



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

MOLINA, SAULO; POLANÍA, DIEGO FELIPE; OSORIO, PATRICIA; PÉREZ, JAIME
Diagnóstico prenatal de ambigüedad genital, correlación posnatal y revisión de la literatura
Universitas Médica, vol. 49, núm. 2, abril-junio, 2008, pp. 259-276
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231016364012>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Diagnóstico prenatal de ambigüedad genital, correlación posnatal y revisión de la literatura*

SAULO MOLINA¹
 DIEGO FELIPE POLANÍA²
 PATRICIA OSORIO³
 JAIME PÉREZ⁴

Resumen

Objetivo. Presentar un caso de diagnóstico prenatal de ambigüedad genital, con la posterior confirmación posnatal de pseudohermafroditismo masculino. Describir los rasgos más importantes de ultrasonido obstétrico en las malformaciones genitales y realizar una revisión de la literatura que permita al lector un abordaje fácil a este tipo de literatura.

Métodos. Se realizó la evaluación prenatal en un embarazo de 22 semanas de una madre de 38 años y se observó un feto con genitales externos ambiguos y posible hipospadias. La paciente entró en el programa de vigilancia fetal y se realizaron ecografías periódicas y un estrecho control prenatal. Durante la etapa posnatal se realizó la evaluación clínica, hormonal y genética del recién nacido. Posteriormente, se hizo estimulación con testosterona y se observó una respuesta favorable con mejor caracterización de los genitales externos: aumento del grosor del pene y pigmentación del escroto.

* El presente documento es el resultado de una investigación realizada por la Medicina Materno-Fetal de la Unidad Clínica Colsubsidio con el apoyo de Urología y Departamento de Neonatología, Clínica Colsubsidio, Bogotá, Colombia.

1 Coordinador, Unidad de Medicina Fetal, Clínica Colsubsidio Orquídeas; docente Medicina Maternofetal, Hospital de San José-FUCS, Universidad del Rosario; Medicina Perinatal Ltda.; junta directiva, Asociación Bogotana de Perinatología, Bogotá, D.C.

2 Ginecoobstetra, Universidad Surcolombiana; diplomado, Ultrasonido Obstétrico y Ginecológico, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José, Bogotá, D.C.

3 Médica pediatra, Pontificia Universidad Javeriana; pediatra, Unidad de Neonatología, Clínica Colsubsidio; docente, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C.

4 Urólogo, Pontificia Universidad Javeriana, Unidad de Urología Pediátrica, Clínica Colsubsidio; docente, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C.

Unidad de Ultrasonido, Diagnóstico y Terapia Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Pediatría - Unidad de Neonatología, Unidad de Urología Pediátrica, Clínica Colsubsidio, Bogotá, D.C.

Recibido: 15 de septiembre 2007 - Revisado: 19 de enero 2008 - Aceptado: 26 de febrero 2008

Resultados. Se le realizó el diagnóstico prenatal de genitales ambiguos, hipospadias, apéndice preauricular izquierdo; se le ofreció a la madre determinar el cariotipo prenatal, a lo cual se negó. El diagnóstico de pseudohermafroditismo masculino fue realizado al relacionar los hallazgos ecográficos encontrados prenatalmente, con los hallazgos descritos en el examen físico, el estudio de cariotipo 46 XY y los marcadores hormonales en la etapa posnatal.

Conclusiones. El diagnóstico prenatal de alteraciones de la diferenciación sexual del feto no es siempre fácil. Comprende un estudio minucioso, cuidadoso y multidisciplinario de las posibles causas de la alteración para lograr determinar de la mejor manera las acciones terapéuticas en beneficio del desarrollo biopsicosocial del individuo afectado por este tipo de patología.

Palabras clave: diagnóstico prenatal, genitales ambiguos, pseudohermafroditismo, diagnóstico de género.

Title:

Prenatal diagnosis of ambiguous genitalia, postnatal correlation and review of the literature

Abstract

Objective. To present a case of prenatal diagnosis of genital ambiguity, with the later postnatal confirmation of masculine pseudohermafroditism. To describe the most important characteristics of obstetrical ultrasound in the genital malformations and to make a review of the Literature that allows to the reader an easy boarding to this type of alteration.

Methods. A 38 years old mother was evaluated in the Maternal fetal Medicine Unit around 22 weeks pregnancy and a fetus with the ambiguous external genitalia and possible hipospadias was observed. We evaluate the fetus in the fetal surveillance program according with the institutional protocols. During the postnatal period we made a clinical, hormonal and genetic evaluation. Later, stimulation with testosterone was necessary and we got better characterization

of the external genitalia: increase of the thickness of the penis and pigmentation of escrotum was observed.

Conclusion. The prenatal diagnosis of this kind of pathology is not always easy. It includes a multidisciplinary study of the possible causes and to determine the best way to treat in benefit of the individual affected by this type of pathology.

Key words: Prenatal diagnosis, ambiguous genitalia, pseudohermafroditism, gender diagnosis.

Caso

Se trata de una paciente de 38 años de edad, con 3 gestaciones, 2 partos, 0 abortos y embarazo de 22 semanas, a quien se le solicitó ecografía obstétrica de detalle anatómico y se encontraron hallazgos sugestivos de ambigüedad genital, posible hipospadias y presencia de apéndice preauricular izquierdo. Se le ofreció a la madre la realización de amniocentesis para obtención del cariotipo fetal, procedimiento que no se realizó por voluntad materna. Una vez hecho esto, la paciente ingresó en el programa de vigilancia fetal y control prenatal estrecho.

