

## SECCION BIBLIOGRAFICA

## DEFICIENCIAS PRIMARIA Y SECUNDARIA DE 5 ALFA REDUCTASA

Doctores Julianne Imperato-McGinley, Ralph E. Peterson y Teófilo Gautier,  
de la División de Endocrinología, Departamento de Medicina, Colegio Médico de la Universidad  
de Cornell, New York., N.Y. 10021 (Doctores Imperato y Peterson)  
y el Departamento de Pediatría, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, R.D. (Dr. Gautier)

Reproducido del libro *Sexual Differentiation: Basic and Clinical Aspects*, páginas 233 a 245.

Editores: M. Serio, M. Mota, M. Zanisi y L. Martini.

Serono, Symposium, publicación de la Raven Press, Volumen 11, 1984. New York.

Traducción: Julio Rodríguez Grullón

### I – DEFICIENCIA PRIMARIA DE 5 ALFA REDUCTASA

Los reportes iniciales de deficiencia primaria de 5 alfa reductasa resultando en pseudohermafroditismo en el varón, fueron publicados en 1974.<sup>12-42</sup> Desde entonces otros casos han sido reportados.<sup>5-7-24-37-38</sup>

Nuestros estudios más importantes desde 1974 incluyen un árbol genealógico de 23 familias con 38 varones pseudohermafroditas de la República Dominicana. Hemos también evaluado trece sujetos de familias no relacionadas de otras partes del mundo. La evaluación bioquímica y fenotípica de sujetos con esta condición revela su significado como modelos clínicos únicos, definiendo las funciones principales para la testosterona y la dihidrotestosterona en el desarrollo y diferenciación sexual masculino, con esclarecimiento del papel de la testosterona en la evolución de la identidad con el género masculino.<sup>14-16</sup>

Todos los sujetos reportados con deficiencia de 5 alfa reductasa tenían hipospadias perineal y la mayoría tenían aberturas separadas para uretra y vagina dentro de un seno urogenital.<sup>5-7-12-15-24-37-38-42</sup> Raras veces un fondo de saco ciego vaginal se abre dentro de la uretra y en un niño afectado en el árbol genealógico dominicano, no se demostró un fondo de saco ciego vaginal. La diferenciación wolffiana es normal y los sujetos tienen un epidimo, conducto deferente y vesículas seminales, los cuales fueron identificados al momento de la biopsia testicular en siete miembros afectados del grupo dominicano. Vasogramas demostraron estas estructuras en dos sujetos, además de vesículas semi-

nales y conductos eyaculatorios que se vaciaban en las paredes laterales de la vagina.<sup>7-42</sup> La criptorquidia está presente significativamente con más frecuencia durante la niñez que en la edad adulta, sugiriendo que los testículos comúnmente descienden durante la pubertad.

En la pubertad ocurre lo siguiente: El tono de la voz se hace grave, el desarrollo de un cuerpo muscular, crecimiento del falo (4 a 6 cm), arrugamiento e hiperpigmentación del escroto y descienden los testículos. La histología de los testículos de siete adultos dominicanos afectados, demostró hiperplasia de las células de Leydig.<sup>18</sup> En sujetos adultos con testículos no descendidos, los túbulos seminíferos contienen únicamente o células de Sertoli con engrosamiento de la túnica propia, o espermatogénesis aberrante.

Sujetos adultos con testículos descendidos también exhiben estos hallazgos, mientras otros tienen espermatogénesis normal.<sup>18</sup> Las próstatas están pequeñas o ausentes y en un sujeto de 65 años de edad la próstata no fue palpada o visualizada.<sup>15</sup> Los sujetos tienen erecciones y hay un eyaculado por la uretra perineal. Su barba está disminuida o ausente con disminución del vello en el resto del cuerpo. Dos de 23 sujetos postpuberales del grupo dominicano tenían ligero crecimiento de pelos en el labio superior y el mentón. Un sujeto italiano de 68 años de edad sin embargo tiene un crecimiento moderado de la barba que requiere afeitada diaria, pero él tiene mucho menos barba y vello en el cuerpo que su padre y un hermano más joven. Ninguno de los sujetos afectados en edad postpuberal tiene recesión temporal de la línea de nacimiento del pelo y un acné ligero ha sido reportado en sólo un paciente.<sup>5</sup>

Las anomalías bioquímicas han sido caracterizadas por los hallazgos de:

1) Niveles normales o elevados de testosterona con niveles disminuidos en el plasma de dihidrotestosterona y una proporción aumentada en el plasma de testosterona a dihidrotestosterona.<sup>5-7-12-15-24-37-38-42</sup>

2) Disminución en la conversión de testosterona a dihidrotestosterona en vivo.<sup>12-15-17-18-37</sup>

3) Disminución de la producción de los metabolitos 5 alfa urinarios de la testosterona. Ej.: disminución de las proporciones entre la etiocolanolona/androsterona y etiocolanediol/androstenediol.<sup>7-12-15-18-37-38</sup>

4) Disminución de los metabolitos urinarios reducidos 5 alfa de esteroides C21 y C19 que no sean la testosterona. Ej.: cortisol, corticosterona, 11b-hidroxiandrostenediona y androstenediona.<sup>18</sup>

5) Disminución de la actividad en los tejidos de la enzima 5a reductasa al estudiarse la actividad enzimática.

6) Un modo de transmisión autosómico recesivo documentado por el árbol genealógico y análisis bioquímicos del grupo dominicano.

