

Fecha: 26 de Junio de 2010

Nombre: Dra. Beatriz Barberá Belda R4

Tipo de Sesión: Seminario

DIFERENCIACION SEXUAL Y SU PATOLOGIA

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La diferenciación sexual es el proceso por el cual el embrión desarrolla sus órganos genitales. Este proceso de diferenciación, en sentido masculino o femenino, tiene lugar durante la vida embrionaria y fetal e involucra una cadena de eventos moleculares, hormonales y no hormonales que se inician en el momento mismo de la formación del cigoto y se prolonga hasta etapas avanzadas de la vida intrauterina.

De forma cronológica y general, la diferenciación sexual se produce según esta secuencia específica: en primer lugar se establece el sexo genético o cromosómico. Después, el sexo cromosómico controla la diferenciación de las gónadas, las cuales determinan el medio hormonal embrionario y con ello la diferenciación de los sistemas de conductos internos y la formación de los genitales externos

Por tanto, el proceso de diferenciación implica la existencia de varios factores:

1.- **Sexo cromosómico**: La información sobre las características sexuales del nuevo individuo está contenida en los gonosomas o cromosomas sexuales, (normalmente XX y XY). Los ovocitos presentan siempre un gonosoma X, pero los espermatozoides pueden presentar tanto el gonosoma X como el gonosoma Y. Cuando ambos gametos se unen durante el proceso de la fecundación, según qué gonosoma contenga el espermatozoide que fecunde al ovocito, se obtendrá un individuo femenino o masculino. Gracias a la biología molecular y sus técnicas de secuenciación del ADN, se descubrió a comienzos de la década de los 90, un gen en el brazo corto del cromosoma Y que se denominó el SRY. Este gen es el responsable de la diferenciación gonadal en sentido masculino. En las mujeres, al carecer de cromosoma Y, y por tanto de la región SRY, se diferencia en sentido femenino. Posteriormente se ha demostrado la existencia de mutaciones en el SRY en mujeres XY. Aunque el gen SRY es el principal gen implicado en la diferenciación sexual masculina, existen muchos en otros cromosomas de los que solo mencionaremos aquellos que son importantes porque asocian algunas características que nos hacen sospechar el diagnóstico clínicamente, sin embargo son muchos más los que participan en este proceso.

* DAX-1: sus mutaciones producen hipoplasia suprarrenal precoz con hipogonadismo hipogonadotrópico. La sobreexpresión de este gen inhibiría el SRY.³

* SOX 9: Sus mutaciones producen reversión sexual en el XY y displasia campomélica. Su sobreexpresión conlleva a formación de testículos en el ratón XX.

* SF-1 (steroidogenic factor 1): De expresión en suprarrenales, cresta genital, hipófisis e hipotálamo. Las mutaciones producen insuficiencia suprarrenal y reversión sexual en los XY.

* WT1: Las mutaciones asocian disgenesias gonádicas XY a tumor de Wilms y a alteraciones renales.

* WnT4: Es posiblemente responsable en cierta forma de la diferenciación ovárica. En efecto, su supresión en los ratones XX produce ausencia de estructuras müllerianas y aparición de células con actividades enzimáticas similares a las de las células de Leydig. Esto dejaría sin piso la hipótesis de que la diferenciación sexual femenina es pasiva.³

2.- Sexo gonadal: En el embrión humano, el desarrollo de las gónadas comienza durante la 5^a semana de vida intrauterina por interacción de dos estructuras: la cresta genital y las células germinales o gonocitos. El esbozo de la gónada se inicia por modificaciones en el epitelio celómico interno. Se produce un engrosamiento del mismo en una región bilateral y simétrica que abarca longitudinalmente desde la mitad caudal de la futura región torácica, hasta la región sacra, formando la cresta gonadal o genital. De toda la cresta gonadal, solo la zona central dará lugar a la gónada.

A continuación, un grupo de células prolifera desde el epitelio hacia el interior mesénquimal, dando lugar a los cordones germinales. Las células germinales o gonocitos migran desde la vesícula vitelina, a través del mesenterio posterior, hasta alcanzar la cresta genital. Y aunque las células germinales no inducen el desarrollo gonadal, en caso de no producirse esta migración no se producirá el desarrollo gonadal. Esta migración celular permite la llegada de los gonocitos al aparato genital,

pero también al mediastino, glándula pineal, etc. Normalmente en estas localizaciones desaparecen posteriormente, pero en ocasiones permanecen y dan lugar a tumores (teratomas).

