



PRINCIPALES PATOLOGIAS

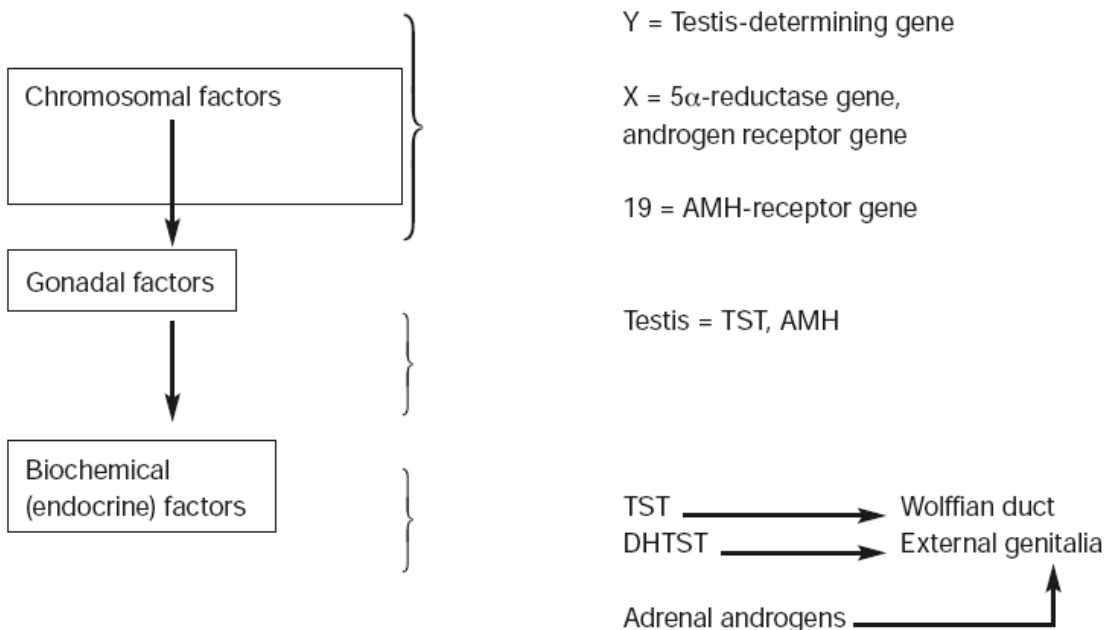
Antecedentes, Diagnóstico y Tratamiento.

DIFERENCIACION SEXUAL ANORMAL INTERSEXO

ANTECEDENTES: Los desórdenes de diferenciación sexual normalmente se manifiestan por la apariencia anormal de los genitales externos al nacimiento, ocasionando dudas del género del bebé y causa gran ansiedad a la familia del bebé.

La anatomía y fisiología de diferenciación de los órganos sexuales interiores y externos del feto son reguladas por una variedad de factores en tres niveles diferentes (Figura 4).

Figure 4. Factors involved in normal sexual differentiation



AMH = anti-Müllerian hormone; DHTST = dihydrotestosterone; TST = testosterone.

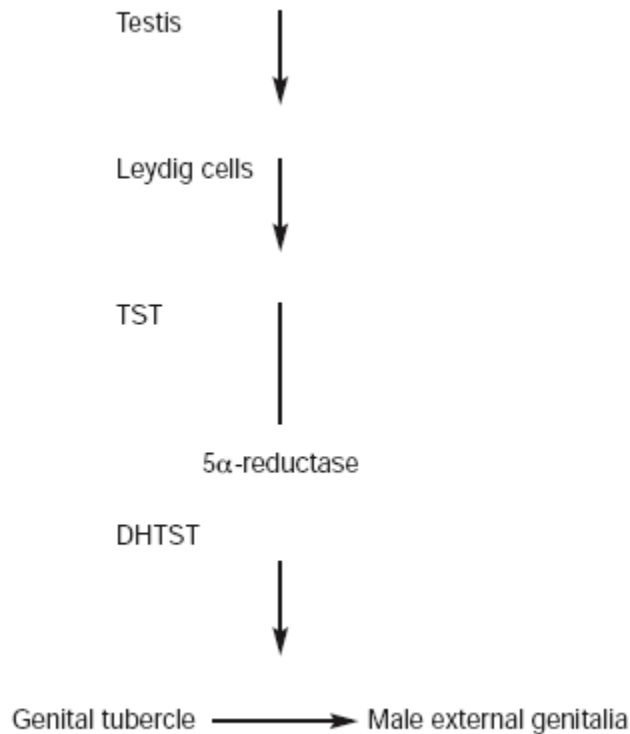
Con muy pocas excepciones, un cariotipo normal 46XX o 46XY lleva a una determinación de sexo normal y a una diferenciación gonadal. La presencia del gen llamado SRY (región determinante del sexo Y) en el brazo corto del cromosoma Y lleva a la diferenciación de las gonadas fetales en testículos. Cuando no hay ningún cromosoma Y o el gen SRY, los gonadas se convertirán en un ovarios espontáneamente. Sin embargo, la ausencia de un cromosoma de X (es decir 45X0) llevará a la pérdida temprana de células de germinales gonadales y a la degeneración fibrosa ovárica.

