

AMBIGÜEDAD SEXUAL

Dr. Camilo Orjuela Rodríguez

INTRODUCCION

La diferenciación sexual es un proceso altamente organizado. Los cromosomas sexuales y los autosomas dictan el desarrollo gonadal, a su vez las gónadas producen hormonas que dirigen el desarrollo de los genitales internos y externos. Con estas consideraciones, los desórdenes de la diferenciación sexual pueden ser causados por anomalías en los cromosomas, en el desarrollo gonadal o en la producción o actividad de las hormonas. En algunos casos, esas alteraciones en la diferenciación sexual llevan a la presentación de ambigüedad sexual, entendiendo esta última como la presencia de genitales externos que por sus características fenotípicas no permiten la asignación de género al paciente afectado. No hay datos disponibles en la literatura sobre prevalencia de niños nacidos con ambigüedad sexual, pero se puede afirmar que su ocurrencia es rara. Es probable que por su baja incidencia, la población médica en general no disponga de los conocimientos suficientes para su diagnóstico y su enfoque terapéutico lo que lleva frecuentemente a desaciertos dados por el no diagnóstico o por la asignación incorrecta del género, errores que convierten a estos individuos en unos seres con una muy pobre calidad de vida.

Para poder aclarar algunos conceptos a este respecto es necesario primero describir de manera breve el proceso de diferenciación sexual normal.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

Determinación cromosómica

El sexo cromosómico del feto es determinado por el tipo de cromosoma presente en el espermatozoide que lleve a cabo la fecundación del óvulo, de manera tal que si el cromosoma es Y resultará en un cigoto 46 XY (genotipo masculino) y si el cromosoma es X resultará en un cigoto 46 XX (genotipo femenino). El material genético necesario para el desarrollo de los testículos se encuentra en el brazo corto del cromosoma Y, pero otros genes necesarios para el desarrollo masculino normal se encuentran en el cromosoma X y en los autosomas. El locus genético del cromosoma Y que regula el desarrollo de las gónadas hacia testículo se ha denominado el Factor determinante testicular ("testis determining factor" -TDF-). En la actualidad se conoce que el gen SRY cumple tal fin. Fue descrito por Palmer en 1989, contiene 80 aminoácidos y se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma Y (1).

Diferenciación gonadal

Es importante saber que en el momento de la concepción todo ser humano está conformado por unas estructuras comunes desde el punto de vista de los genitales externos e internos (conductos de Wolff y de Müller, gónadas indiferenciadas) que le permitirán adquirir uno u otro género. El que vire hacia la línea masculina o femenina dependerá de la presencia o no del TDF.

En el embrión las crestas gonadales, que se forman a la 4ª semana de gestación, se encuentran inicialmente desprovistas de células germinales hasta cuando éstas migran del intestino primitivo. Las gónadas de ambos sexos permanecen en un estado indiferenciado hasta la 6ª a 8ª semana de gestación. En ese momento y si la carga genética del individuo es XY se produce el desarrollo del testículo, de manera tal que unas células germinales se diferencian en células de Sertoli y otras en células de Leydig y el mesénquima circundante constituye la túnica albugínea, encontrándose los testículos con su desarrollo completo hacia la 14ª semana. Si por el contrario la carga genética es XX, no habrá presencia del TDF y se producirá en forma pasiva la diferenciación de la gónada hacia ovario (2).

Desarrollo sexual fenotípico y factor hormonal

- **Desarrollo masculino.** Durante la 8ª a 9ª semana de gestación las células de Sertoli del testículo fetal inician la producción de una glicoproteína que se ha denominado hormona anti-mülleriana (“mullerian inhibiting substance” -MIS-), la cual induce la regresión del Müller. Dicha sustancia tiene un mecanismo de acción local, por lo cual la regresión del Müller solo se lleva a cabo en el lado en el que hay un testículo con células de Sertoli que la produzca. La hormona anti-mülleriana también induce la formación de túbulos seminíferos y la posterior diferenciación del testículo. Como se había referido previamente, para la semana 9ª a 10ª de la gestación aparecen las células de Leydig en el testículo fetal iniciándose la producción de testosterona la cual transforma el conducto wolffiano en las estructuras definitivas del aparato genital masculino (epidídimo, deferente, vesículas seminales y la ampolla del deferente). Dicho proceso tiene su fin hacia el final del primer trimestre de gestación. También hacia la 9ª semana la producción de la testosterona induce la transformación de los genitales externos. A este nivel la testosterona actúa convertida como 5-dihidro-testosterona (DHT) por la acción de la 5- α -reductasa. La DHT se liga a sus receptores a nivel del núcleo de las células blanco en el tubérculo genital y se produce un complejo que regula la transformación de estos tejidos en el glande, la uretra peneana y bulbar, las glándulas de Cowper, la próstata y el

