

## Intersexualidad con ambigüedad de los genitales externos

### *Kanpoko genitalotan anbiguotasuna duen sexuartekotasuna*

Y. Albisu

---

Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Aránzazu. Apartado 477. San Sebastián 20080

#### INTRODUCCIÓN

La evolución de la formación del sexo de un individuo podemos concebirlo, de un modo esquemático, como la adquisición escalonada de cinco sexos (genético, gonadal, gonaductal, genital, social) los cuales van conformándose a diferentes niveles de desarrollo, siendo cada uno condicionado por el anterior.

El sexo genético es determinado en el momento de la fertilización. Su composición cromosómica inducirá el desarrollo del sexo gonadal. Las hormonas producidas por la gónada masculina desarrollarán los gonoductos internos (sexo gonaductal) y transformarán el seno urogenital dando lugar al sexo genital que exhibe el individuo. El llamado sexo social, el que uno ejerce, será adquirido postnatalmente mediante el «imprinting» social en el desarrollo de la personalidad. Lo normal es que estos cinco sexos estén de acuerdo entre sí, cuando esto no ocurre es cuando vienen los problemas. Nosotros, sólo nos ocuparemos de aquellos trastornos que pueden surgir durante el proceso de la diferenciación sexual y que abocan al nacimiento de un niño con genitales ambiguos. Los trastornos de la diferenciación sexual que no originan intersexualidad del tracto genital, como por ej. el síndrome de Turner, Klinefelter etc, no van a ser considerados por quedar fuera de la óptica del trabajo.

La finalidad, que nos hemos marcado, es ofrecer al pediatra una guía que le pueda ser de utilidad para abordar el dilema del diagnóstico etiológico del recién nacido con genitales ambiguos. Para mejor comprensión de la base lógica de elaboración de la guía que se propone, realizaremos primero una breve visión de los mecanismos embriológicos que tienen lugar durante la diferenciación sexual normal. A continuación presentaremos una clasificación etiológica de los procesos que, al nacimiento, cursan

con ambigüedad sexual y finalmente presentaremos una guía en forma de algoritmo, donde se exponen los pasos escalonados a seguir para llegar al diagnóstico etiológico. Como es lógico, la utilización del citado algoritmo debe ser flexible y adaptado a cada caso.

#### SEXO GONADAL

La gónada aparece como un engrosamiento del epitelio celómico que inmediatamente es colonizado por las células germinales primitivas que viajan desde el dorso del saco vitelino. En las 5<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> semanas de gestación la gónada es indiferente, bipotencial y está formada por las células germinales primitivas, las células de sostén del epitelio celómico y el mesénquima de la cresta genital<sup>(1,2)</sup>. La primera manifestación morfológica de su diferenciación en sentido masculino, es la aparición de las células de Sertoli a las 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> semanas. Los cordones testiculares se forman por la agregación de las células de Sertoli y engloban, más tarde, en su interior a las células germinales. La diferenciación de las células somáticas mesenquimales en células de Leydig tiene lugar a la 8<sup>a</sup> semana.

¿Cómo se decide la gónada primitiva a diferenciarse en testículo/ovario?. El cromosoma Y es de pequeño tamaño con un brazo corto invariable y un brazo largo de tamaño variable en sujetos normales, contiene el 0,5-1% del material cromosómico. Una porción extensa de su brazo largo está compuesta de secuencias repetidas de DNA sin valor de codificación aparente. En el extremo distal de su brazo corto existe una región de 2.500 kb, homóloga con su correspondiente región del cromosoma X, la llamada región pseudoautosómica<sup>(3)</sup>, lugar donde se produce el intercambio cromatínico entre los cromosomas X e Y durante la meiosis. En el segmento adya-

cente a esta zona pseudoautosómica del brazo corto de la Y, se ha identificado el gen o genes, denominado SRY (región de la Y determinante del sexo) de 35 kb, el cual es crucial para inducir a la gónada primitiva a diferenciarse en testículo<sup>(4-7)</sup>. El que la gónada indiferente evolucione hacia testículo u ovario depende de la presencia o ausencia de SRY. En resumen, de una forma simplista, si antes decíamos que para tener fenotipo de varón era necesario tener testes, más tarde se vio que bastaba con tener una Y y en la actualidad lo que de verdad es necesario es tener SRY. De esta forma tiene explicación el hallazgo, raro, de individuos con fenotipo de varón y cariotipo XX (la X paterna porta el SRY) o de fenotipo de mujer con cariotipo XY (deleción, mutación del SRY). No sabemos si otros genes del brazo corto del cromosoma Y juegan algún papel en la diferenciación sexual y si ocurre lo mismo con algún gen autosómico<sup>(8)</sup>.

