

# Trastornos de diferenciación sexual

## Enfoque inicial

Dra. Natalia Vásquez Arellano  
Residente Pediatría  
HPM- USS

# Introducción

- **Definición:** Individuos con una composición atípica cromosómica, gonadal y/o fenotipo que conduce a diferencias en el desarrollo del tracto urogenital y el sistema reproductivo.
- Evaluación → enfoque multidisciplinario.
- Los padres siempre deben ser incluidos en las discusiones sobre evaluación, tratamientos y en la asignación de sexo.

# Clasificación

**Table 1**  
DSD classification and most common diagnoses

	XX DSD	XY DSD	Sex Chromosome DSD
Disorders of gonadal development	Ovotesticular DSD XX sex reversal (testicular DSD) Gonadal dysgenesis	Pure gonadal dysgenesis Partial gonadal dysgenesis Ovotesticular DSD Gonadal regression or vanishing testis syndrome	45X/46XY Mixed gonadal dysgenesis Ovotesticular DSD
Disorders related to androgen synthesis or action	Androgen excess (a) Maternal i Luteoma ii Exogenous (medications) (b) Fetoplacental i Aromatase deficiency (c) Fetal i Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency most common)	Androgen action Androgen insensitivity syndrome  Androgen synthesis LH receptor mutation 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency 5-alpha reductase deficiency Male CAH (eg. 3-beta deficiency)	

# Niveles de diferenciación sexual normal



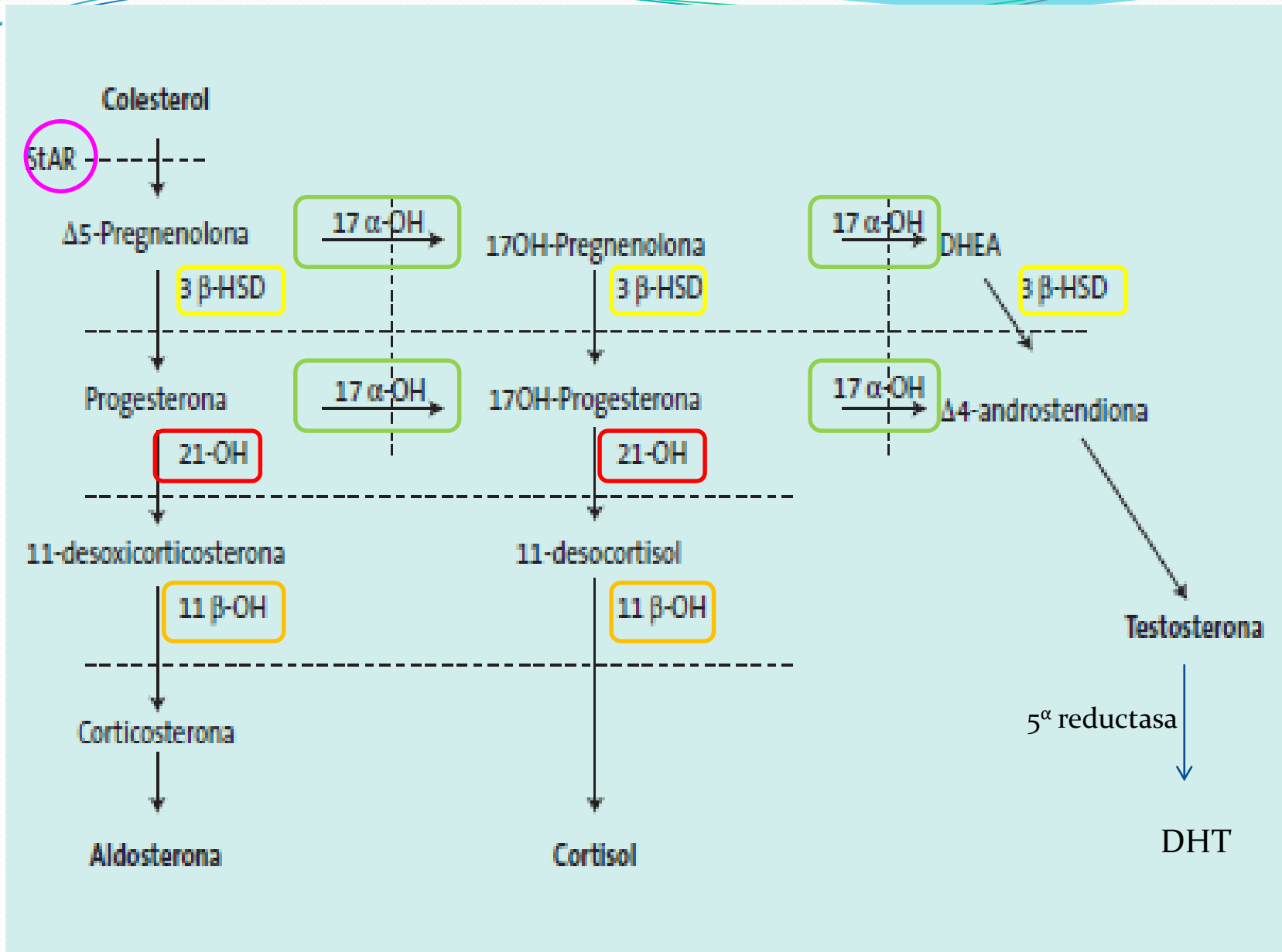
- Genético → expresión gen SRY (cromosoma Y)
- Gonadal → Diferenciación testicular
  - Células de Leydig → **Testosterona**
  - Células de Sertoli → **H. anti-Mülleriana**
- Genitourinario → **Conductos de Wolff**
  - Epidídimo, conductos deferentes y túbulos seminíferos**
  - Involución conductos de Müller**
  - ✓ **Dihidrotestosterona → G. externos**

