

# TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Dra. Maritza Vivanco J.

## Generalidades

Los trastornos de la diferenciación sexual son una emergencia endocrinológica y como tal debe ser abordada con mucha precaución.

Se debe recordar que la alteración en la formación de los genitales puede presentarse con malformaciones evidentes como, por ejemplo, variaciones de la salida del meato uretral, crecimiento anormal del falo y alteración en la palpación de las gónadas, pero también puede presentarse como recién nacidos en los cuales se observan pequeñas variaciones fenotípicas como una clitoromegalia; en ocasiones estos pacientes nos son estudiados y se pasan por alto alteraciones importantes del desarrollo sexual.

La determinación del sexo del recién nacido dependerá de los exámenes hormonales y genéticos, imagenológicos y la decisión concertada entre endocrinólogo infantil, urólogo infantil y genetista, siempre considerando la opinión de los padres en dicha resolución.

En presencia de un trastorno de la diferenciación sexual se debe tener extrema precaución en los términos utilizados para nombrar al recién nacido y sus genitales; hablar de falo, gónadas, repliegues labio uretrales, definir la posición del meato uretral. Se debe intentar también evitar la asistencia masiva de familiares al servicio, los cuales pueden incomodar a los padres.

## Fisiopatología

La formación de los genitales internos y las gónadas dependen del tejido mesodérmico que formará de la cresta urogenital alrededor de la cuarta semana de embarazo; se formará así la gónada indiferenciada. Del tejido mesodérmico se formarán también las glándulas suprarrenales, el riñón y el esqueleto. Las células germinales migran hacia esta región proveniente del epiblasto. Las células de Sertoli aparecen entre la sexta y séptima semana de gestación, surgiendo posteriormente las de Leydig entre la semana 8 y 9 de gestación, terminando la formación del testículo en la semana 12. La diferenciación testicular depende de una cascada de genes que se activarán ordenadamente para producir la diferenciación del testículo. Es en estos genes que se han encontrado mutaciones que determinan alteraciones de la diferenciación sexual. El ovario se forma algo después que el testículo y si bien se conoce menos sobre su diferenciación ya se conocen genes involucrados en la misma.

La diferenciación de los genitales internos masculinos va a depender de dos hormonas: la testosterona y la AMH (Hormona antiMülleriana). Previo a la diferenciación, en el feto existirán los canales de Wolff y los de Müller. Los primeros, estimulados por la testosterona formada por las

células de Leydig, formarán las vesículas seminales, los conductos deferentes, y el epidídimo. En tanto la AMH, producida por las células de Sertoli, llevará a la desaparición de los conductos de Müller. En el caso de la mujer los conductos de Müller, al no existir AMH, permanecerán formando las trompas, el útero y la porción superior de la vagina. Los conductos de Müller se juntarán antes de introducirse en el seno urogenital formando el órgano útero-vaginal. Lo anterior terminará a la semana 24, aproximadamente.

La diferenciación de los órganos externos masculinos en la semana 11, comenzará con la uretra masculina que va a constituir una vía urinaria y genital común que irá a terminar al final del pene. Ésta está formada por tejido endodérmico constituida por los repliegues uretrales y el tejido ectodérmico formará la piel de la porción ventral del pene. Formada la uretra aparece tejido mesodérmico que constituirá los cuerpos esponjosos. Todo lo anterior estimulado por la testosterona a través de la dihidrotestosterona. Mientras el pene se alarga los repliegues labio-escrotales se fusionarán formando el escroto. En la mujer no se producen grandes cambios, el seno urogenital abierto entre las bolsas labio-escrotales formará la vagina y las bolsas los labios mayores y menores.

