



Desórdenes del Desarrollo Sexual (Sexo ambiguo)

L. Seyler C.

Protocolo para RN con DDS

- **Definición, Epidemiología y Clasificación de los DDS**
 - **Sospecha y Evaluación Inicial**
 - **Recepción del RN e Información a los Padres**
 - **Diagnóstico (Anamnesis, Ex. Físico, Exs de Laboratorio e imágenes)**
 - **Terapia (tto inicial, Asignación de Sexo)**
-

Esquema de la Presentación

- **Dominios del Desarrollo Sexual**
- **Diferenciación Sexual Normal**
- **Estadíos :**
Sexo genético, fenotípico y psicológico
- **Etapas :**
Diferenciación gonadal y genital

Esquema de la Presentación

- **Desórdenes del desarrollo sexual**
 - Clasificación
 - Manejo Práctico en RN
 - **Asignación de Sexo**
 - Consensos y controversias
-

Dominios del desarrollo sexual

- **Identidad de Género:** sexo al que sentimos pertenecer
- **Rol de Género:** dimorfismo en comportamiento cotidiano
- **Satisfacción de Género:** con el sexo asignado , identidad sexual y/o imagen corporal
- **Orientación Sexual :** Dirección de interés erótico

Frecuentemente Alterados en DDS

Alteraciones en dominios del Desarrollo Sexual *en Personas con DDS*

- ***Frecuente y Poco Predecible***
- según cariógrama,
- exposición a andrógenos intrauterinos,
- grado de virilización de genitales,
- o asignación de sexo

Desórdenes Desarrollo Sexual (DDS)

- **Condición Congénita**
- **de Etiología Heterogénea**
- **Desarrollo Atípico o Incompleto de Gónadas o Genitales**
- **Discordancia entre Sexo Cromosómico, Gonadal y Fenotípico**

Estadíos de Desarrollo Sexual: Sexo genético, fenotípico y psicologico

Adquisición del

- **Sexo genético:** cromosómico
 - **Sexo fenotípico:** genitales externos
 - **Sexo psicológico:** factores biológicos + interacción social
-