## DATOS BIOQUÍMICOS

### 1. Plasma

Hasta ahora tenemos información sobre el plasma de 27 varones afectados incluyendo 14 sujetos de la República Dominicana y 13 casos de otros grupos no relacionados con deficiencia de 5a reductasa.

El nivel promedio de testosterona en plasma fue de 817 ng/100 ml  $\pm$  334 (promedio masculino normal 582 ng/100  $\pm$  166) ( $p < 0.001$ ). El nivel promedio de la dihidrotestosterona en plasma fue de 22.4 ng/100 ml  $\pm$  1.65 (promedio masculino normal 51 ng/100 ml  $\pm$  29) ( $p < 0.001$ ). La proporción entre testosterona/dihidrotestosterona fue elevada con un valor promedio de  $38 \pm 14.2$  comparado con un valor promedio masculino de  $12.0 \pm 3.1$  ( $p < 0.001$ ).

En 6 varones prepuberales y 2 en pubertad temprana del grupo dominicano, los niveles básicos en el plasma de testosterona y dihidrotestosterona y la producción básica entre testosterona/dihidrotestosterona no fueron significativamente diferentes de valores de varones controles, 5 prepuberales y 3 puberales. Sin embargo, después de la administración de hCG las proporciones de testosterona/dihidrotestosterona en los varones control fue de 3 a 20, mientras que en los 6 varones prepuberales afectados osciló de 30 a 162.

En 9 varones adultos postpuberales afectados (7 dominicanos, 2 de otra nacionalidad) la velocidad de producción de la dihidrotestosterona en la sangre fue baja y fue sólo ligeramente más alta que la reportada en hembras adultas normales.<sup>17</sup> En los 9 sujetos afectados postpuberales estudiados, la velocidad de conversión de CRT a DHT fue menor de 1% (varones normales 2.3 a 7.0%, hembras normales

2.0 a 4.0%). Niveles de estradiol en el plasma oscilaron de 0.7 a 4.7 ng/100 ml en 12 sujetos afectados (10 dominicanos y 2 de otras nacionalidades) con un valor promedio de 3.1 ng/100 ml  $\pm$  1.3, lo cual no fue significativamente diferente del valor promedio normal en varones de 2.8 ng/100 ml  $\pm$  1.0. El valor promedio para la fracción de testosterona en plasma ligada a proteínas en diez sujetos afectados dominicanos fue de  $0.46 \pm 0.7$ , lo cual no fue significativamente diferente del promedio masculino normal de  $0.45 \pm 0.10$ .<sup>18</sup>

### 2. Orina

En 35 varones postpuberales afectados (21 dominicanos, 14 de otras nacionalidades) el valor promedio de la proporción entre la etiocolanolona urinaria endógena (E/androsterona (A) fue  $4.96 \pm 2.00$  (valor promedio normal para varones  $0.87 \pm 0.34$ ). En 14 padres portadores obligados en el grupo dominicano la proporción promedio entre la etiocolanolona/androsterona urinaria endógena fue de  $2.29 \pm 0.68$ , con una oscilación de 1.24 a 3.65, lo cual fue intermedio entre lo normal y los varones afectados. En 16 madres portadoras obligadas del mismo grupo dominicano, la proporción urinaria fue 2.24/0.99 con una oscilación de 1.15 a 5.14 (valor promedio femenino  $0.87 \pm 0.25$ ). Dos madres portadoras obligadas tenían proporciones urinarias dentro del 95% de los límites de confianza para varones afectados y que podrían ser homocigóticos. Cinco hembras, hermanas de varones afectados, tenían valores proporcionales urinarios en la zona de los varones afectados y son presumiblemente homocigotas para este defecto.<sup>35</sup>

### 3. Estudios en fibroblastos

Determinación de la actividad enzimática en varios grupos (Dallas, Los Angeles, dominicanos, New York) reveló que la actividad de la 5a reductasa tenía propiedades diferentes.<sup>7-15-25-30</sup> En la mutante de Dallas, la enzima tenía una marcada disminución de su afinidad hacia el sustrato esteroide.

La variante dominicana era similar a la variante de Dallas excepto por la demostración de ligera inestabilidad al calor y actividad normal en pruebas de una sola capa.<sup>25-20</sup> La variante de Los Angeles de la enzima tenía esencialmente afinidad normal hacia el sustrato esteroide, pero era inestable con afinidad disminuida hacia el NADPH.<sup>7</sup> La variante de New York se parecía a la de Los Angeles y Dallas por la afinidad disminuida hacia el sustrato esteroide, inestabilidad al calor y afinidad disminuida hacia el NADPH.<sup>15</sup>

## HIPOTESIS Y DISCUSION

1) Una deficiencia de dihidrotestosterona produce un defecto en el desarrollo intrauterino del feto, el cual está limitado a los genitales externos y la próstata, lo que nos

permite concluir que la diferenciación de estas estructuras depende de las acciones de la dihidrotestosterona.

2) La diferenciación wolffiana procede normalmente lo que sugiere que depende de la mediación de la testosterona y no de la dihidrotestosterona. Esto se correlaciona con estudios de laboratorio que demuestran que los rudimentos de los genitales tienen una gran actividad de la enzima 5 $\alpha$  reductasa al tiempo de la diferenciación sexual, mientras el sistema de ductos wolffianos no tiene la capacidad de formar dihidrotestosterona hasta que la diferenciación está completa.<sup>40</sup>

3) En la pubertad los varones afectados desarrollan arrugamiento e hiperpigmentación del escroto, crecimiento del falo, crecimiento de la masa muscular y un agravamiento en el tono de la voz. Su talla final es similar a sus padres y parientes varones normales. Por tanto los cambios recién señalados en la pubertad aparentan ser generados principalmente a través de las acciones de la testosterona.

