

Ambigüedad sexual

Dres. Jesús Antonio Niño Salcedo*; Gustavo Malo**

RESUMEN: El sexo puede definirse con base en por lo menos seis características: genético, gonadal, genitales internos, genitales externos, hormonal y género.

Los países que presentan síndrome de ambigüedad sexual pueden tener una alteración cromosómica, o en el eje hipotálamo- pituitaria-gónadas, o en la producción de hormonas sexuales, o en la acción periférica de estas hormonas.

En la niñez consultarán por la apariencia anormal de sus genitales, criptorquidia no palpable, hipospadias, clitoromegalia o hernia inguinal. En la adolescencia y en la etapa adulta por pobre desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, o ginecomastia en los varones, o virilización en las mujeres, infertilidad o tumores gonadales.

La valoración será clínica, citogenética y hormonal para clasificarlos en tres grupos: disgenesia gonadal, pseudohermafroditismo masculino, pseudohermafroditismo femenino con el fin de definir la asignación de sexo, el tratamiento hormonal y quirúrgico.

PALABRAS CLAVES: Ambigüedad sexual, hipospadias, criptorquidia, disgenesia gonadal, pseudohermafroditismo masculino y femenino.

SUMMARY: Sex can be defined on six characteristics: genetic, gonadal, intern genitals, extern genitals, hormonal and gender.

The patient that presents a sexual ambiguity syndrome can have some alterations: in the cromosomes, in the hypothalamic- pituitary-gonadal axis, in the production of sexual hormones or in the periferic action of these hormones.

In the childhood they look for advise because the abnormal appearanse of the genitals, cryptorchidism not palpable, hypospadias, clitoromegaly or an inguinal hernia. In the adolescence and the adult because a poor development of the secondary sexual characteristics, or gynecomastia in the male, or virilization in the females, infertility or gonadal tumors.

The evaluation will be clinically, cytogenetic and hormonal to classify them in to three groups: gonadal dysgenesis, male pseudohermaphoditism, female pseudohermaphoditim to define the sex assignment, the hormonal and surgical treatment.

KEY WORDS: Sexual ambiguity, hypospadias, cryptorchidism, gonadal dysgenesis, male and female pseudohermaphoditism.

Ambigüedad sexual

La incidencia de ambigüedad sexual es 1:1000 (Slovic, Sty, Haller, 1989). Este problema debe ser manejado por un grupo interdisciplinario formado por el pediatra, el cirujano, el radiólogo, el endocrinólogo, el urólogo y el psiquiatra.

El sexo puede ser descrito en terminos de por lo menos seis características: genético, gonadal, genitales internos, genitales externos, hormonal y género. El sexo genético es determinado en la fertilización; la diferenciación sexual de las gónadas, de los genitales internos y externos ocurre en el primer trimestre de la gestación; la identidad sexual psicológica se adquiere postnatalmente por hechos sociológicos en el desarrollo de la personalidad y finalmente el sexo hormonal se activa durante la pubertad y puede influenciar al sexo psicológico (Josso, 1981).

Embriología del tracto genital

La diferenciación sexual es un proceso secuencial que comienza con el establecimiento del sexo cromosómico durante la fertilización, seguido por el desarrollo del sexo gonadal, culminando con el desarrollo de características sexuales secundarias colectivamente llamadas fenotipo masculino y femenino (Figura 1).

Cada paso en este proceso es dependiente del paso anterior, y en circunstancias normales el sexo cromosómico dirige el desarrollo gonadal y de ahí el fenotipo sexual del embrión (George, Wilson, 1986).

Desarrollo del sexo cromosómico

El sexo cromosómico se establece en el momento de la fertilización. Si el espermatozoide que fertiliza contiene un cromosoma X, el cigoto será 46,XX el genotipo femenino y si contiene un cromosoma Y, resultara un cariotipo 46,XY, característico del masculino.

Desarrollo del sexo gonadal

La primera manifestación de las gónadas se aprecia en el embrión de cuatro semanas de edad, en forma de un par

Figura 1
LA DIFERENCIACION SEXUAL ES UN PROCESO SECUENCIAL Y DEPENDIENTE DEL ANTERIOR.

Sexo Cromosómico



Sexo Gonadal



Sexo Fenotípico
Genitales internos
Genitales externos

* Médico Pediatra, Residente 3 de Cirugía Pediátrica

** Profesor asistente Urología Pediátrica. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

de eminencias longitudinales, los pliegues o crestas gonadales o genitales, a cada lado de la línea media entre el mesonefros y el mesenterio dorsal. Se forman por proliferación del epitelio celómico y condensación del mesenquima subyacente.

En embriones humanos las células germinativas primordiales aparecen en etapa temprana del desarrollo y en el período inicial se sitúan en la pared del saco vitelino cerca de la alantoides. Desde este sitio, emigran por movimientos amboides siguiendo el mesenterio dorsal del intestino posterior hacia la región de los pliegues gonadales. En la sexta semana de desarrollo, las células germinativas primordiales invaden los pliegues genitales; en caso de no llegar a estos últimos, las gónadas no se desarrollan.

Poco antes de la llegada de las células germinativas primordiales, y durante la misma el epitelio celómico del pliegue gonadal prolifera y las células epiteliales se introducen en el mesenquima subyacente, en el cual forman varios cordones individuales, los cordones sexuales primitivos, que poco a poco rodean las células germinativas primordiales invasoras. En esta etapa del desarrollo es imposible diferenciar entre las gónadas del varón y la mujer. En consecuencia, la gónada se denomina indiferente (Langman, 1969) y está compuesta de tres tipos principales de células 1. Células germinativas, 2. Células de soporte derivadas del epitelio celómico del pliegue genital y que se diferenciarán hacia las células de Sertoli del testículo o las células de la granulosa del ovario y 3. Las células del estroma (intersticiales) derivadas del mesenquima.

Desde los trabajos de Jost en 1950 se sabe que la tendencia innata de todos los embriones, cualquiera que sea su genotipo, es a diferenciarse hacia un fenotipo femenino. Se requiere un testículo y sus hormonas fetales para que se presente tanto la virilización como la supresión de los tejidos femeninos durante el primer trimestre.