# Niveles de diferenciación sexual normal



- Genético → Cromosomas XX
- Gonadal → Diferenciación a ovario  
Células de la granulosa → folículo primordial  
**Ausencia de H. anti-Mülleriana**
- Genitourinario → **Conductos de Müller**  
Utero, trompas de Falopio y 1/3 sup. Vagina  
**Involución conducto de Wolff**  
**x DHT** → clítoris, labios menores y labios mayores

# Esteroidogénesis Suprarrenal



DSD 46 XX	Clínica
<b>EXCESO DE ANDRÓGENOS</b>	
• HSC	<b>Clitoromegalia → fenotipo masculino sin testes</b>
Déficit 21- Hidroxilasa	Crisis perdedora de sal
Déficit 11 B-Hidroxilasa	HTA → precursor con activ. mineralocorticoidea
D. 3B- Hidroxiesteroide deshid.	Pérdida salina , virilización (↑ DHEA)
• <b>Déficit de aromatasa</b>	Virilización en madre y feto
• <b>Causa materna:</b> - Ingestión de andrógenos - TU virilizante SSRR, ovárico	Diferentes grados de virilización Historia materna
<b>A. DESARROLLO OVARIO</b>	
• DSD ovotesticular	<b>Ambigüedad genital variable</b> Genitales internos masc y fem
• DSD XX testicular	Fenotipo masculino o ambigüedad genital (hipospadias o testes no descendidos)

DSD 46 XY	Clínica
<b>T. SINTESIS/ACCION ANDROG.</b>	
• <b>T. Síntesis testosterona</b>	< virilización → ambigüedad genital
7-DHcolesterol reductasa	Smith-Lemli-Opitz (ECM), dismorfia facial
Proteína STAR/ P450 citocromo	Crisis perdedora de sal
3β hidroxisteroide DH	Crisis perdedora de sal
17 <sup>α</sup> hidroxilasa	HTA, sin pérdida salina
17β hidroxisteroide DH	< virilización → ambigüedad
• <b>Hipoplasia/aplasia Cél . Leydig</b>	< virilización según grado (Mut. R= LH/GCh)
• <b>Déficit 5<sup>α</sup> reductasa</b>	Micropene, hipospadia → G. femeninos
• <b>T. Acción de andrógenos</b>	
Insensibilidad andrógenos	Fenotipo variable → respuesta andrógenos
<b>T. DESARROLLO TESTICULAR</b>	
• Disgenesia gonadal total/parcial	<b>Ausencia o &lt; virilización</b>
• Regresión testicular	Depende de la etapa embrionaria
• DSD XY ovotesticular	Genitales ambiguos, severa hipospadia