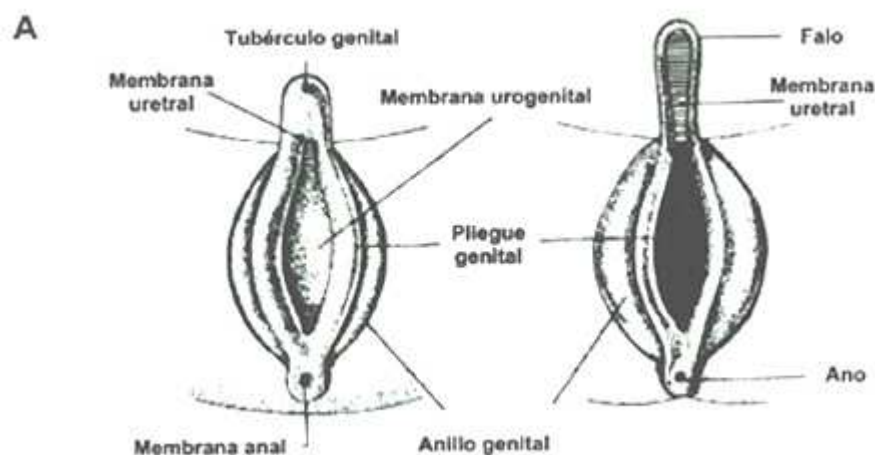
A las 6 semanas de gestación (4 postovulación), el embrión se encuentra en un *estado bipotencial*: las gónadas permanecen indiferenciadas, pero capaces de desarrollarse en uno u otro sentido. Están compuestas de células germinales, epitelio especial (se diferenciará en células de la granulosa o de Sertoli), mesénquima (células de la teca o de Leydig). Los conductos de Wolff y Müller y los genitales externos, aún indiferenciados.

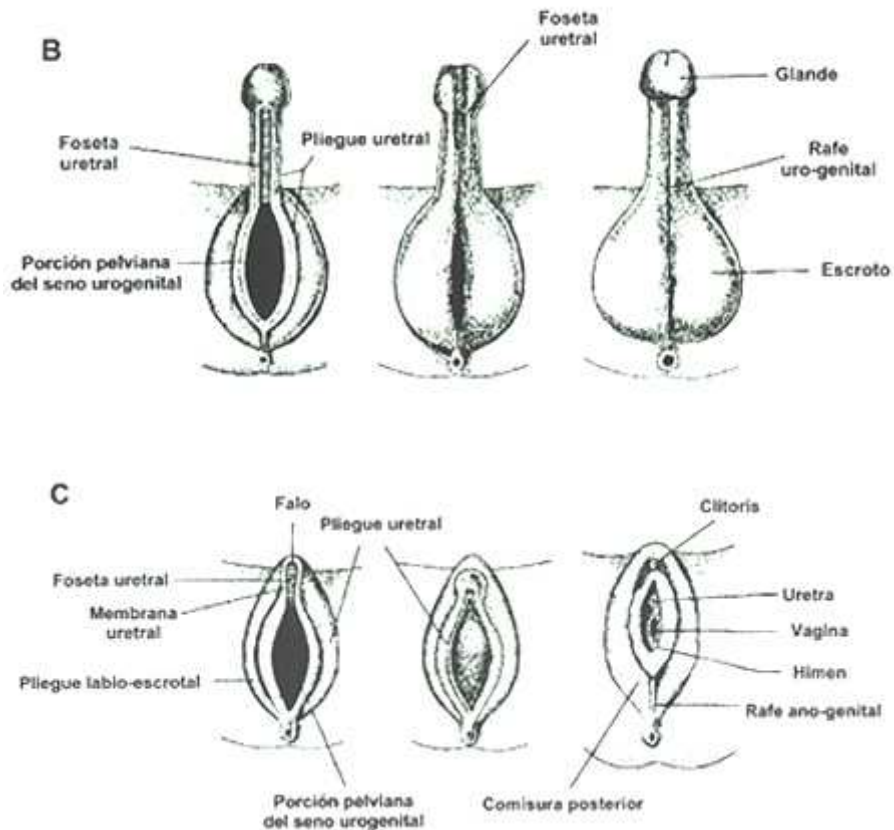
Este desarrollo gonadal viene determinado principalmente por la presencia de una región determinante sexual en el gen Y, conocida como región SRY, que dirige la diferenciación gonadal. En ausencia de SRY hay diferenciación sexual femenina, aunque para que sea completa se necesitan señales moleculares adicionales.

3.- **Sexo fenotípico**: Se refiere a la diferenciación del sistema de conductos internos y de los genitales externos de la persona y se inicia hacia la semana 7 de gestación. Según el sexo cromosómico y gonadal que haya desarrollado el embrión, el proceso se produce en uno u otro sentido. Un embrión XY, hacia la séptima semana de gestación, tendrá un testículo en formación que empezará a producir hormona antimülleriana (MAH) en la octava semana a partir de las células de Sertoli. La MAH hará que involucionen los conductos de Müller, impidiendo así el desarrollo de las estructuras femeninas. Más adelante las células de Leydig producirán testosterona. Esta hormona se encargará de desarrollar los conductos de Wolff, a partir del cual se formaran el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. La enzima 5-alfa-reductasa es clave en este

desarrollo masculino ya que al transformar la testosterona en dihidrotestosterona (DHT) producirá la masculinización de los genitales externos. La acción de la testosterona y de la HAM en el varón está limitada en tiempo y espacio. En tiempo porque la receptividad tisular solo está presente durante algunos días, y en espacio porque la acción de estas hormonas es autocrina y paracrina, es decir, que su efecto en el desarrollo o regresión de las vías genitales indiferenciadas es homolateral. Por tanto, las estructuras desarrolladas dependerán de la cercanía a su gónada.