Los testículos fetales normalmente funcionales inducen la diferenciación somática del varón somática posteriormente (Figura 5) por medio de:

- La hormona Anti-Mülleriana (AMH). Secretada por las células de Sertoli y es responsable de la regresión del conducto Mulleriano; y la testosterona (TST) secretada por las células de Leydig. Siguiendo su conversión intracelular a dihydrotestosterone (DHTST) por la 5 α -reductase, la TST es responsable de mantener la diferenciación de los conductos Wolffianos y la virilización del seno del urogenital y genitales externo (tubérculo genital).



Figure 5. Somatic male differentiation via testicular hormones



DHTST = dihydrotestosterone; TST = testosterone.

Ambas la AMH y DHTST necesitan la presencia de sus receptores celulares respectivos para ejercer su función. Los desórdenes de la biosíntesis o acción de AMH o TST (DHTST) pueden llevar a estados de intersexo.

El hecho de que el gen receptor de andrógeno esté en el cromosoma de X explica la virilización del feto hembra en el síndrome adrenogenital (AGS).

Table 3: Effects of inadequate biosynthesis or action of AMH, TST or DHTST

AMH ↓	Retention of Müllerian structures
TST ↓	Inadequate differentiation of Wolffian duct structures (i.e. epididymis, vas deferens, seminal vesicles)
DHTST ↓	Inadequate differentiation of genital tubercle, resulting in inadequate masculinization of external genitalia (severe hypospadias, microphallus)

AMH = anti-Müllerian hormone; DHTST = dihydrotestosterone; TST = testosterone.

Clasificación:

La clasificación propuesta por Allen en 1976 (basado en la histología gonadal con subclasificaciones hecho principalmente por la etiología) tiene la ventaja que la histología gonadal es más fácil de interpretar que el cariotipo o la morfología de los genitales externo.



Table 6: Classification of intersex states (adapted from Allen 1976). Major categories are grouped by gonadal histology, with subclassification by aetiology

I. Ovary only: Female pseudohermaphrodite (karyotype 46XX)
A. Secondary to endogenous androgens (CAH)
- 21-hydroxylase deficiency
- 11 β -hydroxylase deficiency
- 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
B. Secondary to maternal androgens (exogenous ingestion – endogenous production)
II. Testis only: Male pseudohermaphrodite (karyotype 46XY)
A. Secondary to inadequate androgen (TST) production
- 20 α -hydroxylase deficiency
- 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
- 17 β -hydroxylase deficiency
- 17,20-desmolase deficiency
- 17-ketosteroid reductase deficiency
B. Secondary to inadequate conversion of TST to DHTST
- 5 α -reductase deficiency
C. Secondary to inadequate androgen (TST/DHTST) utilization: androgen receptor deficiency
- Incomplete
- Complete (testicular feminization)
D. Secondary to deficient AMH
- Herria uteri inguinalis
III. Testis plus ovary: True hermaphrodite (karyotype 46XY, 46XX, mosaic)
IV. Testis plus streak gonad: Mixed gonadal dysgenesis (karyotype most often 45XO/46XY)
V. Streak gonad plus streak gonad: Pure gonadal dysgenesis (karyotype 45XO [Turner's syndrome], 46XX, 46XY)
VI. Miscellaneous
- Dysgenetic testes
- Teratogenic factors

AMH = anti-Müllerian hormone; CAH = congenital adrenal hyperplasia; DHTST = dihydrotestosterone; TST = testosterone.

El reciente consenso general es nombrar estas entidades en base al cariotipo y grado de virilization. Los sinónimos están en los paréntesis.