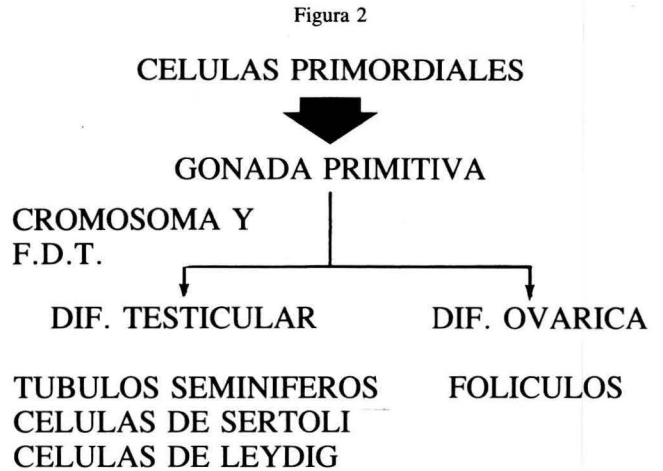
Si bien el cromosoma Y es pequeño, es potente y contiene un gene vital para la diferenciación sexual masculina, un gene responsable de la morfogenesis testicular: el factor determinante testicular (F.D.T.). Este gene, que se pensaba que era el antígeno H-Y, está localizado en el brazo corto del cromosoma Y (Sympson y col, 1987).

Al inicio de la séptima semana de gestación, el testículo en el embrión humano se desarrolla rápidamente, comenzando con la diferenciación de los tubulos seminíferos, seguido de la aparición de las células intersticiales de Sertoli las cuales comienzan su función endocrina a las 8 semanas. Durante este período el ovario fetal crece pero no sufre cambios histológicos marcados. A las 11 semanas de gestación, las células germinales del ovario se agrupan e inician la meiosis y son rodeadas por células folículoares. Hacia la semana 15 comienza el desarrollo ovárico histológico definitivo de los folículos y del estroma, 8 semanas después de la iniciación de la diferenciación testicular (Figura 2).

Desarrollo del sexo fenotípico

Diferenciación de los ductos gonadales

Hasta la sexta semana de gestación todo embrión humano está dotado de dos pares de ductos genitales internos. Como ya se comentó, Jost demostró que el primordio genital tiene



un programa intrínseco hacia la diferenciación femenina, contra lo cual lo masculino debe imponerse activamente ya sea por mecanismos genéticos o endocrinos durante un estado "crítico" apropiado del desarrollo.

La acción testicular es mediada por dos sustancias de acción local:

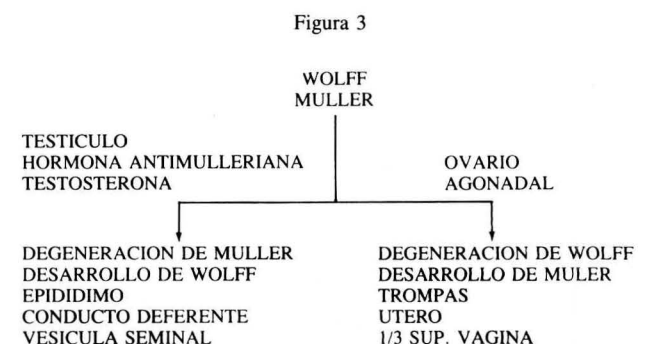
1. La hormona antimulleriana producida por las células de soporte de Sertoli la cual induce la regresión del Muller, durante un corto período del desarrollo, hasta la octava semana de gestación. Una exposición posterior no previene el desarrollo del Muller.

2. La testosterona producida por las células intersticiales de Leydig la cual produce la estabilización y virilización del conducto de Wolff y dará lugar al epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales, los conductos eyaculadores y la ampolla del conducto deferente. Estos cambios ocurren durante la novena a treceava semana cuando el conducto de Wolff es dependiente de los andrógenos. Si no hay testosterona el Wolff desaparecerá.

Si no existen estas dos hormonas el desarrollo de los genitales internos será hacia lo femenino con estabilización del Muller y formación de trompas de Falopio, útero y tercio superior de vagina; y regresión del conducto de Wolff.

Las células de Sertoli (células de soporte) aparecen en la semana 7 de la embriogenesis y producen hormona inhibidora mulleriana.

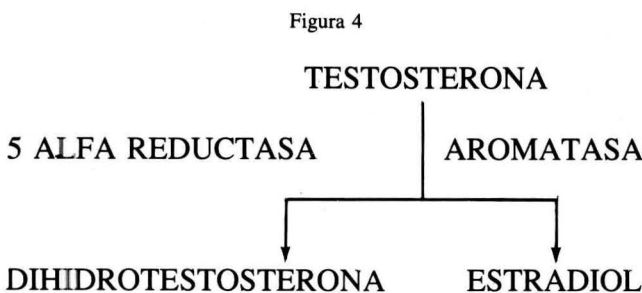
Las células de Leydig (células intersticiales) aparecen en la semana 8 de la embriogenesis y producen testosterona (Figura 3).



Diferenciación de seno urogenital y genitales externos

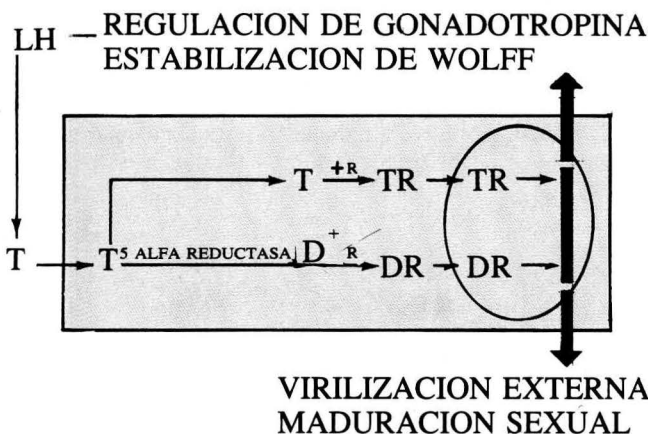
El seno urogenital y los genitales externos de ambos sexos son idénticos hasta la semana ocho. Comenzando hacia la semana nueve de gestación y continuando hasta la doce el desarrollo de los genitales externos del masculino y femenino divergen.

