

GENITALES AMBIGUOS: INCIDENCIA, PRESENTACION DE UN CASO CLINICO, ORIENTACION DIAGNOSTICA Y RECOMENDACIONES

Dr. Diego Enriquez. Médico Residente, Neonatología Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Dra. Mónica Rittler. Médica Genetista, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Dra. Jorgelina Pomata. Médica Asistente, Neonatología Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Dr. Oscar Brunetto. Médico Endocrinólogo, Hospital Pedro de Elizalde.

Introducción

Se considera que un recién nacido (RN) presenta genitales ambiguos (GA), cuando la anatomía de sus genitales externos no permite definir su sexo.

El nacimiento de un recién nacido con estas condiciones es un desafío para el equipo médico, quienes se deben plantear en forma rápida y ordenada una serie de diagnósticos diferenciales, así como también manejar una situación familiar crítica. La ansiedad que provoca la falta de definición de una identidad sexual, además de la presión ejercida por la sociedad, lleva a la necesidad de un diagnóstico rápido y preciso, con un criterioso manejo de la información hacia sus angustiados progenitores.

En los recién nacidos cromosómicamente femeninos (*pseudohermafroditismo femenino*), la causa más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).⁽¹⁾ Mientras que la causa más frecuente del *pseudohermafroditismo masculino* es un mosaicismo cromosómico, con falta de cromosoma Y en algunas de sus líneas celulares (disgenesia gonadal asimétrica).⁽²⁾ El *hermafroditismo verdadero* corresponde al hallazgo de tejido ovárico y testicular, ya sea en la misma gónada o en la opuesta; esta entidad aunque es rara de encontrar, también puede incluir genitales ambiguos.⁽¹⁾

Diferencia sexual normal

La tendencia innata del embrión bipotencial es desarrollarse como mujer. Sin la influencia de una región del cromosoma Y (gen SRY)⁽⁶⁾ los genitales internos y externos serán femeninos. Hacia la quinta semana de gestación la gónada bipotencial se diferencia en testículos por dicha influencia. Para una diferenciación masculina se requiere

además la producción testicular de la hormona antimülleriana (HAM), que induce la regresión de las estructuras Müllerianas, formadoras de las trompas de Falopio, útero y tercio superior de vagina. De esta forma los conductos de Wolf progresan formando los vasos deferentes, epidídimos y vesículas seminales, que la secreción de testosterona lleva a la total diferenciación y estabilización.⁽¹⁾

Virilización incompleta (pseudohermafroditismo masculino)

Se habla de pseudohermafroditismo masculino cuando se trata de un individuo con un cariotipo 46, XY en alguna de sus líneas celulares o en su defecto si presenta la región determinante testicular trasladada en algún otro cromosoma. La causa más común en un mosaico cromosómico por ejemplo 45, X/46, HY, dando lugar a la disgenesia gonadal asimétrica.

Causas

1) *Cromosómicas*: Mosaicismo, con líneas celulares a las que les falta el cromosoma Y.

Anomalía estructural del cromosoma Y.

Individuos con cariotipo 46, XX pero con una traslocación en un X (reversión sexual).

2) *Génicas*: Mutaciones a nivel del SRY o de algún otro gen que interviene en la diferenciación testicular o de los genitales internos/externos. Esto puede implicar defectos hormonales o a nivel del receptor (ejemplo: déficit de 5 alfa reductasa, insensibilidad androgénica incompleta).

3) *Otras*: Agenesia testicular primaria o anorquia secundaria por ejemplo de causa vascular (raras).

La ansiedad que provoca la falta de definición de una identidad sexual, además de la presión ejercida por la sociedad, lleva a la necesidad de un diagnóstico rápido y preciso, con un criterioso manejo de la información hacia sus angustiados progenitores.

El problema es generalmente atribuible a defectos de la biosíntesis testicular de hormonas sexuales masculinas, o a la resistencia a estas hormonas en los tejidos blanco. La producción inadecuada de testosterona en una etapa ulterior del embarazo origina micropene aislada. Se deben determinar en estos casos las concentraciones en sangre de hormona luteinizante, testosterona, y dihidrotestosterona; la combinación entre sus resultados aumentados, disminuidos o normales, orientan hacia los distintos diagnósticos.

La tendencia innata del embrión bipotencial es desarrollarse como mujer. Sin la influencia de una región del cromosoma Y (gen SRY) los genitales internos y externos serán femeninos.

nos después del primer trimestre ya no provoca fusión labioescrotal, pero sí clitoromegalia.

