nacidos del sexo femenino y es la causa más frecuente de pseudo-hermafroditismo femenino².

El grado de virilización externa de los genitales es variable. La edad y la técnica de corrección son determinadas por la altura de la vagina en relación a la uretra en el seno urogenital³.

La cirugía reconstructiva de los genitales incluye la reducción del falo y la realización de vaginoplastia.

El objetivo del estudio es revisar retrospectivamente los casos de HSRC tratados en los últimos 30 años.

Material y método

Fueron revisadas las historias clínicas de sesenta y cuatro pacientes portadores de HSRC tratados en los servicios de Cirugía Pediátrica del Hospital de Clínicas y del Hospital Infantil Pequeño Príncipe de Curitiba en el período de abril de 1969 a junio de 1999. Las pacientes entre 0 y 12 años, fueron evaluadas por los Servicios de Endocrinopediatría. El diagnóstico de HSRC fue confirmado mediante el examen físico, evaluación de laboratorio (cariotipo y dosaje de esteroides sexuales), genitografía y endoscopia del tracto genito-urinario. El tratamiento con reposición hormonal fue iniciado luego del diagnóstico. Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados en 58 pacientes, uno aguarda tratamiento, uno presentó crisis de insuficiencia adrenal falleciendo antes de ser operada y en cuatro no fue realizado ningún procedimiento.

Resultados

El diagnóstico de HSRC fue confirmado en el primer mes de vida en 30 pacientes y en 21 luego de los 2 años (Tabla 1). La edad actual de las pacientes varía de 2 meses a 43 años (Tabla 2).

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) es la enfermedad adrenal más frecuente

Edad al diagnóstico	n=64	%
Al 1 ^{er} mes	30	46,9
Entre 2 meses y 1 año	13	20,3
Entre 2 y 12 años	21	32,8

Tabla 1: edad al diagnóstico.

Edad actual	n=63	%
Menos de 1 año	6	9,5
Entre 2 y 14 años	40	63,5
Mayores de 14 años	17	27,0

Tabla 2: edad actual de los pacientes

Trece pacientes (21,9%) presentaron historia familiar de HSRC. Veinte pacientes (31,2%) presentaron crisis de pérdida neonatal de sal (Tabla 3). Trece pacientes presentaron hiponatremia ($Na < 130mEq/l$) y ocurrió hipercalemia en 19 ($K > 5mEq/l$).

Crisis por pérdida de sal	n=20	%
Discreta	2	10
Moderada	8	40
Intensa	6	30
No disponible	4	20

Tabla 3: pérdida neonatal de sal

La presentación clínica varió de la simple hipertrofia del clítoris (forma virilizante simple) a clitoridomegalia con orificio génito-urinario único en la extremidad distal del falo, con formaciones labio-escrotales unidas y gónadas impalpables.

Todas las pacientes tuvieron diagnóstico etiológico de deficiencia de 21 hidroxilasa. Fueron tratadas con glicocorticoides y mineralocorticoides cuando era necesario, como ocurrió en veintidós pacientes. El control electrolítico fue considerado regular en 5 pacientes y no ocurrió en la paciente que falleció por insuficiencia adrenal. El control de la virilización fue considerado regular en 7 pacientes y bajo en 6.

Cuatro pacientes presentaron baja estatura por probables inconvenientes en el tratamiento clínico, 3 pacientes presentaron crisis de pérdida de sal, en 2 se registró pubertad precoz y en una síndrome de Cushing.

La genitografía fue realizada en 37 pacientes. Entre las malformaciones asociadas fueron encontrados dos casos de reflujo vesicoureteral bilateral, grado II y grado III. Después de 1988, 29 pacientes fueron sometidas al examen endoscópico genito urinario, sólo dos pacientes presentaron localización alta de la vagina por encima del esfínter uretral externo. De las 58 pacientes operadas, 3 fueron sometidas a procedimiento quirúrgico en el primer mes de vida y 24 después de los dos años de edad.

Los procedimientos realizados en 51 pacientes fueron: 2 resección de clítoris, 12 clitoridectomías y 37 clitoridoplastias con preservación del paquete vasculo-nervioso.

A treinta y tres pacientes se les realizó vaginoplastia (tabla 5)

Las dilataciones postoperatorias del introito vaginal fueron realizadas en 19 pacientes, 13 en forma ambulatoria y con anestesia en 9. Fue necesario un segundo procedimiento quirúrgico en 11 pacientes y en un caso se necesitaron tres operaciones. (Tabla 6)

Tipo de operación n=51	n
Resección de clítoris	2
Clitoridectomía	12
Clitoridoplastias con preservación del paquete vasculo-nervioso	37

Tabla 4: Técnica quirúrgica realizada sobre el falo.