La diferenciación de la gónada en sentido femenino se produce más tarde. El primer signo de diferenciación morfológica tiene lugar a la 12ª semana cuando la corteza ovárica inicia su engrosamiento debido al aumento de la actividad mitótica de las oogonias y de las células granulosa primitivas. La diferenciación normal ovárica no requiere ningún inductor cromosómico específico, aunque el mantenimiento de la estructura normal ovárica requiere la presencia de dos cromosomas X<sup>(9)</sup>. Los folículos primordiales (pequeños oocitos rodeados por una única capa de células granulosa planas y membrana basal) pueden ser vistos a partir de las 13ª-14ª semanas. Folículos preantrales (oocito con su zona pelúcida, múltiples capas de células granulosa y una capa de células tecales) se aprecian desde el sexto mes. Folículos antrales se aprecian ya próximos al término de la gestación y representan el 0,1-5% del total de folículos<sup>(10)</sup>.

## SEXO GONADUCTAL

Hasta la 7ª semana el tracto urogenital es idéntico en ambos sexos, coexistiendo en el embrión los conductos de Wolff, precursores del tracto reproductor masculino (gonaducto masculino) y los conductos de Müller precursores de los genitales internos femeninos.

En el embrión masculino, la masculinización de los gonaductos es un proceso activo regido por el teste fetal<sup>(11)</sup> a través de la producción de dos inductores hormonales: la hormona antimülleriana (AM) y la testosterona (T). Estas hormonas actúan de forma paracrina sobre los gonaductos. Su acción, por difusión, es local, y unilateral. De forma que cada teste fetal se ocupa de la regresión del conducto de Müller y del desarrollo del conducto de Wolff correspondiente a su mismo lado<sup>(11)</sup>.

Las células de Sertoli producen, a partir del día 60 de gestación, la hormona AM. Se trata de una glicoproteína de naturaleza no androgénica, la cual es la responsable de la involución del conducto de Müller<sup>(12,13)</sup>.

La producción de T por las células de Leydig tiene lugar a partir de la 9ª semana de gestación, alcanzando su máxima concentración hacia la 16ª semana, con valores comparables del adulto. La T induce el desarrollo del conducto de Wolff, dando lugar al epidídimo, conducto deferente, vesícula seminal y conducto eyaculador.

Hay que tener presente que el desarrollo del gonaducto femenino no requiere la presencia de ningún inductor gonadal. En ausencia de testes fetales, se produce espontáneamente, el desarrollo de los conductos de Müller y la involución de los conductos de Wolff. No se ha documentado que el ovario juegue papel alguno en su desarrollo. Sin embargo el conducto de Müller no se desarrolla en ausencia de túbulos mesonéfricos. Ello explica la asociación de la aplasia renal con hipoplasia de las

trompas de Falopio y ausencia de vagina y útero.

## SEXO GENITAL

Como en el caso de los gonaductos, hasta la 8ª semana de gestación, los genitales externos de ambos sexos son idénticos y bipotenciales en su capacidad de diferenciación<sup>(14)</sup>.

La masculinización del seno urogenital y de los genitales externos se inicia entre las 7ª-8ª semanas y finaliza alrededor de las 12ª-13ª semanas de gestación, tiempo en que ya se ha completado el desarrollo de los genitales externos del varón, aunque luego y hasta el nacimiento, proseguirá el crecimiento del pene y del escroto<sup>(15)</sup>.

