

# DÉFICIT DE 5 ALFA-REDUCTASA. ESTIMULACIÓN PRE-QUIRÚRGICA CON GEL DE DEHIDROTESTOSTERONA EN UN PACIENTE

## *5 alpha-reductase deficiency. Pre-surgical stimulation with dehydrotestosterone gel in a patient*

Carmen Rosario<sup>a</sup>, Radhames Ovalle<sup>b</sup>, Elbi Morla<sup>c</sup>, Eliana Vargas<sup>d</sup>, Rosario Almanzar<sup>e</sup>, Alberto Mejía<sup>f</sup>, Stephane Suarez<sup>g</sup>, Lunisol Rivera<sup>h</sup>, Michelle Burgos<sup>i</sup> y Ana Patricia Vasquez Ruiz<sup>j</sup>

Recibido: 26 de febrero, 2022 • Aprobado: 12 de mayo, 2022

**Cómo citar:** Rosario C, Ovalle R, Morla E, Vargas E, Almanzar R, Mejía A, Suarez S, Rivera L, Burgos M, Vásquez Ruiz AP. Déficit de 5 alfa-reductasa. Estimulación pre-quirúrgica con gel de dehidrotestosterona en un paciente. *cysa* [Internet]. 19 de noviembre de 2022 [citado 21 de noviembre de 2022];6(3):105-9. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2677>

### Resumen

**Introducción:** la deficiencia de 5 alfa reductasa es una enfermedad rara que produce alteración en el desarrollo sexual y cuya prevalencia se desconoce, pero que ha sido descrita en poblaciones con genealogías comunes en áreas de la República Dominicana, Turquía, Líbano y Papúa Nueva Guinea.

**Material y métodos:** presentamos un paciente preescolar que acude a consulta de revisión por presencia de masas en labios mayores bilaterales y ligero crecimiento del clítoris desde el nacimiento; procedente de un área del sur del país, conocida por registrar casos de anomalías de la diferenciación sexual por déficit de 5 alfa reductasa. Genitales externos de aspecto femenino, masas bilaterales

### Abstract

**Introduction:** 5 alpha reductase deficiency is a rare disease that produces alterations in sexual development whose prevalence is unknown but has been described in populations with common genealogy in areas of the Dominican Republic, Turkey, Lebanon and Papua New Guinea.

**Material and methods:** We present a preschool patient who attends a review consultation due to the presence of masses in bilateral labia majora and slight growth of the clitoris since birth from an area in the south of the country known to present cases of abnormalities of sexual differentiation due to 5 alpha reductase deficiency. Female-looking external genitalia, bilateral 2ml masses in the labia majora, 2cm clitoris with slight hypertrophy and vaginal introitus.

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral (HIRRC). Santo Domingo, República Dominicana.

ORCID: 0000-0001-8572-6764, Correo-e: adonise.rosario@gmail.com

<sup>b</sup> Servicio de Urología. HIRRC. ORCID: 0000-0002-5640-8465, Correo-e: j.ovalles@hotmail.com

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología. HIRRC. ORCID: 0000-0001-6406-5709, Correo-e: elbi.morla@intec.edu.do

<sup>d</sup> Servicio de Urología. HIRRC. ORCID: 0000-0001-6373-5707, Correo-e: anol30@hotmail.com

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología. HIRRC. ORCID: 0000-0002-7078-5670, Correo-e: rosario.almanzar@intec.edu.do

<sup>f</sup> Servicio de Urología. HIRRC. ORCID: 0000-0002-0786-9695, Correo-e: albertomejiaortiz@gmail.com

<sup>g</sup> Servicio de Psicología. HIRRC. ORCID: 0000-0002-6112-0853, Correo-e: stephaniensuarez09@gmail.com

<sup>h</sup> Servicio de Endocrinología. HIRRC. ORCID: 0000-0003-4192-2100, Correo-e: lunisolrivera@hotmail.com

<sup>i</sup> Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral (HIRRC). ORCID: 0000-0003-3970-5895, Correo-e: drbgranados@gmail.com

<sup>j</sup> Servicio de Endocrinología. HIRRC. ORCID: 0000-0003-0647-6950, Correo-e: anapatriciavasquezruiz@gmail.com



de 2 ml en labios mayores, clítoris de 2 cm con ligera hipertrofia e introito vaginal. Se realizó cariotipo, determinaciones basales de testosterona y dihidrotestosterona, así como estudios sonográficos. Se aplicó gel de dihidrotestosterona a 0,2 mg/kg diarios en zona genital durante 4 meses previo la cirugía.

