

Desorden de diferenciación sexual ovotesticular

Ronny Kershenovich Sefchovich,* Sergio Landa Juárez,** Marcela Tavera Hernández,*** Raúl Gutiérrez Suárez****

RESUMEN

La determinación y diferenciación sexual requieren una activación secuencial y balanceada de factores de transcripción, moléculas de señalización, hormonas y sus receptores. La clasificación de los genitales ambiguos en pacientes es un proceso difícil debido a la similitud de un fenotipo que puede tener diferentes etiologías. Estos trastornos requieren atención médica para alcanzar un diagnóstico definitivo y así elegir el tratamiento adecuado. Presentamos el caso de un paciente en el cual de manera prenatal se detectó hidronefrosis bilateral, testículo derecho en el canal inguinal, testículo izquierdo abdominal, quiste vesical y pene, y en quien, al nacimiento, se observó ambigüedad genital. Se realizaron pruebas diagnósticas por parte de genética, endocrinología y urología para establecer un diagnóstico y proceder al manejo quirúrgico.

Palabras clave: Desórdenes de la diferenciación sexual, hiperplasia suprarrenal congénita, ovotestes, genitales ambiguos, multidisciplinario.

Nivel de evidencia: IV

Ovotesticular disorder of sexual differentiation

ABSTRACT

Sex determination and differentiation require the balanced and sequential activation of transcription factors, signaling molecules, hormones and their receptors. The classification of ambiguous genitalia in patients is difficult because similar or identical phenotypes may have several etiologies. These disorders require medical attention to reach a definite diagnosis and decide the proper treatment. We present a case of a patient who was diagnosed prenatally with bilateral hydronephrosis, right testicle in the inguinal canal, left testicle in the abdominal cavity and penis; at birth, the genitalia were clearly ambiguous. Genetic, endocrine and urological tests were done to establish a diagnosis in order to proceed with a surgical correction of the ambiguous genitalia.

Key words: Disorders of sexual differentiation, congenital adrenal hyperplasia, ovotestis, ambiguous genitalia, multidisciplinary.

Level of evidence: IV

INTRODUCCIÓN

La alegría de tener un hijo es inmensurable. Las compras de ropa, muebles y juguetes para el nuevo miembro de la familia son una alegría. Las visitas con el ginecólogo se hacen más frecuentes y siempre hay una pregunta que sobresale ante todo: ¿es niño o niña? Más aún, si el futuro miembro de la familia está sano o no. Pero, ¿qué ocurre cuando nace y el pediatra nos dice que hay un problema, que no se puede designar un sexo porque hay ambigüedad genital? Es obvio que se desata toda una serie de eventos extenuantes tanto para los padres como para el paciente y el médico. Los trastornos de la diferenciación sexual o desórdenes de la diferenciación sexual (DSD) son patologías médicas serias, donde no concuerdan el sexo cromosómico, gonadal y fenotípico.¹ Su reconocimiento temprano es fundamental para un manejo y pronóstico favorables para el paciente y su familia. Se estima que el 60% de los afectados se identifican de manera prenatal, pero es común que

* Médico Genetista, Centro Médico ABC.

** Urólogo Pediatra, Centro Médico ABC.

*** Endocrinóloga Pediatra, Centro Médico ABC.

**** Medicina Interna Pediátrica, Hospital Ángeles Lomas.

Recibido para publicación: 03/12/2017. Aceptado: 15/06/2018.

Correspondencia: Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich

Centro Médico ABC, Santa Fe, Consultorio 337.

Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154,

Col. Tlaxala, 05300, Del. Cuajimalpa, CDMX.

Tel: +52(55) 1103-1741 y 42

E-mail: genetista@me.com

Abreviaturas:

DSD = Desórdenes de la diferenciación sexual.

HSC = Hiperplasia suprarrenal congénita.

TDS = Trastornos de la diferenciación sexual.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

esta situación se diagnostique al nacimiento.² Es importante destacar que todo DSD debe ser manejado por un equipo multidisciplinario, donde el genetista, endocrinólogo pediatra, urólogo pediatra y pediatra son indispensables.