El control prenatal de este embarazo transcurrió dentro de la normalidad. Durante el mismo, se realizaron tres ecografías obstétricas más, en las cuales se observó un crecimiento fetal dentro de los percentiles normales para la edad y variables del entorno fetal adecuadas. La madre era aparentemente sana, sin antecedentes de hijos o

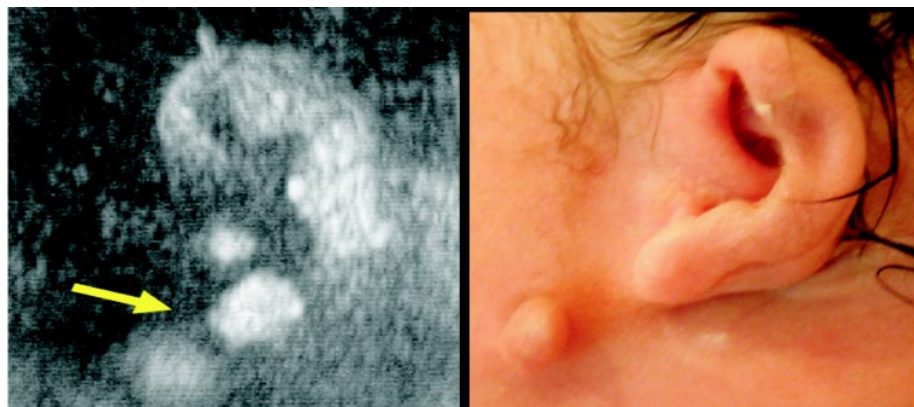


Figura 1. Ecografía obstétrica bidimensional en la que se observa el pabellón auricular. Nótese el apéndice preauricular. Se compara con el aspecto del recién nacido.

familiares con alteraciones genéticas. El embarazo llegó a término y a las 39 semanas hubo parto vaginal. El recién nacido pesó 2.700 g, con talla de 51 cm, adaptación neonatal espontánea, puntaje de Apgar al minuto de 9, de 10 a los 5 minutos y de 10 a los 10 minutos.

El neonato fue valorado en primera instancia por el servicio de pediatría y, posteriormente, se hizo interconsulta al departamento de genética y urología pediátrica. En el examen físico se encontró un neonato con estabilidad hemodinámica, apéndice preauricular izquierdo, mínima implantación baja del pabellón auricular izquierdo y mínima deformidad del hélix ipsilateral, frenillo lingual, asimetría facial por hipoplasia facial izquierda e hipoplasia del maxilar inferior; genitales ambiguos

con tubérculo genital de 1 cm de longitud, sin meato, con cuerpos cavernosos de escaso grosor, seno urogenital en la base del tubérculo, pliegue del labio escrotal bifido, pigmentado, en el cual se palpaban estructuras que semejaban gónadas atroficas y persistencia del conducto peritoneovaginal bilateral.

El cariotipo fue 46 XY. La ecografía abdominal total no mostró alteraciones. Las concentraciones hormonales de FSH, LH, testosterona, 17 hidroxiprogesterona y androstenediona, se encontraron dentro de límites normales. Se hizo el diagnóstico de pseudohermafroditismo masculino y se decidió realizar estimulación con testosterona (100 mg/m²). La respuesta a la terapia fue adecuada, hacia la masculinización, y produjo aumento