4) Desarrollo prostático y/o su crecimiento, el acné, una distribución normal del pelo del cuerpo y la cara en varones y la recesión temporal de la línea de nacimiento del cabello, no ocurre en estos sujetos y parece depender principalmente de las acciones de la dihidrotestosterona. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas futuras obvias para el tratamiento de varones con hipertrofia prostática, acné y calvicie y para el tratamiento de mujeres con hirsutismo y acné a través de la inhibición de la actividad de la enzima 5 $\alpha$  reductasa.

5) La biopsia testicular demuestra espermatogénesis completa en dos de los sujetos afectados con testículos descendidos, sugiriendo que la dihidrotestosterona no es el andrógeno primordial en la regulación de la espermatogénesis.<sup>35</sup> Las interrogantes sobre la fertilidad en individuos con espermatogénesis completa, sin embargo, permanecen sin respuesta. La mayoría de los sujetos, sin embargo, tienen daño significativo en los túbulos seminíferos con tan sólo células de Sertoli o espermatogénesis aberrante,<sup>18</sup> muy probablemente relacionado al criptorquidismo con frecuencia presente por lo menos hasta la pubertad en la mayoría de los sujetos afectados.

6) Los varones afectados tienen erecciones y hay una eyaculación por la uretra perineal. Por tanto, la capacidad de tener erecciones aparenta ser mediada ya sea directamente a través de las acciones de la testosterona o por vía de la conversión de la testosterona a estradiol a nivel del hipotálamo. En este sentido es interesante observar que la administración de cantidades farmacológicas de dihidrotestosterona causó una caída substancial en los niveles de testosterona en plasma en dos individuos afectados, con una pérdida concomitante de la libido y el desarrollo de impotencia.

7) El nivel de LH está elevado en el plasma con niveles normales o elevados de testosterona, sugiriendo un rol a la dihidrotestosterona en la retroalimentación negativa para el

control de los niveles de LH. Los niveles elevados de LH en plasma se correlacionan con los hallazgos al microscopio electrónico y de luz de hiperplasia de las células de Leydig.<sup>18-35</sup>

Niveles plasmáticos de FHS también están elevados, lo cual puede ser una consecuencia del criptorquidismo con su consecuencia sobre la espermatogénesis.<sup>15-35</sup>

8) Los datos sobre el desarrollo psicosexual demostrando un cambio en la identidad del género de femenino a masculino en 17 de 18 sujetos dominicanos, criados sin duda alguna como hembras, destaca la importancia de la exposición a la testosterona del cerebro en útero, el período temprano postnatal y en la pubertad, como un determinante de la identidad con el género masculino.<sup>14-16</sup> Estos sujetos demostraron que en un ambiente social sin presiones, cuando el sexo de crianza es discordante, el sexo biológico mediado por la testosterona prevalece, si los eventos puberales se permite que sucedan.<sup>14-16</sup>

Teóricamente, bajo la influencia de la testosterona "masculinización" del cerebro ocurre y conjuntamente con una pubertad masculina mediada por ella, se desarrolla una identidad con el género masculino, a pesar de una crianza femenina. Este experimento singular de la naturaleza enfatiza la importancia de los andrógenos, los cuales actúan como inductores y activadores en la evolución de la identidad con el género masculino. Por eso se postula<sup>14</sup> que en el varón normal, el sexo de crianza y la testosterona actúan al unísono y junto con la activación de la pubertad mediada por la testosterona, determinan una expresión completa del género masculino. Asimismo, la identidad con un género no aparenta estar fijada inalterablemente temprano en la niñez, sino que está en continua evolución, fijándose definitivamente con los eventos de la pubertad. Estos estudios sugieren que además de los factores ambientales, la acción hormonal de la testosterona en el período prenatal y el puberal actúa para influenciar la formación de la identidad con el género masculino en el varón normal.

La evolución del género masculino se inicia en la pubertad en esta condición y teóricamente dependiendo de las circunstancias prepuberales y en algunos casos raros castración temprano en la pubertad, pueden abortar su desarrollo. Como el tiempo para la evolución de la identidad con el género masculino en la pubertad es diferente para cada persona, entonces teóricamente la edad en la cual la interrupción (bien sea por castración o por el ambiente sociocultural) puede ser llevada a cabo con éxito para abortar el cambio de género será indudablemente diferente de persona a persona.

Algunos pacientes han sido reportados que fueron castrados prepuberalmente o como adolescentes. Sólo el tiempo dirá si este manejo terapéutico es de forma alguna práctico.<sup>5-36-37</sup>

Si un cambio de género puede ocurrir en una persona

con deficiencia de 5 alfa reductasa que ya haya pasado por la pubertad masculina, es también obviamente dependiente de una serie de factores que puedan estar presentes para ya sea suprimir o estimular la secuencia normal de los eventos. Hay situaciones sociales obvias en las que una persona no puede consciente o subconscientemente admitir el hecho de la masculinidad<sup>15</sup> y otras situaciones sociales en las que una persona aceptará más fácilmente el hecho de que un cambio ha ocurrido.