Desde 2006 se conoce una nueva clasificación de estos DSD (*Cuadro I*). Sus etiologías varían, así como las incidencias de cada uno de ellos; por ejemplo, la incidencia total de todos los DSD es de uno en 5,500 recién nacidos.^{3,4} Se sabe que las causas más frecuentes de genitales ambiguos son la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y la disgenesia gonadal mixta, que constituyen alrededor del 50% de todos los casos de ambigüedad genital neonatal.⁵ La incidencia de la HSC y la disgenesia gonadal mixta a nivel mundial es de 1:15,000 y 1:10,000, respectivamente.^{6,7} Existen otros tipos de DSD, pero son raros. En especial, el DSD ovotesticular por sí solo representa del tres al 10% de todos los casos de trastorno de la diferenciación sexual.^{8,9} En este reporte de caso, comentamos una forma rara de trastorno de la diferenciación sexual conocida como DSD ovotesticular.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un recién nacido pretérmino de 35 semanas de gestación, producto de la gesta II de padres no consanguíneos, ambos de 42 años, con antecedentes de I-2 con hipertensión arterial y diabetes mellitus,

I-4 con cardiopatía congénita e I-5 con hipertensión arterial (*Figura 1*). Negaron toxicomanías; la madre sólo refirió haber utilizado Eutirox, Alevian Duo y multivitamínicos durante su embarazo. Llevó un excelente control prenatal, con visitas periódicas, así como ultrasonidos de control, donde se reportó hidronefrosis bilateral (*Figura 2*), testículo derecho en el canal inguinal, testículo izquierdo abdominal, quiste vesical y pene (*Figura 3*). El producto fue obtenido por vía cesárea de manera electiva por presentar hipomotilidad fetal. Al nacimiento presentó un Apgar al minuto y a los cinco minutos de 8/9, respectivamente. Se encontró una talla de 47 cm y un peso de 2.490 kg, con ambigüedad genital aparente. Se realizó ultrasonido abdominal, donde reportaron remanentes müllerianos, hidrocolpos y seno urogenital. El pediatra solicitó cariotipo y FISH en sangre periférica, obteniendo en 30 metafases y 100 células analizadas un resultado de 46, XX y dos señales para cromosoma X, respectivamente. Se informó a los padres acerca de la situación y se pidieron interconsultas a genética, endocrinología pediátrica y urología pediátrica. Al realizar la exploración física del paciente por parte de genética, se hallaron las siguientes dismorfias importantes: hernia umbilical, ambigüedad genital grado 4 en la escala de Prader (clitoromegalia de tipo fálica, seno urogenital en forma de uretra en la base del clítoris, fusión completa de los labios vulvares), falo de 1.5 cm, hipospadias, gónada derecha

Cuadro I. Clasificación de los desórdenes de diferenciación sexual (DSD) propuesta por el Consenso de Chicago.

DSD cromosómico	DSD 46,XY	DSD 46,XX
45,X y sus variantes	Desórdenes del desarrollo gonadal (testículo):	Desórdenes del desarrollo gonadal (ovario)
47,XXY y sus variantes	Disgenesia gonadal completa (Sx. de Swyer)	DSD ovotesticular
45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta, DSD ovotesticular)	Disgenesia gonadal parcial	DSD testicular (SRY +, dup SOX9)
46,XX/46,XY (quimerismo, DSD ovotesticular)	Regresión gonadal	Disgenesia gonadal
	DSD ovotesticular	Exceso de andrógenos
	Desórdenes en la síntesis de andrógenos o su acción:	Fetal (deficiencia de 11 o 21-hidroxilasa)
	Defectos en la biosíntesis de andrógenos	Fetoplacentaria (deficiencia de aromatas, deficiencia de citocromo p450 oxidoreductasa)
	Deficiencia en 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Materna (luteomas, externos)
	Deficiencia en 5- α -reductasa	Otras:
	Defectos en la acción de andrógenos	Extrofia de cloaca
	Insensibilidad completa a la acción de andrógenos	Asociación MURCS
	Insensibilidad parcial a la acción de andrógenos	
	Defectos en el receptor de LH	
	Desórdenes de la hormona antimülleriana y su receptor	
	Otras:	
	Hipospadias severo	
	Extrofia de cloaca	

en el canal inguinal de 1 cm³, gónada izquierda no palpable (*Figura 4*). Con los datos clínicos obtenidos, se realizó FISH para SRY, el cual fue reportado como negativo. Endocrinología pediátrica realizó una curva de estímulo con gonadotropina coriónica humana 5,000 UI IM, con una respuesta testicular positiva; su perfil hormonal reportó 17 hidroxiprogesterona 4.5 ng/mL, FSH 4.1 mIU/mL, LH 3.6 mIU/mL, estra-

diol 5 pg/mL, T3 141.7 ng/dL, T3 8.3 ug/dL, TSH 1.1 uIU/mL, T4 libre 0.98 ng/dL y una edad ósea acorde a la edad. Urología pediátrica encontró en el canal inguinal derecho la presencia de una gónada, la cual fue identificada por patología como testículo. En la cavidad abdominal se observó la presencia de útero y de otra gónada, la cual fue descrita como ovotestes. La paciente finalmente fue sometida a cirugía de