escroto. Como conclusión podemos afirmar que la actividad de la DHT resulta en la virilización del seno urogenital y de los genitales externos, mientras que la testosterona es responsable de la diferenciación del conducto wolffiano. Durante los dos últimos trimestres de la gestación los testículos descienden hacia la bolsa escrotal y se continúa el crecimiento de los genitales externos.

- **Desarrollo femenino.** Sin la presencia del TDF la gónada indiferenciada se convertirá pasivamente en ovario. A su vez, sin el efecto de las hormonas producidas por el testículo, el conducto wolffiano involuciona hacia la 9ª semana de gestación. En este mismo momento el conducto de Müller, al no estar presente la MIS, iniciará su diferenciación: la porción más cefálica constituye las trompas, mientras que la porción más caudal se fusiona para formar el útero, el cérvix y la porción superior de la vagina. Simultáneamente los genitales externos (la porción inferior de la vagina, el vestíbulo, las glándulas de Bartholin y las de Skene, el clítoris, los labios menores y mayores) se desarrollan del seno urogenital y de los tubérculos genitales. El papel de los estrógenos en el desarrollo fenotípico femenino no es claro (1,2).

DESORDENES DE LA DIFERENCIACION SEXUAL

Las alteraciones de la diferenciación sexual se pueden dividir en tres grupos: trastornos del sexo cromosómico, trastornos del sexo gonadal y del sexo fenotípico. Debido al hecho de que esta clasificación no es funcional se ha extendido el uso de la clasificación propuesta por Allen en 1976 (3) que está basada en la histología gonadal y subclasificada de acuerdo a la etiología. En esta clasificación hay 4 categorías mayores a saber:

Pseudohermafroditismo femenino

Se trata de mujeres (individuos genéticamente femeninos, cariotipo 46 XX con ovarios, trompas, útero y vagina) quienes por alguna noxa han sufrido in útero un proceso de virilización de sus genitales externos. El grado de virilización de los genitales externos dependerá de la potencia, la duración, el tiempo de inicio y la duración del estímulo androgénico. Característicamente al examen físico estas niñas virilizadas muestran grados variables de virilización de sus genitales externos que llega hasta tener el aspecto de un varón (“pene y escroto” normales) pero no se palpan gónadas dado que los ovarios no descienden a través del conducto inguinal. No hay dudas de que estas

criaturas deben crecer en el género femenino. El pseudohermafroditismo femenino se subdivide en:

- **Virilización endógena:** debida a Hiperplasia congénita de las suprarrenales (HSC), la cual constituye la causa más frecuente de genitales ambiguos. El defecto radica en un déficit enzimático (con mayor frecuencia a nivel de la 21 hidroxilasa (90% de los casos) en la vía de la síntesis del cortisol. Vale la pena recordar que en esta cascada metabólica el sustrato es el colesterol y los productos finales son el cortisol, la aldosterona y la testosterona. Dicho defecto enzimático se produce por una mutación en el gen que codifica para la 21 hidroxilasa (CYP 21) ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. El estímulo androgénico resulta porque las deficiencias enzimáticas llevan a una producción disminuida del cortisol (hidroxicortisona); esta disminución lleva a un aumento de la producción de ACTH por falta de retroalimentación negativa a nivel hipotalámico, aumentándose la esteroidogénesis por las otras vías, llevando al incremento de la síntesis de dehidroepiandrosterona (DEAS), androstenediona (ASD) y testosterona con sus efectos androgénicos secundarios. La manifestación clínica dependerá de la severidad de la mutación y como ésta es una entidad autosómica recesiva es necesario que ambos alelos presenten mutación. En los casos en que la mutación es más severa se presentará una variedad perdedora de sal en la que hay virilización de los genitales pero adicionalmente hay producción inadecuada de aldosterona con el riesgo inherente de desequilibrio hidroelectrolítico (hiponatremia e hiperkalemia), que puede desencadenar la muerte hacia la tercera semana de vida post-natal. Con mutaciones moderadas se producirá una variedad virilizante simple (hay producción suficiente de aldosterona) y con mutaciones leves se describe la variedad no clásica (sin virilización y con historia de hirsutismo, trastornos del ciclo menstrual, acné, infertilidad etc). Esta entidad puede afectar por igual a los embriones masculinos o femeninos. Los neonatos femeninos nacerán con genitales externos ambiguos. Los neonatos masculinos igualmente afectados tendrán un aspecto normal de sus genitales, pero mostrarán después de los primeros 8 meses de vida signos de pseudopubertad precoz (cambios físicos de pubertad pero por andrógenos sintetizados en la suprarrenal y no por la vía hipotálamo-hipófiso- gonadal). En todo recién nacido con ambigüedad genital debe sospecharse y descartarse - o confirmarse - la virilización por HSC (esta entidad es la responsable del 70 al 80% de los casos de ambigüedad genital). El diagnóstico de HSC en la criatura

con genitales ambiguos se basa en la no palpación de gónadas al examen físico, con cariotipo 46 XX y elevación de la 17-hidroxiprogesterona sérica. En el neonato masculino es más difícil y requiere que el médico tenga un alto índice de sospecha de la entidad en presencia de un neonato con genitales normales y de difícil hidratación. Es claro que si hay bajos niveles de cortisol y en algunos casos de aldosterona el manejo se orienta a la suplencia de por vida con glucocorticoides y si es necesario mineralocorticoides (usualmente hidrocortisona y fludrocortisona). Lo más importante en estos casos es la identificación temprana de la entidad ya que se puede prevenir la muerte neonatal y secuelas severas como incremento de la virilización, desarrollo somático prematuro y cierre epifisiario temprano (4).

- **Producido por acción androgénica exógena.** Por exposición transplacentaria androgénica. Dicha exposición puede ser por ingesta materna de agentes androgénicos durante el primer trimestre de la gestación, usualmente progestágenos con efectos secundarios androgénicos, o por producción materna de andrógenos debida a la presencia de tumores virilizantes ováricos o suprarrenales.

Pseudohermafroditismo masculino

Son hombres individuos (cariotipo 46 XY y presencia de tejido testicular) pobremente virilizados, lo cual puede ser debido a una variedad de defectos que pueden encontrarse a nivel de la síntesis androgénica, en el paso de testosterona a DHT (déficit de 5 α reductasa), o a nivel de los receptores androgénicos en los órganos blanco (insensibilidad androgénica). Al examen físico uno o ambos testículos pueden ser o no palpables. En principio las criaturas con genitales ambiguos por pseudohermafroditismo masculino deben ser asignados al género masculino.

Hermafroditismo verdadero

Por definición son individuos que presenta ambigüedad de sus genitales externos y en quienes los estudios muestran la presencia de tejido testicular y ovárico. Es una causa rara de ambigüedad genital correspondiendo a un 10% de todos los casos. El cariotipo más frecuente es el 46 XX - presente en el 60 a 70% de los casos -, pero también puede ser 46 XY o mosaico. Para su diagnóstico se requiere de la biopsia gonadal dado que éste se basa en el hallazgo histopatológico de tejido testicular y ovárico en las gónadas del paciente. Puede hallarse de un lado ovario y del otro testículo, o de un lado ovario o testículo y del otro ovotestis y se describe también la presencia de ovotestis bilateral. Usualmente presentan útero y vagina. La asignación de género es

difícil en estos casos y en muchos casos dependerá de las preferencias de los padres y de la anatomía de sus genitales externos: un falo pequeño con presencia de útero y vagina puede inclinar la balanza al género femenino. Por el contrario en presencia de un falo de buen tamaño con un testículo descendido el género masculino puede ser una opción viable.

