

GUIAS DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS

Estados intersexuales. Genitales ambiguos

Intersexual stages. Ambiguous genitals.

Dr. Salvador G. Carrillo Soriano

Especialista de I Grado en Cirugía Pediátrica. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana.

RESUMEN

Se considera que todo recién nacido que presenta un aspecto confuso de sus genitales externos, que no permite definir su sexo fenotípico es portador de genitales ambiguos. Se incluyen los casos reales de intersexo, o aquellos con hipospadia severa y criptorquidia bilateral. A pesar de los grandes avances en los estudios de la regulación hormonal, genética y biología molecular en los estados intersexuales, hoy continúa siendo motivo de desconcierto y desorientación el hecho de encontrarse frente a un recién nacido con genitales ambiguos. Se presenta la Guía de Buenas Prácticas Clínicas para estados intersexuales y genitales ambiguos, aprobada por consenso en el 4º Taller Nacional de Buenas Prácticas Clínicas en Cirugía Pediátrica (Las Tunas, marzo de 2005).

Palabras Clave: Hermafroditismo

ABSTRACT

It is considered that every newborn that presents a confused aspect of external genitalia, that does not permit to define his phenotypic sex, has Ambiguous Genitals. It includes real cases of intersex abnormalities, or those with severe hypospadias and bilateral cryptorchidism. In spite of the large advances in genetic, hormonal regulation and molecular biology studies in intersex abnormalities, today continues being motive of confusion when a doctor found a newborn with ambiguous genitalia. We presented the Good Clinical Practices Guideline for Intersex and ambiguous genitalia, approved by consensus in the 4th National Good Clinical Practices Workshop in Pediatric Surgery (Las Tunas, Cuba, March, 2005).

Recibido: 15 de septiembre de 2005

Correspondencia:

Dr. Salvador G. Carrillo Soriano
Servicio de Cirugía Pediátrica.
Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana.

Key Words: Hermaphroditism

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en los estudios de la regulación hormonal, genética y biología molecular en los estados intersexuales, hoy continúa siendo motivo de desconcierto y desorientación el hecho de encontrarse frente a un recién nacido con genitales ambiguos. Ante este hecho, se imponen las siguientes preguntas:

¿Es niño o niña?; ¿Estamos frente a una disgenesia gonadal, es un pseudohermafroditismo o un hermafrodita verdadero?; ¿Qué debemos hacer?. Se impone en estos casos que el paciente sea atendido por un equipo multidisciplinario con experiencia al respecto formado por neonatólogos, cirujanos pediatras, endocrinólogos, urólogos pediatras, psiquiatras o psicólogos (en esta etapa del tratamiento para brindar apoyo psicológico a familiares que lógicamente están desconcertados ante esta situación). El tratamiento quirúrgico de un niño que nace con genitales ambiguos entraña siempre una gran dificultad debido a que este incluye una gran variedad de técnicas y decisiones, además el tiempo en que se realizan es también controversial. Los protocolos médicos estandarizados se basan en un diagnóstico lo más temprano posible a fin de realizarle una cirugía temprana en la infancia. Sin embargo, en años recientes algunos autores, basados en la existencia de grupos de pacientes adultos inconformes con el tratamiento recibido en etapas tempranas de sus vidas como el ISNA (Intersexual Society North América), cuestionan la realización de cirugías tempranas, esencialmente cosméticas hasta obtener el consentimiento informado de tales pacientes.

Aprobado: 16 de noviembre de 2005

DESARROLLO

DEFINICIÓN

Genitales ambiguos: Todo recién nacido que presenta un aspecto confuso de sus genitales externos, que no permite definir su sexo fenotípico. Se incluyen los casos reales de intersexo, o aquellos con hipospadia severa y criptorquidia bilateral.

EPIDEMIOLOGÍA:

Desafortunadamente no encontramos en nuestro país estadísticas al respecto, sin embargo en la literatura se reportan cifras de hasta 2 por mil nacidos vivos en aquellos casos cuyos genitales difieren de los patrones aceptados como femeninos o masculinos. Hay varias entidades que conforman este síndrome.

FRECUENCIA DE ALGUNAS DE LAS ENFERMEDADES QUE INTEGRAN EL SÍNDROME INTERSEXUAL.