Por otro lado, un embrión XX, hacia el día 60 de gestación, tendrá unos ovarios en formación. Ante la ausencia de células de Sertoli no se producirá hormona antimülleriana y por tanto las estructuras derivadas del conducto de Müller darán lugar al útero, las trompas y el tercio superior de la vagina. Igualmente no habrá síntesis de testosterona ni DHT por lo que los genitales externos no se virilizarán, dando lugar a los genitales femeninos.





4.- **Sexo adoptado, asignado o identificación sexual**: Se refiere al sexo social con el que un individuo se relaciona con otros. En ella intervienen no solo los factores anteriores, sino también estructuras cerebrales (sistema límbico/hipotálamo), circunstancias sociales y dinámicas familiares que resultarán en una identificación de género con un comportamiento típico del sexo y una dirección de interés erótico determinada. Esta identificación sexual puede ser distinta del sexo genético, del gonadal, o del fenotipo presente al nacimiento.

PATOLOGÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL.

Una diferenciación sexual exitosa depende de un adecuado control genético, donde participan no solo genes ubicados en los cromosomas sexuales, sino también en los autosomas, encargados de la diferenciación

tisular de los órganos que en ella participan (gónadas, hipotálamo, hipófisis, suprarrenales, tejidos blancos de los esteroides sexuales) y de la adecuada producción y funcionamiento de las enzimas de la esteroidogénesis.

A las alteraciones en la diferenciación sexual se les conocía con el nombre de hermafroditismo y se definía como una discrepancia entre los genitales internos y externos de una persona. Este nombre provenía de la unión de los nombres de los dioses griegos, Hermes (dios de la sexualidad masculina) y Afrodita (diosa de la sexualidad, el amor y la belleza femenina) Pero hoy en día estos términos han sido reemplazados por el de desorden o trastornos del desarrollo sexual (DSD), una nueva clasificación que intentaremos repasar y recordar cómo identificarlos y cómo abordarlos.

1.- Intersexualidad 46, XX: Este desorden sexual también se denomina 46, XX con virilización y solía llamársele *pseudohermafroditismo femenino*. Este desorden generalmente es el resultado de un feto femenino que ha estado expuesto a hormonas masculinas en exceso antes del nacimiento. La paciente presenta unos gonosomas femeninos y un aparato genital interno femenino normal (ovarios, útero, trompas de Falopio), pero los genitales externos presentan apariencia masculina. Los labios mayores se fusionan y el clítoris se agranda dando la apariencia de un pene.

Existen varias causas posibles:

- Hiperplasia suprarrenal congénita: Constituye la forma más común de ambigüedad sexual (40-45%) y la causa endocrina más frecuente de muerte neonatal. Este trastorno puede ser resultado de la deficiencia de alguna de las enzimas corticales suprarrenales que intervienen en la síntesis del cortisol. Se hereda en forma autosómica recesiva. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la

ausencia de los productos enzimáticos y del aumento de los precursores esteroides que no pueden sobrepasar el bloqueo enzimático. Dependiendo del momento de la instalación, la cantidad disponible y la duración de la exposición, la presencia excesiva de andrógenos se manifestará en mayor o menor medida. Entre las deficiencias enzimáticas más frecuentes que causan este síndrome encontramos la deficiencia de 11 β -hidroxilasa, de 21 – hidroxilasa, 3 β -hidroxiesteroidehidrogenasa y 17 α -hidroxilasa

- Hermafroditismo inducido: Consumo materno de hormonas masculinas durante el embarazo. Puede resultar de la administración de andrógenos o de ciertos progestágenos, como los derivados de la 19 nor-testosterona encontrados en los anticonceptivos orales, el danazol y la metiltestosterona
- Patología orgánica: Tumores maternos productores de hormonas masculinas, entre los cuales los más comunes son los tumores ováricos virilizantes o una producción mucho mayor de testosterona ovárica por luteinización hiperplásica benigna de la teca (luteoma). En algunos casos, un tumor suprarrenal materno secretor de andrógenos puede producir este problema.
- Deficiencia de la enzima aromatasa. Esta alteración enzimática puede no notarse hasta la pubertad. La aromatasa es una enzima que normalmente convierte las hormonas masculinas a hormonas femeninas. El exceso de actividad de la aromatasa puede llevar a exceso de estrógenos (hormona femenina) y la escasez de actividad a intersexualidad 46, XX. En la pubertad, estos niños XX, que han sido criados como niñas, pueden comenzar a mostrar características masculinas.

Las características clínicas que presentan estas pacientes y que pueden ayudarnos en el diagnóstico son las siguientes:

- Cariotipo 46, XX.
- Genitales internos femeninos bien desarrollados
- Genitales externos ambiguos. En ellos se describen:
 - * Tubérculo genital hipertrófico (sobrepasa las dimensiones normales del clítoris: longitud < 20 mm y ancho < 6 mm, piel redundante y brida ventral que termina en la ureta).
 - * Formaciones labioescrotales con distintos grados de fusión, pigmentación y rugosidad.
 - * Puede haber independencia urogenital o presencia de seno urogenital.
 - * Ausencia de gónadas en labioescrotos y canal inguinal.