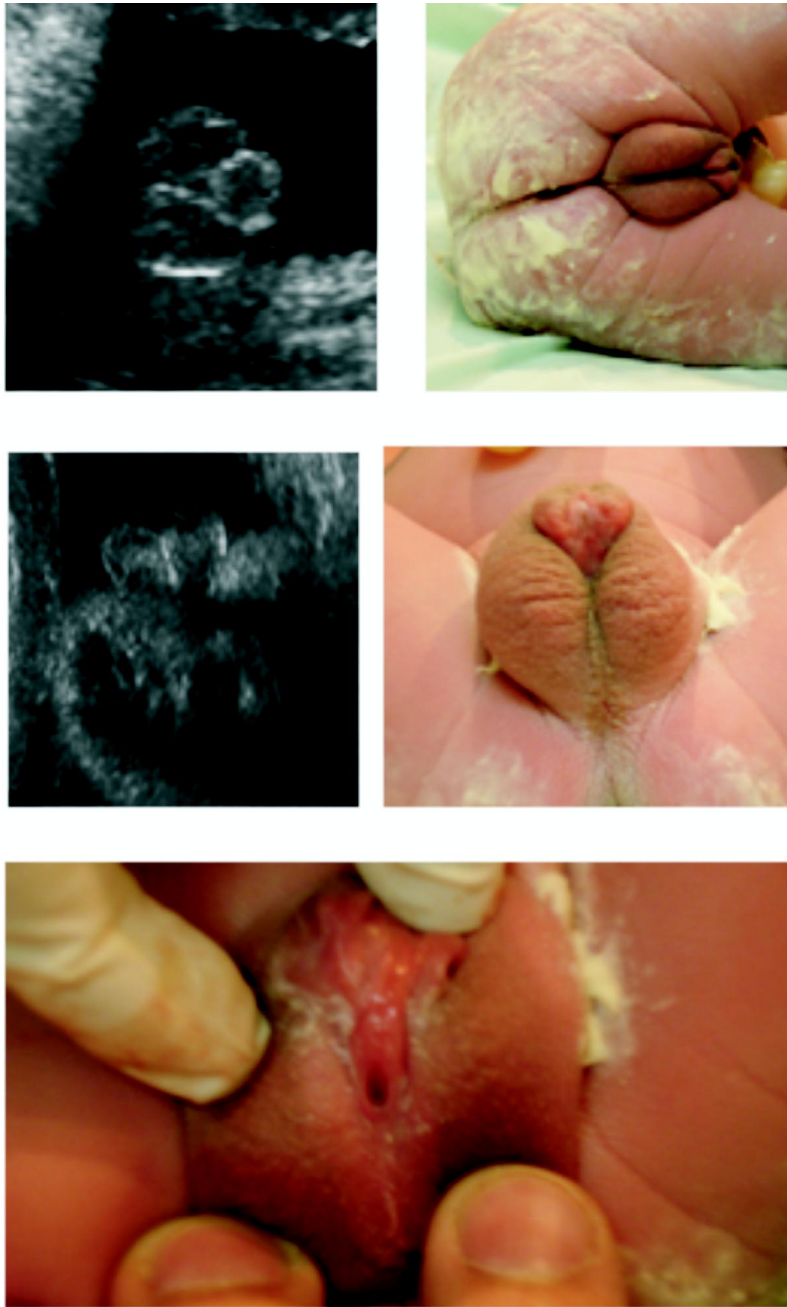


Figura 2. Ecografía bidimensional en la que se observa la ambigüedad genital. Se compara con el aspecto del recién nacido. Nótese la hipospadias.

en el grosor del pene y mayor pigmentación escrotal.

Ambigüedad genital: generalidades y embriología

El sexo genético se determina en el momento de realizarse la fecundación y es proporcionado por los cromosomas sexuales, 46XY para el hombre y 46XX para la mujer. La diferenciación del sexo gonadal (diferenciación de la gónada en testículo u ovario) y la del sexo genital (morfología de los genitales externos e internos) se realizan durante el periodo embrionario y fetal, respectivamente[1].

La diferenciación sexual es un proceso en el que intervienen muchos genes[2]. Las alteraciones de dimorfismo sexual radican en el brazo corto del cromosoma Y, Yp11, el cual contiene el gen *SRY* (región determinante del sexo del cromosoma Y) que codifica para la proteína factor determinante testicular, que activa otros genes que determinan la formación de los órganos sexuales rudimentarios, y cuya presencia hace que se produzca el desarrollo en sentido masculino y, su ausencia, el desarrollo en sentido femenino.

La formación de las gónadas comienza con la formación de las crestas gonadales, un par de protuberancias que se forman por la proliferación del epitelio superficial y

condensación del tejido mesenquimatoso subyacente. Allí llegan las células germinales hacia la sexta semana, las cuales han comenzado su migración desde la pared posterior del saco vitelino, cerca del alantoides, en la cuarta semana del desarrollo embrionario. En caso de no llegar a su destino, las gónadas no se desarrollan, es decir, no se desarrollan ni ovarios ni testículos. Poco antes de la llegada de las células germinales a las crestas, el epitelio de éstas prolifera, penetra en el mesénquima subyacente y forma los cordones sexuales primitivos; este periodo se denomina de gónada indiferente[3]. Es sólo hasta la séptima semana de gestación cuando la migración de las células germinales provenientes del endodermo posterior alcanza la gónada en desarrollo y ésta comienza a adquirir una diferenciación morfológica sexual[4].

Los embriones masculinos y femeninos tienen inicialmente dos pares de conductos genitales: los conductos mesonéfricos de Wolff y los paramesonéfricos de Müller. Mediante el factor determinante testicular codificado por el gen *SRY* y localizado en el cromosoma Y, como ya se ha mencionado, los cordones sexuales primitivos proliferan y se introducen o penetran en la médula gonadal para formar los cordones testiculares y estimular el desarrollo testicular. Si no existe penetración de los conductos, se produce una falla en la diferencia-

ción de los testículos. Para este momento, los cordones testiculares están formados por células germinales primordiales y por células de Sertoli derivadas del epitelio superficial de la glándula. Hacia el hilio de la glándula los cordones se disgregan para formar la red de Haller o *rete testis*. Posteriormente, se forma la capa de tejido conjuntivo fibroso llamada túnica albugínea, que separa los cordones testiculares del epitelio superficial. Las células de Leydig se desarrollan a partir del mesénquima original de la cresta gonadal y se encuentra entre los cordones testiculares.

El gen *SRY* también estimula el factor de esteroidogénesis 1, o SF1, que actúa por medio de otro factor de transcripción, SOX9, para inducir la diferenciación de las células de Sertoli y de Leydig. A su vez, las células de Sertoli producen la sustancia inhibidora mülleriana (MIS u hormona antimülleriana) que provoca la regresión de los conductos paramesonéfricos de Müller. Ante la ausencia de producción de hormona antimülleriana por las células de Sertoli, el conducto de Müller es estimulado por los estrógenos maternos y placentarios para formar las trompas de Falopio, el útero, el cuello uterino y la porción superior de la vagina[3].

Por otra parte, a partir de la octava semana, las células de Leydig comien-

zan a producir testosterona, la cual ingresa a las células de los tejidos efectoras, en donde es convertida a dihidrotestosterona por medio de la enzima 5 α -reductasa.

Por lo tanto, cada andrógeno tiene un papel durante la diferenciación sexual: la testosterona está directamente involucrada en el desarrollo y la diferenciación de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff, mientras que la 5 α -dihidrotestosterona es el ligando activo en los tejidos blanco de los andrógenos[2] (figura 3). Las acciones de estas hormonas son mediadas por el receptor de andrógenos. Este factor de transcripción dependiente del ligando pertenece a la familia de los receptores nucleares y tan sólo un receptor de andrógenos se ha podido identificar, a pesar de los dos diferentes ligandos[5]. Esta proteína receptor exhibe una gran región homóloga en el dominio de unión al ADN y en el dominio de unión al ligando[6].