Estados intersexuales	Frecuencia (por nacimientos)
No XX, no XY	1/666
Síndrome Androgénico insensitivo	1/13 000
Síndrome Androgénico parcial	1/130 000
Hiperplasia adrenal congénita	1/13 000
Agnesia vaginal	1/6 000
Disgenesia gonadal completa	1/150 000
Hipospadia 1 ^{er} grado	1/770
Genitales diferentes al estándar masculino o femenino	1/2 000

ESBOZO EMBRIOLÓGICO

- Para ser varón se ha identificado el gen SRY en el brazo corto del cromosoma Y.
- Para ser hembra, el segundo cromosoma X es importante para la definición de los ovarios.
- 5ta semana: Migración de las células germinativas primordiales.
- 6ta semana: Aparecen los túbulos seminíferos y cordones sexuales en el teste.
- 10^a semana: Folículos primordiales en el ovario.
- Hormona Antimüllerianas (MIS). Se produce en las células de Sertoli y produce regresión de los conductos de Müller
- Testosterona fetal: Producida por las células de Leydig.

ENTIDADES PRINCIPALES QUE CONFORMAN LOS ESTADOS INTERSEXUALES

Síndrome de disgenesia gonadal mixta o asimétrica (30 %)

1. Gónada rudimentaria de un lado y testículo inmaduro

del otro.

2. Variaciones clínicas: Testículo inmaduro más gónada rudimentaria.
3. Agnesia gonadal unilateral.
4. Gónadas hipoplásicas bilaterales con elementos testiculares rudimentarios en una de ellas.
5. Gónada rudimentaria de un lado y tumor gonadal del otro.
6. Los genitales internos siempre son asimétricos y se han encontrado trompas, útero, y porción superior de vagina.
7. Genitales externos con gran variación: Varón normal, varón con hipospadia, genitales ambiguos, hembras con hipertrofia de clitoris (se considera clíteromegalia cuando existe un área mayor 35 mm² de clitoris). Testículos disgenéticos en algún grado.
8. Cariotipo: Mosaicismos (cromatin negativo) XO/XY, XO/XYY; XO/XY/XYY.
9. Envejecimiento precoz de la gónada, con transformación maligna de la misma.

Seudohermafroditismo masculino (30 %)

1. Cariotipo 46XY con deficiente masculinización genital debido a trastornos enzimáticos o alteraciones a nivel del receptor androgénico por lo que existe un déficit testicular en la producción de sustancia responsable de la involución de los conductos de Müller.
2. Estructuras Müllerianas bien desarrolladas (Trompas y útero) conjuntamente con estructuras derivadas de los conductos de Wolf (epididimo, deferentes, vesículas seminales)
3. Generalmente existe criptorquidia bilateral. Hernia inguinal con estructura Müllerianas en su contenido.
4. Puede variar el tamaño del pene

Seudohermafroditismo femenino (30 %)

1. Cariotipo 46 XX.
2. Masculinización marcada secundaria a la exposición intrauterina de andrógenos exógenos y endógenos.

Hermafrodita verdadero (10 %)

En su mayoría tienen cariotipo 46 XX, poseen parénquima testicular y ovárico al mismo tiempo no encontrándose disgenesia en ninguno de ellos

Clasificación de Hinman

1. Lateral: Testículo de un lado y ovario del otro (más frecuente)
2. Bilateral: Testículo y ovario u ovoteste en cada lado
3. Unilateral: Ovoteste en un lado con testículo u ovario en el lado contrario.

Los genitales externos pueden simular los de un hombre o una mujer.

Anomalías en su diferenciación

1. Hipospadia: Varía desde el tipo perineal, con seno urogenital hasta hipospadia balánica.
2. Cierre incompleto de pliegues labio escrotales.

Escroto bífido.

3. Criptorquidia.
4. Hernia inguinal (en el 45 %).

Síndrome de testículos rudimentarios

1. Cariotipo 46 XY
2. Pene muy pequeño (0,5-1.5 cm) con cuerpo esponjoso solamente.
3. Testes muy pequeños (1 ml de volumen), criptorquidias frecuentes.

Hiperplasia adrenal congénita (HAC)

Producida por el déficit de enzimas que intervienen en la biosíntesis del cortisol, lo cual crea un medio hormonal anormal durante la vida fetal que afecta el desarrollo sexual normal. Afecta a ambos sexos por igual y el cariotipo es de acuerdo al sexo afectado

1. Variedad completa: Afecta la síntesis de cortisol y aldosterona y aumenta la síntesis de aldosterona (perdedora de sal).
2. Variedad incompleta: Solo afecta la síntesis de cortisol y aumenta la síntesis de andrógenos.