Que una persona continúe aceptando un papel femenino, a pesar del hecho de haber tenido una pubertad masculina, sólo prueba que los humanos son seres plásticos, moldeables, en la adquisición de su identidad de género y que bajo ciertas presiones sociales, factores ambientales pueden sobreponerse a los factores hormonales.

Estos sucesos no nos dicen nada acerca de la secuencia de eventos en la formación de la identidad con el género en los varones normales.

Así que además de los factores ambientales, exposición prenatal y puberal a la testosterona influencia la formación de la identidad con el género en los varones normales.

## II. ■

### II.-DEFICIENCIA SECUNDARIA DE 5 ALFA REDUCTASA

En 1982 completamos un árbol genealógico y análisis bioquímico de una larga familia con insensibilidad completa a los andrógenos (T.F.).<sup>18</sup> Todos los sujetos afectados tenían genitales externos femeninos bien definidos, con amplio desarrollo de los senos en los sujetos que habían pasado la edad puberal. Había sin embargo un espectro de respuesta a los andrógenos, manifestado entre los afectados por diferencias en los pelos existentes en los genitales y el resto del cuerpo.

Algunos de los miembros afectados tenían una ausencia completa de pelos en el cuerpo, mientras otros miembros también afectados de la familia presentaban vello púbico escaso, así como pelos en brazos y piernas y un ligero bigote.<sup>18</sup> El árbol genealógico demostró transmisión materna de la condición con el defecto manifestándose en la cuarta, quinta y sexta generaciones. Habían seis grupos de hermanos afectados con cincuenta miembros en total dentro de la familia.

Diecisiete de los 25 genotípicamente varones, o sea, 68%, tenían insensibilidad completa a los andrógenos.<sup>18</sup>

#### DATOS BIOQUÍMICOS

##### 1. Plasma

El nivel promedio de T fue de 776 ng% ± 435 SD en 13 sujetos con T.F., 583 ng% ± 166 SD en 25 varones normales y 856 ng% ± 347 SD en 22 varones postpúberes con

deficiencia de 5a reductasa. Como la varianza de los niveles de T en plasma era diferente en los tres grupos, una prueba no paramétrica (Mann-Whitney) fue usada para estudiar las diferencias de grupo.

Comparaciones de los sujetos con T.F. tanto con varones normales como con sujetos con deficiencia de 5a reductasa, arrojó valores U de 188 y 176 respectivamente, ninguno de los cuales fue significativo al nivel de alfa = a 5%. El nivel promedio en el plasma de DHT de 36 ng% ± 23 SD en los sujetos con T.F. fue más bajo que los valores promedios en los varones normales de 51 ng% ± 21 SD ( $p < 0.04$ ) pero más alto que el valor promedio de 22 ng% ± 8 SD ( $p < 0.02$ ) en sujetos con deficiencia de 5a reductasa. El promedio de la proporción en el plasma de T/DHT fue  $24 \pm 8$  SD en sujetos con T.F. y fue intermedio entre la proporción promedio de  $12 \pm 3$  SD ( $p < 0.001$ ) en varones normales y la proporción promedio de  $41 \pm 14$  SD ( $p < 0.0001$ ) en varones con deficiencia de 5a reductasa.

El valor promedio en plasma de  $\Delta$  en 13 sujetos T.F. fue 128 ng% ± 61 SD, lo cual fue similar a un valor promedio en plasma de 131 ng% ± 61 SD ( $p < 0.8$ ) en 19 sujetos con deficiencia de 5a reductasa, pero significativamente más alto que el valor promedio de 83 ng% ± 29 SD ( $p < 0.001$ ) en 25 varones normales. El valor promedio en el plasma de la proporción  $\Delta/T$  fue de  $0.22 \pm 0.10$  SD en sujetos con T.F., lo cual no fue significativamente diferente de una proporción promedio de  $0.16 \pm 0.07$  SD ( $p < 0.1$ ) en sujetos con deficiencia de 5a reductasa, pero significativamente diferente de la proporción promedio normal de 0.13 SD ( $p < 0.002$ ).<sup>18</sup>

El MCRT en 4 sujetos con T.F. fue similar al MCRT de varones normales o sujetos con deficiencia de 5 alfa reductasa. El  $MCR^{DHT}$  fue también similar al  $MCR^{DHT}$  de varones normales. El  $PB^{DHT}$  en los sujetos con T.F. fue disminuido, sin embargo cuando se comparó a varones normales, pero mayor que el  $PB^{DHT}$  en varones con deficiencia de 5a reductasa.  $CRT^{DHT}$  resultó disminuido en sujetos con T.F. cuando se comparó con varones normales, pero mayor que el  $CRT^{DHT}$  en varones con deficiencia de 5a reductasa.<sup>18</sup>

El valor promedio en plasma de E2 en 11 sujetos con T.F. fue 4.8 ng% ± 1.3 SD y estuvo elevado al compararlo con un promedio de 2.8 ng% ± 1.0 ( $p < 0.001$ ) en 19 varones normales y un promedio de 3.1 ng% ± 1.3 SD en 12 varones con deficiencia de 5a reductasa.<sup>18</sup>

El valor promedio para la fracción de testosterona en plasma ligada a la proteína fue de  $0.45 \pm 0.10$  SD para 15 varones normales y  $0.70 \pm 0.8$  SD para 13 mujeres. En 9 sujetos con T.F. el valor promedio fue  $0.43 \pm 0.12$  SD y en 10 sujetos con deficiencia de 5 alfa reductasa el valor promedio fue  $0.46 \pm 0.7$  SD y ninguno fue significativamente diferente ( $p < 0.4$ ) del valor promedio normal.<sup>18</sup>