Disgenesia gonadal mixta

Es un desorden que se caracteriza por la presencia de testículo de un lado y gónada disgenética o indiferenciada del otro. El testículo puede estar normalmente descendido, ser criptorquídico inguinal o intraabdominal. La gónada indiferenciada está usualmente intraabdominal. La mayoría de estas criaturas tienen cariotipo con mosaicismo 46 XY/ 45 XO ⁽⁵⁾ y tienen útero, vagina y por lo menos una trompa. Para su diagnóstico se requiere también de biopsia gonadal. Es también muy difícil en estos casos la asignación de género. Debe recordarse que la gónada indiferenciada y los testículos intraabdominales tienen un riesgo importante de malignización.

DIAGNOSTICO

Como ya se ha esbozado previamente, las posibilidades diagnósticas se comienzan a postular después de la observación de los genitales y la palpación o no de las gónadas. La deshidratación fácil debe hacer pensar en la hiperplasia suprarrenal congénita. Todas estas criaturas requieren un cariotipo y algunos requerirán además genitografía y biopsias gonadales, en ocasiones con laparoscopia o laparotomía. En el algoritmo de la gráfica N° 1 se discrimina una secuencia diagnóstica.

MANEJO

Para lograr un manejo adecuado de estas criaturas es primordial un diagnóstico temprano. Idealmente deben ser estudiados por un grupo interdisciplinario conformado por los Servicios de Urología y Endocrinología pediátricas, Genética y contar siempre con el apoyo de Psiquiatría, Psicología y Trabajo Social en una institución de tercer nivel. Los objetivos básicos que se deben alcanzar son:

- La asignación de género de acuerdo con el diagnóstico. En algunos casos hay que tener en cuenta circunstancias especiales como la posibilidad de malignización de gónadas disgenéticas.
- La instauración de manejos médicos cuando se requiera, como en los/as pacientes con HSC.

- El manejo integral del/de la paciente con la vinculación activa de él/ella y sus padres al grupo de expertos con el fin de darles apoyo médico y psicológico permanente y prolongado y poder entregarles la información de su enfermedad de una manera adecuada teniendo en cuenta las grandes implicaciones sociales y familiares de estas entidades.

Se recomienda:

- Considerar siempre al ser humano con ambigüedad genital como una persona con una urgencia médica y social. Si la criatura nace en un hospital de tercer nivel no debe egresar hasta cuando se le haya confirmado o descartado el diagnóstico de HSC, dado los riesgos de muerte por desequilibrio hidroelectrolítico de las criaturas con este diagnóstico si no reciben terapia suplementaria con corticoides. Si nace en centros periféricos debe ser remitida a un lugar más especializado en forma inmediata.
- No asignar género por lo que le parezca apropiado al examinador ni por los resultados de un cariotipo. Inicialmente se debe ser muy prudente e informarles a los padres que se trata de una criatura (palabra que no compromete al médico) cuyo género no se puede asignar en forma inmediata mientras no se tenga un diagnóstico. Debe recordarse por ejemplo que la mayoría de los hermafroditas verdaderos tienen cariotipo 46 XX y no necesariamente el género más indicado es el femenino.
- En presencia de una criatura en la cual se sospeche la presencia de HSC por los hallazgos al examen físico (genitales ambiguos y gónadas no palpables) o por la presencia de un cuadro de deshidratación de difícil manejo y no se tenga posibilidad de una pronta remisión, se debe iniciar manejo con hidrocortisona previa toma de muestra para el estudio bioquímico y remitirla tan pronto como sea posible.

BIBLIOGRAFIA

1. Mandell, James. Sexual differentiation: Normal and abnormal. En Walsh ED, Retik AB, Vaughan ED Jr et al (eds): Campbell's Urology, ed 7, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 2145
2. Nguyen, Hiep T. Disorders of Sexual Differentiation. En Baskin LS, Kogan BA, Duckett JW (eds): Handbook of Pediatric Urology, ed 1. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p 33
3. Allen TD: Disorders of Sexual Differentiation. Urology 1976; 7 (Suppl):4
4. Levine, L.S. Congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics in review . 2000; 21(5): 159-170.
5. Aaronson, I.A.:The investigation and the management of the infant with ambiguous genitalia: A surgeon's perspective. Curr Probl Pediatr 2001; 31: 168-194