Tipo de operación n=33	n
Técnica de Gonzalez	1
Liberación de sinequias	1
Perineo-vaginoplastia	1
Vaginoplastia por colgajo cutáneo	4
Abertura de seno-urogenital	6
Técnica de Hendren-Crawford	20

Tabla 5: Técnica de genitoplastia realizada

Reoperaciones n=11	n
Técnica de Hendren-Crawford	1
Laparotomía (quiste de ovario)	1
Liberación del introitovaginal	1
Vaginoplastia por colgajo cutáneo	1
Reducción del glande	2 *
Abertura de seno urogenital	3
Plástica de los genitales externos	4

Tabla 6: Técnicas utilizadas en las reoperaciones

Discusión

La virilización o pseudo-hermafroditismo femenino es el resultado del aumento de andrógenos por el bloqueo de la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. Entre los bloqueos descritos, sólo tres son responsables por la ambigüedad sexual en las niñas. El déficit de 21 hidroxilasa y 11 beta hidroxilasa son responsables en el 95% de los casos⁴. En nuestro estudio todos los casos de HSRC fueron por déficit de 21-hidroxilasa.

Las pacientes presentaban virilización de genitales externos, desde aumento mínimo del falo hasta la masculinización completa. El grado de masculinización está relacionado al tiempo y cantidad de estimulación androgénica del feto. Esas pacientes presentaron al nacimiento hipertrofia del clítoris y cuerda severa, grado variable de fusión de los pliegues labioscrotales y en los casos más severos, una uretra glandular. Los pliegues de los labios escrotales están arrugados con aspecto masculino semejando una criptorquidia bilateral e hipospadias. Las mamilas y la piel de los genitales externos son hiperpigmentadas por la producción de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) secundario a falta de producción de cortisol. Si el estímulo androgénico fue recibido después de las 12 semanas de gestación, produce sólo hipertrofia de clítoris. Cuando el estímulo es más precoz se mantiene el seno urogenital, la fusión del labio escrotal y la hipertrofia de clítoris⁵. En nuestra muestra la presentación clínica fue bastante variable, desde simple hipertrofia de clítoris hasta la presencia de un falo completamente desarrollado, con orificio perineal único del seno urogenital localizado en la extremidad

distal del falo, asociado a formaciones labio escrotales fusionadas y gónadas impalpables.

La mayor parte de las niñas también presentaban pérdida de sal como resultado de la reducción en la producción de aldosterona. Cuando ésta es severa y no es diagnosticada precozmente puede llevar a la muerte por vómitos, deshidratación y colapso circulatorio asociado a hipercalcemia⁴. En nuestra casuística un poco más del 30 % de las pacientes presentó crisis de pérdida de sal, y una niña murió por insuficiencia adrenal. Creemos que la HSRC no diagnosticada puede ser responsable de fallecimientos neonatales que quedan sin etiología esclarecida. El 95% de las pacientes con crisis de pérdida de sal presentaron hipercalcemia asociada.

El tratamiento clínico de la HSRC consiste en la reposición de esteroides. Cuando la terapia es realizada tardíamente, puede ocurrir pubertad precoz verdadera por la activación primaria del eje hipotálamo-pituitario-gonadal, llevando a la maduración epifisaria y como consecuencia a la baja estatura. En nuestra casuística, 4 pacientes presentaban baja estatura y 2 pubertad precoz verdadera. Tuvimos otras complicaciones, como crisis de pérdida de sal luego del período neonatal y síndrome de Cushing secundario al uso de corticoides.

Más del 90% de los pacientes responden satisfactoriamente al tratamiento médico⁶. En nuestra muestra, esta fue menor que la relatada en la literatura, sólo en 31 pacientes hubo una buena respuesta al programa del tratamiento clínico propuesto.

La uretrocistografía miccional, la inyección retrógrada de material de contraste y la endoscopia en el seno urogenital son útiles para identificar el cérvix y la vagina, y determinar el nivel de confluencia de la vagina con la uretra⁷. Realizamos la genitografía en 37 pacientes identificando la posición del ostium vaginal al seno urogenital, en 2 pacientes se observó la presencia de reflujo vesico-ureteral bilateral. La endoscopia del tracto génito-urinario se realizó en 29 pacientes como parte de la investigación preoperatoria.

La genitoplastia feminizante tiene por objetivo crear una vagina de profundidad y calibre adecuados, así como la resección del cuerpo del clítoris, la reducción del glándulo con preservación de la sensibilidad y la creación de las estructuras vulvares⁸⁻¹⁰.