Ovario unico (pseudohermafrodita femenino):

El desorden de desarrollo sexual y diferenciación en un paciente 46 XX - la niña virilizada. Éstos son pacientes 46XX con los ovarios normales y útero, pero genitales externos virilizados debido a la sobre producción endógena de andrógenos por las glándulas suprarrenales fetales



(hiperplasia suprarrenal congénita [CAH], AGS). Éstos pacientes corresponden a aproximadamente dos tercios de los estados de intersexo vistos en la práctica clínica.

Testículo único (pseudohermafrodita masculino)

El desorden de desarrollo sexual y diferenciación en un varón 46 XY paciente bajo virilización. Éstos son pacientes 46XY con virilization inadecuada de genitales externos debido a la biosíntesis deficiente de TST, conversión inadecuada de TST a DHTST (falta de 5alfa-reductasa), o la utilización de TST/DHTST inadecuada (falta de receptores androgénicos). También incluyen a los pacientes con deficiencia de AMH que tiene genitales externos de varón adecuados con retención de estructuras Mullerianas, es decir las trompas y útero se contuvieron en una hernia (utero inguinal herniado).

Testículos más ovarios (el verdadero hermafrodita)

El desorden de desarrollo sexual y diferenciación con una variación de histología gonadal combinada de ovárico y tejido del testicular.

Los pacientes tienen tejido testicular y tejido ovárico que son el resultado del mosaicism del cromosoma del sexo, el chimerism o traslocación del cromosoma Y. Su cariotipo varía, es decir 46XX, 46XY o mosaico 46XX/46XY. En la mayoría de los casos, los genitales externo son ambiguo pero masculinizados en grados inconstantes, y 75% son catalogados como masculino.

Testículos más gónadas limítrofes (disgénesia gonadal mixta)

Es la segunda categoría más común de intersexualidad. El caryotype más común es el mosaicismo 45XO/46XY. Los testículos existentes son infecundos y las estructuras Mullerianas pueden estar presentes en ambos lados. Hay un alto riesgo de gonadoblastoma de los testículos existentes después de la pubertad.

Gónadas limítrofes más gónadas limítrofes (Disgenesia gonadal pura)

Son niñas con fenotipo limítrofe gonadal bilateral con tres subgrupos de caryotypes: 45XO (síndrome de Turner), 46XX y 46XY. El último subgrupo es particularmente propenso a la degeneración maligna de las gónadas limítrofes.



Table 5: Findings in a newborn suggesting the possibility of intersexuality (adapted from the American Academy of Pediatrics)

- **Apparent male**
- Severe hypospadias associated with bifid scrotum
- Undescended testis (-es) with hypospadias
- Bilateral non-palpable testes in a full-term apparently male infant
- **Apparent female**
- Clitoral hypertrophy of any degree, non-palpable gonads
- Vulva with single opening
- **Indeterminate**
- Ambiguous genitalia

DIAGNÓSTICO:

Emergencia neonatal:

El primer paso es reconocer la posibilidad de intersexualidad y referir al bebé recién nacido inmediatamente a un centro pediátrico de tercer nivel totalmente equipado con unidades neonatales, genéticas, endocrinológicas y urológicas. El centro de la situación es explicar total y amablemente a los padres. Debe retrasarse el registro y nombramiento del recién nacido lo más necesario. Se debe tomar una historia familiar cuidadosa seguida por un examen clínico completo.

Table 6: Diagnostic work-up of neonates with ambiguous genitalia

History (family, maternal, neonatal)

- Parental consanguinity
- Previous intersex disorders or genital anomalies
- Previous neonatal deaths
- Primary amenorrhoea or infertility in other family members
- Maternal exposure to androgens
- Failure to thrive, vomiting, diarrhoea of the neonate

Physical examination

- Pigmentation of genital and areolar area
- Hypospadias or urogenital sinus
- Size of phallus
- Palpable and/or symmetrical gonads
- Blood pressure

Investigations

- Blood analysis: 17-hydroxyprogesterone, electrolytes, LH, FSH, TST, cortisol, ACTH
- Urine: adrenal steroids



- Karyotype
- Ultrasound
- Genitogram
- hCG stimulation test
- Androgen-binding studies
- Endoscopy

ACTH = adrenocorticotropic hormone; FSH = follicle stimulating hormone; hCG = human chorionic gonadotrophin; LH = luteinizing hormone; TST = testosterone.

Gonadas palpables:

Debe recordarse que si es posible sentir un gonada, es casi ciertamente un testículo; este hallazgo clínico por consiguiente virtualmente excluye el pseudohermafroditismo femenino (es decir CAH).