El gen del receptor de andrógenos (figura 4) se encuentra localizado en el cromosoma X a nivel de Xq 11-12 y codifica para una proteína de aproximadamente 110 kDa. Este gen contiene 8 exones codificadores y la organización estructural es esencialmente idéntica a las de los genes que codifican para otros receptores de hormonas esteroideas[5].

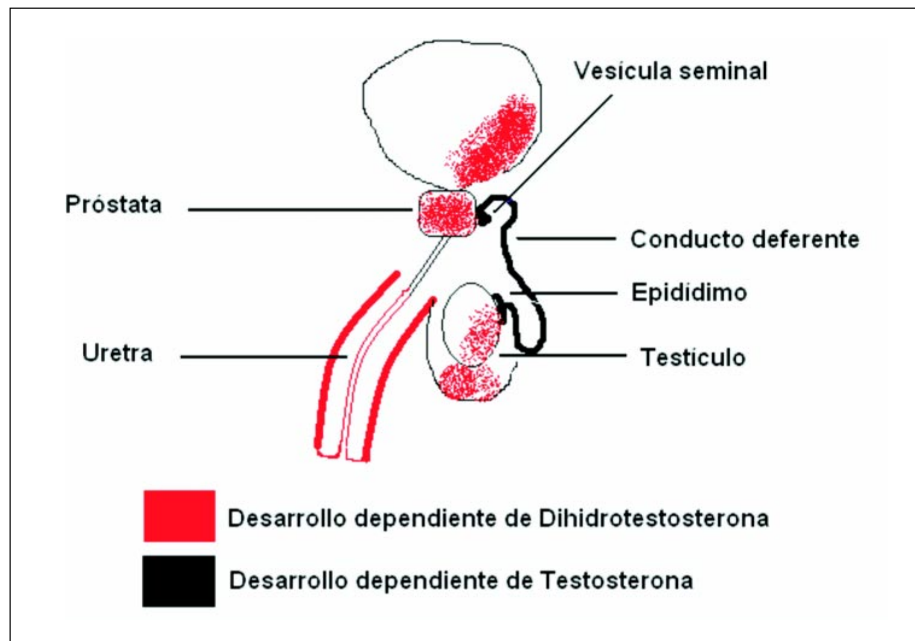


Figura 3. Diagrama que representa el rol de las hormonas masculinas en el desarrollo sexual del hombre *in utero*.

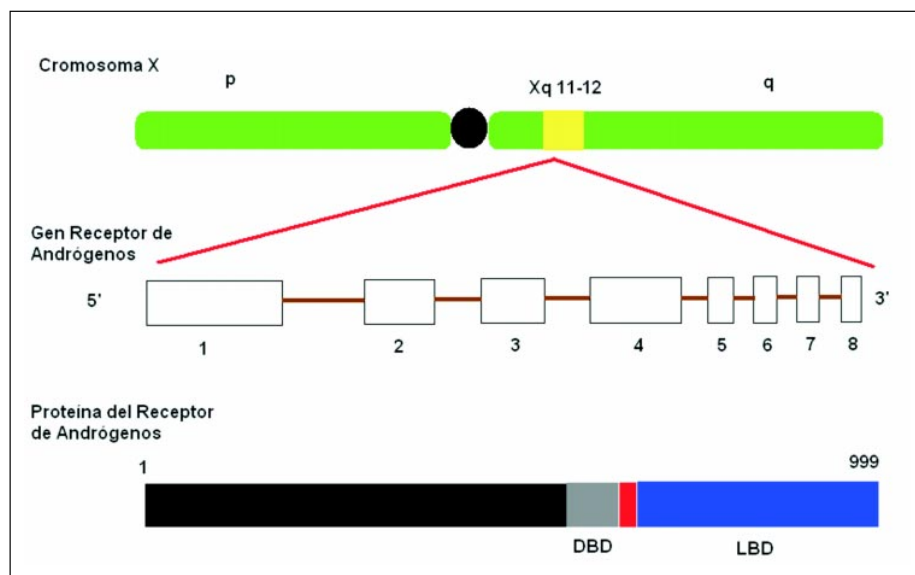


Figura 4. Organización genómica del receptor de andrógenos en el humano.

Formación de los genitales externos

La formación de los genitales externos tiene su origen a partir de las mismas estructuras para ambos sexos:

- a) *Del seno urogenital:* en el varón, la próstata y uretra prostática; en la mujer, los dos tercios inferiores de la vagina y la uretra.
- b) *Del alargamiento del tubérculo genital:* en el varón, el falo, el glande, la fusión de los pliegues uretrales para formar la uretra peniana y, más tarde, la porción balánica de la uretra por invaginación de las células ectodérmicas del glande; en la mujer, el clítoris y, al no fusionarse los pliegues uretrales, la formación de los labios menores.
- c) *De las prominencias genitales:* en el varón, el escroto, y en la mujer, los labios mayores[7].

Los genes, proteínas y esteroides que condicionan estos procesos, tienen como función actuar en las diferentes etapas de la diferenciación sexual de la siguiente manera:

- Condicionando la diferenciación de la gónada.
- Regulando la inhibición de los conductos de Müller.

- Provocando el desarrollo de los conductos de Wolff y la diferenciación de los genitales externos masculinos[8].

En cada etapa se pueden presentar diferentes tipos de anomalías que pueden alterar todos o alguno de los tres niveles de diferenciación sexual: el cromosómico, el gonadal o el genital, que dan lugar a las llamadas anomalías de la diferenciación sexual. Cuando estas anomalías producen una diferenciación ambigua de los genitales externos o cuando son discordantes con el sexo genético o gonadal, se presenta lo que se denomina como estados intersexuales[1].