Siendo la causa más importante la HSC, la determinación de 17-hidroxiprogesterona en sangre, es lo más importante desde el punto de vista endocrinológico. Posteriormente, ya con el diagnóstico de HSC, las determinaciones de aldosterona, cortisol, ACTH y actividad de renina plasmática, completan los estudios.

Incidencia

Virilización de un embrión femenino (pseudohermafroditismo femenino)

Se habla de pseudohermafroditismo femenino cuando se trata de un individuo con cariotipo femenino normal 46, XX y genitales externos virilizados. La causa más común es la HSC o la exposición a algún otro andrógeno.

En la mujer la excesiva exposición a andrógenos durante el primer trimestre puede hacer que los repliegues labioescrotales se fusionen y que se forme un único seno urogenital. El exceso de andróge-

La bibliografía detalla distintas cifras según el país e incluso la región. Los informados a continuación se refieren a los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (principal causa de genitales ambiguos aislados).⁽¹⁾ Año 1993: Japón 1/20.000; Europa y EE.UU. 1/10.000-16.000; Alaska 1/300 (esquimales Yupik).⁽³⁾

En el ECLAMC (Estudio Colaborativo de países Latinoamericanos de Malformaciones Congénitas) entre los años 1967 y 1982⁽⁴⁾ se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 1).

De lo aportado por estos datos surge que entre los RN muertos la prevalencia es 30 veces mayor que entre los RN vivos, pero la gran mayoría son asociados (polimalformados). De los RN vivos la cifra es similar para los asociados y los aislados.

Se encontró una mayor prevalencia entre los países no tropicales (1,2/10.000) que en los tropicales (0,7/10.000), y una variación estacional, con aumento del número de casos en los meses invernales.⁽⁴⁾

No existen datos completos de incidencia en nuestro país. En la Maternidad Sardá de Buenos Aires entre los años 1988 a 1996 sobre 60.440 partos, se hallaron 14 RN (10 vivos y 4 muertos) con ambiguos. (Tabla 2).

Los diagnósticos fue-

Tabla 1. Incidencia de genitales ambiguos. ECLAMP, 1967-1982.

Total	GA* Aislados n (tasa)	GA* Asociados a otras malformaciones n (tasa)	Tasa total
RN vivos (n = 898.435)	40 (0,45 ‰) (1/20.000 aprox.)	49 (0,55 ‰)	1 ‰
RN muertos (n = 4549)	1 (2,2 ‰)	12 (26,38 ‰)	30 ‰ (aprox.)

*GA: genitales ambiguos

Tabla 2. Incidencia de Genitales Ambiguos. Hospital Materno Infantil R. Sardá. Buenos Aires, Argentina, 1988-1996

	Recién nacidos	RN muertos	Total
Total partos	59.583	857	60.440
Nº RN con genitales ambiguos	10 (2 aislados, 8 asociados)	4 (todos asociados)	14
Prevalencia	1,7/10.000	46,7/10.000	48,4/10.000

ron los siguientes:

1. *RN vivos*:
 - A) GA aislado: disgenesia gonadal asimétrica 45,X/46,XY (1) hiperplasia suprarrenal congénita (1).
 - B) GA asociados a otras malformaciones: extrofia cloaca (3), regresión caudal (1), sirenomelia (1), extrofia de vejiga (1), persistencia de cloaca (1), polimalformado (1).
2. *RN muertos (todos asociados)*: sirenomelia (1), limb/body wall complex (1), anomalía cromosómica (1), extrofia cloaca (1).

De estos datos surge que la mayoría de los casos de GA son polimalformados (GA asociados). No nos permite, por el escaso número de casos, calcular la incidencia de la HSC (1 de 2 casos de GA aislado) (Tabla 2).

Caso clínico

Datos maternos: edad 22 años. Primario completo. Sin antecedentes patológicos personales ni familiares a destacar. VDRL no reactiva (3/97). Grupo sanguíneo AB+. Gesta 1, paridad 1. No virilizada.

Embarazo: tres controles, el primero un mes antes del parto. Sin patología, obstétrica. Ecografía tardía: embarazo de 35 semanas, con estructuras fetales ecográficamente normales. Refiere haberse inyectado "un producto" vía IM para interrumpir el embarazo semanas posteriores al primer atraso menstrual.