Los tejidos del periné contienen una enzima, la 5- $\alpha$ -reductasa que transforma la T circulante en dihidrotestosterona (DHT). Esta DHT, actúa por vía sistémica, acción endocrina, sobre el receptor de superficie androgénico de las células diana del periné produciendo la masculinización del seno urogenital y los genitales externos. El seno urogenital dará lugar a la próstata y uretra prostática, las protuberancias genitales al escroto, los pliegues uretrales al pene y uretra peneana y el tubérculo genital al glande. De forma gráfica y resumida, se recoge en la figura 1, tomada de Josso<sup>(16)</sup>, el proceso de diferenciación sexual del varón.

En el feto femenino, el seno urogenital y los genitales externos se diferencian, espontáneamente, en sentido femenino sin necesidad de ningún inductor. Dando lugar los pliegues uretrales a los labios menores, las protuberancias uretrales a los labios mayores y el tubérculo genital al clítoris. Siendo éste, un proceso completamente pasivo, sólo podrá presentar alteraciones, si la evolución espontánea normal en sentido femenino, es interferida, en ese preciso espacio de tiempo, por la acción de subs-

tancias con efecto androgénico. Por lo tanto esta situación siempre se deberá a algún proceso patológico, siendo en clínica humana, el más frecuente el debido a la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

#### CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LOS CUADROS CON GENITALES AMBIGUOS

Como acabamos de exponer la diferenciación sexual es el resultado final de la compleja y delicada interacción entre factores genéticos y hormonales, todavía no completamente conocidos. En la tabla I exponemos, dividida en tres grupos, una clasificación etiológica simplificada de los cuadros con intersexualidad del tracto genital.

#### 1º. Trastornos de la diferenciación gonadal

Englobamos en este apartado, a los individuos que con dotación cromosómica normal o anormal, presentan un desarrollo anómalo de las gónadas. En este grupo de trastornos, los testes son incapaces de conseguir una masculinización adecuada de los genitales externos y la presencia de las estructuras mullerianas es una constante en el lado de la gónada rudimentaria.

#### 2º. Pseudohermafroditismo femenino (PHF)

Se trata de mujeres genéticas con ovarios normales y estructuras mullerianas adecuadamente desarrolladas, donde la ambigüedad sexual anatómica se limita al aspecto de los genitales externos. Si, como ya hemos dicho, el desarrollo en el sentido femenino se realiza espontáneamente, para que éste fracase será necesario que el feto femenino sea expuesto a factores externos con actividad androgénica. El grado de