Los niveles en plasma de andrógenos y estrógenos obtenidos en sangre de la vena espermática previo a la cas

tración demostró secreción testicular de DHT así como T,  $\Delta$ , DEA, 17 $\pm$  P, E<sub>2</sub> y E<sub>1</sub>.<sup>18</sup>

El valor promedio en plasma de FHS fue significativamente elevado con un valor de 37.3 ug%  $\pm$  11.8 SD en sujetos postpuberales con T.F., cuando se comparó a un valor promedio de 14.3 ug%  $\pm$  10.2 SD ( $p < 0.001$ ) en 24 varones normales y no fue significativamente diferente del valor promedio de 43.5 ug%  $\pm$  21.2 SD ( $p < 0.3$ ) en 16 sujetos con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa.<sup>18</sup>

## 2. Orina

La proporción promedio urinaria eticolanona/androsterona de 1.28  $\pm$  0.46 SD en 11 sujetos con T.F. fue significativamente diferente del valor promedio de 0.87  $\pm$  0.34 SD ( $p < 0.005$ ) encontrado en 29 varones normales controles y el valor promedio de 4.90  $\pm$  2.15 ( $p < 0.001$ ) en 29 varones con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa. La proporción urinaria promedio de 5 $\beta$  tetrahydrocorticoesterona/5 $\alpha$  tetrahydrocorticoesterona de 0.76  $\pm$  0.21 en 9 sujetos con T.F. fue significativamente diferente tanto del valor promedio de 0.53  $\pm$  0.22 ( $p < 0.02$ ) en 17 varones normales como del valor promedio de 4.59  $\pm$  4.5 ( $p < 0.001$ ) en 11 sujetos con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa. El valor urinario promedio de la proporción entre 5 $\beta$ -Tetrahydrocortisol (5 $\beta$ THF)/5 $\alpha$  Tetrahydrocortisol (5 $\alpha$  THF) de 2.28  $\pm$  1.14 en 9 sujetos con T.F. fue significativamente diferente del valor de 33.11  $\pm$  18.31 ( $p < 0.0001$ ) en 12 sujetos con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa.<sup>18</sup>

## 3. Estudios en fibroblastos

La actividad de la 5 $\alpha$  reductasa (determinada en el laboratorio de J. Wilson) al pH 5.5 en sonificados de células de la piel de los genitales en 2 sujetos con T.F. fue 3.0 y 4.9 pmol/h/mg de proteína. En 41 sujetos normales la actividad de la enzima osciló entre 1 a 215 pmol/h/mg de proteína con un promedio de 30.6  $\pm$  43.9 SD pmol/h/mg de proteína.<sup>18</sup>

Puntos de ligazón DHT de alta afinidad en la zona de valores de 48 a 84 fmol/mg de proteína, con una afinidad constante de 10<sup>10</sup>M<sup>-1</sup> fue demostrada para fibroblastos derivados de la piel de los genitales de individuos normales. Puntos específicos para la ligazón con DHT no fueron detectados en dos sujetos afectados con T.F. (V 16, V 13) de este árbol genealógico.<sup>18</sup>

## DISCUSION E HIPOTESIS

En estos sujetos con insensibilidad a los andrógenos negativa completa (T.F.) el valor promedio en el plasma de T estaba elevado, con una disminución en el nivel promedio de plasma para DHT y una elevación del promedio de la proporción T/DHT. Sin embargo 4 sujetos con T.F. tenían proporciones en el plasma de T/DHT dentro de los límites normales, mientras que ninguno de los sujetos con defi-

ciencia de 5 $\alpha$  reductasa tenía proporciones normales. Así que en términos generales el grado de elevación de las proporciones T/DHT no es tan marcada y no es tan consistente en sujetos con T.F. de este árbol genealógico cuando se compara con varones pseudohermafroditas con deficiencia primaria de 5 $\alpha$  reductasa.

El CRT DHT en sujetos con T.F. estuvo ligeramente disminuida e intermedia entre los varones normales y varones con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa. Como la fracción de T ligada a las proteínas del plasma no estuvo significativamente elevada, la disminución en CRT DHT no puede ser debida a la ligazón aumentada de T circulante y lo más probable es que sea debida a la actividad periférica disminuida de la 5 $\alpha$  reductasa.

La proporción urinaria promedio E/A estuvo elevada en los sujetos T.F., cuando se comparó a la proporción promedio de varones normales, pero menos impresionante que la marcadamente elevada proporción promedio demostrada en varones pseudohermafroditas con deficiencia primaria de 5 $\alpha$  reductasa. Los aumentos fueron mínimos o estuvieron ausentes en las proporciones urinarias de los metabolitos tetrahydro del cortisol 5 $\beta$ /5 $\alpha$  (5 $\beta$ /THB/5 $\alpha$  THB) en los sujetos con T.F., aunque estas proporciones fueron marcadamente anormales en varones pseudohermafroditas con deficiencia primaria de 5 $\alpha$  reductasa.

