

Desórdenes del desarrollo sexual

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 26 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Astiazarán-Osornio Mirena Cristina*

Redactó: *Tobin-De La Vara Aylin Alejandra*

También llamados diferencias del desarrollo sexual (DDS), se definen como condiciones congénitas en donde el sexo cromosómico, anatómico o gonadal es atípico. Casi siempre se deben a una mutación genética que puede ser de origen cromosómico o mutaciones en genes puntuales, sin embargo, en un gran porcentaje de pacientes no se logra determinar el origen genético como diagnóstico final.

Son condiciones bastante frecuentes dentro de lo genético, con una incidencia de 1 en 4,500 recién nacidos vivos; sin embargo, en nuestro país están muy subdiagnosticados. Tienen una alta morbilidad y cursan con un amplio espectro de manifestaciones que en muchas ocasiones requieren cirugía correctiva.

Es importante comprender la diferencia entre los conceptos de género, identidad de género, rol de género y sexo. El primero se trata de la experiencia psicológica de ser masculino, femenino, ambos o ninguno. La identidad de género es el sentido central del “yo”, que puede ser masculino, femenino u otro. El rol de género comprende comportamientos, preferencias y características que difieren en promedio entre masculinos y femeninos, pero este debe verse dentro de un contexto cultural e histórico. Por último, el sexo es el estado de ser masculino o femenino en relación a las diferencias biológicas que incluyen los cromosomas sexuales, las gónadas y las estructuras reproductivas internas y externas. Considerando esta definición, asignar el sexo llega a ser muy complejo en pacientes en quienes no está bien definido ya que hay que tomar en cuenta todas esas características.

Desarrollo sexual normal

El desarrollo sexual comienza alrededor de las 5-6 semanas de gestación (*SDG*) cuando aparece la gónada bipotencial, la cual tiene conductos de Müller y de Wolff. Los genitales externos indiferenciados están constituidos por el tubérculo genital, pliegues uretrales y labioescrotales. La determinación sexual inicia alrededor de las 6 *SDG*, cuando se decide si la gónada bipotencial seguirá un camino hacia ovario o testículo. El punto clave para la determinación sexual es la presencia o ausencia del gen *SRY*. Este gen, localizado en el cromosoma Y, inicia la expresión de muchos otros genes específicos, principalmente *SOX9*, para que la gónada se pueda diferenciar en testículo. Si *SRY* no está presente, se expresan otros genes como *FOXL2*, *RSPO1*, *CTNNT1*, entre otros, que reprimen la expresión de *SOX9* para que la gónada continúe su diferenciación hacia ovario.

Una vez decidido el camino que seguirá la gónada, continúa la diferenciación sexual de los genitales internos y externos, proceso dependiente de hormonas. El testículo produce hormona antimülleriana que ocasiona regresión de los conductos de Müller, y testosterona, la cual es importante para la formación de los genitales internos y externos masculinos. Por otro lado, debido a la ausencia de hormona antimülleriana en el ovario, los conductos de Müller persisten y al no haber producción de andrógenos, el clítoris y los labios se quedan como están. Alrededor de las 16-18 *SDG* los genitales externos ya se pueden observar en el ultrasonido (*USG*) prenatal.



Criterios que sugieren DDS en neonatos

1. Ambigüedad genital evidente. Un ejemplo sería una extrofia cloacal, malformación donde se tiene onfalocele, protrusión de vejiga y de intestino, la cual puede interferir mecánicamente con el desarrollo de los genitales externos complicando su determinación como masculinos o femeninos
2. Genitales femeninos aparentes con clítoris agrandado, fusión de labios posteriores o masa inguinal o labial
3. Genitales masculinos aparentes con criptorquidia bilateral, micropene, hipospadias perineal o hipospadias leve con criptorquidia
4. Historia familiar de DDS
5. Discordancia entre la apariencia de genitales y estudio genético prenatal (por ejemplo, un cariotipo prenatal XY, pero con genitales femeninos al nacimiento)

Criterios que sugieren DDS en la infancia o pubertad

1. Ambigüedad genital no reconocida previamente
2. Hernia inguinal en pacientes femeninas
3. Pubertad retrasada o incompleta
4. Virilización en pacientes femeninas, principalmente en la pubertad
5. Amenorrea primaria
6. Desarrollo mamario en pacientes masculinos
7. Hematuria cíclica en pacientes masculinos

Conceptos generales para el cuidado de pacientes con DDS

La asignación de género en un paciente en quien se tiene duda se debe de hacer con una evaluación experta, idealmente con estudios moleculares. El acceso limitado a dichos estudios en nuestro país dificulta esta tarea.

