

# Valoración clínica inicial y asignación de sexo

A. Ferrández Longás, J.I. Labarta Aizpún, Y. González Irazábal y J. Gracia Romero

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de distintos estados de intersexos, persisten las dificultades para asignar uno u otro sexo a recién nacidos con genitales intersexuales o no concordantes con el resto de la exploración.

Por motivos obvios, la asignación de sexo en los casos en que sea posible, no debiera posponerse en exceso tomando una decisión aunque su fisiopatología no esté totalmente aclarada. Pero aun conociendo ésta, defecto molecular incluido, la expresividad clínica no es predecible por lo que tomar una decisión drástica basándonos en la clínica de casos con el mismo defecto molecular, es un error, ya que no siempre responde a la realidad, pues un defecto génico idéntico (genoma), puede manifestarse de modo diferente (fenoma).

La asignación del sexo se guía por varios motivos principales: las condiciones anatómicas de los genitales externos las características de los internos y la funcionalidad futura, tanto para la imagen corporal como para las relaciones sexuales. La posible preservación de la fertilidad debe también ser tenida en cuenta en la medida de lo posible. Hay que valorar que en la asignación del sexo intervienen el estamento médico pluridisciplinar y la familia, en primera línea, decisión que se toma en nombre del recién nacido.

Algunas decisiones de asignar el sexo genital externo contradicen al sexo genético, al gonadal o al sexo genital interno. ¿Qué decisión tomaría ese recién nacido si pudiéramos trasladar la situación a una edad en que ya pudiera opinar? Esta situación no es posible preveer pero conocer cuál es la opinión personal de nuestros casos u otros similares a partir de los 20 años es de

enorme valor para comprobar si la decisión fue acertada o no.

Lo que sucede es que la familia apremia para saber a qué atenerse y el niño toma conciencia de sus genitales externos ya pronto, según sabemos a partir de los dos años de edad. Si este impacto de la tardanza en actuar, tal como hemos creído hasta ahora, es o no real está hoy en discusión (ver más adelante).

Sin embargo, tomar una decisión irreversible como puede ser una reconstitución genital masiva, una ablación de gónadas y/o genitales internos, debe ser pensada, discutida entre nosotros y formulada a los padres, tomándonos el tiempo que sea preciso.

En el transcurso de 3-4 semanas o antes podemos tener información suficiente para tomar una primera decisión, con calma, tratando de infundir confianza y tranquilidad a los padres, que apremian ya desde los primeros días empezando por la asignación de sexo para el Registro Civil. Ni siquiera esta prisa "legal" nos debe empujar a tomar una decisión imprudentemente rápida, a no ser que estemos muy seguros de ella.

Si las dificultades de asignación de sexo son grandes, lo aconsejable es pasar el trámite del Registro Civil con nombres apropiados a ambos sexos, que no rectificar posteriormente, cambiando el primer nombre asignado.

Por si el tema no fuera ya de por sí complejo, factores no inherentes al problema, como la raza, religión o cultura añaden dificultades supletorias que no invalidan lo anteriormente dicho.

## TERMINOLOGÍA

El clásico, sencillo y didáctico agrupamiento de los estados intersexuales en Pseudohermafroditismo Mas-

**Correspondencia:** Dr. A. Ferrández Longás  
Servicio de Pediatría. Hospital universitario  
Miguel Servet. P.º Isabel la Católica, 1. 50009 Zaragoza.  
Correo electrónico: aferrandezl@salud.aragon.es

culino (individuos XY con testes e intersexo), Pseudohermafroditismo Femenino (individuos XX con ovarios e intersexo), Disgenesias Gonadales incluyendo Hermafroditismo Verdadero (individuos XX o con mosaicismos con ambos cromosomas sexuales en distintas proporciones, existencias de ambas gónadas e intersexo) y la Disgenesia Gonadal Mixta Asimétrica (individuos X/XY o raras veces XY con teste disgenético en un lado o gonada atrésica o inexistente en el otro e intersexo) y los Cuadros Síndromicos que presentan intersexo, esta siendo objeto actual de controversia, recomendando algunos autores el abandono de todo término que se relaciona con la palabra hermafrodita<sup>1</sup>.

Este cambio a una nueva taxonomía ha sido contestada por otros autores por demasiado simplista y poco concreta, proponiendo éstos un esquema dual clasificatorio: por un lado la clasificación etiológica del intersexo y por otro la actuación para el manejo de estos pacientes una vez hecho el diagnóstico<sup>2</sup>.