2.- Intersexualidad 46, XY: Esta afección también se denomina 46, XY con subvirilización y se le conocía como *pseudohermafroditismo masculino*. La formación de los genitales masculinos externos normales depende del equilibrio apropiado entre las hormonas masculinas y femeninas; por lo tanto, requiere una producción y funcionamiento adecuado de las hormonas masculinas. En este desorden sexual la paciente

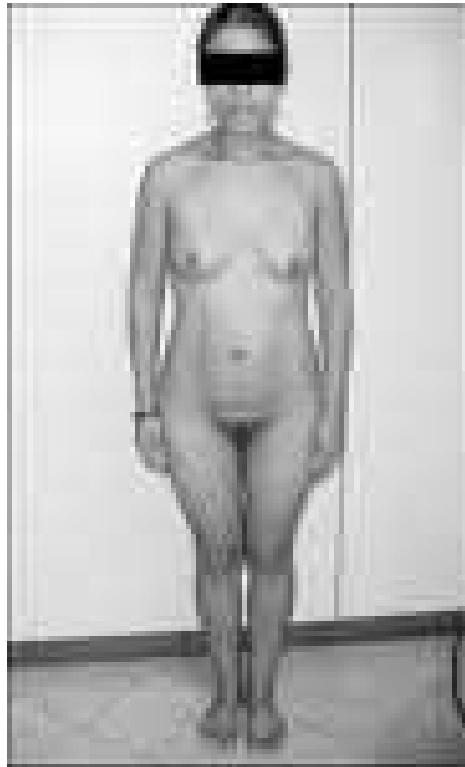
presenta gonosomas masculinos pero los genitales externos no se han formado completamente, son ambiguos o claramente femeninos. El aparato genital interno masculino puede ser normal, estar malformado o ausente. La intersexualidad 46, XY tiene muchas causas posibles:

* Insensibilidad periférica a los andrógenos: Representa la primera causa de pseudohermafroditismo masculino. Podemos distinguir dos variedades:

1. Insensibilidad periférica completa (Feminización testicular) o síndrome de Morris: la más frecuente de las causas (90% de los casos), y es debida a la ausencia de receptores citosólicos para los andrógenos, la falta de unión de los andrógenos al receptor citosólico en los tejidos blanco o la falta de acoplamiento del receptor androgénico al ADN nuclear. Se hereda como un rasgo autonómico recesivo ligado al cromosoma X en dos tercios de los casos. El tercio restante tiene antecedentes familiares negativos y representa nuevas mutaciones. También puede observarse como un trastorno autosómico dominante ligado al cromosoma X con transmisión a través de la madre.

El desarrollo gonadal si se produce de forma correcta y la sustancia antimülleriana es producida por los testículos fetales, explicando la falta de genitales internos femeninos. Sin embargo, y a pesar de la síntesis correcta de testosterona, la insensibilidad de los órganos blanco determina un desarrollo incompleto de los genitales externos. Los genitales externos son de aspecto femenino, pero con labios menores hipotróficos, no existe membrana himeneal y la vagina generalmente no supera los 2 cm. A temprana edad, puede ocurrir la presencia de hernia inguinal uni o bilateral, cuyo contenido

es la gónada. En la adolescencia se observa un desarrollo mamario adecuado por la cantidad limitada de estrógenos producida por los testículos y por la conversión periférica de los andrógenos, pero las aréolas son hipopigmentadas y los pezones pequeños, se presenta escasa pubarquia y axilarquia si existe, y amenorrea primaria. La insensibilidad periférica a los andrógenos representa la tercera causa de amenorrea primaria, después de la disgenesia gonadal y la agenesia mülleriana. El perfil hormonal de la paciente después de la pubertad incluye una LH sérica elevada y niveles masculinos normales o casi normales de testosterona. La paciente debe ser tratada como una mujer fenotípica. Debido a la posibilidad de trauma psicológico o de conflicto grave de identidad sexual, los clínicos deben ser circunspectos cuando explican el diagnóstico a estas jóvenes pacientes. En general, la paciente debe ser informada de que sus gónadas no se desarrollaron adecuadamente y que, por esta razón carece de útero y no podrá tener hijos. Los testículos, que pueden estar localizados en el abdomen, el conducto inguinal o los labios, tienen un potencial cercano al 30% de malignidad (gonadoblastoma y disgerminoma son las transformaciones malignas más comunes). Por tanto, la gonadectomía debe realizarse después de la pubertad para permitir los cambios hormonales de esta etapa. Después se requiere tratamiento de reposición hormonal con estrógenos.



2. Parcial (10% de los casos): forma leve de insensibilidad a los andrógenos. Representa un grado variable de ambigüedad de los genitales externos debido a una respuesta parcial del receptor. La presentación clínica varía de una falta casi completa de virilización hasta una masculinización fenotípica prácticamente completa. A diferencia de la total, se debe practicar gonadectomía bilateral para el momento del diagnóstico.