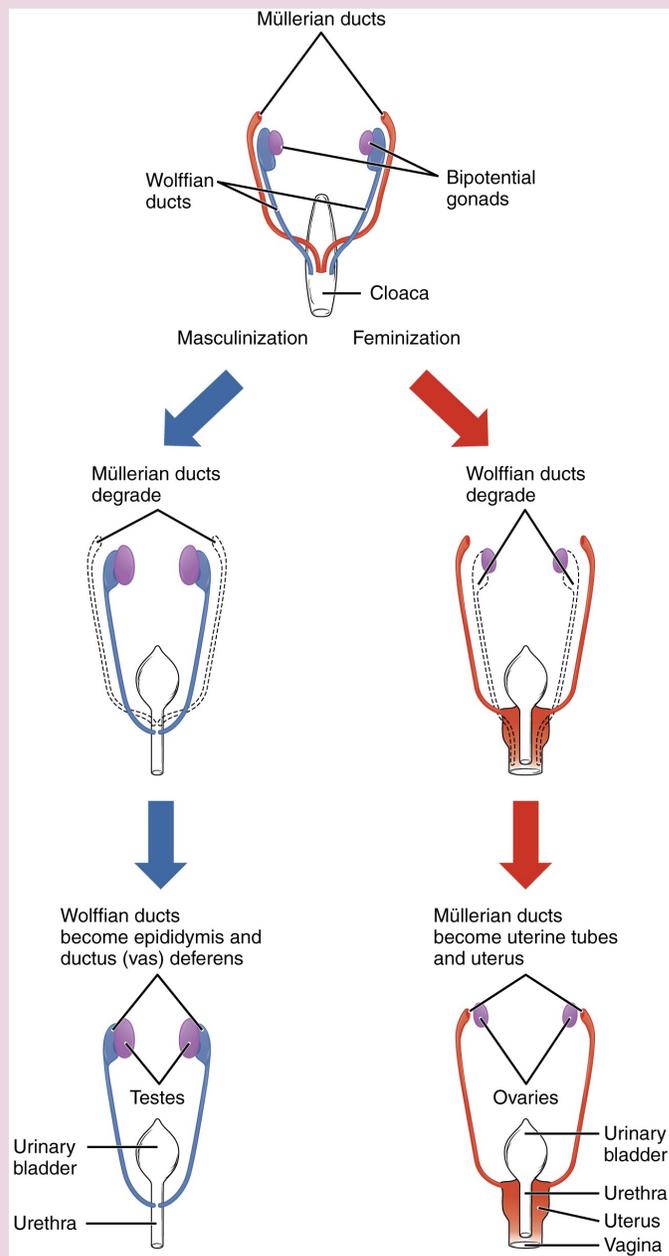


Figura 1. La diferenciación de los sistemas reproductores masculino y femenino no ocurre hasta el período de desarrollo fetal (Autor: OpenStax College).

La evaluación y manejo a largo plazo de los pacientes se debe realizar con un equipo multidisciplinario en un centro especializado. El abordaje multidisciplinario incluye a urología, endocrinología, genética, psicología, ginecología, ética médica y trabajo social; siempre bajo un cuidado holístico, es decir, considerar el cuidado social, económico,

físico y espiritual del paciente.

Una comunicación abierta con los pacientes y sus familiares es esencial para la participación en la toma de decisiones. Nunca hay que olvidar que sus preocupaciones son estrictamente confidenciales.

Las guías éticas para el abordaje de estos pacientes recomiendan minimizar el riesgo físico y psicológico, llevando un monitoreo para cáncer, osteoporosis, infecciones, disforia de identidad de género, aislamiento social, bullying, etc. En todos los casos se debe intentar preservar la fertilidad y la habilidad para tener relaciones sexuales satisfactorias en el futuro, siempre respetando las creencias y deseos del paciente y su familia.

Abordaje de pacientes con DDS

Inicialmente se realizan historia clínica y exploración física completas, estudios de imagen, y estudios citogenéticos para obtener datos que permitan clasificar al paciente y posteriormente realizar estudios más especializados como parte del seguimiento, los cuales incluyen estudios hormonales, laparoscopias, biopsias para análisis histopatológico, y estudios moleculares. Estos últimos idealmente deberían solicitarse como parte del abordaje inicial siempre que estén disponibles, pero en nuestro medio no suele ser una posibilidad.