En la hembra produce virilización de los genitales en diferente grado, con hipertrofia del clitoris llegando a parecer un pene con aspecto hipospádico y criptorquídico, lo que es erróneo.

Síndrome de feminización testicular

1. Falta de respuesta a los andrógenos por parte de los tejidos efectores.
2. Cariotipo 46 XY, cromatina sexual negativa.
3. Forma completa con genitales externos enteramente femeninos e incompleta con genitales externos ambiguos.

DIAGNÓSTICO

1. Realización adecuada de la historia clínica. Búsqueda de exposición a fármacos durante el embarazo, alcohol, progestágenos o andrógenos, alguna enfermedad materna, signos de virilización materna, tratamiento de crisis convulsiva con difenilhidantoina o fenobarbital, historia familiar de infertilidad.
2. Exploración física: Simetría o asimetría de las gónadas, posición del pene y escroto, rugosidad de labios mayores, severidad de la cuerda fibrosa. Rasgos dismórficos (Cromosomopatías).
3. Estudios de sangre: glicemia, ionograma, gonadotropinas (FSH-LH), testosterona, dihidrotestosterona, niveles de esteroides.
4. Cromatina sexual.
5. Fluorescencia del cromosoma Y.
6. Cariotipo.
7. Estimulación con GCH: Indica la presencia de testes funcionantes y la respuesta del pene y de la hipófisis a la acción de la testosterona.
8. Últimos avances: Determinación de los niveles séricos de MIS y estudio genómico del ADN de los

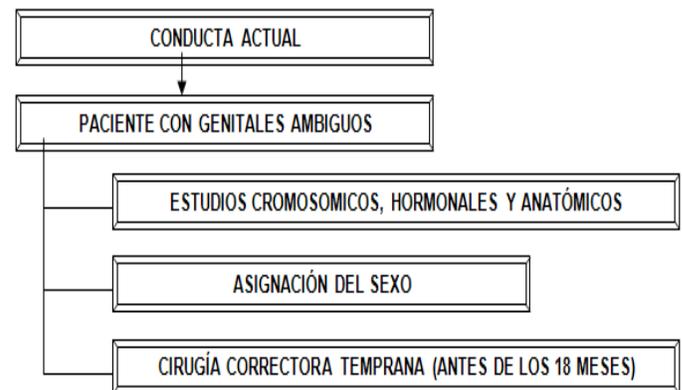
leucocitos.

9. Procedimientos radiológicos:
 - 9.1. Ultrasonido abdominal, perineal y transrectal.
 - 9.2. Fistulografía a través del seno urogenital.
 - 9.3. TAC o RMN.
10. Endoscopia del seno urogenital y vaginoscopias. Nos permite ver extensión, cuello del útero, tabiques.
11. Laparoscopia (diagnóstica instrumentada) Nos permite ver presencia de estructuras müllerianas, y mesonéfricas, determinar las características de las gónadas y realizar biopsias gonadales.

DECISIONES

La toma de decisiones debe ser particularizada en dependencia de la entidad que origina el estado intersexual.

CONDUCTA ANTE UN PACIENTE CON SÍNDROME INTERSEXUAL.



Seudohermafroditismo masculino

Usualmente el tamaño del pene decide la asignación del sexo definitivo: si mide menos de 1.5 cm y menos de 0.7 cm de diámetro, se asigna el sexo femenino.

En segundo lugar la decisión depende de factores sociales y familiares.

Valores normales del pene:

- Recién nacido a término-----3.5 cm
- Fetos de 34 semanas----- 3 cm
- Fetos de 20 semanas----- 2.5 cm

Actualmente el diagnóstico molecular de los genes permite tener en cuenta el pronóstico de la respuesta a andrógenos. Si las mutaciones afectan en gen AR (Receptor de andrógenos) se debe asignar el sexo femenino por la imposibilidad de virilización en la pubertad (Falta de respuesta a andrógenos), sin embargo, si las mutaciones están en los 2 genes SRD5A2 (déficit de 5α reductasa) o gen HSD17B11 (déficit de 17-cetoreductasa) se puede asignar el sexo masculino ya que en la pubertad tendrá buena respuesta a los andrógenos y se virilizarán.