* Error en el metabolismo de la testosterona: deficiencia de 5 α -reductasa (Hipospadia pseudovaginal perineoescrotal). Es un defecto autosómico recesivo. En pacientes con esta deficiencia enzimática el conducto de Wolf se viriliza en forma masculina normal pero el seno urogenital y el tubérculo genital persisten como estructuras femeninas. Las estructuras dependientes de testosteronas están presentes: vesículas

seminales, conductos eyaculadores, epidídimo y conducto deferente. Sin embargo, las estructuras dependientes de la dihidrotestosterona como los genitales externos, la uretra y la próstata no se desarrollan según los patrones masculinos. Un fondo de saco vaginal ciego de tamaño variable se abre en el seno urogenital o en la uretra por detrás del orificio uretral. Los labios pueden parecer normales. Los derivados de los conductos de Müller están ausentes. Los individuos afectados son criados como mujeres hasta que se produce cierta masculinización de los genitales en la pubertad. En ese punto aparece una voz más grave, incremento de la masa muscular y un vello pubiano y axilar de patrón masculino, pero sin crecimiento del vello facial. Se produce el crecimiento del falo y los testículos pueden descender a los pliegues labioescrotales, que se tornan arrugados e hiperpigmentados. Se manifiesta clínicamente como una hipospadia perineoescrotal pseudovaginal. Estos cambios pueden producir una modificación en la asignación del sexo. La realización de la gonadectomía antes de la pubertad permite que estas niñas continúen con su identidad femenina.

* Errores en la síntesis de testosterona. Aunque raros, los defectos en la biosíntesis de la testosterona explican aproximadamente 1 de cada 20 casos de pseudohermafroditismo masculino (4% de las causas). Los defectos pueden presentarse en cualquiera de los pasos que conducen a la producción de testosterona y los defectos anatómicos resultantes pueden variar desde una separación mínima del fenotipo masculino normal hasta un pseudohermafroditismo completo. Las deficiencias enzimáticas comprenden la 20-22 desmolasa (P450 scc) denominada hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea, 3 α -hidroxiesteroidehidrogenasa (3 α -OH deshidrogenada Δ -4, 5-isomerasa), 17-hidroxilasa (P50c17), 17-20 desmolasa (P450c17) y 17 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Son heredadas en forma autonómica recesiva. El diagnóstico se realiza por la

demostración de niveles elevados en sangre de androstenediona y estrógenos, mientras que el nivel de testosterona es bajo.

* Gonadogénesis anormal. La pérdida de la función gonadal fetal conduce a la aparición de:

1. Disgenesia testicular bilateral (Síndrome de Swyer) a ser considerado en la sección de disgenesia gonadal.

2. Agonadía (Síndrome de regresión testicular). También se le conoce como síndrome de regresión testicular). Es un trastorno autosómico recesivo ligado al cromosoma X, que se piensa que ocurre por una degeneración testicular completa entre las 6-12 semanas de gestación. Los genitales externos son anormales, pueden observarse derivados müllerianos y wolffianos rudimentarios y las gónadas están ausentes. Actualmente se ha utilizado la determinación de la HAM sérica para evaluar el estado testicular en niños prepuberales con gónadas no palpables y diferenciar la agonadía de la criptorquidia bilateral. Esta determinación sirve para medir la integridad testicular en niños con estados intersexuales.

3. Anorquia (testículo evanescente). A diferencia del anterior, los individuos afectados muestran genitales externos masculinos infantiles, derivados de los conductos de Wolf y ausencia de derivados müllerianos, no obstante, no se detectan testículos. La asignación del sexo depende de la extensión del desarrollo de los genitales externos

* Agenesia de las células de Leydig. En estos pacientes el cariotipo es masculino 46, XY normal, pero los genitales externos son femeninos, no existen derivados müllerianos, el epidídimo y los conductos deferentes están presentes y los testículos muestran ausencia completa de las células de Leydig. Los niveles de LH se encuentran elevados. Se piensa que es heredado en forma autosómica recesiva.

* Persistencia de los derivados de los conductos müllerianos. Es un estado intersexual también denominado como pseudohermafroditismo masculino interno. Son varones normales con restos de útero, tercio superior de vagina y trompas de Falopio intraabdominales o ubicados en un saco herniario inguinal. Ocurre durante el desarrollo embrionario debido a una alteración de la síntesis, liberación o acción del factor inhibidor mülleriano, no ocurre la involución de los conductos de Müller y generalmente se produce un descenso testicular anormal. Se ha planteado una posible transmisión autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes son infértiles.

Las características clínicas de los pacientes con intersexualidad XY son las siguientes:

- El cariotipo es 46,XY.
- Genitales internos normales, ausentes o malformados
- Las características de los genitales externos varían de acuerdo a la etiología.
 - Ambiguos: Tubérculo genital hipertrófico, formaciones labioescrotales con distintos grados de fusión, pigmentación y rugosidad, presencia de seno urogenital,

gónadas palpables uni o bilaterales, en labioescrotos o región inguinal.

- Femeninos.

3.- Intersexualidad gonadal verdadera: es una causa rara de intersexualidad. Aquí el feto debe presentar tanto tejido ovárico como testicular. Esto podría ser en la misma gónada (un ovotestículo) o presentar un ovario y un testículo. El cariotipo puede ser 46XX (el 60%. Algunos de estos casos se explican por presencia del gen SRY), quimeras: 46XY / 46XX (20%) o 46XY (20%. presentan anomalías en los genes que determinan la diferenciación del testículo) Los genitales externos pueden ser ambiguos o pueden tener apariencia masculina o femenina. Esta afección solía llamarse hermafroditismo verdadero. En la mayoría de las personas con intersexualidad gonadal verdadera, la causa subyacente se desconoce, aunque en algunos estudios con animales ha sido vinculada a la exposición a pesticidas comunes para la agricultura.