Existen cuatro condiciones que se pueden presentar con ambigüedad sexual en el nacimiento:

1. Pseudohermafroditismo femenino.
2. Pseudohermafroditismo masculino.
3. Hermafroditismo verdadero.
4. Disgenesias gonadales.

Pseudohermafroditismo femenino

También se conoce como el estado de virilización femenina y se caracteriza por presentar sexo genético 46 XX, genitales internos normales y ambigüedad genital consistente en: clitorimegalia; formaciones labioescrotales

con distintos grados de fusión, pigmentación y rugosidad; independencia del seno urogenital o presencia del mismo, y ausencia de gónadas en la región labioescrotal y en el canal inguinal[7].

Entre las causas más importantes se encuentran:

1. Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa, 11 β hidroxilasa, 3 β hidroxisteroideshidrogenasa o 17 α hidroxilasa.
2. Sustancias teratogénicas: administración de andrógenos.
3. Enfermedad materna: por tumores ováricos virilizantes que aparezcan durante el embarazo, por luteomas en los cuales existe una hiperplasia benigna de la teca ovárica con aumento de la producción de testosterona; por tumores suprarrenales secretores de andrógenos.
4. Anomalías congénitas[10].

Hermafroditismo verdadero

El hermafroditismo verdadero ocurre cuando las gónadas contienen tejido ovárico y testicular. Es un trastorno raro del que solamente se han descrito alrededor de 400 casos a nivel mundial[11]. Estos pacientes tienen

ambigüedad tanto de genitales internos como de los genitales externos, con grandes falos en el 75% de los casos. Cerca de 90% de los casos cursan con hipospadias. En el 60% de los pacientes existe una falta de descenso de una de las gónadas, más comúnmente la del lado derecho, aunque se han reportado casos con descenso del *ovotestes* en forma bilateral[7]. Los cariotipos más frecuentes son el 46XX (80%), 46XY/XX, 46XY y otros tipos de mosaicos[8].

Disgenesia gonadal

El término disgenesia gonadal hace referencia sólo a la gónada e incluye los individuos en cuyas gónadas no se observan células germinales ni elementos de la vía germinal, independientemente de los caracteres sexuales y de la estructura de los cromosomas. Este tipo de alteración se asocia a la falta de migración de las células germinales primitivas hasta la cresta gonadal o a la involución de las mismas una vez han llegado a la gónada indiferenciada. Estas gónadas, al no desarrollarse, persisten en forma de tejido rudimentario, el cual no es capaz de producir hormonas. Las características de los genitales internos y externos de estos individuos varían según el cariotipo.

Entre los síndromes más frecuentes de disgenesia gonadal, se encuentran[12]:

- El síndrome de Turner.
- La disgenesia gonadal ovárica.
- La disgenesia gonadal pura.
- La disgenesia gonadal mixta.
- El síndrome de Klinefelter.

Antes de entrar en el tema del pseudohermafroditismo masculino, es necesario hacer una breve descripción del desarrollo sexual del feto masculino.

Desarrollo sexual del hombre

El desarrollo sexual del hombre comprende tres procesos secuenciales. El primer paso es el establecimiento del sexo genético por la presencia de los cromosomas sexuales 46XY, proceso completado durante la fecundación del óvulo. El segundo paso es la diferenciación de la gónada indiferenciada hacia el testículo. Este proceso de diferenciación testicular involucra el gen *SRY* localizado en el cromosoma Y, como también a múltiples genes localizados en los cromosomas autosómicos. El tercer paso es la traducción del sexo gonadal en el sexo fenotípico, es decir, en la formación de los genitales internos y externos. Tanto la testosterona como su metabolito reducido por la 5 α -reductasa, la dihidrotestosterona, juegan un papel fundamental en este proceso[2], así como también en la iniciación y el mantenimiento de la espermatogénesis[5].

El pseudohermafroditismo masculino incluye una serie de entidades clinicopatológicas, cuya característica común es la de presentar sexo genético y gonadal masculino, mientras que el sexo genital puede ser desde el femenino hasta cualquier grado de ambigüedad sexual[8,9]. Entre ellas están:

- Tubérculo genital hipertrófico.
- Formaciones labio-escrotales con distintos grados de fusión, pigmentación y rugosidad.
- Presencia de seno urogenital.
- Gónadas palpables unilaterales o bilaterales en región labio-escrotal o región inguinal.

Entre las causas de esta entidad se encuentran:

1. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos, el cual puede ser:
 - a. Completo: feminización testicular o síndrome de Morrison.
 - b. Parcial: feminización testicular incompleta o síndrome de Reifenstein.
2. Alteración en el metabolismo de la testosterona por deficiencia de 5 α -reductasa.
3. Alteraciones en la síntesis de testosterona.

4. Gonadogénesis anormal.
5. Agenesia de las células de Leydig.
6. Persistencia de los derivados de los conductos de Müller.

Las anomalías en el mecanismo de acción de los andrógenos son el tipo más frecuente de los trastornos causales de pseudohermafroditismo masculino, los cuales pueden ocasionar ausencia total de virilización o desarrollo insuficiente de la misma. Entre este tipo de patologías se encuentran la deficiencia de 5 α -reductasa y la resistencia a la acción de los andrógenos[5].