Los argumentos que dan los autores para el cambio taxonómico<sup>1</sup>, no se apoyan en datos de una mejor comprensión de la fisiopatología de los estados intersexuales o de cambios para mejorar las condiciones terapéuticas, sino en la posible confusión al usar los términos varón o mujer o la palabra hermafroditismo o derivados.

No obstante el término Hermafroditismo y sus derivados sólo recuerdan que a lo largo de la historia se han dado casos de intersexualidad, como bien recoge la mitología griega que en forma de estatua representa a Hermafrodita fruto de la unión de Hermes y Afrodita. No se trata pues de un término que induzca a error cuando hablamos de Hermafroditismo Verdadero, Pseudohermafroditismo Masculino o Pseudohermafroditismo Femenino que junto a las Disgenesias Gonadales y ciertos Cuadros Síndromicos agrupan los estados intersexuales<sup>3,4</sup>. Hughes en una reciente publicación es más ecléctico agrupando las causas de genitales ambiguos en cuatro situaciones: 1) mujer masculinizada; 2) varón incompletamente masculinizado; 3) hermafroditismo verdadero, y 4) cuadros Síndromicos como el de Denys-Drash, Frasier, Smith-Lemli-Opitz entre otros<sup>5</sup>.

## VALORACIÓN CLÍNICA INICIAL

La exploración física de los genitales ambiguos de un recién nacido se ve facilitada en ocasiones por datos de la anamnesis. En el caso de una *recién nacida masculinizada*, sin gónada palpable, la *hiperplasia suprarrenal congénita* (HSC) es la causa más frecuente. La existencia de algún caso previo familiar pone sobre aviso.

Pero además el despistaje precoz de la HSC por déficit de 21 hidroxilasa, la forma que en nuestra experiencia supone el 96% de los casos, midiendo los valores plasmáticos de 17-OH Progesterona, ha supuesto un indudable avance diagnóstico. En estos casos la niña

presenta unos genitales ambiguos que pueden ir desde una discreta clitoromegalia (estadio I de Prader hasta un grado V con un órgano peniforme y un escroto vacío<sup>6</sup>. La hiperpigmentación genital es ya entonces muy evidente y tanto de la zona genital más o menos masculinizada, como de la región inguinal no se palpan gónadas.

Desde marzo del 2003 hasta febrero del 2006 se ha practicado la prueba de screening neonatal de déficit de 21-hidroxilasa a 26711 recién nacidos y se han diagnosticado 2 casos de déficit clásico de 21-hidroxilasa (lo que supone una incidencia de 1:13355) y un caso de déficit clásico de 3-Beta-deshidrogenasa (lo que supone una incidencia de 1:26711). El porcentaje de falsos positivos ha sido del 6,8%. El número de falsos positivos aumenta de manera significativa en recién nacidos prematuros (43,8% en RN < 34 semanas, 16,5%, en RN 34-36 semanas, 9,3% en RN 36-38 semanas) y en RN de bajo peso (< 1.000 gr. 82%; 1000-2000 gr.: 49,5%; 2000-2500 gr.: 7,4%).

También el déficit de 11 beta hidroxilasa puede cursar con parecidos signos de ambigüedad sexual mientras que el déficit de 3 beta deshidrogenasa sólo cursa con ciertos grados de hipertrofia clitoridea al ser el metabolito en exceso, la Dehidroepiandrosterona, un andrógeno mucho más suave que la Testosterona.

La *virilización transplacentaria* por tumores virilizantes maternos es realmente infrecuente y aún más hoy día, pudiendo cursar con grados de virilización muy fuerte, siempre con ausencia de gónadas palpables.

Si estamos ante un caso que padece un *síndrome polimalformativo*, su ambigüedad sexual será un síntoma más de su cuadro general. La virilización en una recién nacida que padece un *deficit de aromatasa* y por tanto un exceso de testosterona, es excepcional.

Así pues, ante un recién nacido en el que no se palpan gónadas ni en la bolsa escrotal, ni en los labios mayores, ni en la región genital, y que presenta una ambigüedad sexual estaremos con gran probabilidad ante un caso de Hiperplasia Suprarrenal Congénita o Pseudohermafroditismo Femenino (*niña con ovarios, sin testículos, virilizada*), que precisará de confirmación diagnóstica, bioquímica especialmente, para demostrar si existe o no una pérdida salina, además de la ambigüedad sexual y un estudio molecular que precise el defecto genético.

Según nuestra experiencia de 30 años sobre 26 casos de la forma clásica de Hiperplasia Suprarrenal Congénita el 81% cursaron con pérdida salina y el 19% únicamente con virilización simple<sup>4</sup>.