El año 2005 hubo un consenso donde se cambió la terminología para enfrentar estos trastornos. Se eliminan los términos de ambigüedad genital, hermafroditismos, pseudohermafroditismos y se forman 3 grandes grupos:

- Trastorno de la diferenciación sexual por alteraciones cromosómicas
- Trastorno de la diferenciación sexual 46 XX
- Trastorno de la diferenciación sexual 46 XY

## **Enfrentamiento**

1. En la anamnesis: Número de hijos, consanguinidad, infertilidad familiar, antecedentes de dsd en la familia, antecedentes de menopausia precoz, pubertad retrasada, insuficiencia suprarrenal enfermedades renales en la familia. Antecedentes de neonatos fallecidos, HSC o pérdida de sal de alguna otra causa. Androgenización de la madre durante el embarazo (acné severo, clitoromegalia, agravamiento de la voz. Información ecográfica prenatal.
2. Examen Físico: Debemos saber si esta alteración se encuadra dentro de un cuadro malformativo generalizado o sólo alteración de la región genital. Se debe buscar dirigidamente: craniosinostosis, sindactilia, paladar fisurado, secuencia Pierre Robin, alteraciones renales alteraciones cardíacas, polineuropatías, condrodisplasia o ptosis y blefarofimosis
  - Tamaño del falo considerando que un falo de menos de 2,5 cm se considera micropene en un hombre. La medición se debe hacer con una regla desde la base de la sínfisis hasta la región distal descartando el prepucio y el capuchón del clitoris
  - La palpación de gónadas en los repliegues labioescrotales descarta que esa gónada sea un ovario aunque no asegura que sea tejido testicular viable. Se debe localizar la gónada en el canal inguinal o si está ectópica. Igualmente en un RN aparentemente femenino la presencia de una hernia inguinal con tejido

gonadal debe hacer sospechar algún trastorno de la diferenciación sexual y buscar tejido masculino en esa gónada

- Debe localizarse la salida del meato uretral que puede ser balánico, peneano o perineal según esté extremo distal medio o en la base del falo.
- Debe evaluarse la relación fourchette anterior- fourchette posterior (relación de la distancia anal al inicio del introito versus la distancia entre el ano y la base del falo. Esta distancia no debe ser mayor a 0,5. Si la distancia es mayor, se considera que hubo exposición androgénica.
- Buscar craneosinostosis, sindactilia, paladar fisurado, secuencia Pierre Robin, alteraciones renales alteraciones cardíacas, polineuropatías, condrodisplasia o ptosis y blefarofimosis

### **Exámenes:**

Los niveles de testosterona el primer día de vida nos orientará a la presencia de tejido de Leydig o de otra fuente de testosterona

La LH de primer día puede orientarnos a un déficit gonadotropo o un exceso a una resistencia a los andrógenos.

La ecografía nos orientará a la presencia de tejido mülleriano, localización y apariencia de las gónadas.

La 17 oh progesterona debe solicitarse en el tercer día de vida y realizarse con método de extracción de esteroides.

La AMH da cuenta del tejido testicular presente Ante un paciente 46 xx probablemente no se palparán gónadas, salvo que sea una ovoteste; la causa principal es la hiperplasia suprarrenal congénita. Por ello el enfrentamiento inicial debe comprender la eco, el cariotipo y la 17 oh progesterona.

Ante un paciente 46 xy posiblemente palpemos una gónada y se debe determinar su funcionalidad. La testosterona y las gonadotropinas nos ayudarán. La AMH ayudará a determinar la cantidad de tejido testicular a encontrar.

La mayoría de las hormonas que no fueron solicitadas en el primer día de vida no se podrán determinar hasta los 15 días de vida cuando comience la minipubertad que en el varón dura como máximo 6 meses.

Debe realizarse estudio renal, cardíaco y función suprarrenal.

## Bibliografía:

1. Achermann JC1, Domenice S2, Bachega TA2, Nishi MY2, Mendonca BB2. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Aug;11(8):478-88.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *Int Consensus Conference Intersex Pediatr* 2006; 118:e488–e500.
3. David Rodriguez-Buritica Overview of genetics of disorders of sexual development *Curr Opin Pediatr* 2015, 27:675–684