**Resultados:** el cariotipo fue 46xy. Relación Testosterona/Dihidrotestosterona: 41,25 Ecografía genital: dos (2) estructuras con características de testículos de dimensiones y morfología conservadas. Se realizó genitoplastia masculinizante. Después de 4 meses de aplicación diaria del preparado, se comprobó un crecimiento longitudinal del falo de 4,5 cm y una circunferencia de 4 cm.

**Conclusión:** la reconstrucción o genitoplastia a edades tempranas ofrece mejores resultados con la aplicación previa de dihidrotestosterona local.

**Palabras clave:** 5 alfa reductasa; DDS. Dihidrotestosterona; cirugía; República Dominicana.

## Introducción

La deficiencia de 5 alfa reductasa ha sido descrita en poblaciones con genealogías afines en el sur de la República Dominicana, en el Líbano, en Papúa Nueva Guinea, Turquía y Egipto. Se desconoce su prevalencia, es rara en caucásicos y se incluye entre las enfermedades raras que causan desorden de la diferenciación sexual. (DDS)<sup>1-4</sup>

Se debe a mutaciones en el gen SRD5A2 que producen una disminución o ausencia de la enzima 5 alfa reductasa, la cual convierte la testosterona en dihidrotestosterona en los genitales externos. Esto afecta desde el feto la diferenciación sexual masculina, provocando expresiones somáticas diferentes según las concentraciones de la enzima alterada<sup>5-7</sup>.

Presentamos un caso diagnosticado por evidenciar DDS secundario a déficit de la enzima 5 alfa reductasa, al cual le aplicamos dihidrotestosterona local durante un período previo a la cirugía.

Karyotype, baseline testosterone and dihydrotestosterone determinations, as well as sonographic studies were performed. Dihydrotestosterone gel at 0.2 mg/kg daily was applied to the genital area for 4 months prior to surgery.

**Results:** The karyotype was 46xy. Testosterone/Dihydrotestosterone ratio: 41.25 Genital ultrasound: 2 structures with characteristics of testicles with preserved dimensions and morphology. masculinizing genitoplasty was performed. After 4 months of daily application of the preparation, a longitudinal growth of the phallus of 4.5 cm and a circumference of 4 cm were confirmed.

**Conclusion:** Reconstruction or genitoplasty at an early age offers better results with the prior application of local dihydrotestosterone.

**Keywords:** 5 alpha reductase; DDS; Dihydrotestosterone; Surgery; Dominican Republic.

## Caso clínico

Paciente preescolar que acude a consulta de revisión por presencia de masas en labios mayores bilaterales y ligero crecimiento del clítoris desde el nacimiento. Hay antecedentes de dos primas maternas con anomalías del desarrollo genital. Genitales externos de aspecto femenino, masas bilaterales de 2 ml en labios mayores, clítoris de 2 cm con ligera hipertrofia e introito vaginal. Laboratorios: Cariotipo 46XY, Relación Testosterona/Dihidrotestosterona: 41,25. Ecografía genital: dos estructuras con características de testículos de dimensiones y morfología conservadas. El epidídimo sin alteración, medidas testiculares TD: 1.04 X 1.26 CMS, TI: 0.79 x 1.31 ms. El estudio molecular no estaba disponible.