1. Si se asigna el sexo masculino se procede por etapas:

- 1.1. Corrección de la cuerda fibrosa: Antes del año de edad.
- 1.2. Corrección de la hipospadia: Segundo año
- 1.3. Terapia sustitutiva al llegar a la pubertad.
2. Si se asigna el sexo femenino.
 - 2.1. Se realiza plastia de clítoris preservando el paquete vásculo-nervioso dorsal (nunca resección), reducción labio-escrotal, gonadectomía y vaginoplastia en casos necesarios.
 - 2.2. Una técnica de empleo reciente es la de Passerini (1989) para aquellos casos de virilización extrema (Grado IV- V de Prader), la cual tiene 2 objetivos:
 - 2.2.1. Conseguir genitales externos estéticamente aceptados.
 - 2.2.2. Vagina permeable realizada a expensas de la uretra y la piel del falo hipertrófico.

Síndrome de feminización testicular

1. Gonadectomía precoz para evitar la posibilidad de trauma, malignización (Gonadoblastoma) y aliteración psicosocial en niños mayores.
2. Deben ser tratadas como hembras.

Seudohermafroditismo femenino

1. Plastia de clítoris, reducción labio-escrotal y vaginoplastia en casos necesarios. Precoz en las formas bajas (3-6 meses) y al año en las formas altas.
2. Sustitución hormonal en la pubertad.

Síndrome de disgenesia gonadal

1. Se educan como hembras, pero si acuden tarde a la asignación del sexo depende del factor social.
2. Biopsia gonadal para diagnóstico definitivo.
3. Si se identifican como varones se debe seguir a largo plazo por el riesgo de gonadoblastoma.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

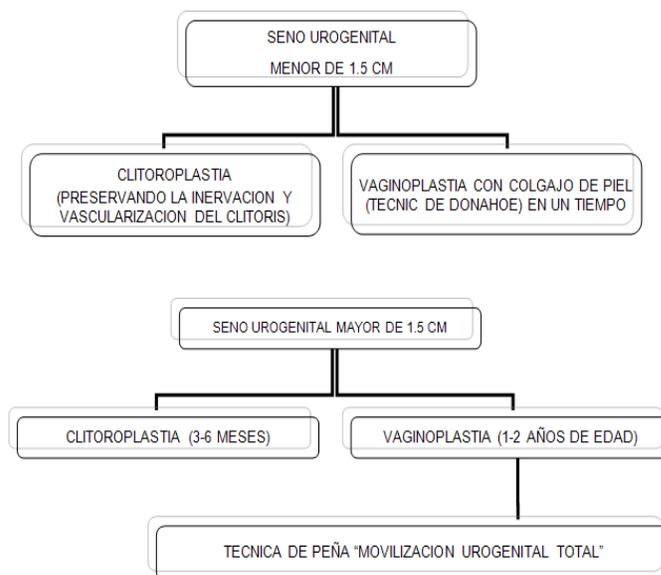
1. Periodo neonatal:
 - 1.1. Conseguir la aceptación de los padres al niño.
 - 1.2. Identificar el sexo para una función sexual normal.
 - 1.3. Identificar problemas médicos asociados.
 - 1.4. Consejo genético en el momento más oportuno.
2. En la niñez:
 - 2.1. Reforzamiento continuo de la identidad sexual del niño y para los padres.
 - 2.2. Preparación de ambos para la pubertad.
 - 2.3. Monitorización del crecimiento y desarrollo.
 - 2.4. Tratamiento de los problemas médicos complejos.
 - 2.5. Eliminación de los problemas estéticos en lo posible.
3. En la adolescencia:
 - 3.1. Reforzamiento de la identidad sexual.

- 3.2. Administración adecuada de esteroides sexuales para inducir la pubertad en el tiempo adecuado.
- 3.3. Asistencia a los pacientes para desarrollar su autoestima.
- 3.4. Eliminar las barreras fisiológicas y psicológicas para las relaciones sexuales normales.
- 3.5. Ayudarle a desarrollar su sentido de identidad independiente.
- 3.6. Asegurar que el tratamiento de fondo no perjudique el lograr una masa ósea corporal adecuada.

PROBLEMAS QUIRÚRGICOS A ENFRENTAR

Se deben seguir varios pasos frente a una paciente a la que se le ha asignado el sexo femenino. La técnica depende de la longitud del seno urogenital determinada por endoscopia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME INTERSEXUAL.