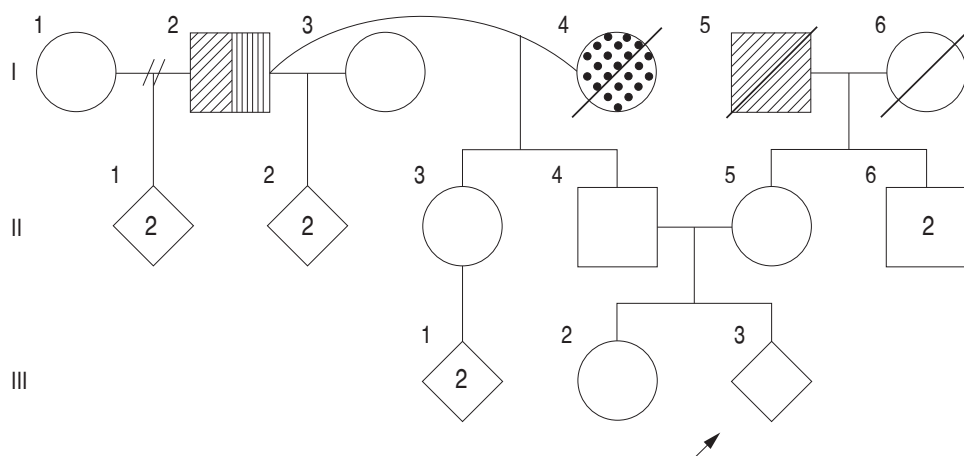


Figura 1.

Genealogía. Se observa I-2 con hipertensión arterial y diabetes mellitus, I-4 con cardiopatía congénita, e I-5 con hipertensión arterial.



Figura 2.

Ultrasonido renal. Se observa hidronefrosis bilateral.



Figura 3. *Ultrasonido. Se puede ver el testículo derecho en el canal inguinal, testículo izquierdo abdominal, quiste vesical y pene.*

corrección de la ambigüedad genital, con excelentes resultados (*Figura 5*).

DISCUSIÓN

Los trastornos de diferenciación sexual (TDS) son definidos como condiciones congénitas asociadas al desarrollo anormal de las gónadas y genitales ambiguos, lo cual conduce a un fenotipo alterado y discordancia con el sexo cromosómico.

El desarrollo sexual se puede dividir en dos procesos: la «determinación del sexo», que es la decisión de desarrollo que dirige la gónada indiferenciada a crecer como un testículo u ovario, y la «diferenciación sexual», que se produce una vez que la gónada se ha desarrollado y es inducida por sus productos para establecer el sexo de acuerdo

con la expresión de los genes de la diferenciación sexual.¹⁰

De acuerdo con la clasificación de Chicago, la hiperplasia adrenal congénita continúa siendo la causa más común de genitales ambiguos.¹¹

Se estima que la incidencia mundial de los TDS es de 1:5,500. Si tomamos en cuenta los trastornos de diferenciación sexual como una condición en la que el sexo cromosómico es inconsistente con el fenotípico o en la que el fenotipo no es clasificable como masculino o femenino, entonces se estima que la prevalencia es de aproximadamente 0.018% (una de cada 5,555 personas). El cariotipo 46,XX es el más común, siendo alrededor de 65 a 90%. Pacientes SRY negativo pueden formar tejido testicular por dos diferentes mecanismos: aumento de los genes que promueven la formación de tejido testicular y expresión deficien-



Figura 4.

Características fenotípicas. Se observa ambigüedad genital grado 4 en la escala de Prader (clitoromegalia de tipo fálica, seno urogenital en forma de uretra en la base del clitoris, fusión completa de los labios vulvares), falo de 1.5 cm, hipospadias, gónada derecha en el canal inguinal de 1 cm³, gónada izquierda no palpable.