Parto: 15/3/97. Inciso y terminación espontánea, presentación cefálica. Ruptura artificial de membranas. Líquido amniótico claro. Peso de nacimiento: 2370 g, talla: 44 cm, perímetro cefálico 33 cm, Apgar 9/10.

Edad gestacional por examen físico: 36 semanas.

Diagnóstico al nacimiento: Recién nacido de pretérmino, de peso adecuado para la edad gestacional. Genitales ambiguos.

Hermano: Tres años de edad, fenotipo clínico varón. Único antecedente patológico fimosis que no requirió tratamiento quirúrgico.

Evolución y seguimiento: El paciente es internado en el sector de cuidados transicionales para estudio.

No asignar el sexo hasta no determinar el cariotipo; mientras tanto tratar al RN como "bebé" ante sus padres. La ley (actualmente en revisión) dicta un plazo de 30 días para su inscripción en los registros.

Descripción de los genitales

Tubérculo genital que impresionaba clítoris de tamaño aumentado, fusión de labios mayores con seno urogenital cerrado de orificio

único; no se palparon gónadas (*Fotografía 1*).

Hiperbillirrubinemia sin incompatibilidad (AB+/A+) que recibió luminoterapia durante 3 días, máximo valor al cuarto día de vida 16,8 mg%.

Se realizaron interconsultas con servicios de genética (Hospital Sardá), urología y endocrinología (Hospital Pedro de Elizalde), entre el segundo y quinto día de vida.

La ecografía abdominal muestra riñones presentes de ecoestructura conservada, suprarrenal de tamaño normal y útero presente.

Se recibe al noveno día de vida el resultado del cariotipo 46, XX en 6 células cultivadas. Tuvo un buen progreso de peso (aumentó 410 g en 18 días), con recuperación del peso de nacimiento al noveno día de vida, alimentado con pecho exclusivo.

Aspecto psicológico

El recién nacido fue tratado por su madre desde el nacimiento como una niña, la angustia que le género la indefinición del sexo por el equipo médico se incrementó con las preguntas de otras madres acerca del mismo, y creó desconfianza con respecto a toda la información aportada.

Laboratorio

Hematocrito a las 2 hs de

Fotografía 1.



nacido 64%, ionogramas séricos normales desde el nacimiento hasta la fecha. Hemograma (quinto día de vida): 12.700 mm³ (42/0/1/54/3), reticulocitos 2%, uremia 25 mg%, hto 48%, urocultivo negativo.

Al día sexto de vida se obtiene un resultado de 17 hidroxiprogesterona de 21 ngr/dl (diez veces el valor normal aproximadamente).

Diagnóstico

Hiperplasia suprarrenal congénita. Se derivó al servicio de endocrinología del Hospital Pedro de Elizalde para completar estudios por ambulatorio.

Cortisol:	5 mg% (basal)
Androstenedioma:	1,25 ng% (VN 0,10 ng%)
17 OH-Progesterona	4,1 ng% (basal) (elevado para la edad)
17 OH-Progesterona	post prueba de ACTH > 20 ng% (elevado).

Tratamiento

Se comenzó al día 17 de vida con 20 mg/m²/día de hidrocortisona administrados cada 12 hs vía oral.

Orientación diagnóstica

(Figura 1)

Historia materna y familiar

Indagar sobre progestágenos administrados a la madre, historia familiar de genitales ambiguos, muerte en un hermano varón recién nacido, virilización materna.

Examen físico

Describir lo más exactamente posible el falo de niño como la relación entre la uretra y el glande (hipospadias). Se considera micropene en un RNT a una longitud al menor de 1,5 cm (estirado), y un clitoris normal al menor de 1 cm.

La palpación de al menos una gónada usualmente indica tejido testicular, y con ello el hallazgo de un cromosoma Y en el cariotipo. La ausencia de testículos palpables aún en el trayecto inguinal, sugiere que el niño, es, mientras que no se demuestre lo contrario, mujer, con HSC perdedora de sal.⁽⁷⁾

Cariotipo

Ya no se justifica establecer la cromatina sexual (análisis del corpúsculo de Barr), debido a la dificultad en su interpretación. Se realizará el cariotipo definitivo en forma urgente para establecer el sexo cromosómico.

Genitograma

Delimita la extensión de la vagina y anatomía interna.

Establecimiento del grupo interdisciplinario

Se deben hacer interconsultas: con endocrinología y urología infantil, genética y psicopatología, todas coordinadas por el neonatólogo.