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos. La resistencia a los andrógenos es, quizá, la causa más frecuente de pseudohermafroditismo masculino[14]. En ocasiones, su diagnóstico es difícil de realizar. La falta de respuesta a la testosterona y a la dihidrotestosterona debido a las mutaciones que se producen en el gen del receptor de andrógenos, impide la activación de la transcripción de los genes que intervienen en la respuesta a los andrógenos. Estas mutaciones de los receptores de andrógenos pueden ocasionar la falta total o parcial de la respuesta a los andrógenos.

La falla total de la respuesta a los andrógenos, descrita por Morris en 1953[15], corresponde a 90% de los

casos y se caracteriza por la ausencia de receptores citosólicos de andrógenos, la falta de unión a los receptores en los tejidos blancos de los andrógenos o por falta de acoplamiento del receptor androgénico al ADN nuclear. Clínicamente se manifiesta como un fenotipo con genitales externos femeninos pero con labios menores hipotróficos, ausencia de himen, genitales internos con vagina normal o hipoplásica que no supera los 2 cm y ausencia o hipoplasia de los derivados de los conductos de Wolff y de Müller. Los testículos pueden localizarse en el abdomen y puede haber hernias inguinales unilaterales o bilaterales, en donde pueden alojarse las gónadas. En la pubertad se puede encontrar desarrollo de la glándula mamaria debido a la producción de estrógenos por el testículo estimulado por la secreción constante de hormona luteinizante, ya que se pierde la regulación normal del eje hipotálamo-hipófisis, y por la conversión periférica de andrógenos; también, es escaso el vello púbico y el axilar, y hay amenorrea primaria. En este grupo de pacientes se pueden encontrar niveles elevados de testosterona y estrógenos.

Cuando existe una respuesta parcial o incompleta a los andrógenos (síndrome de Reifenstein), que representa el 10% de los casos, se pueden presentar grados variables de ambigüedad genital. La presentación clínica abarca desde ausencia de virilización hasta

masculinización fenotípica completa[1,8].

Deficiencia de 5α -reductasa. En esta condición, el conducto de Wolff se viriliza de forma normal, pero el seno urogenital y el tubérculo genital persisten como estructuras femeninas. Aquellas estructuras dependientes de la testosterona se encuentran presentes: vesículas seminales, conductos eyaculadores, epidídimo y conducto deferente. Entre tanto, aquellas estructuras dependientes de la dihidrotestosterona, como los genitales externos, la uretra (por lo cual se pueden presentar hipospadias) y la próstata, no se desarrollan con patrones masculinos.

En la pubertad se produce cierto grado de virilización en los genitales: el falo puede crecer y los testículos pueden descender a los pliegues labioescrotales, los cuales se tornan arrugados e hiperpigmentados[2].

Trastornos de la síntesis de testosterona. Producen el 4% de los casos de pseudohermafroditismo. Este tipo de defecto puede presentarse a nivel de cualquiera de los pasos necesarios para la biosíntesis de testosterona. Estas deficiencias pueden comprometer: la 20-22 desmolasa, la 3β -hidroxiesteroideshidrogenasa, la 17-hidroxilasa, la 17-20 desmolasa y la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Se diagnostican por

elevación de los niveles de androstenodiona y estrógenos[14].

Gonadogénesis anormal. Puede producirse por una degeneración testicular completa entre las semanas 6 y 12 del desarrollo. Los genitales externos son normales, las estructuras derivadas del conducto de Müller y del conducto de Wolff son rudimentarias y las gónadas están ausentes[8].

Agenesia o hipoplasia de las células de Leydig. Es un defecto en el que se encuentran testículos criptorquídicos, pequeños, con células intersticiales indiferenciadas, que no secretan testosterona y no responden a la estimulación de hCG. No hay derivados del conducto de Müller. El fenotipo es usualmente femenino, aunque también puede ser ambiguo, pero sin estructuras derivadas del conducto de Müller. Se han detectado mutaciones en el gen del receptor de la hormona luteinizante[16].

Persistencia de los conductos de Müller. Ocurre por una alteración en la síntesis, la liberación o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller. Estos pacientes son varones con restos del útero, el tercio superior de vagina y las trompas de Falopio, de ubicación intraabdominal o dentro de un saco herniario. Puede producirse un descenso testicular anormal[8].

Determinación del sexo por ultrasonido

La detección por ultrasonido del sexo fetal puede ser de utilidad para decidir si se usan procedimientos invasivos, como la biopsia de las vellosidades coriónicas y amniocentesis para cariotipo fetal, cuando se observan alteraciones de la morfología de los genitales externos. La determinación ultrasonográfica del sexo del feto puede realizarse tan temprano como entre las 12 y la 14 semanas, según el estudio de Efrat y colaboradores[18], en el cual se estudiaron 656 embarazos únicos en los que se realizó ecografía transabdominal en las semanas mencionadas y en los que se asignó el sexo de acuerdo con el ángulo que forma el tubérculo genital con una línea horizontal que pasa por la superficie de la piel lumbosacra, visto en un plano medio sagital. Se dio la asignación del sexo masculino al feto cuyo ángulo fuera mayor de 30° y, femenino, cuando el ángulo se encontró paralelo o convergente a la línea horizontal (menos de 10°) figuras 5 y 6).

La asignación del sexo fue posible en 93% de todos los casos (613 fetos). El sexo se determinó correctamente en 99,6% de los fetos masculinos y en 97,4% de los femeninos. La eficacia de la asignación del sexo femenino se incrementó a medida que aumentaba la edad de gestación, así: 91,5% entre

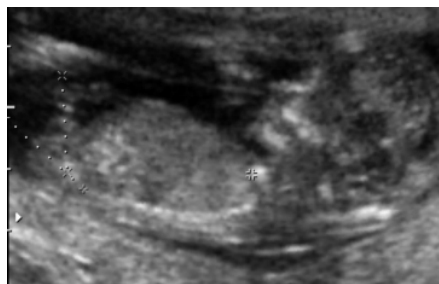


Figura 5. Sexo masculino asignado por un ángulo mayor de 30° .