En el seno urogenital y los genitales externos (de ambos sexos) la testosterona actúa como prohormona de la dihidrotestosterona, la tercera hormona de la virilización fetal. La testosterona entra a las células por difusión pasiva. La dihidrotestosterona es sintetizada en pequeñas cantidades por el testículo fetal en el momento del desarrollo fenotípico masculino, pero la mayoría es formada por reducción enzimática de la testosterona (5 alfa reductasa), dentro de las células del seno urogenital y de los genitales externos (Figura 4).



La testosterona y la dihidrotestosterona deberá unirse a una proteína receptora y este complejo receptor-andrógeno debe transformarse para poder unirse al DNA para influenciar la transcripción genética dihidrotestosterona actúa en los receptores del seno urogenital para inducir el desarrollo de la uretra masculina y la próstata, y del tubérculo, pliegue y prominencias genitales para causar fusión medial, elongación y agrandamiento de los genitales externos masculinos (Graffin, Wilson 1989) (Figura 5).

Fuente 5



La testosterona (T) entra a las células y es transformada en dihidrotestosterona (D); estas hormonas deben unirse a un receptor (R) para formar un complejo (TR, DR) que pueda influenciar la transcripción genética. Este proceso ocurre principalmente en las células del seno urogenital y de los genitales externos.

Entonces la formación del tracto genital masculino se logra principalmente durante las semanas 6 a 13 de la gestación. Durante los dos tercios restantes ocurren dos procesos adicionales: el descenso de los testículos al escroto y el crecimiento de los genitales.

El desarrollo de la vagina comienza en la semana nueve de gestación con la formación de una masa sólida de células (la placa útero vaginal) entre las yemas caudales de los ductus müllerianos y la pared dorsal del seno urogenital. Las células de la placa útero vaginal proliferan, incrementando la distancia entre el útero y el seno urogenital. A las once semanas comienza el desarrollo de la luz en el extremo caudal de la placa vaginal y a las veinte semanas está completamente canalizada.

Después de la semana diez de gestación el tubérculo genital se dobla caudalmente, las porciones laterales de las eminencias genitales crecen para formar los labios mayores y la porción caudal de estas eminencias formarán la horquilla. Los plieques genitales no se fusionan y persisten como labios menores (Figura 6).

Figura 6
DESARROLLO DE LOS GENITALES EXTERNOS

DIHIDROTESTOSTERONA		
ESTRUCTURA	FEMENINO	MASCULINO
TUBERCULO GENITAL	CLITORIS	PENE
PLIEGUE GENITAL	LABIOS MENORES	URETRA PENEANA
PROMINENCIA GENITAL	LABIOS MAYORES	ESCROTO

Trastornos de la diferenciación sexual

Anomalías del sexo cromosómico

Puede perderse el cromosoma paterno durante la gametogénesis dando lugar a un Síndrome XO (Síndrome de Turner) (Jones, 1988), o no disyunción meiótica de los cromosomas durante la espermatogénesis (40%), u oogenesis (60%) dando lugar a un Síndrome XXY (síndrome de Klinefelter), o pérdida del cromosoma Y durante la división mitótica temprana de un cigoto 46, XY resultado un mosaico 45, XO/46, XY de la disgenesia gonadal mixta (Griffin, Wilson); la quimera 46, XX/46, XY que se observa en algunos hermafroditas verdaderos podría deberse a doble fertilización de dos espermatozoides a un óvulo binucleado o a fusión secundaria de dos cigotos fertilizados independientemente; pueden presentarse igualmente anomalías o rearrreglos estructurales (Grouchy, 1981).

Anomalías sexo gonadal

En la disgenesia gonadal pura (síndrome de Swyer) no ocurre diferenciación gonadal hacia ninguna línea, ni testicular ni ovárica a pesar de que los individuos sean 46, XY o 46, XX; las gónadas son rudimentarias, los genitales internos müllerianos, el fenotipo femenino con infantilismo genital, amenorrea e infertilidad.

En el síndrome de regresión testicular ocurre una detención del desarrollo o una destrucción testicular en la etapa embrionaria (disgenesia gonadal pura 46, XY) o en la etapa

fetal presentando o no actividad testicular. El fenotipo de estos pacientes varía desde completamente femenino hasta individuos con criptorquidia bilateral; si la detención es en etapa embrionaria (síndrome de Swyer) tendrá Muller y genitales femeninos normales; en etapa fetal temprana (agnadismo verdadero) tendrá un Muller hipoplásico y genitales ambiguos; en etapa fetal media Wolff normal, micropene y fetal tardía (anorquia bilateral completa) criptorquidia bilateral, con ausencia de Muller, desarrollo del Wolff, fenotipo masculino completo, infantilismo genital e infertilidad (Di-George, 1987; Cleary y col, 1977).

En el síndrome de persistencia de estructuras mullerianas (Hernia Uteri Inguinale), no hay producción de hormona antimulleriana y el individuo 46, XY tiene testículos generalmente criptorquídicos, fenotípicamente es masculino pero tiene trompas, útero y tercio superior de vagina, los cuales protruyen a nivel de una hernia inguinal.

Los trastornos en la formación de testosterona resultan de una anomalía del desarrollo de los testículos, agenesia de las células de Leydig (Berthezene et col, 1976) o de una deficiencia de una de las cinco enzimas necesarias para la síntesis de testosterona a partir del colesterol: 20, 22 desmolasa, 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 alfadrolasa, 17, 20-desmolasa o 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa siendo estos individuos 46, XY con testículos, Wolff atrofico, sin Muller, ambigüedad de los genitales externos, infantilismo gonadal, infertilidad y frecuentemente insuficiencia supradrenal (Griffin. Wilson 1989).

Anomalías del sexo fenotípico

Puede ocurrir una deficiencia de 5 alta reductasa, la enzima que transforma la testosterona en dihidrotestosterona, estos individuos son 46, XY, tienen conductos de Wolff bien desarrollados, carecen de Muller, tienen testículos pero tienen hipospadias severa penoescrotal, vagina ciega que se abre al seno urogenital o en el perineo y generalmente son asignados como femenino.