Fases Diferenciación Sexual

- **Diferenciación Gonadal**

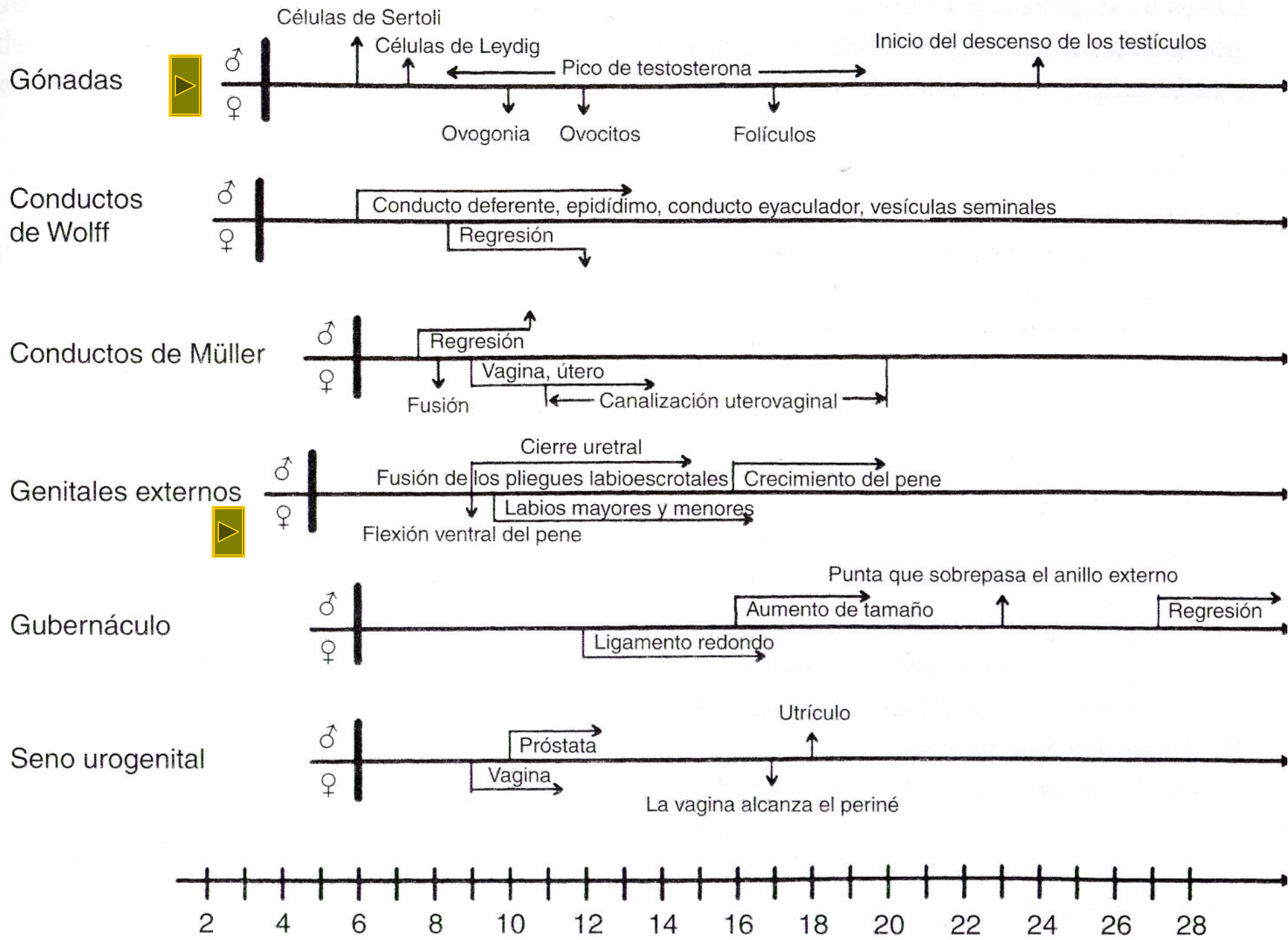
- Testículos // Ovarios

- **Diferenciación Genital**

- Genitales Internos masculinos // femeninos

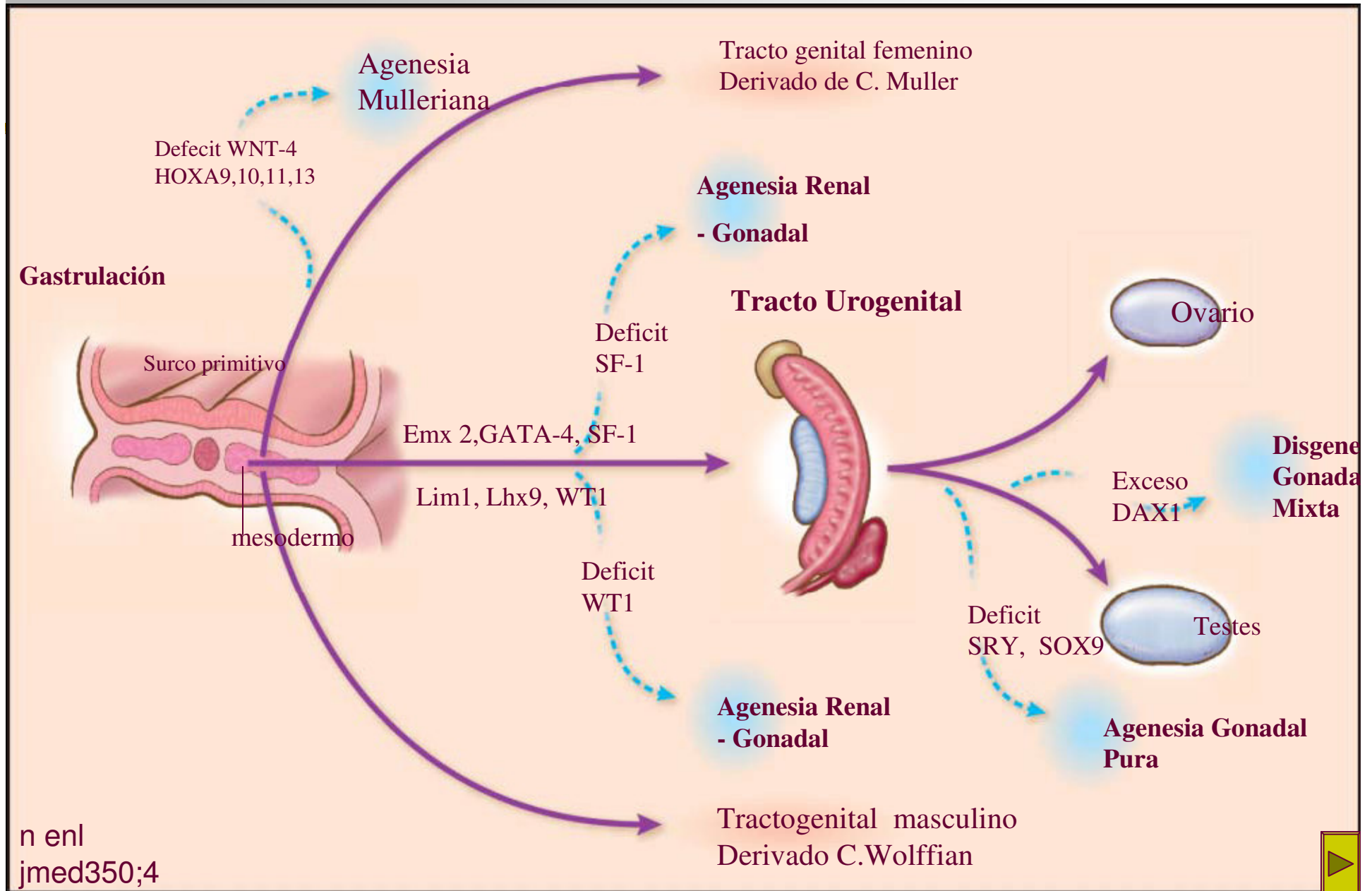
- Genitales Externos masculinos // femeninos