Figura 6. Sexo femenino asignado por un ángulo menor de 10° .

las 12 y las 12 + 3 semanas, 99% entre las 12 + 4 y las 12 + 6 semanas y 100% entre las 13 y las 13 + 6 semanas. De manera similar ocurrió en la determinación del feto masculino.

Durante el segundo trimestre, el sexo fetal se puede observar, aproximadamente, en 98% de los casos. En general, éste no será diagnosticado en 10% de los fetos antes de las 24 semanas, debido a una mala presentación fetal, la posición de la placenta, alteraciones en el cordón umbilical u obesidad materna, entre otras causas[19].

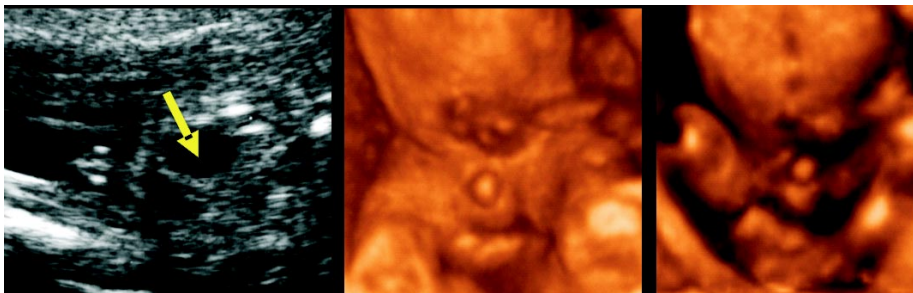


Figura 7. Ecografías bidimensional y tridimensional. Sexo XY a la semana 16.

Los genitales externos femeninos tienen características ultrasonográficas específicas. Los labios mayores y menores pueden visualizarse desde las 15 semanas de gestación. Un corte axial y coronal de los genitales femeninos demuestra un patrón ecográfico paralelo múltiple, que representa los labios mayores y menores. En la medida que el feto crece, los labios mayores se hacen más prominentes, con una separación central y un eco lineal más profundo, que caracterizan los labios menores (figura 8).



Figura 8. Ecografía tridimensional de genitales externos masculinos.

Tanto en fetos femeninos como en los masculinos, la uretra suele visualizarse durante la micción. También, en el varón puede verse como una línea ecogénica central.

Abordaje del recién nacido con genitales ambiguos

El recién nacido con genitales ambiguos representa dos tipos de urgencias: una médica, ya que es necesario descartar una hiperplasia suprarrenal congénita, y otra social, que obliga a asignar un sexo para disminuir la ansiedad de los padres.

Este recién nacido siempre genera una dificultad diagnóstica y un reto para el pediatra, por lo que el abordaje y la evaluación para lograr un diagnóstico definitivo deben ser hechos por un grupo interdisciplinario que comprenda, además del pediatra, al urólogo, al endocrinólogo, al genetista, al psiquiatra, al psicólogo y al trabajador social, lo que permitirá establecer

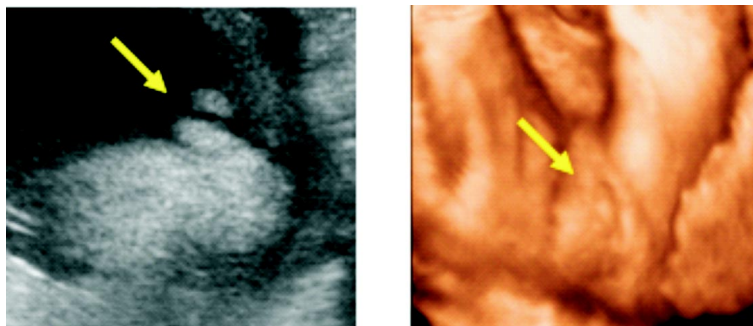


Figura 9. Ecografías bidimensional y tridimensional de genitales externos femeninos.

un plan de tratamiento apropiado para manejar las implicaciones médicas, psicológicas y sociales.

¿A quiénes debemos evaluar?

No hay duda de que los niños con genitales evidentemente ambiguos necesitan la evaluación pero, en muchos casos, la apariencia de los genitales puede llevar a confusiones.

Por ejemplo, un recién nacido con lo que pareciera ser una criptorquidia bilateral y un pene de tamaño normal, podría fácilmente corresponder a una bebé femenina seriamente viril con hiperplasia suprarrenal congénita. De otra forma, una niña con hipertrofia del clítoris podría corresponder a un niño con insensibilidad andrógena. Estos dos casos son apenas una pequeña muestra del amplio espectro de la ambigüedad genital.

Por consiguiente, los criterios para la evaluación e investigación de la

ambigüedad sexual deben estar bien definidos y hace que desarrollemos un alto índice de sospecha ante los siguientes casos:

Fenotipos aparentemente femeninos con:

- Clitoromegalia
- Fusión de labios
- Orificio perineal único
- Hernia inguinal
- Gónadas palpables

Fenotipos aparentemente masculinos con:

- Criptorquidia bilateral
- Micropene
- Hipospadias perineal
- Escroto bífido

Existen varias formas de realizar una aproximación diagnóstica cuando nos enfrentamos a un paciente con

genitales ambiguos. Sabemos ya, como se ha descrito anteriormente, que existen cuatro grandes grupos en los que se pueden encasillar los pacientes con ambigüedad genital en el momento del nacimiento: el pseudohermafroditismo femenino, el hermafroditismo verdadero, el pseudohermafroditismo masculino y la disgenesia gonadal.