Exámenes de laboratorio:

Lo siguiente las investigaciones del laboratorio son obligatorias:

- . Caryotype
- . 17-hidroxiprogesterona en plasma
- . electrolitos plasmáticos
- . Ultrasonido para evaluar la presencia de conductos y estructuras Mullerianas.

Estas investigaciones darán evidencias de CAH que es el desorden del intersexo más frecuente. Si se encuentra esta evidencia, no se requiere de una investigación extensa.

La prueba de estímulo con hCG es particularmente útil diferenciando los síndromes principales del pseudohermafroditismo masculino evaluando el potencial de las células de Leyding. El metabolismo de la testosterona se evalúa con la presencia o ausencia de metabolitos ayudando a definir el problema. Un estímulo extenso puede ayudar a definir el potencial de crecimiento fálico y para inducir el descenso testicular en algunos casos de criptorquidia asociada.

Los resultados se interpretan como sigue:

- . Aumento normal en TST y DHTST = síndrome de insensibilidad a andrógenos.
- . Aumento subnormal en TST y DHTST con precursores del andrógeno crecientes = bloqueo biosintético de TST.
- . Aumento normal de TST, pero aumento subnormal de DHTST = deficiencia de 5alfa-reductasa.

Realizando un diagnóstico:

Las siguientes reglas pueden aplicarse con respecto a un diagnóstico preciso.

La ausencia de un cromosoma Y sin gónadas palpables se encuentra en CAH o pseudohermafrodita femenino debido a la exposición maternal a andrógenos. En el caso de CAH, la terapia médica inmediata debe ser instituida (substitución de corticosteroides, supervisión de electrolitos y tensión arterial).

La presencia de un cromosoma Y con una o dos gonadas palpables (normalmente inguinales) indica lo siguiente:

- . Si hay estructuras del conducto Mulleriano, la anomalía involucra el disgénesis gonadal o verdadero hermafroditismo.



. Si no hay ninguna estructura del conducto Mulleriano, la anomalía involucra a una hermafrodita masculina, debido o a la biosíntesis anormal de TST, conversión inadecuada de TST a DHTST (deficiencia de 5alfa-reductasa) o anomalía del receptor (síndrome de insensibilidad a andrógenos).

Asignación de género:

Ésta es una tarea muy complicada y debe tener lugar después de que un diagnóstico definitivo ha sido hecho. La idea que un individuo tiene un sexo neutral al nacimiento y que la crianza determina el desarrollo del género ya no es el estándar. La decisión de asignación de género debe ser basada en:

- . edad de presentación
- . potencial de la fertilidad (si es alcanzable del todo)
- . el tamaño del pene (función sexual adecuada)
- . la presencia de una vagina funcional (función sexual adecuada)
- . la función endocrina
- . el potencial de malignidad
- . la exposición del testosterona prenatal
- . la apariencia general
- . el bienestar psicosocial y una identidad de género estable.

Diagnóstico tardío y manejo:

Los problemas incrementan cuando se trata de pacientes con diferenciación sexual desordenada en la consulta urológica durante la niñez tardía o la adolescencia. Estos individuos no se conforman con su sexo de crianza, no puede desarrollar su sexualidad todavía o tienen potencial neoplásico gonadal.

Las pacientes hembras con CAH pueden quejarse de dificultades durante la penetración debido a un introio estrecho y apertura vaginal inadecuada. La paciente debe examinarse cuidadosamente, si necesario bajo anestesia general, y debe llamarse aun un ginecólogo para evaluar la necesidad de realización de una vaginoplastia.

Los pacientes masculinos con CAH pueden presentar señales de producción en exceso de andrógenos como el crecimiento rápido, hirsutismo y pubertad precoz. El tratamiento con esteroides detendrá la pubertad precoz y prevendrá el cierre prematuro de epifisis.

El pseudohermafroditismo masculino debido a deficiencia de 5alfa-reductasa que han sido criados como niñas pueden desarrollar características secundarias dependientes de TST en la pubertad. Volviéndose agresivamente masculinos en comportamiento, el "clítoris" crece, la voz cambia, y el habitus del cuerpo se vuelve evidentemente masculino, pero no hay acné o hirsutismo facial. El examen urológico cuidadoso revelará testículos retráctiles altos. La cuestión de reasignación del género en esta etapa puede volverse un motivo de discusión prolongada. La Re-evaluación del niño por un equipo de especialistas, incluso un psiquiatra, es obligatorio.