- **Diferenciación Comportamiento Sexual**



Tiempo semanas de embarazo

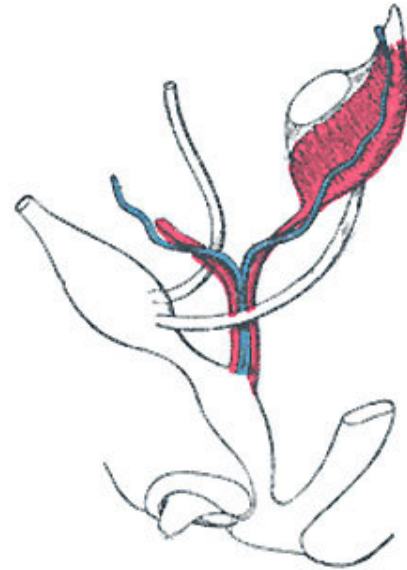
desarrollo sexual inicial



Diferenciación Sexual : *Cromosoma Y*

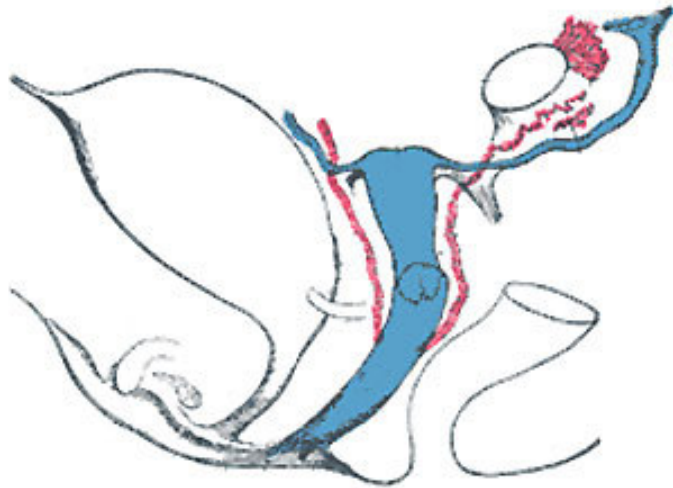
- **En Ausencia de Genes Masculinizantes**
o de su expresión y/o reconocimiento
- **Las Estructuras Bipotenciales Iniciales**
(Gónada, Conductos y zona de genitales externos)
- **Se diferencian a Ovarios, Genitales Internos y Externos Femeninos**

indiferenciado

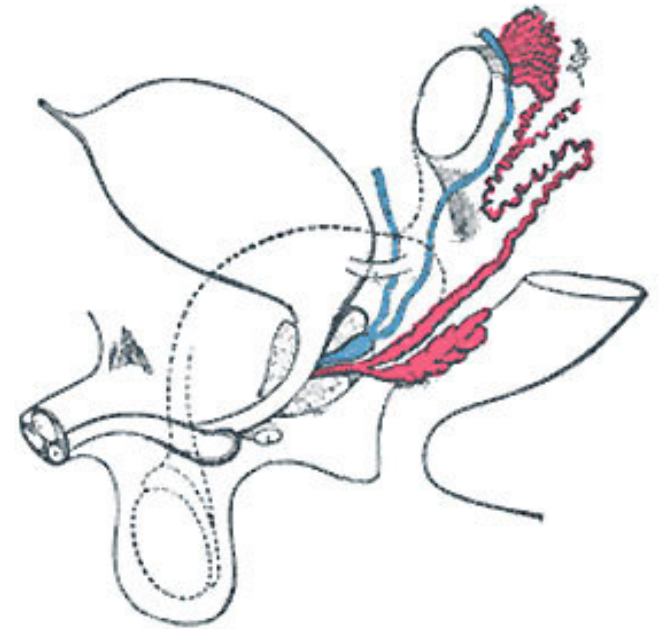


Diferenciacion Sexual

femenino



masculino



Diferenciación Gonadal: *Etapas* y *Genes Esenciales*

- **1° Etapa :** (Genes **WT1** y **SF-1**)

Células Germinales → a Cresta Urogenital
→ **Gónada Bipotencial**

- **2° Etapa :** (Genes **SRY** y **SOX9** con **SF-1**)

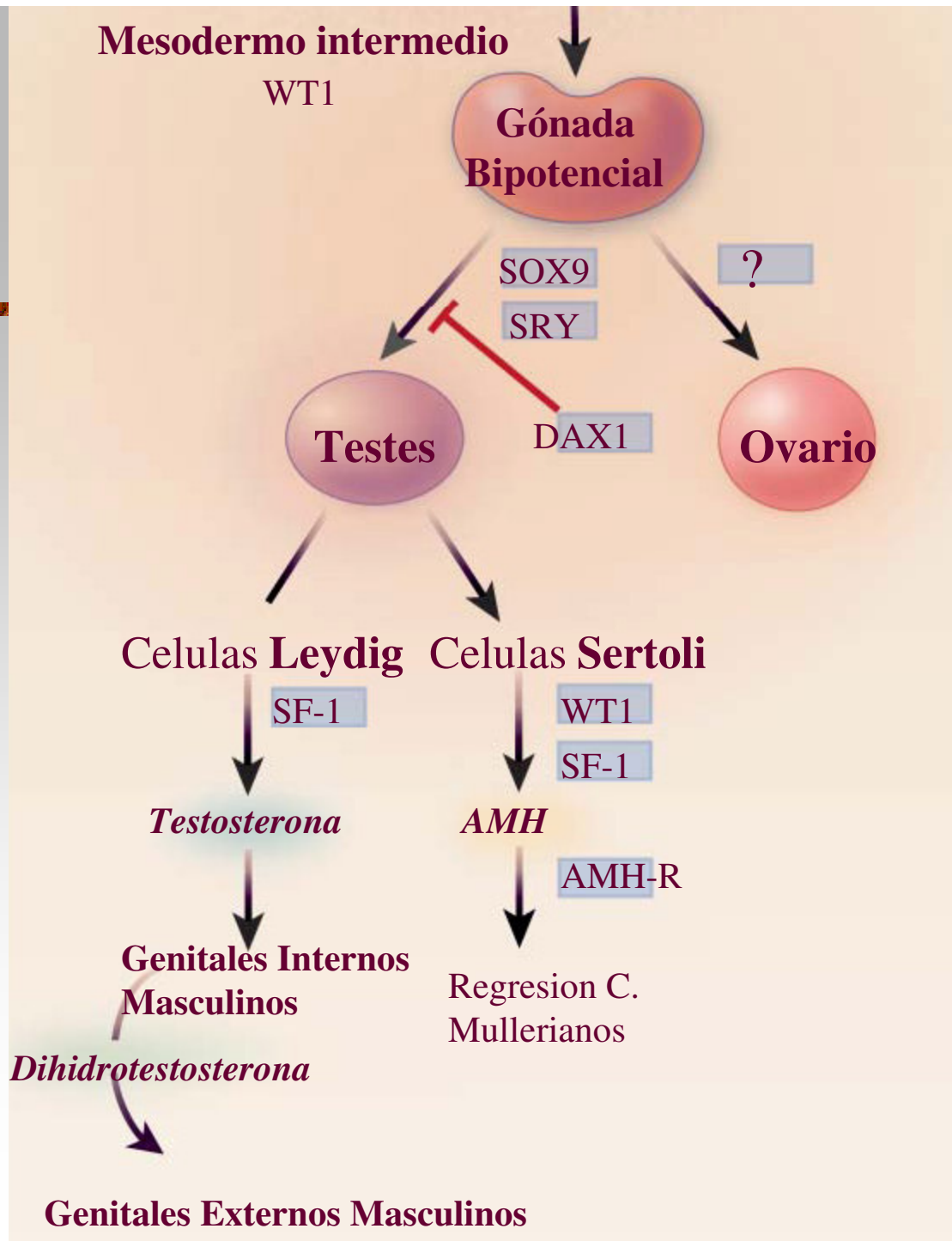
Gónada Bipotencial → **Testículos**
→ **Ovarios**