Las características clínicas más importantes son:

- Los genitales externos pueden ser femeninos, masculinos o ambiguos. Pueden presentar criptorquidia (los testículos no han descendido a la bolsa escrotal) e hipospadias.
- La gónada hallada con mas frecuencia es el ovotestes. La combinación más habitual es ovotestes de un lado y ovario del otro. Se puede encontrar ovotestes en labio escrotal, en el canal inguinal y en el abdomen.
- Los genitales internos constan de derivados Mülllerianos (trompa de Falopio a uno o a ambos lados dependiendo de las gónadas presentes, útero y vagina) así como de epidídimo y

conducto deferente en el lado de la gónada masculina. El útero suele ser hipoplásico (de tamaño más pequeño de lo normal). El 50% de las pacientes presentan la menstruación y desarrollo mamario.

El diagnóstico definitivo se confirma por el estudio de las células que conforman el tejido del ovotestes por medio del microscopio y demostrar la funcionalidad del mismo mediante pruebas hormonales. La asignación del sexo debe basarse cuidadosamente en el grado de virilización, respuesta hormonal, contexto familiar y cultural.

4.- Trastornos de intersexualidad compleja o indeterminada del desarrollo sexual: engloba todas las alteraciones numéricas cromosómicas que pueden afectar a los gonosomas y que pueden ocasionar trastornos del desarrollo sexual. Abarcan, entre otros, 45 XO (solamente un cromosoma X) y 47 XXY o 47, XXX (ambos casos tienen un cromosoma sexual adicional, sea un X o un Y) Estos trastornos NO ocasionan una condición de intersexualidad donde haya discrepancia entre órganos genitales externos e internos. Sin embargo, puede haber problemas con los niveles de hormonas sexuales, el desarrollo sexual en general y alteración en los números de cromosomas sexuales. Repasaremos los mas importantes

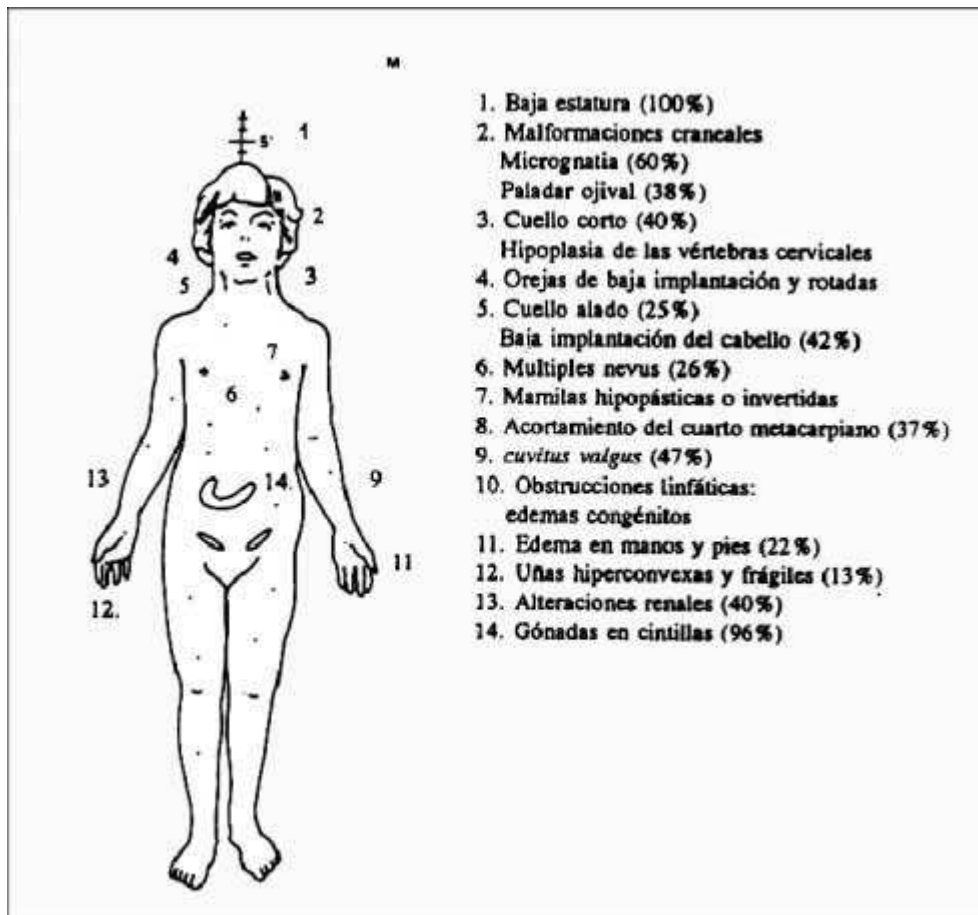
1.- Síndrome de Turner: este síndrome ocurre sólo en mujeres en cuyas células falta todo el cromosoma X o parte de el. Lo más común es que la paciente femenina tenga sólo un cromosoma X; otras pueden tener dos cromosomas X, pero uno de ellos está incompleto. En raras ocasiones la paciente presenta quimerismo celular.