Los trastornos en el receptor androgénico pueden causar diferentes fenotipos. Son 46XY, con Wolff atrofico o bien desarrollado, sin Muller, con testículos y básicamente difieren en los genitales externos los cuales son femeninos en el síndrome de insensibilidad androgénica completa (feminización testicular), femeninos con virilización parcial (sobre todo en la pubertad) en el síndrome de insensibilidad androgénica incompleta, masculinos con virilización incompleta y ginecomastia en la pubertad en el síndrome de Reifenstein, masculinos normales en el síndrome de hombre infértil. Las diferencias se deben a la ausencia total o parcial del receptor o a diferencias cualitativas (Griffin, Wilson 1989) (Figura 7 y 8).

En la hiperplasia adrenal congenital (deficiencia de 21 hidroxilasa, deficiencia de 11-beta hidroxilada, deficiencia de 3-beta hidroxies teroide deshidrogenasa) o en el paso transplacentario de andrógenos (madres que reciben andrógenos, o que tienen tumores productores de andrógenos) el feto femenino se ve expuesto a cantidades excesivas de andrógenos. Estos pacientes son 46XX, no tienen Wolff, tienen Muller y ovarios pero hay una virilización del seno urogenital que puede variar de hipertrofia del clitoris a uretra penil (Figura 9).

Figura 7

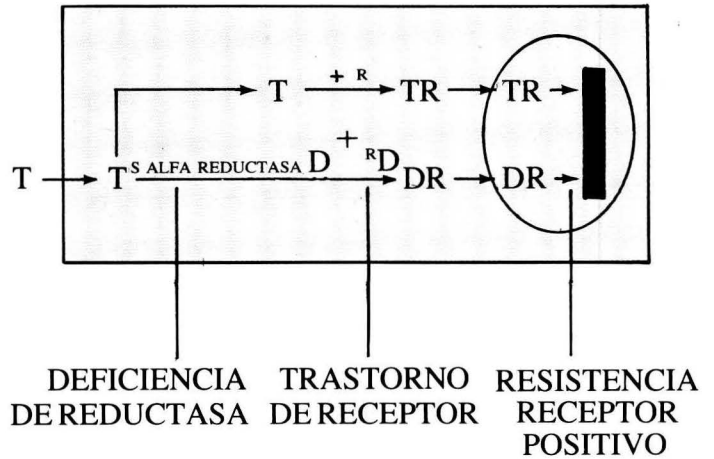


Figura 8
SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD ANDROGENICA 95 FAMILIAS

FENOTIPO: FEMEMINO → MASCULINO

Diagnóstico	completa	incompleta	reifenstein	infértil
Ausente	17	4	3	
Anormal	10	6	18	8
Disminuido		2	7	5
Receptor	1	6	5	3

Estudio de receptor androgénico en individuos de 95 familias que llenaban los criterios fenotípicos y endocrinos para designarlos dentro de los síndromes de insensibilidad androgénica. Las 95 familias incluyen 80 familias con defectos establecidos en el receptor androgénico y 15 sin anomalía identificada. La ausencia de receptor se asocia más comúnmente con el fenotipo de insensibilidad androgénica completa (feminización testicular), y los defectos cualitativos (termolabilidad, inestabilidad, afinidad disminuida, disociación, retención nuclear inadecuada del complejo andrógeno-receptor) pueden estar asociados con todo el espectro de fenotipos.

Clasificación

- Disgenesias gonadales
- Pseudohermafroditismo femenino
- Pseudohermafroditismo masculino

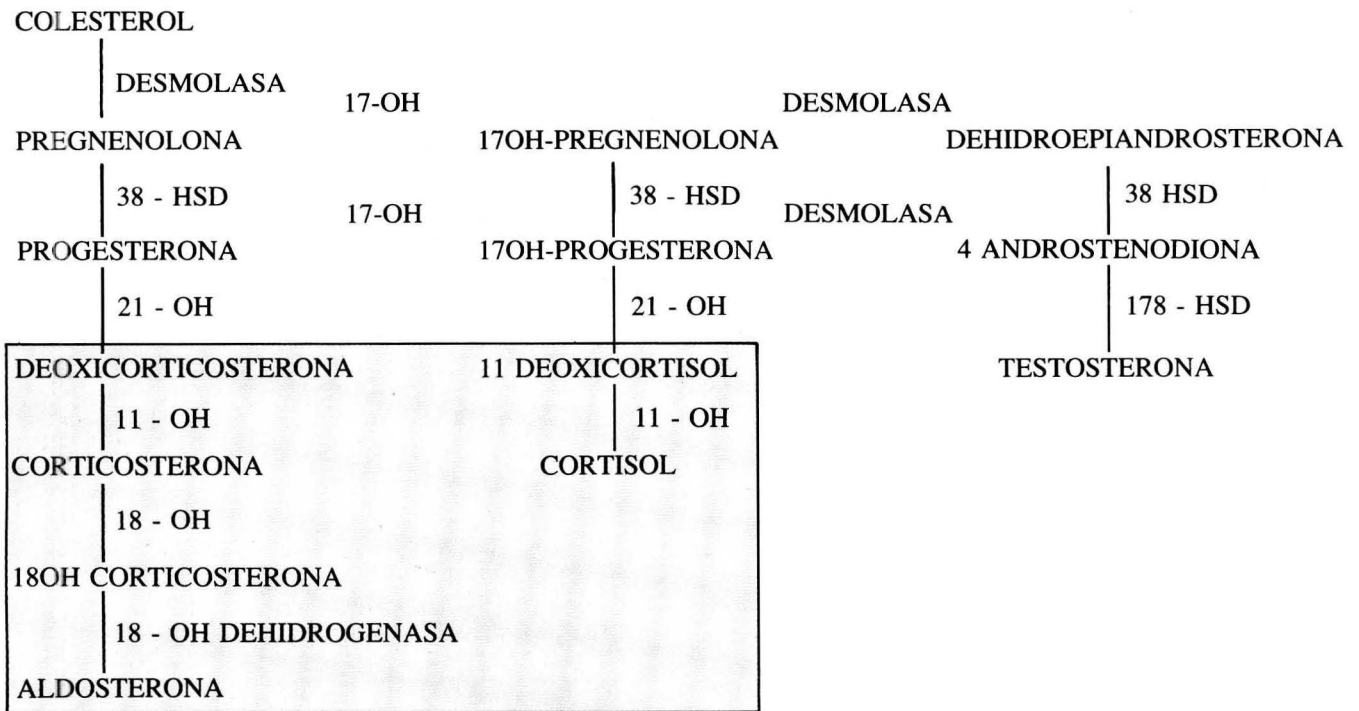
Una disgenesia gonadal se caracteriza por un defecto en el desarrollo y en la función global de la gónada ya sea testículo u ovario.