Falla en Dif. Gonadal 1º Etapa: Células Germinales → Gónada Bipotencial

- **Agenesia gonadal:**
 - Infertilidad,
 - Fenotipo femenino , con Persistencia Estructuras Müllarianas

- **Problemas Renales asociados**





n engl j med 350; 22,
4 january 2004 J

Falla en Dif. Gonadal 2º Etapa : *Gónada Bipotencial → Testículos*

- **Falla gametos:** *Infertilidad aislada*
- **Falla Cels. Sertoli (ausencia de AMH) :**
Fenotipo masculino, fértil, con estructuras Müllerianas persistentes
- **Falla cels. Leydig (ausencia Testosterona) :**
Genitales Externos Femeninos, Ausencia de estructuras Müllerianas y Wollfianas

Diferenciación Genital : *Depende del medio Hormonal generado por Testículos*

■ **Testosterona**

Estimula estructuras wolffianas

■ **Hormona Anti-Mülleriana**

Suprime desarrollo de estructuras Müllerianas

■ **Dihidrotestosterona**

Masculiniza estructuras genitales externas.

Diferenciación Genital Masculina: *usa el RECEPTOR de Testosterona*

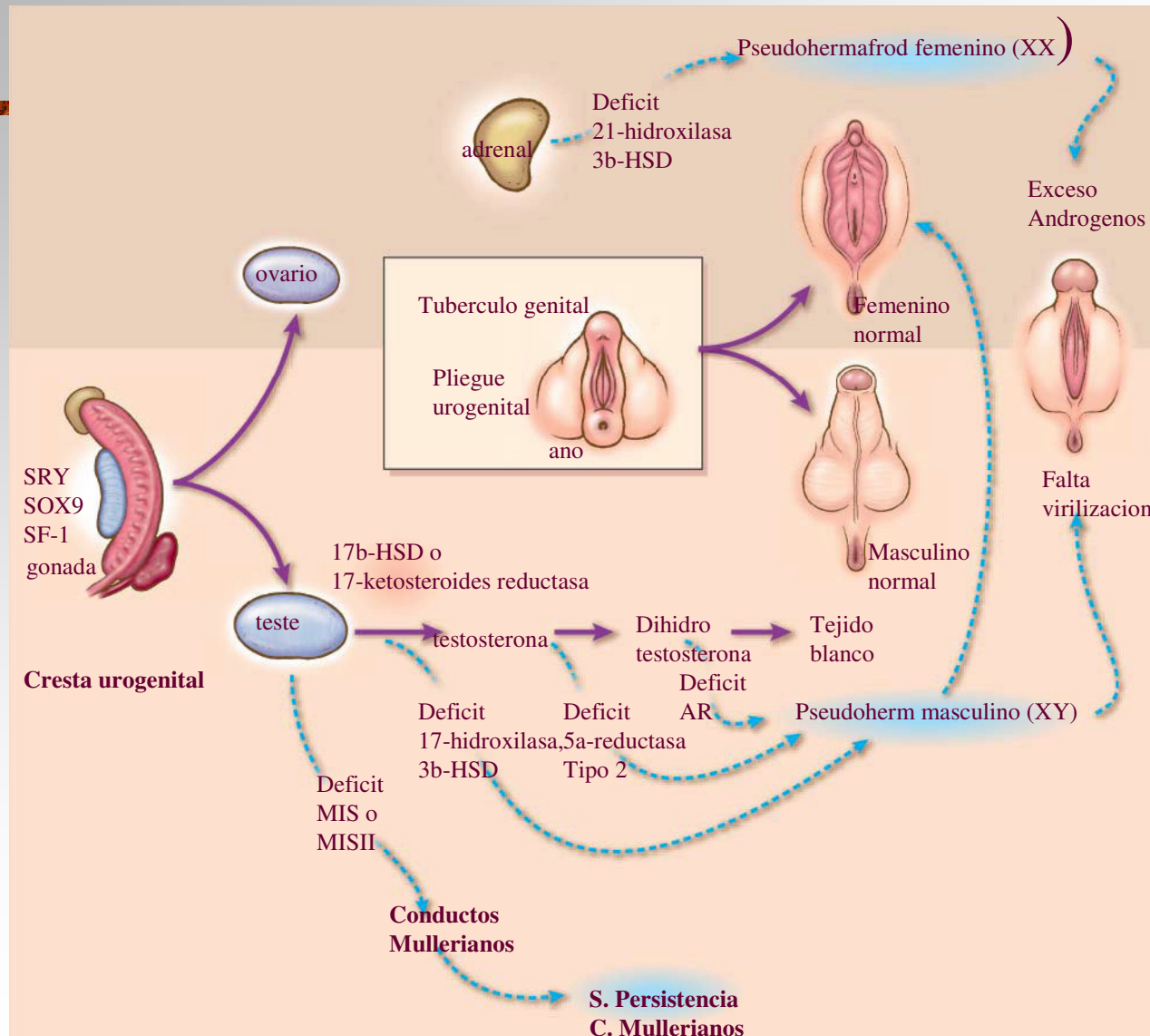
Testosterona:

- Conductos de Wolffian --→ vas deferens, Epididimo, Vesículas Seminales

Dihidrotestoterona:

----→ Pene y Saco Escrotal

Diferenciación Genital



Intersexo: definición

**** Individuo con Ambigüedad Física dada por Estructuras Genitales, Gonadales y/o Reproductivas con Características de Ambos Sexos ****

- **Incidencia:**
 - 0,9 a 4,7/10 000 RNV
 - ECLAMC: 1,9 por 10 000 RNV
-

Desorden Desarrollo Sexual: *Clasificación*

■ **Síndromes Virilizantes**

Influencia virilizante sobre el feto XX

■ **Síndromes Hipovirilizantes**

Anomalía en la vía de masculinización en XY

■ **Síndromes de Disgenesia Gonadal**

■ **Otras**

S. Virilizantes en 46,XX :

por Exposición a Andrógenos in útero

■ **Producción Fetal Aumentada:**

❖ **Hiperplasia Suprarenal: causa más común**

❖ ***Tumor secretor de Androgenos***

❖ ***Deficiencia de Aromatasa Placentaria***

❖ ***Producción testosterona en XX hermafrodita***

S. Virilización en 46;XX : *por Exposición a Andrógenos in útero*

■ **Andrógenos Maternos**

- ❖ Drogas en embarazo (danazol)
- ❖ Tumor Materno secretor andrógenos

Antes de 12 semanas: fusión labios;
después solo hipertrofia clítoris

Hipovirilización en XY por *Defecto Biosíntesis Fetal de Andrógenos*

■ Testosterona

- ❖ Hiperplasia Suparrenal no-virilizante
- ❖ Disgenesias Gonadales

■ Hidrotestosterona

- ❖ Deficit de 5a-reductasa

Hipovirilización en XY

por *Falta de Respuesta a Andrógenos*

- Insensibilidad a Andrógenos
(por *Falla del Receptor de Testosterona*)
 - ❖ Completa : CAIS
 - ❖ Parcial : PAIS

Hipovirilización en XY

por **Defecto** en la **Biosíntesis** de **AMH**

(Con Persistencia C. Mullerianos)

- En:
- Agenesia y Disgenesias Testiculares
- Hipoplasia de Células Leydig
- Mutaciones genes AMH

S. Disgenesia Gonadal:

Hipovirilización XY

- **Agonadismo verdadero**
- **Disgenesia Gonadal Pura XY**
- **Disgenesia Gonadal Mixta 45X/46XY.**
- **Testículos Disgenéticos**
- **Síndromes de Regresión Testicular**

Otras patologías intersexo

- Malformaciones Urogenitales
(extrofia cloacal, micropene)
 - Síndromes Dismórficos
 - Hermafroditismo verdadero (XY, XX con sry)
-

Sospecha intersexualidad *En RN* *Genitales Aspecto Normal:*

- Con Historia familiar

(CAIS. HSR hipovirilizante)

- Con Discordancia Sexo Fenotípico y Cariograma Antenatal

(XY deficiencia de 5 α -reductase type 2, CAIS)

Sospecha intersexualidad *En RN con Genitales de aspecto Masculino:*

- Criptorquidea bilateral en RNT
- Micropene
- Hipospadia perineal aislada
- Hipospadia simple asociada a testiculos no descendidos y/o con separacion de sacos escrotales

Sospecha intersexualidad *en RN*

Genitales aspecto Femenino:

- Clítoris prominente
- Fusión posterior de labios
- Hernia Inguinal que contiene una gónada
- Discordancia sexo fenotípico y cariógrama antenatal

Emergencia médica-psicosocial

- **Psicosocial**

angustia de los padres por conocer y comunicar sexo de RN a entorno social

- **Riesgo médico Inmediato :**

Hiperplasia Suprarrenal----crisis suprarenal

Presentación del RN a los Padres

- Examinar al RN en presencia de padres
- Referirse al RN en forma neutra (**su** guagua, **su** bebe)
- Explicarles:
 - que sus genitales están incompletamente desarrollados o alterados
 - Lo que **IMPIDE** saber su sexo en ese momento
 - Se estudiará *rapidamente* → Dg y “asignar” el sexo
 - Los genitales *serán corregidos* de acuerdo al sexo asignado

Evitar decir que se sabrá el sexo con el cariotipo

Evaluación inicial : *Historia*

■ Familiar:

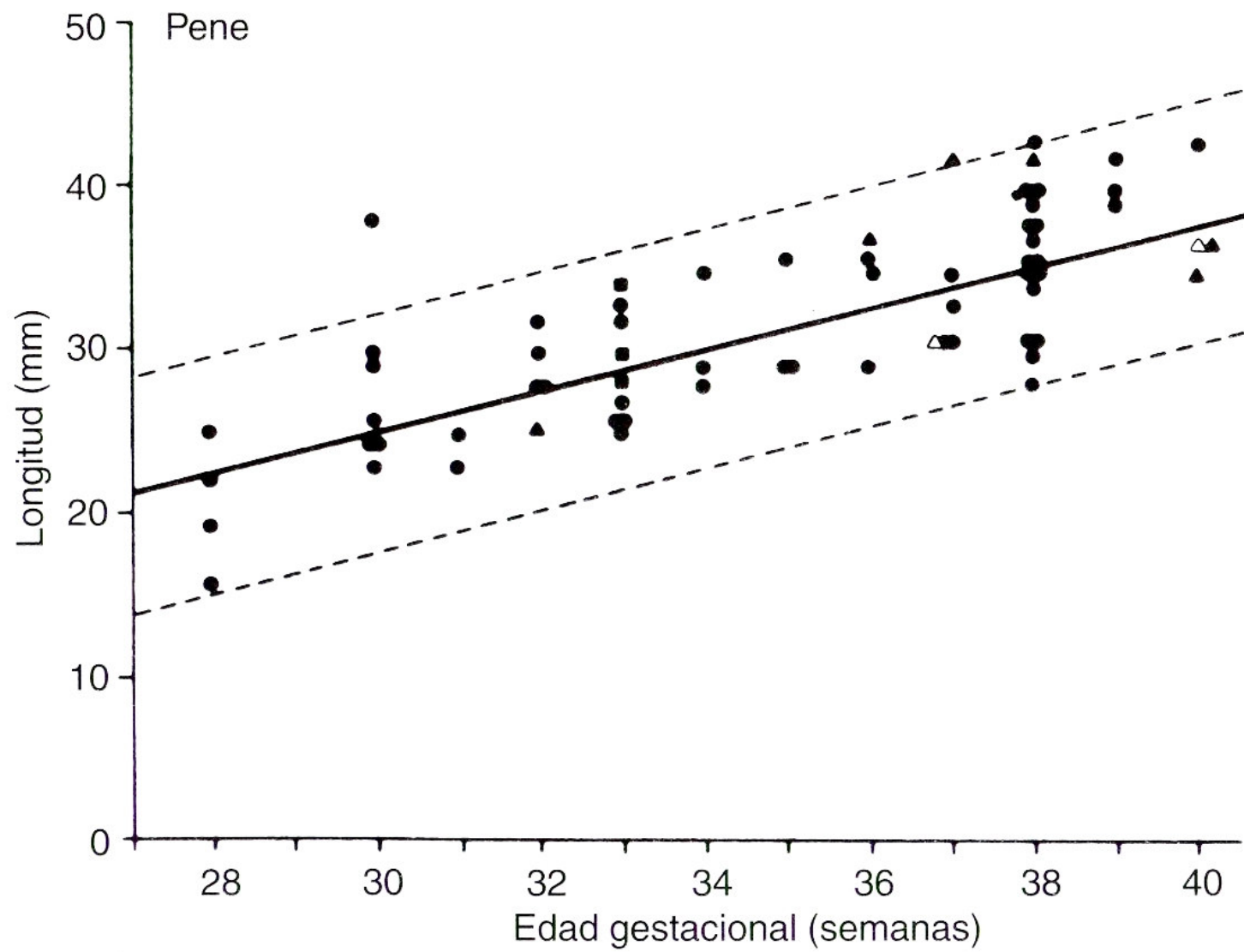
- ❖ Consanguinidad de Padres
- ❖ Hermanos con intersexualidad
- ❖ Muerte inexplicable hermanos RN, lactantes
- ❖ Tíos poco virilizados, tias con amenorrea primaria por el lado materno,

■ Embarazo:

- ❖ Sustancias durante embarazo,
 - ❖ Virilización de la madre
-

Evaluación inicial : *Examen físico*

- **Caracterización de los genitales**
(grado de Prader, Hiperpigmentación, medición de falo, ubicación meato urinario, búsqueda de cloaca, etc)
- **Búsqueda de Gónadas**
- **Búsqueda de Dismorfias**
- **Descartar situaciones de riesgo vital**
(ej. crisis HSCV perderora de sal)