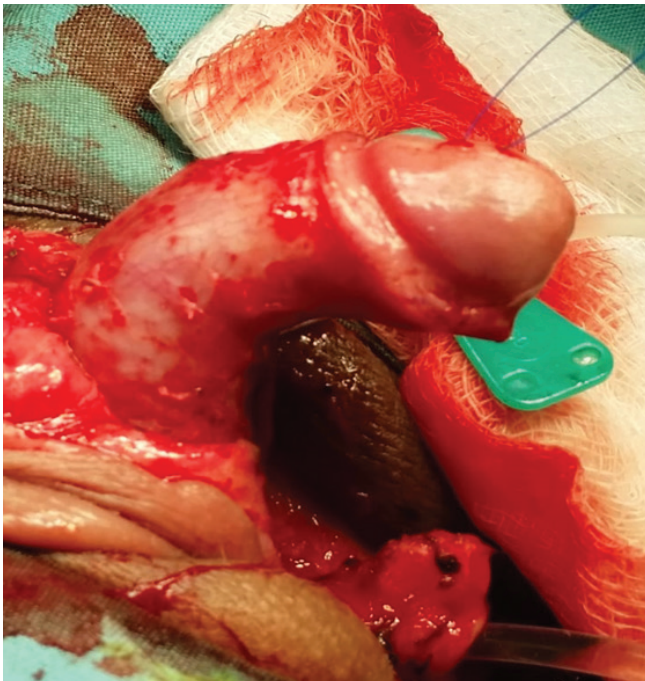
Se inició terapia con gel de dihidrotestosterona a 0,2 mg/kg diarios en zona genital durante 4 meses y, posteriormente, se realizó genitoplastia masculinizante. Después de 4 meses de aplicación diaria del preparado, se comprobó un crecimiento longitudinal del falo de 4,5 cm y una circunferencia de 4 cm, favoreciendo la

reconstrucción o genitoplastia a edades tempranas con mejores resultados.



**Figura 1.** Paciente al ingreso al servicio

**Fuente:** Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.



**Figura 2.** Luego de la cirugía previo uso de la DHT en crema

**Fuente:** Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

## Discusión

Mutaciones en el gen SRD5A2 es la causa de esta enfermedad, ya que este gen controla la síntesis de la enzima 5 alfa reductasa tipo 2, la cual convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Esto altera el desarrollo masculino normal, a pesar de concentraciones normales o elevadas de testosterona.<sup>8,9</sup>

El espectro clínico es heterogéneo. A los dos tercios se les asigna el sexo femenino al nacer. Presentan hipospadiaz posterior, micropene, falo similar al clítoris, escroto bífido, testículos criptóquidos y próstata rudimentaria, aunque podría presentarse como un fenotipo masculino con hipospadiaz y micropene. La diferenciación de los conductos de Wolff al ser dependiente de la testosterona no se afecta, al igual que la regresión de las estructuras de Müller, que depende de AMH.<sup>10</sup>

Los hallazgos bioquímicos revelan un aumento en la relación testosterona/DHT después de la estimulación con gonadotropina coriónica humana y una concentración normal de testosterona y hormona anti-Mülleriana. El diagnóstico también se basa en la evaluación de la actividad de la 5-alfa-reductasa utilizando el perfil de esteroides urinarios (relación androsterona/etiocolanona y 5-alfa-tetrahydrocortisol/tetrahydrocortisol y 5-alfa-tetrahydrocorticosterona/tetrahydrocorticosterona por debajo del límite inferior de normalidad.<sup>11,12</sup>

Nuestro caso se presentó con un fenotipo femenino y con la presencia de masas bilateral en los labios mayores, con aumento del clítoris desde el nacimiento e introito vaginal. Como procede de una zona donde es común esta alteración genética, con la relación testosterona/dihidrotestosterona elevada, el cariotipo y el estudio sonográfico establecimos el diagnóstico.