Por lo tanto, al evaluar el paciente se tendrán en cuenta varios criterios: el primero es la evaluación de los hallazgos físicos, entre los que se debe tener en cuenta la presencia o ausencia de gónadas, el tamaño del tubérculo genital, la conformación de los pliegues labioescrotales y la posición del seno urogenital.

Los marcadores hormonales son de gran utilidad, especialmente la determinación de la 17-hidroxiprogesterona, que debe hacerse después de las 48 horas de vida y siempre con extracción de los progestágenos maternos y placentarios. La determinación del genotipo puede hacerse con un cariotipo clásico, el procedimiento se puede realizar en linfocitos de sangre periférica pero, en casos especiales, puede realizarse en muestras de piel, fibroblastos o en biopsias de las propias gónadas.

Discusión

Las alteraciones de la diferenciación de los genitales externos e internos en

el feto, generalmente han sucedido antes de la realización de los primeros controles ecográficos; en nuestro medio, se realizan alrededor de las semanas 18 a 20, tiempo en el cual se espera, según las estadísticas, se determine el sexo fetal por ultrasonido en 95 a 98% de los casos.

Es de suma importancia poder visualizar las características de los genitales externos mediante el ultrasonido, ya que, de acuerdo con las alteraciones que cuidadosamente se detecten, se logrará establecer un plan de manejo interdisciplinario en el que intervienen obstetras, especialistas en medicina perinatal, genetistas, pediatras y urólogos, además del grupo de apoyo para dar el soporte emocional que requieran el paciente y la familia según el diagnóstico.

En nuestro caso, al detectar las alteraciones descritas en el feto mediante tamización ecográfica prenatal realizada a la paciente, se ofreció la realización de amniocentesis para determinar el cariotipo fetal. Sin embargo, por razones ajenas a nosotros no fue posible realizarlo y sólo se llevó a cabo en la etapa postnatal. Al nacer, los hallazgos fueron corroborados y, además, se identificaron otros como la asimetría facial y el mentón hipoplásico. El perfil hormonal del recién nacido estaba dentro de límites normales, lo cual descarta la hiperplasia suprarrenal congénita, el

cariotipo fue masculino XY, tenía gónadas rudimentarias en los pliegues labioescrotales (simétricas) y el tubérculo genital midió 1 cm y se parecía un falo. Por estas razones, se realizó el diagnóstico de pseudohermafroditismo masculino.

Bibliografía

1. Audí L, Fernández-Cancio M, Pérez de Nanclares G, Castaño L. *Disgenesias gonadales y pseudohermafroditismo masculino*. An Pediatr. 2006;64(Suppl. 2):23-37.
2. Imperato-McGinley J, Zsu YS. *Androgens and male physiology of the syndrome of 5 α -reductase-2 deficiency*. Mol Cell Endocrinol. 2002;198:51-9.
3. Sadler TW. Aparato urogenital. En: Langman (Langman's Medical Embryology) *Embriología médica con orientación clínica*. 9ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005.
4. Dewing P, Bernard P, Vilain E. *Disorders of gonadal development*. Semin Reprod Med. 2002;20:189-97.
5. Brinkmann A. *Molecular basis of androgens insensitivity*. Mol Cell Endocrinol. 2001;179:105-9.
6. Brinkmann A, Trapman J. *Genetic analysis of androgens receptors in development and disease*. Adv Pharmacol. 2000;47:317-41.
7. Pérez J, et al. *Presentación de un caso de hermafroditismo verdadero, con ovotestes descendidos a los pliegues labioescrotales*. Urología Colombiana. 2006;15:111-4.
8. González L, Fonseca G, Caraballo A, Rodríguez LA. *Ambigüedad sexual*. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2001;6:68-75.
9. Audí L, Calvet V. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En: Argente Oliver J, Carrascosa A, Bouthelier G, Rodríguez F, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Segunda edición. Barcelona: Doyma; 2000;775-96.
10. Sánchez de la Cruz B. Ambigüedad sexual. En: Sánchez de la Cruz B. *Ginecología infante juvenil*. 1ª edición. Caracas: Editorial Atrepeca C.A.; 1997;109-22.
11. Speroff L, Glass R, Kase N. Texto de endocrinología ginecológica e infertilidad. *Desarrollo sexual normal y anormal*. 3ª edición. Barcelona: 1995;339-66.
12. Rohatgi M. *Intersex disorders: an approach to surgical management*. Indian Pediatric. 1992;59:523-30.
13. Bidarkar S, Hutson J. *Evaluation and management of the abnormal gonada*. Semin Pediatr Surg. 2005;14:118-3.
14. Sultan C, Lumbroso S, Paris F, et al. *Disorders of androgen action*. Semin Reprod Med. 2000;20:217-28.
15. Morris JM, et al. *Syndrome of testicular feminization in males pseudohermaphrodites*. Am J Gynecol Obst. 1953;65:1192-211.
16. Sultan C, Lumbroso S, Paris F, Jeandel C, Galifer R. *Ambiguous genitalia in the new born*. Semin Reprod Med. 2002;20:181-8.
17. Themmen APN, Verhoef-Post M. *LH receptor defects*. Semin Reprod Med. 2002;6(3):199-20.

18. Efrat Z, Perri T, Ramati E, Tugendreich D, Meizner I. *Fetal gender assignment by first trimester ultrasound*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:619-21.
19. Department of Urology, The New York University School of Medicine, *The sonographic appearance of normal and abnormal fetal genitalia*. *J Urol*. 1999;162:530-3.