La clínica de esta alteración se explica por la ausencia de cromosoma Y, determina el sexo femenino de todos los individuos afectados, y la ausencia del segundo cromosoma X, que determina la falta de desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Esto confiere a las mujeres que padecen el síndrome de Turner un aspecto infantil e infertilidad de por vida. Su incidencia es aproximadamente en 1 de cada 2.500 niñas.

Las características clínicas más representativas de este síndrome de Turner:

- Baja estatura
- Gónadas en cintilla
- Malformaciones craneales, micrognatia
- Cubito valgus
- Baja implantación del cabello
- Cuello corto
- Alteraciones renales
- Paladar ojival
- Acortamiento del cuarto metacarpiano
- Ausencia de menstruación
- Múltiples nevus
- Hipoplasias de las vertebrales cervicales
- Cuello alado
- Edemas de manos y pies
- Uñas frágiles e hiperconvexas
- Estrabismo
- Tórax en escudo
- Pezón y areola con gran separación
- Orejas de baja implantación y rotadas
- Obstrucciones linfáticas: edemas congénitos
- Falta de menstruación
- Subdesarrollo genotípico sexual
- Esterilidad

Además, estas pacientes tienen una mayor propensión a otra serie de patologías como son: Anomalías renales, alteraciones cardíacas (coartación de aorta) tensión arterial alta, obesidad, diabetes mellitus, tiroiditis de Hashimoto, cataratas, artritis...



Para el diagnóstico de sospecha de esta anomalía genética debemos recurrir al examen físico (con todo el abanico de manifestaciones ya comentadas). Pero el diagnóstico definitivo nos lo aportará el cariotipo donde encontraremos 45 cromosomas con un modelo de 44 X, o es decir, un cromosoma sexual ausente. Otras pruebas que nos refuerzan el diagnóstico pueden ser los ultrasonidos que revelan órganos reproductores femeninos pequeños o subdesarrollados. El examen ginecológico puede revelar sequedad del recubrimiento de la vagina. En cuanto a la analítica hormonal, la LH sérica se encuentra elevada y la FSH.

El tratamiento principal es de apoyo a la paciente. En cuanto a las manifestaciones clínicas podemos dar diferentes reemplazos

hormonales: La terapia con estrógeno se inicia a los 12 ó 13 años de edad para estimular el desarrollo de las características sexuales secundarias, de manera que las jóvenes afectadas por este trastorno tengan una apariencia más normal en su vida adulta. Sin embargo, la terapia con estrógeno no revierte la infertilidad. Los lubricantes vaginales pueden prevenir la sequedad, la picazón y el dolor durante las relaciones sexuales. El reemplazo de la hormona de crecimiento puede o no ser indicado. El tratamiento para las enfermedades concomitantes será el que corresponda según la patología.

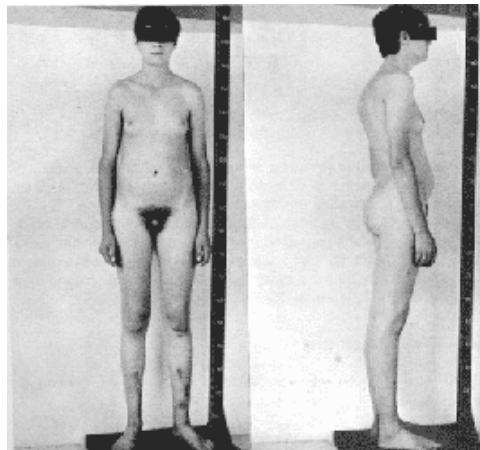
2.- Síndrome de Klinefelter: El síndrome de Klinefelter se encuentra en aproximadamente uno de cada 500 a 1,000 varones recién nacidos. Afecta solamente a los hombres y es la primera causa de hipogonadismo. El síndrome de Klinefelter es ocasionado por la existencia de un cromosoma X en el cariotipo del paciente. Al nacer, el niño presenta una apariencia normal; el defecto comienza a notarse en la pubertad, cuando las características sexuales secundarias no se desarrollan o lo hacen de manera tardía, y se presentan cambios en los testículos que producen esterilidad en la mayoría de los afectados. Lo que ocasiona el cromosoma X adicional es usualmente un evento esporádico, no heredado.

Las características clínicas de este síndrome son principalmente las siguientes, y su grado de severidad puede variar:

- Pene pequeño
- Testículos pequeños y firmes
- Vello púbico, axilar y facial disminuido
- Disfunción sexual
- Ginecomastia
- Estatura alta
- Proporción corporal anormal (piernas largas, tronco corto)
- Discapacidad para el aprendizaje (sobre todo el área verbal)

- Personalidad alterada
- Pliegue simiesco (un solo pliegue en la palma de la mano)

El diagnóstico, al igual que en el síndrome de Turner, debe de sospecharse por la clínica y confirmarse por el cariotipo, donde encontraríamos con mas frecuencias un genotipo 47 XXY u otras alteraciones que incluyan al menos un cromosoma X adicional. Otras pruebas diagnósticas que podemos realizar serían un espermiograma (oliospermia o azoospermia) y una analítica hormonal (nivel de testosterona sérica bajo, aumento de LH sérico y aumento de FSH sérico)



El Tratamiento igualmente se basa en la administración de testosterona que mejorará el desarrollo de las características sexuales secundarias. Sin embargo no se pueden prevenir ni tratar los cambios en los testículos que conducen a la esterilidad. La ginecomastia se puede tratar con cirugía plástica si el aspecto físico de la persona está afectado. El apoyo psicológico es beneficioso para las personas con desajustes emocionales debido a la disfunción sexual y para reforzar la identidad masculina.