Recomendaciones

Ante un caso de genitales ambiguos además de realizar un detallado examen físico se debe reunir de inmediato un *grupo interdisciplinario* (neonatología, genética, endocrinología, urología y psicopatología).

No asignar el sexo hasta no determinar el cariotipo, mientras tanto tratar al RN como "bebé" ante sus padres, la ley (actualmente en revisión) dicta un plazo de 30 días para su inscripción en los registros.

En el caso de un RN aparentemente masculino con criptorquidia, se debe realizar un estudio cromosómico a fin de descartar pseudohermafroditismos.

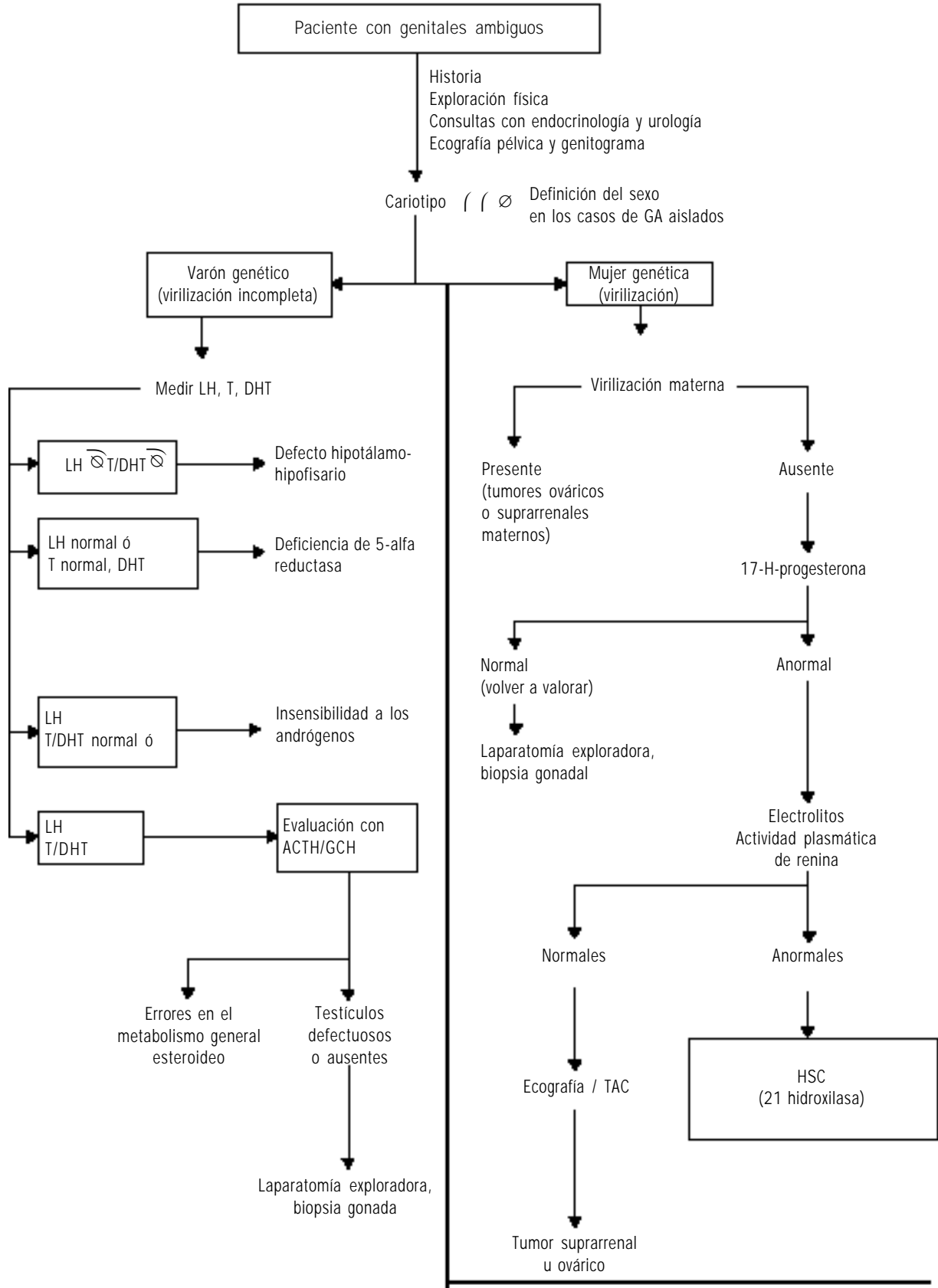
Existe un método de screening neonatal para la detección del déficit de la enzima 21-Hidroxilasa principal enzima faltante en la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), que se realiza mediante la extracción de sangre capilar recogida en un papel de filtro.