Los metabolitos urinarios 17-ketoesteroides, eticolanona (E) y androsterona (A) son principalmente hepáticos en origen con contribuciones periféricas al metabolito 5 $\alpha$  androsterona.<sup>28</sup> Los metabolitos urinarios 5 $\beta$  y 5 $\alpha$  tetrahydro de cortisol y corticosterona, son también principalmente si no completamente una consecuencia del metabolismo hepático.<sup>8-34</sup> Así, la proporción urinaria ligeramente elevada de los promedios E/A y la ausencia de una elevación sustancial en los promedios de los metabolitos urinarios de C21 5 $\beta$ THF/5 $\alpha$ THF y 5 $\beta$ THB/5 $\alpha$ THB, sugiere que la disminución en la actividad en el plasma de la(s) enzima 5 $\alpha$  reductasa demostrada en sujetos con T.F. no es hepática en su origen. Además ha sido demostrado por la extracción esplácnica y estudios de conversión de T y DHT por Ishimaru y col., que los niveles circulantes de DHT son consecuencia de conversión periférica y secreción testicular sin contribución hepática.<sup>19</sup>

Los niveles en la vena espermática en los sujetos con T.F. demuestran que la secreción testicular de DHT y los niveles promedios son similares a lo que ha sido reportado por otros investigadores.<sup>9-33-39-43</sup>

Así, las anomalías descritas en los sujetos con T.F. de este árbol genealógico (un promedio elevado en la proporción T/DHT, un CRT DHT disminuido y un promedio urinario ligeramente anormal de la proporción E/A) aparentan ser una consecuencia de la disminución de la actividad periférica de la(s) 5 $\alpha$  reductasa relacionada al metabolismo andrógeno.

Esto difiere de varones pseudohermafroditas con defi-

ciencia primaria de 5 $\alpha$  reductasa, donde el defecto es tanto hepático como periférico con marcada disminución en los metabolitos 5 $\alpha$ , tanto de los compuestos C19 como C21.

La elevación en plasma de LH es similar a los niveles encontrados en sujetos con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa que son sensibles a T, pero que tienen niveles plasmáticos disminuidos de DHT. Así que aparentemente sujetos ya sean T.F. o con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa tienen niveles elevados en el suero de LH debido a la ausencia de una efectiva retroalimentación negativa por la DHT a nivel del hipotálamo.

En los sujetos con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa esto puede deberse a marcada disminución de los niveles en plasma de DHT, mientras que en los sujetos con T.F. hay presumiblemente una insensibilidad a nivel del hipotálamo así como unos niveles disminuidos en plasma de DHT.

Algo de alimentación retroactiva sobre LH existe en sujetos con T.F. y es demostrada por un aumento sustancial en LH después de la castración.

En sujetos deficientes en 5 $\alpha$  reductasa, aparentemente T ejerce su acción sobre la secreción de LH ya sea directamente y/o por conversión a E2 ya sea en el plasma o a nivel del hipotálamo, mientras que en sujetos con T.F. su efecto puede ser por su conversión a E2 solamente. Así que los niveles similares en plasma de LH, a pesar de la respuesta ausente a los andrógenos en los sujetos con T.F., puede ser explicada por los niveles más altos de E2 en plasma en estos individuos.

La elevación de LH circulando en el plasma se correlaciona bien con los hallazgos histológicos de hiperplasia de las células de Leydig en los testículos tanto en los individuos con T.F., como en los individuos con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa. Microscopía electrónica de los testículos no ha revelado ninguna diferencia ultraestructural en las células de Leydig entre los sujetos con estas dos condiciones.<sup>18</sup>

Los niveles en plasma de FHS estuvieron asimismo elevados en ambos grupos y en los sujetos con T.F. que fueron castrados, hubo un aumento mayor aun en los niveles de FHS. Si esta retroalimentación negativa parcial está relacionada a la inhibición y/o conversión de plasma T a E2 a nivel hipotalámico es desconocido.

Así que la deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa puede ser una deficiencia primaria heredada causando pseudohermafroditismo en el varón y afectando el metabolismo de los esteroides C19 y C21 o una manifestación secundaria de insensibilidad a los andrógenos afectando el metabolismo periférico de los andrógenos.

De estos estudios se puede deducir que la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa puede ser inducida parcialmente por los andrógenos en ciertas áreas del cuerpo. El efecto puede ser directamente sobre la enzima misma y/o indirectamente vía la maduración de las estructuras que contienen abundante actividad de la 5 $\alpha$  reductasa, por ej. los

folículos del pelo y las glándulas sebáceas. Todavía no está claro sin embargo si la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa es inducible en la piel del área genital por los andrógenos en la pubertad. Así que la disminución en la actividad periférica de la 5 $\alpha$  reductasa en los sujetos con T.F. de este árbol genealógico puede ser secundaria a 1ro., la ausencia de inducción por los andrógenos de la enzima en el área púbica y otros sitios tales como axila, cara, brazos y posiblemente en el área genital, o 2do., a la falta de maduración de estructuras en estas áreas (glándulas sebáceas y folículos pilosos) que pueden ser dependientes de los andrógenos para su desarrollo.

En apoyo de la primera hipótesis, los investigadores franceses han demostrado que la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa presente en la piel del pubis está regulada por los andrógenos y apenas es detectable en la piel del pubis de pacientes con T.F.<sup>24</sup> Ellos recientemente han demostrado que en fibroblastos normales cultivados de la piel del pubis, la dihidrotestosterona se liga a su receptor y por tanto aumenta la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa.

Sin embargo, en los fibroblastos de la piel del pubis con receptor negativo, insensible a los andrógenos, la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa no está aumentada.<sup>32</sup>

La demostración de una deficiencia periférica en la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa relacionada a la insensibilidad a los andrógenos en sujetos con T.F. hace surgir la interrogante de la posible dificultad en distinguir insensibilidad a los andrógenos de deficiencia primaria de 5 $\alpha$  reductasa, especialmente en un recién nacido con genitales ambiguos. Aunque como grupo los valores promedios de los parámetros que se miden son claramente distinguibles en las dos condiciones, un caso individual puede ocasionalmente ser problemático.