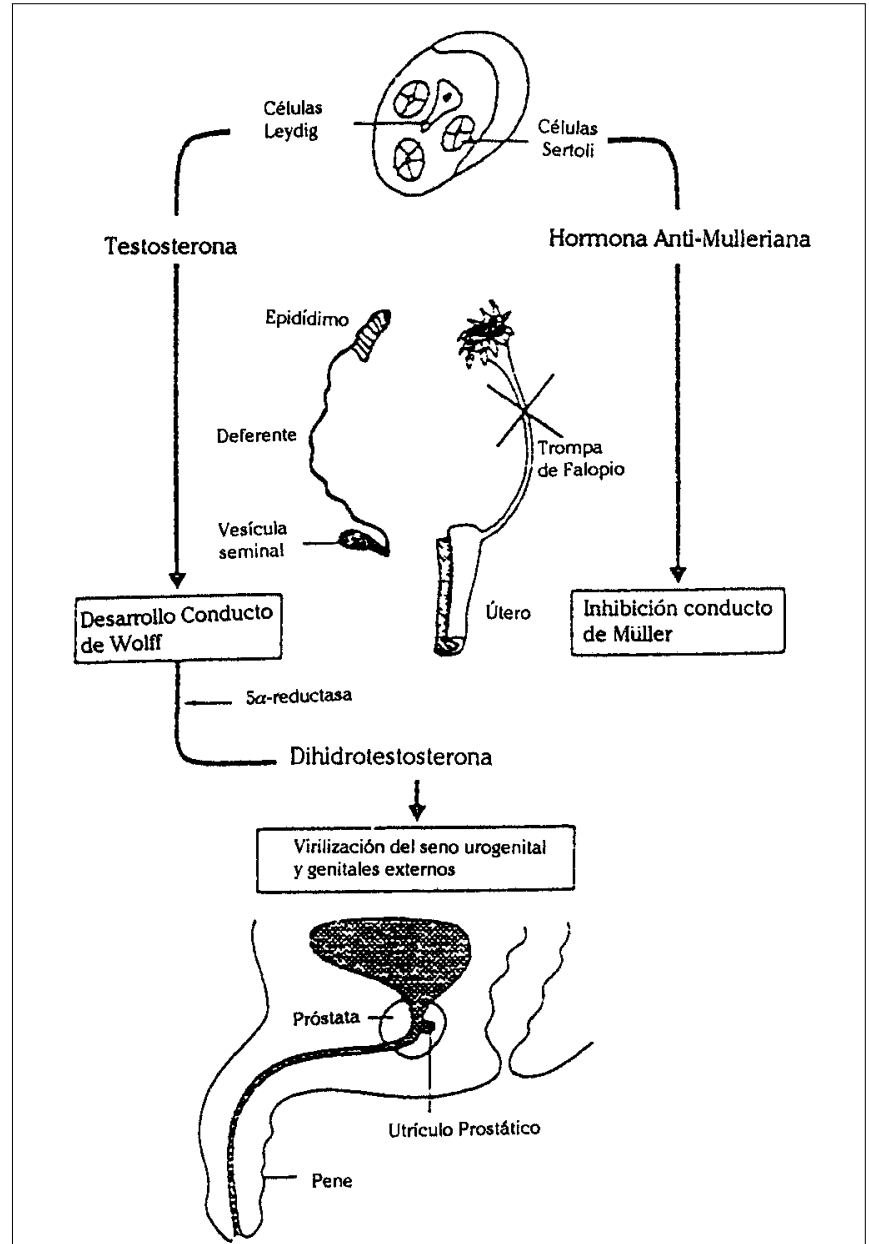


Figura 1. Josso (16). Diferenciación Masculina del Tracto Genital.

masculinización vendrá determinado no sólo por la potencia de los andrógenos, sino fundamentalmente por el grado de diferenciación sexual del embrión en el momento crítico en que es expuesto a los andrógenos. A partir de la 12ª semana de gestación, una vez separada la vagina del seno urogenital, no se puede producir ningún tipo de fusión de los pliegues labio-escrotales, aunque esté sometido el embrión

a una fuerte estimulación androgénica<sup>(17)</sup>. Por otro lado, aunque presente una severa virilización de los genitales externos, tendrá un normal desarrollo del útero y de las trompas. Para que se produzca regresión de las estructuras mullerianas se requiere la acción específica de la hormona anti-mulleriana. El efecto de esta hormona no puede ser simulado por los andrógenos. La HSC es la principal causa de PHF.

TABLA I PROCESOS CON GENITALES AMBIGUOS . CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

<p><b>1º. Transtornos de la diferenciación gonadal</b></p> <p>A. Disgenesia Gonadal Mixta</p> <p>B. Hermafroditismo Verdadero</p> <p><b>2º. Pseudohermafroditismo femenino</b></p> <p>A. Hiperplasia suprarrenal congénita</p> <p>B. Andrógenos maternos</p> <p>C. Asociado a malformaciones tracto intestinal/urinario</p> <p><b>3º. Pseudohermafrodita masculino</b></p> <p>A. Agenesia o hipoplasia células de Leydig</p> <p>B. Errores innatos de la síntesis de la testosterona</p> <p>C. Resistencia a los andrógenos</p> <p>D. Déficit de la 5-<math>\alpha</math>-reductasa</p>
---

**3º. Pseudohermafroditismo masculino (PHM)**

Es un grupo heterogéneo formado por varones 46 XY y testes que por diferentes razones tienen incompletamente masculinizados sus gonaductos y/o genitales externos. Su espectro clínico es amplio desde genitales completamente femeninos hasta mínimos fallos de la virilización, como la presencia de un pene hipospádico. La incapacidad para haber alcanzado una masculinización completa puede residir en un fallo secretor de los testes fetales durante el periodo crítico de la diferenciación sexual o en el fracaso de los tejidos diana para responder con normalidad a la acción de los andrógenos.

**DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LOS GENITALES AMBIGUOS**

El diagnóstico etiológico de un recién nacido con genitales ambiguos supone un formidable reto para el pediatra. Styne<sup>(18)</sup> nos recuerda que no es un asunto para "amateurs". La clínica nos ayuda poco. Similares fenotipos pueden corresponder a diferentes etiologías y en la mayoría de los casos es imposible correlacionar la etiología con el aspecto clínico de los genitales externos. El proceso para llegar al diagnós-

tico debe realizarse por etapas, adaptadas a cada caso. Para aliviar las dificultades del

diagnóstico proponemos un algoritmo (Figs. 2 y 3), que no pretende resolver todos los problemas, pero nos puede ser de utilidad. Exponemos a continuación unas pautas para la realización de la historia, exploración clínica, analítica a solicitar y «tempo» de la misma y finalmente su frecuencia porcentual etiológica. La frecuencia de las diversas causas, será el mejor indicador para el pediatra práctico, de conocer donde debe extremar sus esfuerzos.

La historia clínica debe recoger: ingesta de sustancias con efecto androgénico o procesos de hiperandrogenismo maternos. Consanguinidad de los padres, máxima información médica en caso de afectación de otros miembros de la familia, muerte de

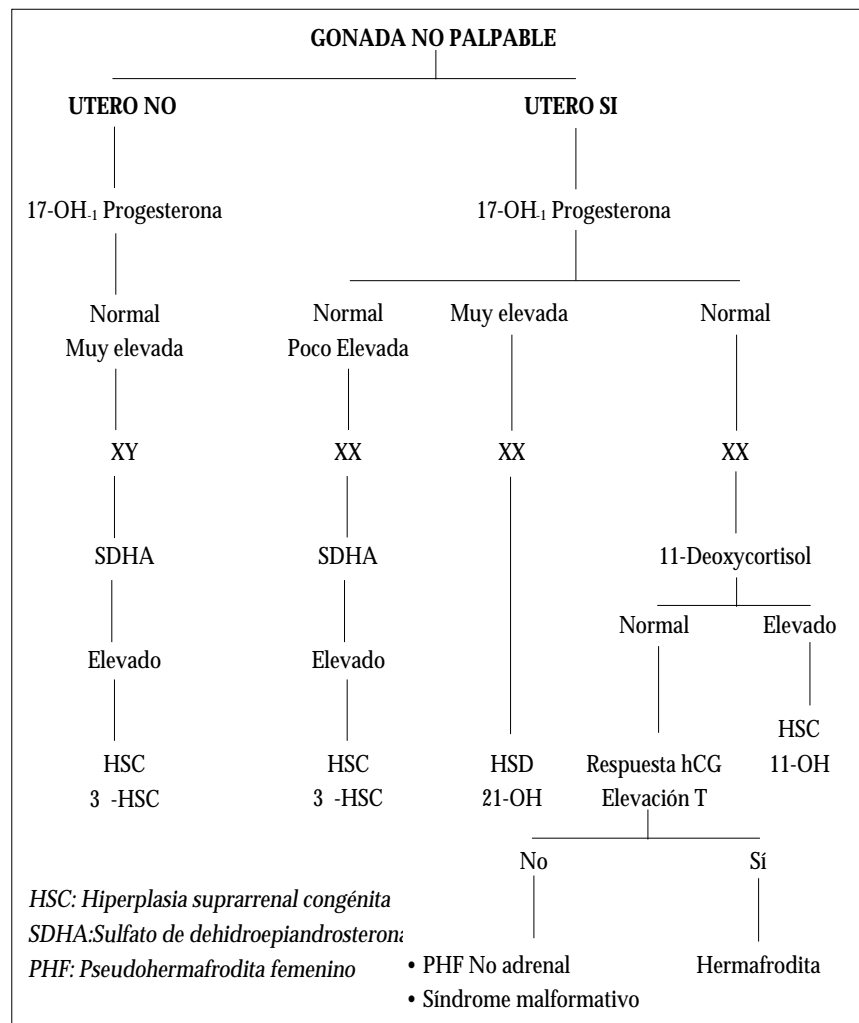


Figura 2. Recién nacido con genitales ambiguos.