Longitud del pene en extensión de recién nacidos normales prematuros y a término

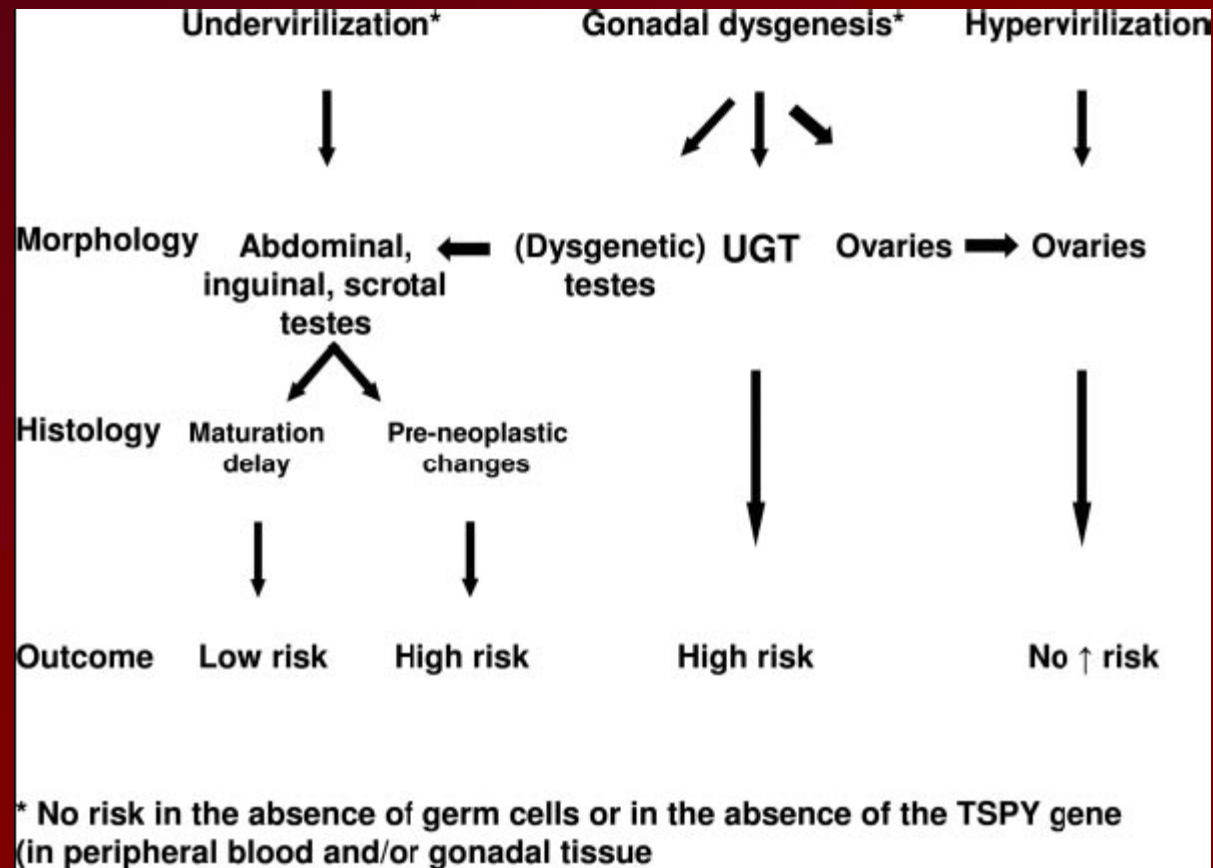
Grados de Virilización Genital de Prader :



Grado de virilización	Aspecto de los genitales externos	Aspecto de corte anteroposterior	Aspecto desde abajo	
Ligero	Hipertrofia de clitoris vulva pequeña			I
Intermedio	Clitoris muy hipertrofiado Seno urogenital			II
				III
				IV
Intenso	Clitoris desarrollado como un miembro viril, meato uretral abocado en la carra inferior del clitoris hipertrofico. Ausencia de testículos (anorquidia)			IV
Extremo	Aspecto externo de genitales masculinos normales, ausencia de testículos en las bolsas			V
Aspecto normal al corte anteroposterior				

SDS : Riesgo de Desarrollo Tumoral

(T de Cel germinales tipo II en testes o gonadas alteradas)



Evaluación inicial: *Exs. Laboratorio*

- Cariograma (con detección SRY)
- screenig HSCV
- Electrolitos plasmáticos
- 17-OHprogesterona
- Ecografía abdominal (útero, vagina, seno urogenital, riñones, gonadas inguinales)
- Sinograma Urogenital

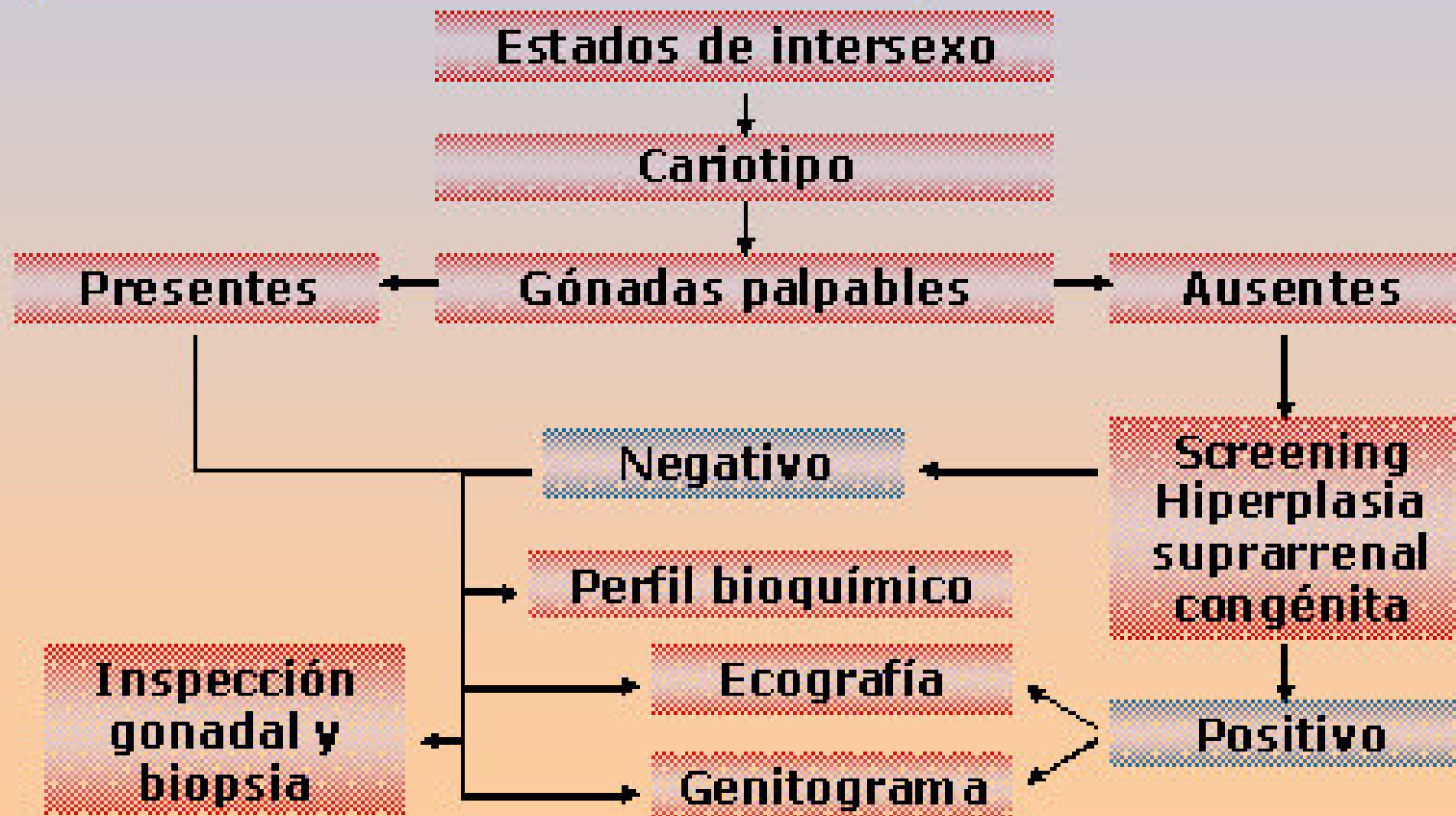
- Testosterona en respuesta a gonadotrofinas
- Hormone Anti Mullerian donde sea posible