Los portadores heterocigóticos pueden ser diagnosticados mediante la medición del cociente entre la 17-hidroxiprogesterona y la 11-desoxi corticosterona 60 minutos después de inyectar ACTH endovenosa (0,25 mg). La genotipificación HLA en familias donde uno de los miembros padece el déficit de 21-hidroxilasa es muy importante para el consejo genético.⁽³⁾

Actualmente se aconseja a las embarazadas que corren el riesgo de gestar hijos con déficit de la enzima 21-Hidroxilasa, la administración de dexametasona hacia la quinta semana de embarazo en dosis de 1,5 mg/24 hs divididas en 2-3 dosis.⁽³⁾ En el curso del primer trimestre se debe realizar el estudio del cromosoma fetal; sólo cuando este es una niña, se prosigue el tratamiento con dexametasona. El tratamiento precoz con corticoides en la madre (dexametasona) podría evitar futuras cirugías urológicas en los fetos femeninos, al disminuir la virilización intraútero.^(8,9) Se ignora si esta pauta es eficaz,

El tratamiento precoz con corticoides en la madre (dexametasona) podría evitar futuras cirugías urológicas en los fetos femeninos, al disminuir la virilización intraútero. Se ignora si esta pauta es eficaz, o hasta que punto lo es.

Figura 1. Algoritmo para la orientación diagnóstica en genitales ambiguos aislados.



o hasta que punto lo es.⁽³⁾

Cuando existen antecedentes familiares de HSC, puede hacerse el diagnóstico prenatal del déficit de 21-Hidroxilasa, en el primer trimestre de la gestación mediante biopsia de las vellosidades placentarias seguida de tipificación del HLA, o del análisis del ADN. En el segundo trimestre (semanas 14 a 20), el diagnóstico puede realizarse midiendo la 17 hidroxiprogesterona en el líquido amniótico.^(3,10) (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Algoritmo para manejo prenatal de HSC (en caso de haber antecedentes familiares)

1. Indicar dexametasona lo más precozmente posible, luego de confirmar embarazo.
2. Establecer cariotipo fetal (dentro del primer trimestre del embarazo).
3. Medir 17 hidroxiprogesterona en líquido amniótico.

Tabla 4. Sospecha de HSC en un recién nacido

- RN con GA.
- Antecedentes familiares de HSC.
- Muerte inexplicable de un RN anterior.
- RN con vómitos, alimentación deficiente.
- Deshidratación.
- Falta en la recuperación del peso de nacimiento, al aumento de peso.

Bibliografía

1. Anah H, Neely K, Hinta RL. Genitales ambiguos. Pediatrics in review 1996; 17: 336-344.
2. Donahoe PK, Crawford JD, Hendien WH. Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis and management. J Pediatr Surg 1979; 14: 287-300.
3. Nelson-Behrman. Tratado de pediatría. 14 ed, Ciudad: Interamericana, 1992; N° volúmenes Vol I o II: 1754-1758.
4. Castilla E, Orioli L, Lugarinho R, Dutra G. Epidemiology of ambiguous genitalia in South America. American Journal of Medical Genetics. 1987; 27: 337-343.
5. Simmler MC, Rouver F, Verganaud G et al. Pseudo autosomal DNA sequences in the pairing regions of the human sex chromosomes. Nature 1985; 317: 692.
6. Kappy M. Genitales ambiguos. En: Berman S. Estrategia diagnóstica y terapéutica en pediatría. 2da. Ed. Philadelphia, BC Decker. 1990: 136-139.
7. Rivarola M, Belgorosky A. Estados intersexuales. Clasificación y orientación diagnóstica. Arch Arg Ped 1995; 93: 387-394.
8. Pang S, Pollack MS, Marshall RN. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hidroxilasa deficiency. N engl J Med 1990; 322: 111.
9. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia results from 21-Hidroxilasa deficiency. J Pediatr 1984; 105: 1999.
10. Nagani M et al. Maternal and amniotic fluid 17 a hidroxiprogesterona levels during pregnancy. Dignosis of congenital adrenal hyperplasia in utero. Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 791.

La duda es uno de los nombres de la inteligencia.

JORGE LUIS BORGES