Pseudohermafrodita: gónada de un sexo y fenotipo del sexo opuesto.

Pseudohermafrodita masculino: trastorno en el sexo fenotípico en el cual un varón 46, XY (sexo cromosómico normal) con testículos bilaterales (sexo gonadal normal) no hace el desarrollo completo masculino.

Pseudohermafrodita femenino: trastorno en el sexo fenotípico en el cual una mujer 46, XX (sexo cromosómico normal) con ovarios bilaterales (sexo gonadal) hace el desarrollo masculino en grado variable.

Figura 9
DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA



El área sombreada indica los esteroides cuya síntesis es lesionada por un defecto en la enzima 21 hidroxilasa.

Hermafrotita: presencia de tejido testicular y ovárico en un individuo.

NOMBRE	GONADAS
DISGENESIAS GONADALES	
Turner	Gonadas rudimentarias
Disgenesia gonadal pura	Gonadas rudimentarias
Síndrome de regresión testicular	
Embrionaria (Swyer)	Gonadas rudimentarias
Fetal temprana	Ausentes o gonadas rudimentarias
Fetal media	Testículos rudimentarios
Fetal tardía	Ausentes
Disgenesia gonadal mixta	Gonada rudimentaria + Testículo
Hermafroditismo verdadero	Ovario, testículo, ovotestes
Klinefelter	Testículos con disgenesia tubular
Varón XX	Testículo + testículo

PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO Ovario + ovario
 Hiperplasia adrenal congénita virilizante
 Deficiencia de 21-hidroxilasa
 Deficiencia de 11-hidroxilasa
 Deficiencia de 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa
 Andrógenos transplacentarios

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO Testículo + Testículo
 Persistencia de estructura mullerianas
 Déficit en la síntesis de testosterona
 Agenesia de células de Leydig
 Deficiencia de 20-22 desmolasa
 Deficiencia de 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa
 Deficiencia de 17 alfa-hidroxilasa
 Deficiencia de 17-20 desmolasa
 Deficiencia de 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa
 Síndrome de insensibilidad androgénica

Deficiencia de 5 alfa reductasa
 Insensibilidad androgénica completa
 Insensibilidad androgénica incompleta
 Reifenstein
 Hombre infértil

Diagnóstico de la ambigüedad sexual

El motivo de consulta o los hallazgos en los pacientes con transtornos del desarrollo genital puede ser ambigüedad sexual (pseudhermafroditismo femenino, pseudhermafroditismo masculino, disgenesia gonadal mixta. Hermafroditismo verdadero), macropene (pseudhermafroditismo masculino), criptorquidia (pseudhermafroditismo, disgenesia gonadal mixta), hernia inguinal (persistencia de Muller, síndrome de insensibilidad androgénica), pubertad precoz (hiperplasia adrenal congénita), no desarrollo puberal (disgenesias gonadales), virilización en mujeres (disgenesia gonadal mixta, síndrome de insensibilidad androgénica), ginecomastia en hombres (disgenesia gonadal mixta, hermafroditismo verdadero, síndrome de insensibilidad androgénica, deficiencia en síntesis de testosterona), infertilidad (disgenesias gonadales, pseudhermafroditismo masculino), anomalías no genitales (Tuerner, Klinefelter), talla baja (Turner, disgenesia gonadal mixta, hiperplasia adrenal congénita) o una combinación de los anteriores. En el presente escrito analizaremos solamente el tema de la ambigüedad sexual.

Se debe considerar dentro del grupo de las ambigüedades sexuales a los pacientes con:

- Criptorquidia bilateral (testículos no palpables)
- Criptorquidia unilateral + hipospadias
- Seno urogenital

**Micropene o clitoromegalia
Epispadias**

Un recién nacido con genitales ambigüos plantea inicialmente el problema de la asignación de sexo, posteriormente del diagnóstico, y finalmente el manejo.

Asignación de sexo

La asignación de sexo es una urgencia médica en el recién nacido y se debe hacer el diagnóstico diferencial entre cuatro grupos (Graffin, Wilson, 1986):

1. Pseudohermafroditismo femenino
2. Pseudohermafroditismo masculino
3. Disgenesia gonadal mixta
4. Hermafroditismo verdadero.

Para hacerlo comenzaremos con el interrogatorio y examen físico. El interrogatorio estará dirigido a hacer un árbol genealógico buscando consanguinidad (trastornos autosómicos recesivos), presencia de parientes con ambigüedad sexual, micropene, criptorquidia, hernia inguinal, pubertad precoz, no desarrollo puberal, virilización en mujeres, ginecomastia en hombres, infertilidad, anomalías congénitas, talla baja, ect.; se interrogará igualmente sobre la aplicación o ingesta de drogas durante la gestación o la presencia de virilización o de tumores en la madre (síndrome de andrógenos transplacentarios). Se hará un examen físico completo (estado de hidratación, crecimiento) del recién nacido y buscando características dismórficas, hiperpigmentación, toma de tensión arterial (hiperplasia adrenal congénita) y examen genital. Durante este se debe examinar y registrar tamaño del falo, características de lo palpado mayores y escroto, número y localización de orificios perineales, presencia y localización de las gónadas.

La apariencia de los genitales externos se puede hacer utilizando cualquiera de las clasificaciones disponibles (Verkauf y Jones, Prader o la de Luks y colaboradores) en general la virilización de los genitales externos sigue la siguiente secuencia:

1. Femeninos normales
2. Clitoromegalia
3. Seno urogenital
4. Hipospadias
5. Micropene
6. Masculinos normales

El hallazgo más importante será la presencia o no de gónadas en los pliegues labioescrotales o en el escroto y su simetría. La simetría se refiere a la posición de una gónada con respecto a la otra, por encima o debajo del anillo inguinal. Hay simetría en la mujer virilizada con pseudohermafroditismo femenino y en el hombre incompletamente virilizado con pseudohermafroditismo masculino; la asimetría ocurrirá si una gónada se ha diferenciado predominantemente como testículo y la otra como ovario como en disgenesia gonadal mixta y el hermafroditismo verdadero (Donahoe, Crawford, 1986).