Los antecedentes prenatales, perinatales y heredo-familiares son datos muy importantes dentro de la historia clínica genética. Por ejemplo, es relevante conocer si la mamá tuvo un tumor secretor de andrógenos o si hubo uso de progesterona en el embarazo, circunstancias que pueden alterar el desarrollo de un feto XX o XY respectivamente. Los DDS incluyen un abanico muy amplio de enfermedades con distintas formas de herencia, por lo tanto hacer una genealogía e interrogar los antecedentes heredo-familiares permiten ver cómo se está segregando la enfermedad. Es importante preguntar sobre consanguinidad y endogamia, situaciones que pueden dar idea de alguna enfermedad autosómica recesiva.

Con la exploración física completa se pueden descartar malformaciones asociadas, lo cual permite

identificar síndromes, ya que hasta el 25% de los DDS son sindrómicos (por ejemplo, síndrome de CHARGE y síndrome de Smith-Lemli-Opitz). Se deben explorar los genitales externos de manera sistemática: medir el falo, localizar bien la uretra, el tamaño y grosor del clítoris, las aperturas urogenitales, medir la distancia anogenital, y en caso de no ser evidentes, se debe palpar en búsqueda de gónadas en el canal inguinal, labios, etc.

Existen varias formas de clasificar qué tan virilizados o masculinizados están los genitales. La clasificación de Prader, diseñada inicialmente para niñas con hiperplasia suprarrenal congénita, es una herramienta utilizada para otros tipos de DDS actualmente. El External Genitalia Score es otra clasificación reciente, validada en el 2019, útil para bebés hasta los 24 meses de edad.

El estudio de imagen más utilizado es el USG, principalmente para buscar estructuras mullerianas, localizar útero y ovarios, etc. La resonancia magnética es útil especialmente en casos de criptorquidia abdominal. Los estudios citogenéticos más utilizados son el cariotipo y FISH. Estos permiten identificar si hay cromosoma XX, XY o si hay alguna situación de traslocación, por ejemplo, una paciente XX con presencia del gen *SRY*.

Hay 3 grandes ramas de clasificación de pacientes con DDS: pacientes con cromosomas sexuales anormales (por ejemplo síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, mosaicismos con XXXY, entre otros), pacientes con DDS 46 XX y pacientes con DDS 46 XY.

DDS 46 XX

Pueden presentarse dos situaciones distintas: pacientes con un desarrollo ovárico alterado debido a mutaciones en genes importantes para la determinación sexual como *WT1* o *NR5A1*, y pacientes con una diferenciación sexual alterada debida a un exceso de andrógenos, lo cual puede ser por deficiencia de la aromatasa, hiperplasia suprarrenal congénita, luteoma o iatrogénico (exposición a andrógenos durante el embarazo).

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) englo-





Figura 2. Cariotipo perteneciente a síndrome de Turner, 45X (Autor: commons.wikimedia.org).

ba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal. Es la primera causa de ambigüedad genital, su patrón de herencia es autosómico recesivo, y hasta el 95% de los casos se deben a mutaciones en *CYP21A2*, gen que codifica para la 21-hidroxilasa. Al haber ausencia de dicha enzima, disminuye la síntesis de aldosterona y cortisol, y aumenta la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona, esta última es muy importante porque puede ser detectada en el tamiz metabólico neonatal y su medición confirma el diagnóstico. Como consecuencia final hay un exceso de síntesis de testosterona y dihidrotestosterona, así como una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides, situaciones que explican las manifestaciones clínicas. El déficit de cortisol estimula la secreción de ACTH, provocando una hiperestimulación en la corteza suprarrenal que aumenta más la producción de testosterona.

Hay diferentes fenotipos de HSC: en la forma clásica virilizante simple (25% de los casos), las pacientes nacen con clitoromegalia, labios fusionados, seno urogenital y genitales pigmentados, características que se pueden evaluar mediante la escala de Prader. En la forma clásica perdedora de sal aparte de dichas alteraciones virilizantes, tienen consecuencias de la deficiencia de cortisol y mineralocorticoides que pueden provocar crisis adrenales

con colapso vascular, choque y muerte. En la forma no clásica hay un poco de enzima residual que les permite continuar hacia la adolescencia y nunca se les detecta hasta que llegan a la pubertad, presentando también hiperandrogenismo como acné, hirsutismo y edad ósea adelantada o pubertad precoz.

DDS 46 XY

Se dividen en dos ramas, aquellos pacientes con desarrollo testicular alterado debido a mutaciones en genes como *SRY*, *WT1* o *NRSA1*, a una regresión gonadal o una situación ootesticular; y pacientes con deficiencia de andrógenos, donde debemos considerar dos diagnósticos diferenciales principales: la deficiencia de 5 alfa reductasa y la insensibilidad a andrógenos.