Otra situación clínica relativamente frecuente de intersexo se da en un recién nacido cuyos genitales externos son ambiguos o femeninos y que presenta dos bultos o bien en la región inguinal que es lo más frecuente, o bien en la bifida bolsa escrotal, que la mayor

parte de las veces son testículos y por tanto se trata de un *varón incompletamente masculinizado*, o pseudohermafroditismo masculino. Tanto una patología en la determinación gónadal, como un déficit en la síntesis de andrógenos o en la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, o un déficit de receptores o de resistencia a los andrógenos o formando parte de un cuadro malformativo pueden ser los responsables de esta situación.

En los casos de resistencia a los andrógenos no es raro encontrar antecedentes familiares. Destaca a veces, la existencia de mujeres adultas, de la línea materna, que se casaron y no pudieron tener hijos, siendo en estos casos una intervención quirúrgica la que suele poner de manifiesto el síndrome.

Si existe un órgano peniforme, suele ser pequeño (4 cm. de longitud en un paciente adulto nuestro con resistencia parcial a los andrógenos), con un hipospadias severo, sin cierre de la cara ventral. En nuestro estudio longitudinal la longitud del pene a los 4 meses de vida es de  $2,17 \pm 0,47$  y a los 18 años, en reposo, de  $11,86 \pm 1,487$ .

En una pequeña proporción de casos, uno de los bulbomas es testículo y el otro ovoteste o ambos son ovotestes o en un lado hay testículo y en el otro nada, encontrándose en este lado un ovario intraabdominal.

En estos infrecuentes casos de existencia de ambas gónadas y genitales intersexuales hablamos de *hermafroditismo verdadero*, que en realidad no se corresponde con la estatua de Hermafrodita cuyos genitales externos son claramente masculinos y no intersexuales, si bien con un fuerte desarrollo mamario que podría corresponder a un estadio IV de Tanner.

Ante unos genitales intersexuales y sólo una gónada palpable en un lado bien escrotal o inguinal, hay que pensar en una *Disgenesia Gonadal Mixta Asimétrica*, descrita por primera vez por Bergadá y cols. en 1962<sup>8</sup>. El cariotipo será habitualmente X0 / XY en mosaicismo o bien XY o XX / XY entre los más frecuentes. Los genitales externos intersexuales es lo que primero llama la atención del neonatólogo y su intensidad va desde una ligera hipertrofia de clítoris hasta una fuerte masculinización con hipospadias. A veces el testículo se halla en posición abdominal y varía desde una gónada rudimentaria hasta un testículo prácticamente normal y en el otro lado una gónada o cintilla similar a la que se observa en el Síndrome de Turner o ningún resto de gónada. En este lado se suele encontrar una trompa y en el lado del teste un conducto deferente o una trompa o ambos<sup>3,4</sup>.

La *sospecha diagnóstica* en todo este tipo de situaciones y tras una valoración inicial basada en la anamnesis familiar y personal y la exploración clínica detallada se completa con estudios hormonales, visualización de los genitales internos, estudios genéticos y moleculares.

Esta primera fase diagnóstica no debe ser hecha con excesiva rapidez prefiriendo asegurar el diagnóstico, prever en lo posible el futuro y programando la asignación del sexo, discutiendo el proceder entre todos los profesionales implicados y especialmente con los padres y otros familiares si fuera el caso.

## ASIGNACIÓN DEL SEXO

Las influencias intrauterinas así como el ambiente psicosocial en el que el paciente se va a desenvolver son de gran importancia, añadida al impacto del proceso básico, para modelar su comportamiento sexual, de modo que basar una asignación simplista del sexo en una fórmula cromosómica concreta o un defecto enigmático demostrado, o un cariotipo, o la histología gónadal o en la apariencia genital es un error y debe evitarse<sup>2</sup>.

El grupo multidisciplinario implicado tiene que ser el soporte básico de paciente y familia y esta claro que hoy día la ayuda psicológica es fundamental desde el primer momento.

De entrada y en un clima de confianza hay que avisar a los padres que el sexo a asignar puede no responder a las expectativas futuras y en cierto modo ser incorrecto.

De hecho los tiempos tanto para correcciones quirúrgicas como para los tratamientos hormonales, si bien pueden ser predichos, no siempre pueden ser llevados a cabo tal como se había programado. Cada caso exigirá unas medidas adaptadas a su condición particular y no solo a su diagnóstico.