Una gónada palpable no es ovario; por lo tanto la presencia de gónada palpable excluye el diagnóstico de pseudohermafroditismo femenino.

No gónadas palpables sugiere pseudohermafroditismo femenino.

Dos gónadas palpables sugiere pseudohermafroditismo masculino.

Una gónada palpable: disgenesia gonadal mixta y hermafroditismo verdadero.

Otro hallazgo importante sería verificar la presencia de útero por tacto rectal. Si se palpa útero y no se palpa gónadas será un pseudohermafroditismo femenino. La presencia de útero excluye el diagnóstico de pseudohermafroditismo masculino debido a deficiencia en la síntesis de testosterona o a insensibilidad androgénica.

A todo recién nacido con ambigüedad sexual se le debe practicar cariotipo, el frotis de mucosa bucal para determinar el porcentaje de células con cromatina de Barr no ha tenido acogida en nuestro medio y no se tiene la experiencia; este cuerpo de "Barr" es identificable en 20% o más de los núcleos de mujeres normales y esta ausente en las células masculinas, sin embargo los artefactos pueden dar cuentas hasta de 2%.

Nombre	Cariotipo
Pseudohermafroditismo femenino	46, XX
Pseudohermafroditismo masculino	46, XY
Desginencia gonadal mixta	45, XO/45 XY (66%); 46, XY
Hermafroditismo verdadero	46, XX (70%); 46, XX/46, XY (13%); 46, XY
Cariotipo	Nombre
46, XX	Pseudohermafroditismo femenino
	hermafroditismo verdadero
46, XY	Pseudohermafroditismo masculino
	Hermafroditismo verdadero
	Disgenesia gonadal mixta
46, XX/46, XY	Hermafroditismo verdadero
46, XY/45, XO y otros mosaicos	Disgenesia gonadal pura
	Hermafroditismo verdadero

Con estos datos se puede establecer el diagnóstico de trabajo en una de los cuatro grupos con un 90% de certeza, antes de solicitar otros exámenes o antes de que lleguen otros resultados (Donahoe, Crawford, 1986).

A todos los pacientes se les debe practicar una genitografía (introducción de medio de contraste por los orificios perineales y toma de radiografías) y/o endoscopia para evaluar la uretra, en presencia y tamaño de la vagina, y para visualizar los ductos internos y sus conexiones. La presencia de conductos Mullerianos nos orientaran hacia el diagnóstico (pseudohermafroditismo femenino, disgenesias gonadales, persistencia de estructuras mullerianas).

NOMBRE	DUCTUS INTERNOS
Pseudohermafroditismo femenino	Muller
Pseudohermafroditismo masculino	Wolff
Disgenesia gonadal mixta	Muller, Wolff
Hermafroditismo verdadero	Muller y/o Wolff (correspondiente a gónada)

DUCTUS	NOMBRE
Muller	Pseudohermafroditismo femenino
Muller y/o Wolff	Hermafroditismo verdadero

Muller, Wolff
Wolff

Disgenesia gonadal mixta
Pseudohermafroditismo masculino

Los pacientes con pseudohermafroditismo femenino reconocido en el período de recién nacido deben ser asignadas femeninas no importa lo severa de la virilización. En caso de pseudohermafroditismo masculino la asignación de sexo se basará en la anatomía de los genitales externos funcionales, esto es en el tamaño del falo y no en el cariotipo, ni en la composición gonadal; si el falo es adecuado no es recomendable asignarlo como masculino y se debe recomendar la asignación femenina. Si se trata de una disgenesia gonadal mixta se recomendará la asignación femenina, y si es un hermafroditismo verdadero la asignación se hará según la anatomía de los genitales externos funcionales (Luks et col).

Diagnóstico etiológico

La mayoría de las veces el interrogatorio y examen físico no serán suficientes para llegar al diagnóstico pero si lo suficientes para orientar la solicitud de exámenes de laboratorio.

En el pseudohermafroditismo femenino lo más urgente a descartar es la hiperplasia adrenal congénita, por el peligro de presentar una crisis perdedora de sal, solicitando: nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos, 17-hidroxiprogesterona y 11 deoxicortisol.

Se solicitarán otros esteroides para confirmar el tipo:

HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA

Deficiencia	Síndrome	Esteroides Aumentados	Esteroides Disminuidos
21-Hidroxilasa	Perdedora de sal	17-OH progesterona 4 androstenodiona	Aldosterona Cortisol
	Virilizante	17-OH progesterona 4 androstenodiona	Cortisol
11-Hidroxilasa	Clásica	Deoxicorticosterona 11-deoxicortisol	Cortisol ¹¹ @ aldosterona
3BHSD Cortisol	Perdedora de sal	Dehidroepiandrosterona 17-OH pregnenolona	Aldosterona Testosterona
3BHSD.: 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa			

Se puede realizar además un estímulo con ACTH para determinar el tipo y el fenotipo de la deficiencia de 21 hidroxilasa (New et col, 1983).

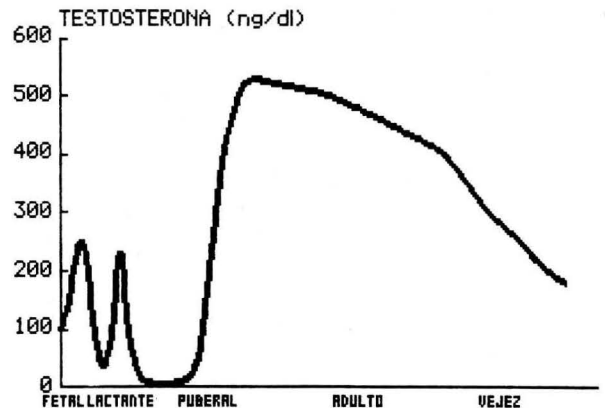
Si se sospecha que el pseudohermafroditismo femenino es por síndrome de andrógenos transplacentarios lo más importante será el interrogatorio y examen físico de la madre buscando tumores ováricos y adrenales. Se pedirá un nivel de testosterona a la madre en el postparto inmediato (el luteoma del embarazo involucrena rápidamente).