Si no existe remanente vaginal

Se procede a la sustitución de vagina al llegar a la adolescencia, por diferentes técnicas:

1. Injerto laminado de piel.
2. Sustitución con segmento de sigmoides.
3. Sustitución con segmento de recto.
4. Sustitución con segmento de ileon.
5. Técnicas de expansión tisular.

En caso de haberse asignado el sexo masculino

Nos podemos enfrentar a diferentes situaciones:

1. Primera intervención: Eliminación de la cuerda fibrosa antes del año de edad, con el objetivo de provocar un alargamiento del pene y eliminación de la curvatura, con este procedimiento generalmente el hipospadia se hace más proximal.
2. Segunda intervención: Reconstrucción del hipospadia, generalmente a los 6 meses de edad. Se

prefiere en las proximales la técnica de Duckett ya que garantiza un colgajo vascularizado de prepucio suficiente para el alargamiento de la neo-uretra, o injertos de mucosa oral o vesical.

3. Terceras operaciones: En algunos casos puede ser necesario realizar algunas técnicas de elevación del pene, orquidopexias, extirpación de restos müllerianos y colocación de prótesis testiculares.

Papel que desempeñan en el manejo terapéutico de los estados intersexuales las novedosas técnicas de mínimo acceso.

1. Exéresis de gónadas disgenéticas.
2. Exéresis de gónadas no disgenéticas contrarias al sexo asignado.
3. Exéresis de estructuras müllerianas en caso de asignación de sexo masculino.
4. Asistencia laparoscópica en vaginoplastias en caso de asignación de sexo femenino.

OTRAS CONSIDERACIONES

Las decisiones antes mencionadas corresponden a la escuela intervencionista de J. Hopkins de las décadas del 50 y 60 del siglo pasado, donde se plantea que la especie humana es sexualmente dimórfica, todos los humanos aparecen como masculinos o femeninos y que estos niños con anatomía visiblemente intersexual no pueden llegar a ser adultos saludables, por lo que se recomienda urgentemente la diferenciación con cirugía tempranas.

En los últimos años ha existido una tendencia a buscar mayor protagonismo por parte de los pacientes afectados basado en el consentimiento informado; un ejemplo típico lo constituye la creación de Intersex National Association (ISNA), con Cheryl Chase al frente; este grupo surge en 1996 y ha ganado gran cantidad de adeptos hasta el presente. En esencia se trata de pacientes intersexuadas que cuestionan las operaciones realizadas en la infancia y son defensores de una serie de postulados al respecto:

1. Evitar la cirugía temprana a no ser que sea necesaria

BIBLIOGRAFÍA

1. Audi L, Toran N, Martínez Mora J. Anomalías de la diferenciación sexual: En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3^{ra} ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002.p.835-879.
2. Blanco JA, Pérez C, Jiménez M, Castellói A. La utilidad de la ecografía transrectal en el diagnóstico de las anomalías de los estados intersexuales. Cir Pediatr. 2003; 16: 86-89.
3. Milton D. Paediatric management of ambiguous and traumatized genitalia. J Urol. 1999; 162: 1021-1028.
4. Piro Biosca C, Parera LA, Férnadez M, Martín JA, Toran Fuentes N, et al. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico del pseudohermafroditismo masculino en una Unidad Multidisciplinaria de Estados Intersexuales. Cir Pediatr. 2004; 17: 70-75.
5. Reylly JM, Woodhouse CRJ. Small penis and male sexual role. J Urol. 1989; 142:569-

en casos como el hipospadias de 2º y 3er grado, la extrofia vesical y las malformaciones anorrectales asociadas.

2. No valoran el carácter funcional de la cirugía del clítoris basado en el hecho que no existen estudios longitudinales a largo plazo que evalúen los resultados.
3. Consideran que a las personas con estas situaciones se les debe asignar un sexo, nombre y brindar explicaciones acerca de su condición, de acuerdo a su edad.
4. Se busca mayor autonomía de la/los pacientes demorando la cirugía cosmética temprana.
5. Pretenden modificar los criterios que se utilizan para asignar el sexo. Ej. Hiperplasia adrenal congénita.

Basados en estos elementos ellos proponen un protocolo a seguir en tales situaciones.

CONDUCTA PROPUESTA POR LA "INTERSEX NATIONAL ASSOCIATION" (ISNA) EN LOS PACIENTES CON GENITALES AMBIGUOS.