Screening Neonatal para deficiencia de 21-hydroxylase

Identifica tanto niños como niñas afectados , previene

Asignación incorrecta de sexo y disminuye mortalidad y morbilidad

Estados de intersexo - Diagnóstico



American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Evaluation of the New born With Developmental Anomalies of the External Genitalia. *Pediatrics* 106: 138-142, 2000.

Asignación de sexo en RN o lactantes

Postulados de J. Money(1965)

- En SDS **es posible ASIGNAR sexo más “adecuado” a los lactantes, porque su Identidad Psicosexual**
 - ❖ Está aún Indiferenciada
 - ❖ Dependerá del sexo asignado y estimulación postnatal en la crianza
 - ❖ Determinantes Prenatales genéticos y hormonales NO son determinantes

Postulados J. Money(1965)

Asignacion de sexo

- Máxima congruencia entre sexo asignado, genitales, apariencia corporal y crianza, aún en contra del sexo cromosómico
 - Padres NO debieran dudar que el sexo asignado a su hijo es la UNICA opción correcta
 - La Reasignacion de Sexo no debiera considerarse una opción
-

Criterios Tradicionales de Asignación de sexo

- Principalmente según **tamaño** y posibilidad reconstructiva funcional **del falo**
- **Cirugía Precoz :**
 - ❖ Reconstructiva, más cosmética que funcional
 - ❖ Extirpación temprana de gónadas masculinas por riesgo malignización

Asignación de Sexo

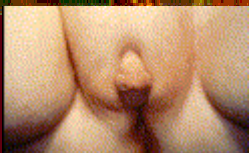
Consenso: es Decisión de los Padres

- **Informados de las distintas opciones por el Equipo médico** (pediatra, endocrinologo, urologo, genetista que estudiaron el caso)
- **Apoyados** por psiquiatra, sicólogo
- Según la posibilidad reconstructiva **funcional, orgásmica y reproductiva**
- **Considerando los resultados a largo plazo en casos similares conocidos hasta ahora**

Controversia en *Asignación de Sexo*

- **Criterios y Oportunidad de Asignación de Sexo**
(reproducción, dificultad técnica, infancia/adolescencia)
- **Oportunidad, tipo de cirugía y técnicas quirúrgicas reconstructivas**
(infancia/adolescencia, reducción clitoris, extirpación gónadas malignizables)
- **Qué sexo asignar en casos más complejos**

Mayor concordancia en asignación de sexo



HSCV : sexo cromosómico : XX
sexo fenotípico Indeterminado
sexo asignado Femenino

Mayor controversia en asignación de sexo



Extrofia cloacal : sexo cromosómico: XY
sexo fenotípico Indeterminado
sexo asignado Femenino o
Masculino

Consenso en *Asignación de sexo Femenino*

- a **46,XX HSCV** y **46, XY CAIS** :
 - ❖ **Todos** los pacientes **46,XY CAIS** y
 - ❖ **Más del 90%** de pacientes **46,XX HSCV**

Se identifican como Mujeres

Controversia por Disconformidad de Pacientes Tradicionalmente Asignados al Sexo Femenino

- ❖ **46XY Extrofia Cloacal :**
- ❖ 57% se reasignaron sexo masculino

- ❖ **46,XY con virilización parcial (ej. PAIS):**
- ❖ 25% se reasignaron sexo, independientemente del sexo asignado

Interrogantes en asignación sexo

- ¿Qué hacer en casos XY con gran porcentaje de disatisfacción de género y reasignación de sexo espontánea, en los que no hay posibilidad de falo adecuado?
- ¿Cuándo remover gónadas con riesgo malignización?
- ¿Es obligatorio asignar un sexo en primera infancia?

GRACIAS