En el pseudohermafroditismo masculino se debe descartar un déficit en la síntesis de testosterona o un síndrome de insensibilidad androgénica, en dato gonadal solicitar en niveles de testosterona, dihidrotestosterona, IH, y FSH.

Se puede realizar además un estímulo con GCH.

Entre la segunda y los cinco meses de edad los niveles de gonadotropinas y andrógenos están normalmente en un rango que es la mitad del niveles del hombre adulto.

Figura 10
CONCENTRACION DE TESTOSTERONA



Concentración de testosterona en el humano masculino en diferentes momentos del ciclo vital. El pico de testosterona periférica en el feto ocurre entre la semana 12-18 de gestación; en el neonato ocurre aproximadamente a los 2 meses de edad; declina a niveles bajos durante el período prepuberal; el incremento de testosterona durante la pubertad ocurre entre los 12 y 17 años; alcanza un máximo en el adulto entre la segunda y tercera década y disminuye lentamente hasta la quinta década; en el anciano disminuye dramáticamente.

Por consiguiente un nivel normal de andrógenos y sus precursores en este grupo de edad puede descartar un defecto en la biosíntesis de testosterona sin antecedente de practicar una estimulación con GCH. Si el paciente es mayor de cinco meses o si los andrógenos basales están por debajo de los niveles normales, entonces se debe practicar un estímulo con GCH., para evaluar la función de las células de Leydig, en todos los pacientes con cariotipo 46, XY y genitales ambiguos.

Si se sospecha un trastorno en la biosíntesis de testosterona se solicitarán otros esteroides para determinar el tipo:

DEFICIENCIA EN LA SINTESIS DE TESTOSTERONA

Deficiencia	Síndrome	Esteroides Aumentados	Esteroides Disminuidos
Colesterol Desmolasa	Perdedora de sal	Ninguno	Testosterona Aldosterona Cortisol
3BHSD	Perdedora de sal	DHEA. 17-OH pregnenolona	Testosterona Aldosterona Cortisol
17 ALFA Hidrolasa	Hipertensión	Deoxicorticosterona Corticosterona	Testosterona Cortisol
17-20 Desmolasa			Testosterona DHEA. 4 androsten.
17BHSD		4 androstenodiona Estrona-estradiol	Testosterona

3BHSD.: 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa
17BHSD.: 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa
DHEA.: Dehidroepiandrosterona

Un ascenso normal en los niveles de testosterona después de la estimulación con GCH. indica función normal de las células de Leydig, mientras que una respuesta pobre sugiere que existirá una función disminuida de las células de Leydig en la pubertad. Si la estimulación con GCH. es subnormal se debe hacer el diagnóstico diferencial entre una disgenesia gonadal y un defecto en la síntesis de testosterona (Berkovitz, Lee, Brown, Migeon).

La estimulación con GCH. se práctica con el siguiente protocolo:

1. Se toman muestras basales de LH., FSH, testosterona, dihidrotestosterona y otros esteroides según lo sospechado.
2. Se aplican 3000 unidades de GCH. (Primogonyl)/metro cuadrado diarias (aproximadamente 100 unidades.Kg) intramuscular durante cinco días.
3. Se toman muestras el día sexto de LH., FSH., testosterona, dihidrotestosterona y otros esteroides según lo sospechado. Se pueden tomar muestras de orina para determinación de otros esteroides. (Berkovitz, Lee, Brown, Bigson).

Un nivel elevado de gonadotropinas con un nivel bajo de testosterona sugiere una falla testicular por disgenesia gonadal o alteración en la síntesis; mientras que unas gonadotropinas bajas y una testosterona baja sugiere un hipogonadismo hipogonadotrópico (Lee, Brown, LaTorre) (Figura 11).

Figura 11
PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO

Patología	Testosterona	LH.
Hipogonadismo	↓	↓
Hipogonadotrópico	↓	↓
Disgenesia gonadal	↓	↑
Déficit en síntesis	↓	↑
Déficit 5A-Reductasa	Normal O ↑	Normal O ↑
Insensibilidad	Normal ↑	↑

En la deficiencia de 5 alfa reductasa los niveles de testosterona son normales o altos para masculino, pero los niveles de dihidrotestosterona son bajos y la relación testosterona y dihidrotestosterona es alta: esta relación aumenta marcadamente después del estímulo GCH (Imperato-McGinley, Gautier, Richardo, Shacklenton). El nivel de LH, es normal o Levemente aumentado (retroalimentación hipotalámica-hipofisaria normal).

En los síndromes de insensibilidad androgénica los niveles de testosterona son normales o ligeramente elevados para masculino, pero el nivel de LH. es alto (retroalimentación hipotalámica- hipofisaria anormales por insensibilidad androgénica a ese nivel) y la FSH. es normal (Nagel, Lippe, Griffin).

Muchos niños con pseudohermafroditismo masculino tienen un micropene; en estos casos una terapia con enantato de testosterona (25-50 mg) cada 3 semanas IM durante 9 semanas (tres dosis en total) ayudará en el diagnóstico diferencial, así como en el tratamiento. El pene crecerá en los pacientes con defecto en la síntesis de testosterona o con hipopituitarismo pero no en los pacientes con insensibilidad a los andrógenos. Este tipo de prueba debe preceder cualquier tipo de genitoplastia femenina en los 46, XY.

Cuando ninguno de estos estudios ayudan en determinar la etiología puede ser necesaria la exploración quirúrgica

en los pacientes con ambigüedad sexual. Las indicaciones de cirugía pueden ser las siguientes:

1. Resección de tejido testicular y estructuras wolffianas en pacientes asignadas femeninos
2. Resección de tejido ovárico y estructuras mullerianas en pacientes asignados masculinos
3. Resección de testículos intraabdominales o gónadas rudimentarias que tienen potencial maligno
4. Orquidopexia de testículos intraabdominales
5. Biopsia gonadal longitudinal.

Tratamiento

Se ha reconocido que la cirugía sola no puede ser un tratamiento suficiente, se debe hacer tratamiento endocrino y psicológico los cuales son importantes, pero el momento de la cirugía es vital para el éxito. En general se prefiere que se practique antes de que se defina el género, cuyo desarrollo comience más o menos a los 18 meses y continúa hasta los 4.5 años.