La deficiencia de 5 alfa reductasa es una enfermedad autosómica recesiva debida a una mutación en el gen *SRD5A2*. Se caracteriza por una función reducida o ausente de dicha enzima encargada de convertir la testosterona en dihidrotestosterona, provocando una falla en la diferenciación sexual. El cuadro clínico consiste en clitoromegalia o micropene, hipospadias perineoescrotal o distal, criptorquidia, escroto bífido y ausencia de restos mullerianos. Es muy importante identificar este padecimiento tempranamente porque si a estos individuos se les asigna el rol femenino, en la pubertad pueden empezar a virilizar espontáneamente y hasta el 60% de los pacientes solicitan un cambio de femenino a masculino, debido a que su cerebro tuvo exposición prenatal a andrógenos.

La insensibilidad a andrógenos es una enfermedad rara ligada al cromosoma X debida a un defecto en el receptor de los andrógenos que se asocia a agnesia vaginal y uterina en pacientes 46 XY. El 30% son de novo y se diagnostican hasta en el 2.4% de mujeres con hernias inguinales. La insensibilidad completa a andrógenos (CAIS) se puede identificar en prepúberes por la presencia de masas inguinales que posteriormente se distinguen como testículos o en pospúberes por la presencia de amenorrea pri-

maria. Se caracteriza por un fenotipo femenino con una talla alta (mayor a su talla blanco familiar), vello púbico y axilar escaso, ausencia de derivados mullerianos o en caso de tenerlos son muy rudimentarios, y los genitales externos terminan con una vagina ciega. La insensibilidad parcial a andrógenos (PAIS) tiene un fenotipo demasiado variable con 3 grupos principales a considerar: el predominantemente femenino (similar al CAIS, pero con más ambigüedad genital), el claramente ambiguo y el predominantemente masculino. No existe un consenso de por qué se da una situación u otra.

Riesgo de tumores gonadales

Es muy importante tener en cuenta que los pacientes con DDS tienen un riesgo aumentado para desarrollar seminomas, disgerminomas y no-seminomas. El riesgo aumenta aún más en pacientes 46 XY que están submasculinizados. Del 20 al 30% de niños con disgenesia gonadal 46 XY desarrollarán alguna malignidad entre la primera y la segunda década de vida, en dichos casos está indicada la gonadectomía.

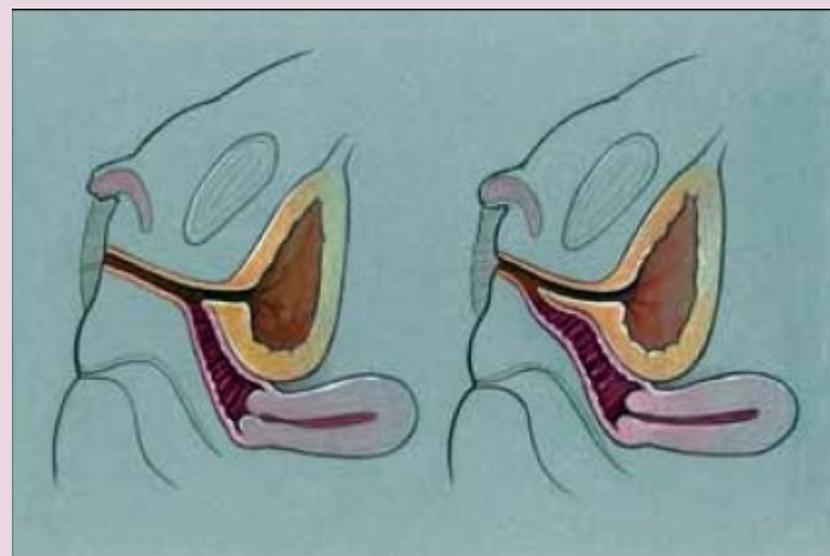


Figura 3. Anatomía del seno urogenital: la vagina y la uretra se unen y salen como un canal común. Confluencia alta (izquierda), confluencia baja (derecha) (Autor: Jeffrey A. Leslie, Mark Patrick Cain, Richard Carlos Rink).

Los DDS son enfermedades que se presentan con mucha más frecuencia de la que se piensa. La falta de conocimiento de dichos padecimientos y la escasez de estudios moleculares en nuestro país, son determinantes en el gran porcentaje de pacientes que son subdiagnosticados. Además de la gran morbilidad física, las DDS tienen implicaciones muy importantes a nivel social y psicológico. Todo esto resalta la necesidad de una buena evaluación tanto en el período prenatal como en el posnatal.