Tras informar adecuadamente a los padres y a otros familiares, si procede, éstos deben implicarse activamente en la asignación del sexo. El grupo de especialistas involucrados, coordinados por el Endocrinólogo Infantil debe discutir el caso que implica al Neonatólogo, al Genetista, al Urólogo Infantil, al Psicólogo, al Psiquiatra, sin olvidar al Pediatra de Atención Primaria que junto con la ATS van a ser el nexo de unión entre los especialistas y el niño y sus familiares en la vida ordinaria. Probablemente la Asistente Social deberá intervenir en alguna ocasión.

Con los años y dependiendo de cada caso, y siempre contando con la opinión y conformidad de los padres, los Educadores podrán ser puestos en antecedentes.

El contacto con otros familiares similares ha sido considerado por los afectados como de gran valor y una de las medidas terapéuticas más positivas. La estrategia basada en la asignación del sexo esta cambiando en la actualidad (9, 10).

Las experiencias vividas a lo largo de los años pasados, aconsejan no intervenir quirúrgicamente tan pronto como se hacía hasta ahora<sup>10</sup>. En primer lugar la asignación del sexo es un acto imperfecto y un cierto aunque reducido número de pacientes expresan su

contrariedad con el sexo que se les asignó; en algunos casos es preferible esperar a que el propio paciente exprese su opinión ayudado por Psicólogos o Psiquiatras. Un considerable número de estos pacientes han expresado de adultos relaciones sexuales pobres, disfuncionales o dolorosas por lo que sería preferible permitir en este tipo de pacientes que corran ellos mismo el riesgo de elegir otra opción. Una buena proporción que se desarrollan con genitales ambiguos sin corregir, parece que no tienen un riesgo mayor que la población general de presentar problemas psicosociales; en contra de lo que habíamos aceptado hasta ahora; como consecuencia de esto se pone en duda la evidencia de la necesidad de intervenciones precoces (10).

La asignación del sexo ha cambiado pues de estrategia. Debe hacerse por consenso entre todos los especialistas implicados y la familia, no debe realizarse con prisas y hay que tratar de evitar actuaciones drásticas irreversibles que bien pueden ser tomadas a lo largo de los años.

Correcciones genitales basadas en impresiones de que parecen las más apropiadas por las condiciones anatómicas, o, porque son fáciles de llevar a cabo, no siempre responden al máximo bienestar futuro posible del niño con genitales ambiguos, por lo que se esta comprobando en algunos pacientes ya adultos y operados en los primeros años de la vida y deben ser cuidadosamente evaluadas si no abandonadas como primeras medidas. Especialmente si no hay consenso entre todos los implicados es preferible esperar e intentar llegar a él a lo largo de los años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dreger AD, Chase Ch, Sousa A, Gruppuso Ph. A, and Frader J.: Changing the Nomenclature / Taxonomy for Intersex: A Scientific and Clinical Rationale. *J. Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:729-33.
2. Houk Ch. P, Lee PA, Rapaport R.: Intersex Classification Scheme: A Response to the Call for a Change. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:735-8.
3. Prader A. Störungen der Geschlechtsdifferenzierung (Intersexualität). En: A. Labhart, Ed *Klinik der inneren Sekretion*, Springer-Verlag, 1978, Kap XII, 654-88.
4. Ferrández A y Ferrández J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial de los Estados Intersexuales. En: *Estados Intersexuales e Hipogonadismo. Soc. Esp. End. Ped. Ed. 7º Curso Formación de Postgrado.* 2002, 93-128.
5. Hughes IA: Ambiguos genitalia. En *Brooks's Clinical Pediatric Endocrinology: Ch. Brook P., Clayton, R. Brown.* Eds. Blackwell Publishing Ltd. 2005, 171-182.
6. Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaproditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Morphologie, Häufigkeit, Entwicklung und Vererbung der verschiedenen Genitalformen.* *Helv. Paediat. Acta.* 1954;9:231.
7. A. Ferrández Longás y cols. Estudio Longitudinal de Niños Españoles Normales desde el Nacimiento hasta la Edad Adulta. Datos Antropométricos, Puberales, Radiológicos e Intelectuales. Ed. Fundación Andrea Prader, ISBN 609-3217-6, 2005, 1-259.
8. Bergadá C, Cleveland WW, Jones HW, Wilkins L. Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis: Relation to theories of sex differentiation. *Acta Endocrinol.* 1962;40:493-520.
9. Creighton SM, Liao LM. Changing attitudes to sex assignment in intersex. *BJU Int.* 2004;93:659-64.
10. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. *Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sex Development in Childhood.* 2005 Intersex Soc. of North America.