En los asignados niños se practicará la genitoplastia masculina corrigiendo el micropene, la curvatura penil, las deformaciones escrotales, la hipospadias, la criptorquidia, la resección de estructuras mullerianas y la ginecomastia, con el fin de tener una buena apariencia y función genital (micción, erección, potencia y fertilidad). Se debe tener en cuenta que es imposible lograr un pene funcional si este es muy pequeño por lo tanto en estos casos es mejor asignar el sexo femenino.

En las asignadas niñas se practicará la genitoplastia femenina corrigiendo el clítoris (es mejor no hacer clitoroidectomía), los labios, el introito vaginal y la vagina, con el mismo fin (micción, menstruación, fertilidad).

Es importante tener una genitografía y ojalá un examen endoscópico de los genitales con el fin de planear la cirugía.

Se debe tener en cuenta que muchos de estos síndromes conllevan el riesgo de tumores siendo esto importante para el tratamiento quirúrgico.

Diagnóstico	Tumor
Criptorquidia	Seminoma Otros tumores germinales
Hiperplasia adrenal congenita	Pseudotumores testiculares
Síndrome de insensibilidad Androgénica	Hamartomas testiculares (25%) Adenomas (Sertoli, Leydig) Seminomas postpuberales
Disgenesias gonadales	Gonadoblastoma Seminoma Disgerminoma
Klinefelter	Tumores germinales extragonadales Cáncer de seno
Hermafroditismo verdadero	Miomas uterinos Tumores germinales Disgerminoma

BIBLIOGRAFIA

1. Berkovitz G.D., Lee P.A., Brown T.R., Migeon C. L.: Etiology Evaluation of Male Pseudohermaphroditism in Infancy and Childhood. *AJDC* 138: 755, 84.
2. Bertherene N. Rorest M.G., Grimaud J.A., Claustrat B., Normex. Leydigcell Agenesis. A cause of Male Pseudohermaphroditism. *New Engl J Med* 295: 969-76.
Cleary R.E., Caras J., Rosenfield R.L., Young P.C.M.: Endocrine and metabolic studies in a patient with male pseudohermaphroditism and true agonadism. *Am J Obstet Gynecol* 128: 862, 1977.
4. DiGeorge A.M.: The Endocrine System. En *Nelson Textbook of Pediatrics*. pag 1230. W.B. Saunders Company. 1987.
5. Donahoe, R.K., Crawford J.D.: Ambiguous Genitalia in the Newborn. En *Welch K.J., Randolph J.G., Ravitch M.M., O'Neill J.A., Rowe M.I.: Pediatric Surgery*. pag 1363. Year Book Medical Publishers, INC. 1986.
6. Forest M.G., Sizonenko P.C., Cathiard A.M., Bertrand J.: Hypo-hyso-Gonadal Functin in Humans during the First Year of Life. I Evidence for Testicular Activity in Early Infanc. *J Clin Inv* 53: 819-74.
7. George F.W., Wilson J.D.: Embriology of the Genital Tract. En *Campbell's Urology*. pag 1804. W.B. Saunders 1986.
8. Griffin J.E., Wilson J.D.: Disorders of Sexual Differentiation. En *Campbell's Urology*. pag. 1819. W.B. Saunders 1986.
9. Griffin J.E., Wilson J.D.: The Androgen Resistanse Syndromes. En *Scriver C.R., Beaudet A.L., Si., W.S., Valle D.: The Metabolic Basis of Inherited Disease*. pag 1919. McGraw Hill 1989.
10. Grouchy J. de Cytogenetics in Intersex States. En *Josso N.: The inter sex Child. Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Vol. 8 pag. 21. Karger, Basel 1981.
11. Imperato-McGinley J., Gautier T., Pichardo M., Shacklenton C.: The Diagnosis of 5 alfa-Reductase Deficiency in Infancy. *J Clin End Met* 63: 1313, 86.
12. Jones K.L.: Smith's Recognizable Patters of Human Malformation. pag. 75. W.B. Saunders 1988.
13. Josso N.: Physiology of Sex Differentiation. En *Josso N.: The Intersex Child. Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Vol. 8 pag. 1. Karger, Basel 1981.
14. Langman J. Embiología Médica. Aparato Urogenital. par 133. Editorial Interamericana, S.A. 1969.
15. Lee P.A., Brown T.R., LaTorre H.A.: Diagnosis of the Partial Androgen Insensitivity Syndrome During Infancy, *JAMA* 255: 2207-86.
16. Lusk F. I., Hansbroungh F., Klotz D.H., Kottmeier P.K., Tolete-VelceK F.: Early Gender Assignment in True Hermaphroditism. *J Ped Surg* 1988; 23: 1122
17. Nagel R.A., Lippe B.M., Griffin J.E.: Androgen resistance in the neonate: Use of hormones of hypothalamic-pituitary-gonadal axis for diagnosis. *J Pediatr* 109: 486, 86.
18. New M.I., Levine L.S.: Adrenal Hyperplasia in Intersex States. En *Josso N.: The Intersex Child. Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Vol. 8 pag. 51. Karger, Basel 1981.
19. New M.I., Lorenzen F., Lerner A.J., Kohn B., Oberfield S.E., Pollack M.S., Dupont B., Stoner E., Levy D.J., Pang S., Levine L.S.: Genotyping Steroid 21-Hydroxylasa Deficiency: Hormonal Reference Data. *J Clin End Met* 57: 320-83.
20. Perlmutter A.D.: Management of Intersexuality. En *Campbell's Urology*. pag. 1934. W.B. Saunders 1986.
21. Shinkawa S., Furuhashi N., Fukaya T., Suzuki A. Kono H., Tachibana Y.: Changes of Serun gonadotropin Levels an Sex Differences in Premature and Mature Infant during Neonatal Life. *J Clin End Met* 56: 1327, 83.
22. Simpson E., Chandler P., Goulmy E., Diteche C.M., Ferguson-Smith M.A., Page D.C.: Separation of the genetic loci for the H-Y antigen and for testis determination on human Y chromosome. 1987, *Nature* 326: 8761
23. Slovis T.L., Sty J.R., Haller J.O. Diseases That Affect All Age Groups. En *Slovis T.L., Sty J.R., Haller J.O. Imaging of the Pediatric Urinary Tract*. W.B. Saunders, 1989.