Los resultados de estos estudios demuestran la necesidad de correlacionar tanto en vivo como in vitro, estudios sobre la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa, incluyendo la medición de los metabolitos urinarios tetrahydro 5 $\beta$ /5 $\alpha$  de cortisol y corticosterona, con estudios del receptor citosol de los fibroblastos para ayudar a diferenciar las dos condiciones. Si la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa se encuentra también deficiente en las formas del receptor positivo de insensibilidad a los andrógenos, la evaluación de los metabolitos urinarios 5 $\beta$ /5 $\alpha$  tetrahydro de cortisol y corticosterona puede ser extremadamente valiosa para hacer el diagnóstico diferencial.

Formas adquiridas o reversibles de deficiencia secundaria de 5 $\alpha$  reductasa han sido demostradas en hipotiroidismo y en síndromes con T3 bajo, por ej. anorexia nerviosa, enfermedades crónicas y el síndrome de Cushing.<sup>31-1-47-4-21-44-20</sup>

En el síndrome de Cushing no es conocido si la disminución es secundaria a la hipercortisolemia actuando directamente para inhibir la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa o indi-

rectamente por medio de la disminución de T3 en el suero.<sup>6-10</sup>

Un aumento en la proporción urinaria etiocolanona/androsterona, así como aumento en las proporciones urinarias 5b/5a de los metabolitos de cortisol, corticosterona y 11b OH androstenediona han sido demostradas en pseudohermafroditas masculinos con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa por nosotros y otros, en hipotiroidismo, anorexia nerviosa y el síndrome de Cushing.<sup>1-2-4-10-11-20-21-44-47</sup>

Los metabolitos urinarios de 5b/5a de corticosterona son anormales en pseudohermafroditas varones con deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa, pero no han sido estudiados en otras condiciones.

Las formas adquiridas y reversibles de deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa pueden deberse a sólo deficiencia hepática de 5 $\alpha$  reductasa como ha sido sugerido por Mauvais-Jarvis en estudios con sujetos hipotiroideos.<sup>29</sup>

Nosotros hemos clasificado las deficiencias de 5 $\alpha$  reductasa como sigue:

#### A. Primaria

1. Pseudohermafroditismo hereditario masculino debido a deficiencia de 5 $\alpha$  reductasa con actividad hepática y periférica de la enzima deficitaria.

#### B. Secundaria

1. Insensibilidad completa a los andrógenos hereditaria, con una disminución secundaria en actividad periférica de la 5 $\alpha$  reductasa.
2. Porfiria con actividad hepática deficitaria de la 5 $\alpha$  reductasa.<sup>3</sup>
3. Deficiencias adquiridas o reversibles de 5 $\alpha$  reductasa (probablemente debidas a actividad hepática deficiente de la 5 $\alpha$  reductasa).
  - a) Hipotiroidismo<sup>3</sup>
  - b) Síndromes debidos a T3 bajo
  - c) Anorexia nerviosa
  - d) Síndrome de Cushing.

### REFERENCIAS

1. Bradlow, H.L.; Hellman, L.; Zumoff, B., et al (1956): *Science* 124: 1206-1207.
2. Bradlow, H.L.; Zumoff, B.; Fukushima, D.K.; Hellman, L., and Gallagher, T.F. (1966): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 26: 949-954.
3. Bradlow, H.L.; Anderson, K., and Kappas, A. (1975): In: *Porphyrias in Human Disease*, 1st Int. Porphyrin Meet., Freiburg/Br., pp. 173-178. Karger, Basel.
4. Bradlow, H.L.; Boyar, R.M., O'Connor, J., et al (1976): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 571-574.
5. Cantu, M.J.; Corona-Rivera, E.; Díaz, M.; Medina, C.; Esquinca, E.; Cortes-Gallegos, V.; Vaca, G., and Hernandez, A. (1980): *Acta Endocrinol.* 94:273-297.
6. Chopra, I.J.; Williams, E.D.; Orgiazzi, J., et al (1975): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 911-920.
7. Fisher, L.K.; Kogut, M.D.; Moore, R.J.; Goebelsmann, U.; Weitzman, J.J.; Isaacs, H.; J., Griffin, J.E., and Wilson, J.D. (1978): *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
8. Gold, N.I. (1960): *J. Biol. Chem.* 236: 1930-1933.
9. Hammond, G.L.; Ruokonen, A.; Kontturi, M.; Koskela, E., and Vihko, R. (1977): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:16-24.
10. Hellman, L.; Bradlow, H.L.; Zumoff, B., et al (1959): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 19: 936-948.
11. Hellman, L.; Bradlow, H.L.; Zumoff, B., and Gallagher, T.F. (1961): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 21: 1231-1215.
12. Imperato-McGinley, J.; Guerrero, L.; Gautier, T., and Peterson, R.E. (1974): *Science* 186: 1213-1215.
13. Imperato-McGinley, J.; Guerrero, L.; Gautier, T., and Peterson, R.E. (1975): In: "Genetic forms of Hypogonadism" (proceedings of the Birth Defects Conference Newport Beach, 1974). Vol. II, no. 4, in the Birth Defects Original Article Series, ed. by D. Bergsma. pp. 91-101. Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, New York.
14. Imperato-McGinley, J.; Peterson, R.E.; Gautier, T., and Sturla, E. (1979): *N. Engl. J. Med.* 300: 1233-1237.
15. Imperato-McGinley, J.; Peterson, R.E.; Leshin M., Griffin, Cooper, J.E.; Draghi, G.; Berenyi, M., and Wilson, J.D. (1980): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50:15-22.
16. Imperato-McGinley, J.; Peterson, R.E.; Gautier, T., and Sturla, E. (1981): In: *Clinics in Andrology: Pediatric Andrology*. Vol. 7, ed. by Stanley J. Kogan and E.S.E. Hafez, 99-108. Martinus Nijhoff Publishers, Netherlands.
17. Imperato-McGinley, J.; Peterson, R.E.; Gautier, T. (1981): In: *Fetal Endocrinology*, ed by Miles J. Novy, John A. Resko. pp. 359-382. Academic Press, New York.
18. Imperato-McGinley, J.; Peterson, R.E.; Gautier, T.; Cooper, G.; Danner, R.; Arthur, A.; Morrie, P.L.; Sweeney, W.J., and Shackleton, C. (1982): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54: 931-941.
19. Ishimaru, T.; Edmiston, W.A.; Pages, L., and Horton, E. (1978): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46: 528-533.
20. Jailer, J.W.; VandeWiele, R.V.; Christy, N.P., and Lieberman, S. (1959): *J. Clin. Invest.* 38: 357-356.
21. James, V.H.T. (1961): *J. Endocrinol.* 23: 119-126.
22. Jenkins, J.S., and McCaffrey, V.M. (1974): *J. Endocrinol.* 63: 517-516.
23. Kuttann, F., Mauvais-Jarvis, P. (1975): *Acta Endocrinol.* 79: 164-175.
24. Kuttann, F.; Mowszowicz, K.; Wright, F.; Baudot, N.; Jaffiol, C.; Robin, M., and Mauvais-Jarvis, P. (1979): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49: 861-865.
25. Leshin, M.; Griffin, J.E., and Wilson, J.D. (1978): *J. Clin. Invest.* 62: 685-691.
26. MacDonald, P.C.; Madden, J.D.; Brenner, P.F.; Wilson, J.D. and Siiteri, P.K. (1979): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49: 905-916.