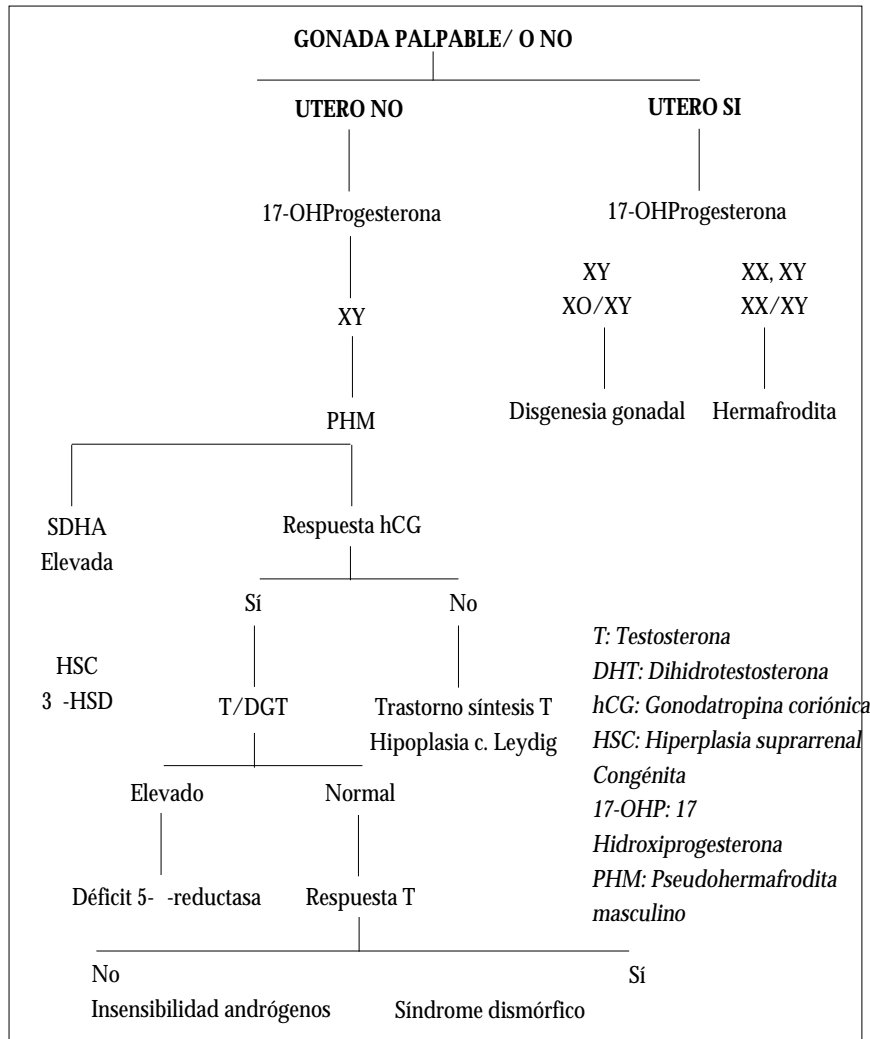


Figura 3. Recién nacido con genitales ambiguos.

hermanos en circunstancias sugestivas de HSC.

Exploración detallada del aspecto de los genitales externos, incluida búsqueda de gónadas en labios o canal inguinal, pigmentación de los genitales y areola mamaria, síntomas sugestivos de pérdida de sal (vómitos, diarrea, no ganancia de peso) y anomalías somáticas acompañantes.

Ecografía y/o genitografía: nos dará una información inmediata y fidedigna sobre la ausencia o presencia de estructuras mullerianas (útero).

El cariotipo debe formar parte de la primera valoración. No es aconsejable, por ganar tiempo, su substitución por la deter-

minación de la cromatina de Barr, dada la dificultad de esta técnica y su elevado porcentaje de errores en el período neonatal.