Figura 5.

Cirugía correctiva. Antes y después de la cirugía correctiva.

te de los genes que promueven la formación de tejido ovárico. En pacientes 46,XX SRY-negativo se ha encontrado expresión inadecuada de SOX3, SOX9, SOX10, WNT4 y/o RSPO1, asociándose con XX testicular o TDS ovotesticular en humanos. Las guías de la Academia Americana de Pediatría recomiendan genitoplastia entre los dos y seis meses de edad, también aconsejada por urólogos pediatras. En los pacientes con TDS ovotesticular, el riesgo de malignidad es muy bajo (< 5%); sin embargo, se recomienda quitar el componente testicular en edad temprana para favorecer el potencial de fertilidad.¹²

Cuando los genitales externos no tienen una apariencia anatómica típica masculina o femenina, se denominan «genitales ambiguos»; esta condición es causada por múltiples trastornos de diferenciación sexual. No todos los TDS resultan en genitales externos ambiguos: algunos tienen genitales externos normales, como el síndrome de Turner (45, XO), con fenotipo masculino, y el síndrome de Klinefelter (47, XXY), con fenotipo masculino.

La asignación temprana y apropiada del género es necesaria para un desarrollo físico y psicológico saludable en pacientes con genitales ambiguos. La asignación del género puede ser facilitada por el enfoque de un equipo multidisciplinario que abarque a un endocrinólogo pediatra, un genetista, un urólogo pediatra, un psiquiatra, un trabajador social, un neonatólogo, un enfermero y un radiólogo, lo que permitirá un diagnóstico oportuno y una gestión a través de un equipo multidisciplinario.

En 2008, en la Conferencia de Consenso Internacional de Intersexualidad, en conjunto con la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, se propuso una nomenclatura para los trastornos de diferenciación sexual, considerando aspectos de genética molecular, éticos y la percepción de términos existentes con denotación peyorativa. Los trastornos de diferenciación sexual fueron definidos como «condiciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico».

El hermafroditismo verdadero posee ambos estirpes de tejido, testicular y ovárico, en las gónadas. En la exploración física es importante examinar las ingles, escroto o labios para determinar la presencia de gónadas. Algunos datos en la exploración neonatal para sospechar TDS son ambigüedad genital (como genitales femeninos con hipertrofia de clítoris y fusión de labios mayores y menores; genitales masculinos con criptorquidia bilateral, hipospadias o micropene), así como discordancia entre la apariencia genital y el cariotipo. Cuando se sospecha en etapas

tardías, se busca ambigüedad genital no reconocida previamente, hernia inguinal en niñas, pubertad retardada o incompleta, amenorrea primaria o virilización en niñas, ginecomastia en niños y hematuria cíclica en niños.

El ultrasonido es la modalidad primaria para la evaluación de los órganos reproductivos internos; el ultrasonido abdominal con énfasis en los genitales internos y la cistouretrografía son usados para la evaluación de la uretra, tracto vaginal y detección de fistulas. Es primordial para establecer la presencia o ausencia de gónadas y derivados, Müller o Wolff, según sea el caso. Se debe realizar una inspección de la zona inguinal, perineal, renal y región adrenal. En el hermafroditismo verdadero, el componente de imagen característico es la presencia de un ovotestes, o bien un testículo y un ovario en el mismo paciente. Un ovotestes puede verse como una estructura combinada con textura ecogénica testicular y folículos. Las gónadas con aspecto testicular y ovárico normal en el ultrasonido pueden probar ser ovotestes en un análisis histopatológico. El útero está casi siempre presente en el TDS ovotesticular. Muchos pacientes tienen seno urogenital persistente; un ultrasonido adecuado —e incluso, tomografía axial computarizada o resonancia magnética apropiada— ayudará a identificar la localización exacta donde la uretra y la vagina se unen. Es importante examinar todo el orificio perineal existente e introducir el catéter una distancia corta, conservando su morfología.

Para hacer el diagnóstico, primero se recurre al cariotipo para establecer el sexo cromosómico. Después, se realizan imágenes, siendo el ultrasonido abdominopélvico el de elección para poder visualizar gónadas. Posteriormente, se pueden medir los niveles séricos de testosterona, 17-hidroxiprogesterona, gonadotropinas, hormona antimülleriana, electrolitos y urianálisis. Si no se puede llegar a un diagnóstico definitivo, se realiza una laparotomía o laparoscopia con biopsia de las gónadas.