3.- Síndrome 47 XXX: presencia de tres gonosomas X en lugar de dos. La incidencia de que se desarrolle esta anomalía es de 1 de cada 1.500 niñas, y se producen debido al azar. Las mujeres que lo padecen son, por lo general, altas, poseen una inteligencia normal y son fértiles. Pueden llegar a padecer algunos trastornos de aprendizaje, sobretodo en el lenguaje y el habla, lo que puede causarles retrasos en las habilidades sociales y de aprendizaje.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO GENERAL DE LOS DESORDENES DEL DESARROLLO SEXUAL

Los síntomas asociados con la intersexualidad dependerán de la causa subyacente, pero de manera general pueden abarcar:

- Genitales ambiguos al nacer
- Micropene
- Clitoromegalia
- Fusión parcial de los labios
- Testículos aparentemente no descendidos (que pueden resultar ser ovarios) en niños varones
- Masas labiales o inguinales, que pueden resultar ser testículos, en las niñas
- Hipospadias
- Genitales que aparte de esto tienen apariencia inusual al nacer
- Anomalías electrolíticas
- Ausencia o retraso de la pubertad
- Cambios inesperados en la pubertad

El diagnóstico de familia de patologías de la diferenciación sexual pueden llevarse a cabo en dos momentos diferentes de la vida de la persona: al nacimiento o en la pubertad. El estudio debe llevarlo a cabo un equipo interdisciplinario con el compromiso de informar a los padres sobre

el futuro sexual del paciente, esto es: las consecuencias, los riesgos quirúrgicos y los emocionales, los hormonales, la experiencia. Las decisiones deberá tomarlas siempre el paciente cuando sea apto para ello o en su defecto, será siempre la de los padres.

Cuando al nacer un bebe presenta los genitales ambiguos, debe realizarse una historia médica amplia, que abarcará la salud de la madre durante el embarazo y los antecedentes familiares de muertes neonatales o anomalías genitales y un examen físico minucioso del bebé.

Si la sospecha clínica se establece en la pubertad por un subdesarrollo genital o problemas de esterilidad, igualmente se realizara una historia médica, pero esta vez se centrara mas en el paciente y aquellas características que marcan su desarrollo sexual.

Las pruebas complementarias a realizar en ambos casos serían las mismas:

- Cariotipo: Por medio de esta prueba se puede realizar el contaje cromosómico y detectar cambios cromosómicos estructurales
- Pruebas moleculares específicas: ofrecen la posibilidad de obtener un diagnóstico preciso de las alteraciones, lo que permite la aplicación de tratamientos más selectivos y con mejor rendimiento. Igualmente, al conocer el diagnóstico y el tipo de herencia del síndrome, se podría llevar a cabo un asesoramiento genético adecuado.
- Perfil hormonal
- Nivel de electrolitos: puede ayudarnos a encontrar la causa subyacente que ocasiona la intersexualidad

- Ecografía o RMN para evaluar si los órganos sexuales internos están presentes.
- Examen endoscópico para describir el estado de los genitales internos y el aspecto de las gónadas y tomar muestras de tejido para su estudio.

Cuanto mas exacto sea el diagnóstico, mejor será el tratamiento que podamos ofrecer a los pacientes.

En cuanto al tratamiento, las opciones han cambiado de un tiempo a esta parte. En el pasado, primaba la asignación de un sexo de la forma más rápida posible, eligiendo mas frecuentemente en base a los genitales externos que en base al sexo cromosómico, instruyendo a los padres para no tener ambigüedad en sus mentes en cuanto al sexo del niño. A menudo se recomendaba una cirugía rápida en la cual se extirpaba el tejido testicular u ovárico del otro sexo. En general, se consideraba más fácil reconstruir los genitales femeninos que los genitales masculinos funcionales, de tal manera que si la elección "correcta" no era clara, al niño a menudo se le asignaba el sexo femenino. Actualmente hay un mayor respeto por el sexo cromosómico y se cree que otros factores pueden ser más importantes en la satisfacción del sexo que los genitales externos funcionales. Por ello muchos expertos opinan que es mejor demorar la cirugía definitiva hasta el momento adecuado para hacerlo y que lo ideal sería poder involucrar al niño en la decisión de su sexo.

Además de todas estas consideraciones, encontramos que en ocasiones son necesarios tratamientos hormonales que hemos de tener en cuenta, y que se realizarán según al trastorno causal de la patología.

Por último, el apoyo psicológico al paciente y la familia es fundamental. Existen grupos de apoyo que facilitan la vivencia diaria de las familias con la intersexualidad.