Las cirugías seriadas fueron sustituidas por un procedimiento único con el objetivo de corregir totalmente la deformidad anatómica y restituir su función¹¹. En nuestras pacientes, las cirugías fueron realizadas en un solo tiempo en todos los casos operados, excepto en dos pacientes con vagina localizada por encima del esfínter uretral externo que aguardan una vaginoplastia en un segundo tiempo.

La clitoridectomía es una técnica simple, con buenos resultados estéticos pero limita la función sexual por la eliminación de la sensibilidad local^{12,13}. Doce pacientes de la muestra habían sido sometidas a clitoridectomía.

Algunos autores recomiendan la plicatura del falo debajo del arco pubiano sin ningún tipo de resección lo que produce disconfort cuando ocurre una erección^{13,14}. Sólo 2 de las pacientes fueron sometidas a esta cirugía.

La resección del tejido eréctil asociado a la preservación del paquete vasculo-nervioso lleva a resultados cosméticos superiores y también a una menor cantidad de reoperaciones para reducir el tamaño del falo^{15,16}. La clitoridoplastia reductora con preservación del glándulo es actualmente la técnica más aceptada y utilizada¹⁷. En 37 pacientes de la serie se utilizó esta cirugía.

La clitoridoplastia debe ser realizada lo más precoz posible, preferentemente antes de los 2 años de edad, período en que la paciente puede ser capaz de reconocer las diferencias sexuales^{2,18}. La intervención quirúrgica puede ser realizada con seguridad en las primeras semanas de vida. En casos de virilización moderada, sin obstrucción urinaria o infección, la exteriorización de la vagina puede ser retardada hasta la menarca, con mayor madurez y con deseo de actividad sexual bien establecido². Con la mejora de los medios de diagnóstico, los pacientes mayores de un año de edad con ambigüedad genital virtualmente han desaparecido¹⁹.

La vaginoplastia debe ser realizada antes del inicio de la pubertad porque una pubertad normal y la fertilidad son posibles²⁰. De las 58 pacientes, tres fueron sometidas a corrección de genitales externos en el primer mes de vida. Más del 40 % de las pacientes fueron operadas después de los 2 años de edad, reflejando en parte el diagnóstico tardío observado en nuestra serie.

En las pacientes con deformidades mínimas en que el orificio vaginal estaba inmediatamente debajo de la piel se realizó una abertura del seno urogenital en la línea media. Seis pacientes fueron sometidas a una abertura del seno urogenital y en una solamente fue necesaria una abertura de sinequias vulvares. Cuando la vagina es baja en el seno urogenital la vaginoplastia por colgajo cutáneo se puede realizar como describe Fortunoff²¹. En cuatro pacientes de la muestra se utilizó esta técnica.

En algunos casos, la vagina se exterioriza en la región del diafragma urogenital; la cirugía en esta área puede llevar a incontinencia por estrés. Entre las técnicas posibles para el tratamiento de esta forma de presentación podemos citar las descritas por Hendren y Crawford²² y Passerini y Glazel²³. Veinte pacientes fueron sometidas a vaginoplastia según la descripción de Hendren y Crawford²².

Otra forma de genitoplastia feminizante descrita por Gonzalez, combina las principales características de la operación de Hendren y Crawford y la reducción del clitoris según lo relatado por Kogan, utilizando un colgajo de piel prepucial para la construcción del vestíbulo y la pared anterior de la vagina²⁴. La técnica descrita por Gonzalez fue utilizada en una paciente.

La mitad de las pacientes con HSRC necesita de una segunda vaginoplastia^{6,25}. Bailez relató recientemente que el 78,5% de las pacientes con forma perdedora de sal necesitan de dos o más procedimientos para obtener una abertura vaginal normal²⁶. Doce de las 37 pacientes inicialmente operadas (32,4%) fueron reoperadas, una necesitó de 2 reoperaciones y otras tres fueron sometidas a un segundo procedimiento en la fase adulta, para la abertura del seno urogenital.

Según Domini, para evitar la estenosis del conducto vaginal es necesaria la dilatación rutinaria del orificio vaginal hasta que la paciente sea sexualmente activa. Para prevenir esta complicación lo mejor es aproximar la vagina al perineo en una anastomosis sin tensión³. La dilatación postoperatoria fue realizada en apenas 19 de las 37 pacientes operadas.

El aspecto del comportamiento sexual no está completamente establecido. La actitud bisexual es encontrada en cerca del 37% de las mujeres con HSRC¹. El mismo porcentaje de mujeres mayores de 16 años de edad nunca tuvieron relaciones heterose-

xuales². Este estudio se encuentra en una segunda fase con el objetivo de reevaluar a las pacientes en los aspectos estéticos y psicológicos, incluyendo a sus familias.