A la hora de valorar los análisis, es necesario para algunas determinaciones, tener en cuenta el momento en que se han realizado las extracciones<sup>(19)</sup>. El cariotipo, nivel de T y DHT deben ser realizados desde el primer día. Sin embargo, la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) es preferible medirla a partir del 3<sup>er</sup>-4<sup>o</sup> día de vida. En los dos primeros días, su valor normal es más elevado debido al estrés del nacimiento. Es conveniente repetir las mediciones de esteroides suprarrenales y gonadales entre el 9<sup>o</sup>-12<sup>o</sup> día, para compararlos con los del pri-

mer día y para calcular la relación de varios de ellos, buscando bloqueos metabólicos secundarios a déficit enzimáticos.

La laparotomía nos permitirá una visión objetiva de los restos mullerianos y la obtención de una biopsia gonadal. Este gesto quirúrgico se reserva para ciertos tipos de PHM y hermafroditismo verdadero y serán considerados tras un estudio previo lo más completo posible.

Para el pediatra que se va a ver confrontado con estos problemas raras veces, 1/2.000 recién nacidos aproximadamente presentan ambigüedad genital<sup>(20)</sup>, es muy útil la experiencia de los grandes centros polarizados en este tipo de patologías, para, conociendo cuales son los procesos etiológicos más frecuentes, saber en que patologías debe consumir, preferentemente, sus esfuerzos diagnósticos. La experiencia de 25 años de la Clínica Pediátrica de Lyon<sup>(21,22)</sup> sobre 317 casos de genitales ambiguos viene recogida en las tablas II y III, donde puede apreciarse la frecuencia porcentual de los diferentes cuadros y cómo a pesar de la práctica de estudios exhaustivos el número de casos no aclarados es elevado.

### A) Gonadas no palpables

Siguiendo el algoritmo de la figura 2, lo primero que hay que hacer, es excluir que se trate de un PHF debido a una HSC. La causa más frecuente de HSC (90%) es el déficit de 21-hidroxilasa. Valores elevados de la 17-OHP son diagnósticos de este déficit. Todo recién nacido con genitales ambiguos que presente en las primeras semanas de la vida un cuadro de vómitos, deshidratación que curse con hiponatremia e hipercaliemia es muy sospechoso de padecer la forma severa pierde sal que pone en riesgo su vida y requiere un tratamiento urgente con glucocorticoides, mineralcorticoides y sal. La determinación de la T, DHT, 17-OHPregnenolona, androstenodiona, sulfato

**TABLA II ETIOLOGÍA . PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO : 167 CASOS**

Hiperplasia suprarrenal congénita	80%	(134)
Déficit de 21-OH	74,8%	(125)
Malformaciones	6%	
Hiperandrogenismo materno	3%	
Idiopático	11%	

(Bertrand J, David M. 21,22).

**TABLA III ETIOLOGÍA . PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO : 150 CASOS**

Disgenesia gonadal	27%
Insensibilidad a los andrógenos	16%
Asociado a malformaciones	14%
Déficit testicular de AM o T	13%
Idiopático	30%

AM: hormona antimulleriana. T: testosterona.  
(Bertrand J, David M. 21,22).

de dehidroepiandrosterona (SDHA) y 11-deoxicortisol son necesarios para diagnosticar otros cuadros de HSC. El diagnóstico de estas formas raras de HSC es dificultoso en el período neonatal, y puede requerir numerosas y repetidas determinaciones hormonales y estudios dinámicos con ACTH.

Descartada la HSC ante una recién nacida 46 XX, debe investigarse la medicación durante el embarazo o la existencia de un proceso de hiperandrogenismo materno por si se trata de un PHF no adrenal. Si va acompañado de graves anomalías intestinales, rectales y/o del tracto urinario estaremos delante de un síndrome malformativo. Si tras estimulación con gonadotropina coriónica (hCG) se produce una elevación de la T sospecharemos la existencia de un hermafroditismo verdadero, cuya confirmación requerirá la práctica de una laparotomía con biopsia gonadal<sup>(23)</sup>.