En los casos criados como varones, la principal preocupación es conservar los testículos para la posterior producción hormonal. La crema tópica de DHT se

puede aplicar en el área púbica después del diagnóstico. La reparación quirúrgica de la hipospadias debe realizarse entre los 6 y 18 meses de edad.<sup>13</sup>

Para las pacientes criadas como niñas, el tratamiento puede incluir la corrección quirúrgica de los genitales externos (apertura vaginal en el perineo con separación temprana de la vagina y la uretra), extracción temprana del tejido gonadal para prevenir la masculinización antes de la pubertad, reducción del clítoris (si hay masculinización severa) y terapia hormonal cíclica en la pubertad para el desarrollo de las características sexuales secundarias. La elección del sexo femenino es hoy en día solo una opción en niños XY con deficiencia completa.<sup>14-18</sup>

El riesgo de desarrollar tumores gonadales es bastante reducido. En los varones afectados no se ha descrito enfermedad prostática. La mayoría de los varones es infértil debido a que la reducida glándula prostática ocasiona la disminución del volumen de semen y ausencia de fertilidad espontánea; sin embargo, las técnicas de reproducción asistida constituyen una opción. La transmisión es autosómica recesiva, por lo que se debe ofrecer consejo genético.

## Bibliografía

1. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol*, 2002;30(198):51-9.
2. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson R. Steroid 5 $\alpha$ -Reductase Deficiency in Man: An Inherited Form of Male Pseudohermaphroditism. *Science*, 1974;186(4170):1213-5.
3. Imperato-McGinley J, Peterson, RE, Gautier T, Sturla E. Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5 $\alpha$ -reductase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 1979;300(22):1233-7.
4. Audi L, Fernández Cancio M, Torán N, Piro C. Anomalías de la diferenciación sexual. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. (4th Ed.). Ed. M. Pombo et al.; 2009. pp. 583-609.
5. Mowszowicz I, Berthaut I, Mestayer C, et al. 5-alpha-reductases: physiology and pathology. *Ann Endocrinol*, 1995;56:555-9.
6. Kim SH, Kim KS, Kim GH et al. A novel frameshift mutation in the 5alpha-reductase type 2 gene in Korean sisters with male pseudohermaphroditism. *Fertil Steril*, 2006;85:e9-e12.
7. Thiele S, Hoppe U, Holterhus PM, Hiort O. Isoenzyme type 1 of 5-alpha-reductase is abundantly transcribed in normal human genital skin fibroblasts and may play an important role in masculinization of 5-alpha-reductase type 2 deficient males. *Eur J Endocrinol*, 1966;152:875-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.01927> | Medline
8. Cohen-Kettenis PT. Gender Changes in 46XY person with 5  $\alpha$ -Reductase-2. Deficiency and 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Deficiency. *Archives of Sexual Behavior*, 2005;34(4):399-410. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16010463/>
9. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. «The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases». *Adv Urol*, 2012;530121. Doi:10.1155/2012/530121.
10. Maimoun L, Philibert P, Cammas B. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 $\alpha$ -reductasa deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:296-307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147889/>
11. Odame I, Donaldson MD, Wallace AM, Cochran W, Smith PJ. Early diagnosis and management of 5 alpha-reductase deficiency. *Arch Dis Child*, 1992;6:720-3

12. Lambert SM, Vilain EJ, Kolon TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am*, 2010;37(2):195-205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685548/>
13. Rodríguez A, Vela A, Grau G, Martínez-Múgica O, Rica Etxeberría I. Anomalías de la diferenciación sexual: decisiones terapéuticas y resultados a largo plazo. En: *Dilemas Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica*. Ed. Pulso; 2014. pp. 57-77.
14. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics*, 2006;118:e488-e5000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882788/>
15. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Impact of the consensus statement and the new DSD classification system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010;24(2):187-95.
16. Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. *Pediatrics*, 2014;134:e710-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092939/>
17. Dacou-Voutetakis C. A multidisciplinary approach to the management of children with complex genital anomalies. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007;3:668-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724484/>
18. Thyn U, Richter-Appelt H, Wiesemann C, Holterhus PM, Hiort O. Deciding on gender in children with intersex conditions: considerations and controversies. *Treat Endocrinol*, 2005;4:8.