27. Madden, J.D.; Walsh, P.C.; MacDonald, P.C.; Wilson, J.D. (1975): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 751-760.
28. Mauvais-Jarvis, P.; Bercovici, J.P.; Crepy, O.; Gauthier, F. (1970): *J. Clin. Invest.* 49: 31-40.
29. Mauvais-Jarvis, P.; Kuttann, F.; Mowszowicz, I., and Wright, F. (1981): *Clin. Endocrinol.* 14: 459-469.
30. Moore, R.J.; Griffin, J.E., and Wilson, J.D. (1975): *J. Biol. Chem.* 250: 7168-7172.
31. Moore, R.J., and Wilson, J.D. (1976): *J. Biol. Chem.* 251: 5895-5900.
32. Mowszowicz, I.; Melanitou, E.; Kirchhoffer, Marie-Odile, and Mauvais-Jarvis, P. (1983): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56: 320-325.
33. Pazzagli, M.; Borrelli, D.; Forti, G.; Serio, M. (1974): *Acta Endocrinol.* 76: 388-402.
34. Peterson, R.E. (1971): *The Human Adrenal Cortex.* 87-109. Harper and Row, New York.
35. Peterson, R.E.; Imperato-McGinley, J.; Gautier, T., and Sturla, E. (1977): *Am. J. Med.* 62: 170-191.
36. Pinsky, D.M.; Straisfeld, D.; Zilahi, B., and Hall, C. St. George (1978): *Am. J. Med. Genet.* 1:407-416.
37. Saenger, P.; Goldman, A.S.; Levine, L.S.; Korth-Schutz, S.; Muecke, E.C.; Katsumata, M.; Doberne, Y., and New, M.I. (1978): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46: 627-634.
38. Savage, M.O.; Preece, M.A.; Jeffcoate, S.L.; Ransley, P.G.; Rumsby, G.; Mansfield, M.D.; and Williams, D.I. (1980): *Clin. Endocrinol.* 12: 397-406.
39. Scholler, R.; Nahoul, K.; Genier, J.; Charles, J.F., and Netter, A. (1975): *Ann. Endocrinol.* 36: 353-365.
40. Siiteri, P.K., and Wilson, J.D. (1974): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 113-125.
41. Voigt, W.; Fernández, W.P., Hsia, S.L. (1970): *J. Biol. Chem.* 245:5594-5599.
42. Walsh, P.C.; Madden, J.D.; Harrod, M.J.; Goldstein, J.L., MacDonald, P.C., and Wilson, J.D. (1974): *N. Engl. J. Med.* 291:944-949.
43. Weinstein, R.L., Kelch, R.P.; Jenner, M.R.; Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M. (1974): *J. Clin. Invest.* 53: 1-6.
44. Wilson, H.; Schenker, S. (1964): *Acta Endocrinol.* 46: 197-206.
45. Wilson, J.D.; Harrod, M.J.; Goldstein, J.L.; Hemsell, D.L., and MacDonald, P.C. (1974): *N. Engl. J. Med.* 290: 1097-1103.
46. Wilson, J.D. (1975): *J. Biol. Chem.* 250: 3898-3504.
47. Zumoff, B.; Bradlow, H.L.; Gallagher, T.F., et al (1971): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32: 824-832.