Bibliografía

1. Sripathi V, Ahmed S, Sakati N, et al: Gender reversal in 46XX congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Br J Urol* 79: 785-789, 1997
2. Azziz R, Mulaikal RM, Migeon CJ, et al: Congenital adrenal hyperplasia: long-term results following vaginal reconstruction. *Fertil Steril* 46: 1011-1014, 1986
3. Domini R, Rossi F, Ceccarelli PL, et al: Anterior sagittal transorectal approach to the urogenital sinus in adrenogenital syndrome: preliminary report. *J Pediatr Surg* 32: 714-716, 1997
4. Aaronson IA: Sexual differentiation and intersexuality. In Kelalis PP, King LR, Belman B (eds): *Clinical Pediatric Urology*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 977-1014
5. Merguerian PA, McLorie GA: Disorders of the female genitalia. In Kelalis PP, King LR, Belman AB (eds): *Clinical Pediatric Urology*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 1084-1105
6. Premawardhana LDKE, Hughes IA, Read GF, et al: Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol* 46: 327-332, 1997
7. Allen LE, Hardy BE, Churchill BM: The surgical management of the enlarged clitoris. *J Urol* 128: 351-354, 1982
8. Bellinger MF: Subtotal de-epithelialization and partial concealment of the glans clitoris: a modification to improve the cosmetic results of feminizing genitoplasty. *J Urol* 150: 651-653, 1993
9. Snyder, III HM, Retik AB, Bauer SB, et al: Feminizing genitoplasty: a synthesis. *J Urol* 129: 1024-1026, 1983
10. Spence HM, Allen TD: Genital reconstruction in the female with the adrenogenital syndrome. *Br J Urol* 45: 126-130, 1973
11. Lobe TE, Woodall DL, Richards GE, et al: The complications of surgery for intersex: changing patterns over two decades. *J Pediatr Surg* 22: 651-652, 1987
12. Gross RE, Randolph J, Crigler JF: Clitoridectomy for sexual abnormalities: Indications and technique. *Surgery* 59: 300-308, 1966
13. Sharp RJ, Holder TM, Howard CP et al: Neonatal genital reconstruction. *J Pediatr Surg* 22: 168-171, 1987
14. Lattimer JK: Relocation and recession of the enlarged clitoris with preservation of the glans: an alternative to am-

- putation. *J Urol* 86: 113-116, 1961
15. Gearhart JP, Burnett A, Owen JH: Measurement of pudendal evoked potentials during feminizing genitoplasty: technique and applications. *J Urol* 153: 486-487, 1995
 16. Mollard P, Juskiwenski S, Sarkissian J: Clitoroplasty in intersex: a new technique. *Br J Urol* 53: 371-373, 1981
 17. Kogan SJ, Smey P, Levitt SB: Subtunical total reduction clitoroplasty: a safe modification of existing techniques. *J Urol* 130: 746-748, 1983
 18. Sagehashi N: Clitoroplasty for clitoromegaly due to adrenogenital syndrome without loss of sensitivity. *Plast Reconstr Surg* 91: 950-955, 1993
 19. Newman K, Randolph J, Parson S: Functional results in young women having clitoral reconstruction as infants. *J Pediatr Surg* 27: 180-184, 1992
 20. Costa EMF, Mendonça BB, Inacio M, et al: Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites: new perspectives on vaginal dilation. *Fertil Steril* 67: 229-232, 1997
 21. Fortunoff S, Lattimer JK, Edson M: Vaginoplasty technique for female pseudohermaphrodites. *Surg Gynecol Obstet* 118: 545-548, 1964
 22. Hendren WH, Crawford JD: Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. *J Pediatr Surg* 4: 49-58, 1969
 23. Passerini-Glazel G: A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. *J Urol* 142: 565-568, 1989
 24. Gonzalez R, Fernandes ET: Single-stage feminization genitoplasty. *J Urol* 143: 776-778, 1990
 25. Hendren WH, Donahue PK: The correction of congenital abnormalities of the vagina and perineum. *J Pediatr Surg* 15: 751-763, 1980
 26. Bailez MM, Gearhart JP, Migeon C, et al: Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia. *J Urol* 148: 680-682, 1992
- Trabajo presentado en el 20 Congreso Brasileiro de Cirurgia Pediátrica Recife, Brasil, Octubre de 1999.

Dr. Marcelo Stegani
Rua Doutor Faivre, 900 ap. 101
80060-140 Curitiba, Paraná
Brasil