TRATAMIENTO:

Los problemas de genitales ambiguos deben, desde el principio, ser manejados por un equipo de especialistas para alcanzar un tratamiento pronto y diagnóstico correcto. Entre este grupo, los urologos deben tener un papel importante. Los urologos deben trabajar en el conjunto con el neonatologo, endocrinologo, genetistas y psiquiatra en búsqueda de alcanzar el mejor tratamiento y resultado posible para estos pacientes.

Genitoplastia:

La genitoplastia Masculinizante incorpora los siguientes estados.

- La terapia hormonal temprana es defendida por muchos doctores. El nivel de evidencia de restauración del tamaño del pene normal que se puede obtener es bajo
- La exceresis de estructuras del conducto Mulleriano. Es necesario, primeramente, porque las uretroplastias subsecuentes pueden causar retención urinaria e infección dentro de un pseudocolpos existente, y secundariamente, porque el descubrimiento casual de estructuras Mullerianas retenidas posteriormente en la vida puede plantear pregunta sobre el género del paciente.
- La uretroplastia con liberación de lacuerda y corrección de la deformidad escrotal
- La orquidopexia de testículos que están retenidos.

Deben realizarse genitoplastias Feminizantes en pacientes con CAH una vez que el estado general, tensión arterial y equilibrio electrólito se ha estabilizado con la substitución del esteroide sistémica. Esto normalmente se logra alrededor del segundo o tercero mes de vida. La familia debe ser advertida, de cualquier forma, una re exploración con evaluación vaginal y vaginoplastía pueden ser necesarias en la pubertad.

Indicaciones para la remoción de gónadas:

Deben quitarse las gónadas de pacientes con intersexo en los siguientes casos.

Las gónadas no son propias al género de crianza. En el hermafroditismo masculino las gónadas deben retirarse, en quienes serán criados como niñas, o en verdaderos hermafroditas donde el tejido gonadal discordante no se necesita.

En riesgo alto de malignidad (gonadoblastoma/dysgerminoma). Un riesgo alto de malignidad es particularmente cierto para los pacientes con disgénesia gonadal mixta y en aquellos con el verdadera disgénesia gonadal y cariotipo 46XY. El riesgo es menor para el pseudohermafrodita masculino con insensibilidad de los receptores de andrógeno y los verdaderos hermafroditas con cariotipo 46XY. Como el tumor gonadal no se desarrolla sino hasta la pubertad, se puede posponer el retiro de las gónadas hasta la pubertad.

Referencias:

1. Allen TD. Disorders of sexual differentiation. Urology 1976;7(Suppl):1-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=772919&query_hl=76&itool=pubmed_docsum
2. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics Pediatrics 2000;106:138-142.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=



- 10878165&query_hl=80&itool=pubmed_DocSum
3. Androulakakis PA. *Pediatric urology*. Athens: Beta Publishing Co, 1993. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet* 2001;358:124-125.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11463417&query_hl=85&itool=pubmed_docsum
 1. Diamond M, Sigmundson HK. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1046-1050.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9343018&query_hl=87&itool=pubmed_docsum
 2. Fekete CN, Lortat-Jacob S. *Management of the intersex child at birth*. Proceedings of Pediatric Uroendocrinology, ESPU Annual Course, Paris: 1996. Fekete CN. Surgical management of the intersex patient: an overview in 2003. *J Ped Surg* 2004;39:144-145.
 3. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Sturla E. Male pseudohermaphroditism secondary to 5 alpha-reductase deficiency - a model for the role of androgens in both the development of the male phenotype and the evolution of a male gender identity. *J Steroid Biochem* 1979;11:637-645.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=491628&query_hl=99&itool=pubmed_docsum
 4. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:293-300.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1247071&query_hl=101&itool=pubmed_docsum
 5. Reiner WG. Sex assignment in the neonate with intersex or inadequate genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1044-1045.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9343017&query_hl=103&itool=pubmed_docsum
 6. Rubin RT, Reinisch JM, Haskett RF. Postnatal gonadal steroid effects on human behavior. *Science* 1981;211:1318-1324.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7209511&query_hl=105&itool=pubmed_docsum
 7. Savage MO, Lowe DG. Gonadal neoplasia and abnormal sexual differentiation. *Clin Endocrinol* 1990;32:519-533.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2189603&query_hl=107&itool=pubmed_docsum
 8. Sohval AR. 'Mixed' gonadal dysgenesis: a variety of hermaphroditism. *Am J Hum Genet* 1963;15:155-158.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=13989874&query_hl=109&itool=pubmed_docsum
 9. Whitaker RH, Williams DM. Diagnostic assessment of children with ambiguous genitalia. *Eur Urol Update Series* 1993;2:2-7.