**B) Gonada/s palpables o no**

Seguiremos el algoritmo de la figura 3. Si palpamos gónada/s en labios mayores/escro-

to o canal inguinal, casi siempre se trata de testes y el diagnóstico diferencial se nos plantea entre la disgenesia gonadal y cualquier causa de PHM. En este caso juega un papel esclarecedor en el diagnóstico diferencial, el cariotipo y la presencia o ausencia de útero. Si el cariotipo es anormal, el diagnóstico se bate entre la disgenesia gonadal y el hermafroditismo verdadero. Si no tiene útero el diagnóstico se orienta hacia los cuadros de fallo de síntesis de la T, hipoplasia de las células de Leydig o fallo de respuesta del órgano diana (déficit de la 5- $\alpha$ -reductasa, síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos). Será necesario, según el caso, valorar la respuesta a la hCG, cociente T/DHT, o la respuesta clínica a la administración de T.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Langman J. Aparato Genital. In: Langman J. ed. *Embriología Médica* México: Interamericana, 1969: 146-164.
- Moore KL. Sistema Urogenital. In: Moore KL. ed. *Embriología Clínica* Madrid: Interamericana, 1976: 197-236.
- Burgoyne PS. Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of mammals. *Hum Genet* 1982; **61**: 85-90.
- Palmer MS, Sinclair AH, Berta P, et al. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* 1989; **342**: 937-939.
- Sinclair AA, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; **346**: 240-244.
- Berta P, Ross Hawkins JR, Sinclair AH, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis determining factor. *Nature* 1990; **348**: 448-450.
- Hawkins JR. Genetic determinants of testis development in normal and abnormal individuals. *Horm Res* 1992; **38**(suppl 2): 62-65
- Hodgkin J. Sex determination compared in *Drosophila* and *Caenorhabditis*. *Nature* 1990; **344**: 721-728.
- New MI, Josso N. Disorders of gonadal differentiation and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; **17**: 339-366.
- Voutilainen R. Differentiation of the fetal gonad. *Horm Res* 1992; **B**(suppl 2): 66-71.
- Jost A. Embryonic sexual differentiation (morphology, physiology, abnormalities). In: Jones HW Jr, Scott WW, eds. *Hermaproditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971: 16-64.
- Josso N, Picard J-Y, Tran D. The antimullerian hormone. *Recent Prog Horm Res* 1977; **33**: 117-167.
- Josso N. Anti-mullerian hormone and Sertoli cell function. *Horm Res* 1992; **38** (suppl 2): 72-76
- Wilson JD, Griffin JE, George FW, et al. The role of gonadal steroids in sexual differentiation. *Recent Prog Horm Res* 1981; **37**: 1-39.
- Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975; **86**: 395-398.
- Josso N. Physiology of sex differentiation. In: Josso N. ed. *The Intersex Child* Basel. Karger, 1981: 1-13.
- Grumbach MM, Ducharme JR. The effects of androgens of fetal sexual development: androgen-induced female pseudhermaphroditism. *Fertil Steril* 1960; **11**: 157-180.
- Styne DM. The Testes: disorders of sexual differentiation and puberty. In: Kaplan S A. eds. *Clinical Pediatric Endocrinology* Philadelphia. W.B. Saunders, 1990: 367-425.
- Migeon CJ, Berkovitz GD, Brown TR. Sexual differentiation and ambiguity. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ eds. *Wilkins The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence* Springfield. Charles C. Thomas, 1994: 573-715.
- Lilford RJ, Dear PR. The intersex baby. *Br J Hosp Med* 1987; **37**: 30-34.
- Bertrand J, François R, David M, et al. Les ambiguïtés sexuelles d'origine gonadique: Révision du concept diagnostique. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1988; **29**: 361-369.
- David M, Forest M, Chatelain P, et al. Pseudohermaphroditismes Féminins. *Pédiatrie* 1990; **45**: 65s-71s.
- Fékété N, Josso N. Intersexualité, les clés du diagnostic et de la décision du sexe d'élevage dans les premiers jours de la vie. *Pédiatrie* 1986; **36**: 2771-2779.