Para determinar el sexo que se le asignará al paciente, se deben considerar el diagnóstico, apariencia genital, fertilidad, opciones terapéuticas y circunstancias familiares. En los pacientes con TDS ovotesticular, se debe tener en cuenta la fertilidad basada en la diferenciación gonadal y el desarrollo genital.¹³

La evaluación de un paciente con genitales ambiguos comienza con la historia clínica, basándose en antecedentes de los padres como ambigüedad sexual, hirsutismo, pubertad precoz, infertilidad, consanguinidad, exposición materna a hormonas y exposición prenatal a andrógenos. Es importante hacer énfasis

en la exposición a andrógenos endógenos durante la organogénesis del producto femenino, ya que es el único factor de riesgo que ha demostrado tener un impacto en la diferenciación sexual.¹⁴

El trastorno de diferenciación sexual con la presencia de ovotestes se caracteriza por tener tejido testicular y ovárico en el mismo individuo. Este tipo de trastorno representa del 3 al 10% de los TDS. En un estudio realizado en 2014, se observó que el lugar anatómico donde se encontraban los ovotestes con mayor frecuencia fue inguinal (46%).¹⁵

Se requiere de tratamiento de reemplazo hormonal para inducir y sostener la pubertad, inducir características sexuales secundarias, optimizar la mineralización ósea y para madurez psicosocial.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con ambigüedad genital presentan un reto para su diagnóstico. La evaluación de un paciente con esta alteración comienza con la historia clínica, basándose en antecedentes de los padres como ambigüedad sexual, hirsutismo, pubertad precoz, infertilidad, consanguinidad, exposición materna a hormonas y exposición prenatal a andrógenos. La exposición a los andrógenos es de suma importancia, dado a que durante la organogénesis del producto femenino es el único factor de riesgo que ha demostrado tener un impacto en la diferenciación sexual.¹⁴

Ya teniendo un diagnóstico definitivo con cariotipo, FISH y pruebas hormonales, es preferible la asignación de sexo. Esto se lleva a cabo con cirugía, y en ocasiones se requiere tratamiento de reemplazo hormonal para inducir y sostener la pubertad, inducir características sexuales secundarias, optimizar la mineralización ósea y para madurez psicosocial. Cabe destacar que es un trabajo multidisciplinario y que se deben respetar los pasos para la realización del diagnóstico, con lo que se puede proveer el tratamiento más adecuado y mejorar el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006; 118 (2): e488-e500.
2. Nihoul-Fékété C. The Isabel Forshall Lecture. Surgical management of the intersex patient: an overview in 2003. *J Pediatr Surg.* 2004; 39 (2): 144-145.
3. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol.* 2000; 12 (2): 151-166.
4. Sax L. How common is intersex? a response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res.* 2002; 39 (3): 174-178.
5. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res.* 2006; 66 (4): 195-203.
6. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988; 81 (6): 866-874.
7. Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res.* 2003; 60 Suppl 3: 49.
8. Krstić ZD, Smoljanić Z, Vukanić D, Varinac D, Janjić G. True hermaphroditism: 10 years' experience. *Pediatr Surg Int.* 2000; 16 (8): 580-583.
9. Céspedes C, Chahin S, Coll M. Trastornos de la diferenciación sexual: enfoque práctico. *CCAP* 2008; 7 (2): 45-51.
10. Eggers S, Sinclair A. Mammalian sex determination—insights from humans and mice. *Chromosome Res.* 2012; 20 (1): 215-238.
11. Öcal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, Aycan Z, Hacıhamdioglu B, Savas Erdeve Ş et al. Clinical review of 95 patients with 46,XX disorders of sex development based on the new Chicago classification. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015; 28 (1): 6-11.
12. Grinspon RP, Rey RA. Disorders of sex development with testicular differentiation in SRY-negative 46,XX individuals: clinical and genetic aspects. *Sex Dev.* 2016; 10 (1): 1-11.
13. Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, Miller SF, Babyn PS, Pippi Salle FL. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics.* 2008; 28 (7): 1891-904.
14. Kim KS, Kim J. Disorders of sex development. *Korean J Urol.* 2012; 53 (1): 1-8.
15. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, Machado MG, Inacio M, Silva RB et al. Long-term follow-up of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. *J Urol.* 2014; 191 (5 Suppl): 1532-1536.