# Presentación clínica

- Micropene /Testículos no palpables bilaterales.  
Longitud < a 2.5 cm (desde sínfisis púbica al extremo distal)
- Clítoromegalia.  
Longitud > 9 mm o ancho > 6 mm
- Genitales femeninos aparentes/masa inguinal.
- Hipospadias/testículo unilateral no descendido.
- Fusión labial posterior.  
Fourchette A/P: distancia entre ano e introito vs distancia ano y base del falo → > 0.5 sugiere exposición androgénica
- Genitales discordantes con cariotipo.

# Historia

- Materna
  - Historia embarazo previo
  - Uso de drogas en embarazo → andrógenos exógenos
  - Virilización materna → TU adrenales u ovárico
  - Resultados de test genéticos, niveles de estradiol, US
  
- Familiar
  - Consanguinidad → > Ri de HSC
  - Historia de trastornos urológicos o genitales ambiguos
  - Infertilidad femenina y amenorrea
  - Muerte neonatal → HSC no diagnosticada

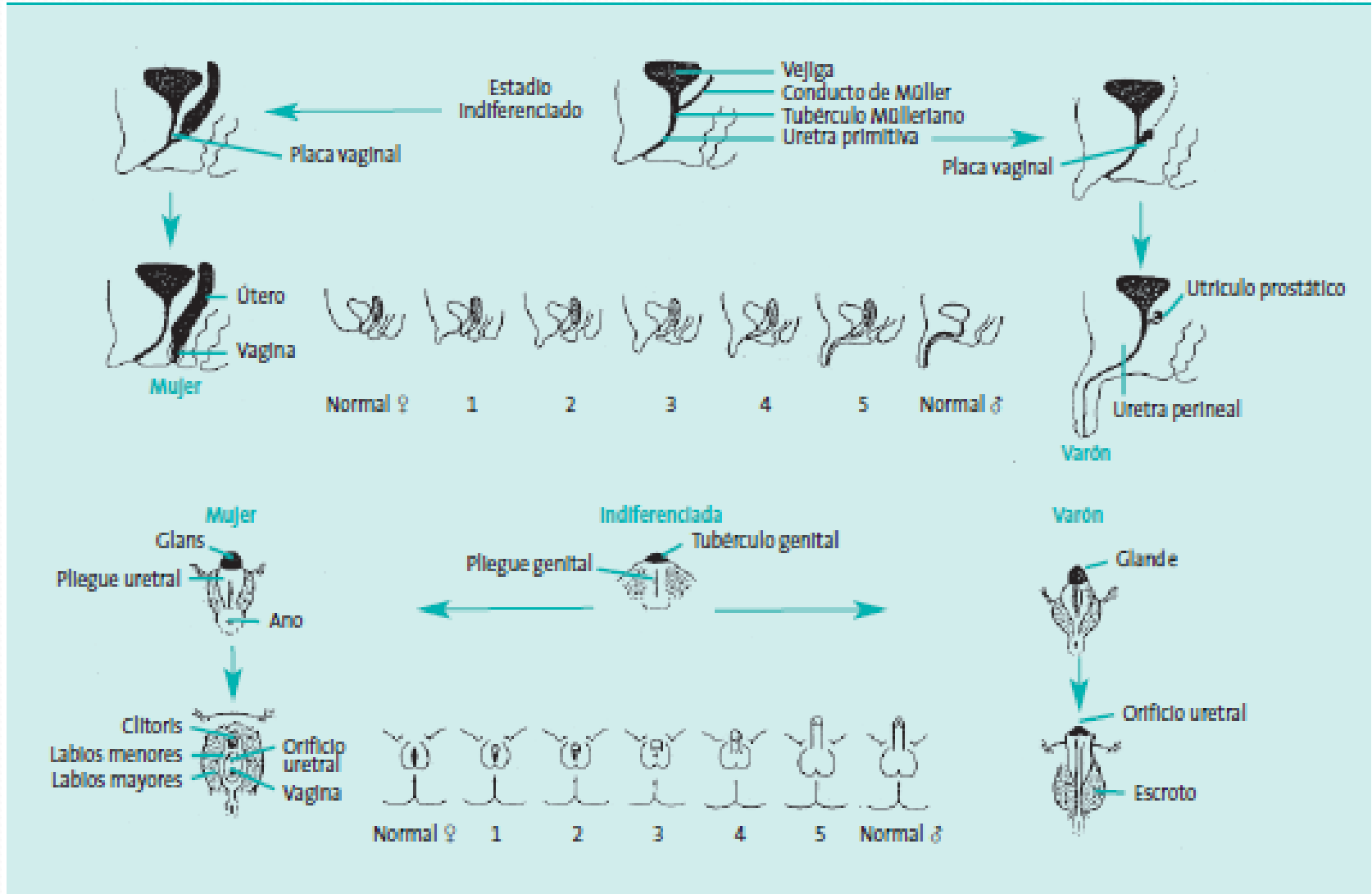
# Examen físico general

- Malformación generalizada.
- Evaluar hidratación y hemodinamia → HSC.
- Defectos de línea media → hipogonadismo hipogon.
- Evaluar ictericia prolongada.

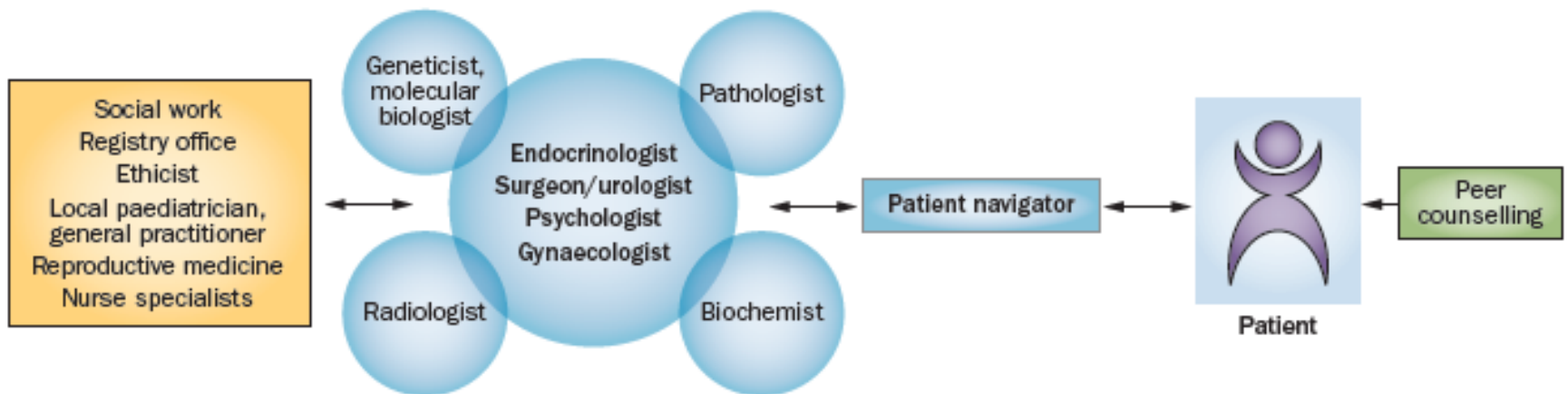
# Examen de genitales externos

- Desarrollo tubérculo genital y pliegues genitales.
- Tamaño y posición gónadas.
  - Gónadas palpables → testes/ovotestes
  - Pliegues labioescrotales o región inguinal
- Longitud/ancho del falo.
- Hipospadias, curvatura peneana
- Presencia seno urogenital, localización del meato y de abertura vaginal
- Grado de fusión pliegues labioescrotales.
  - Textura y pigmentación de la piel

# Estadíos de Prader

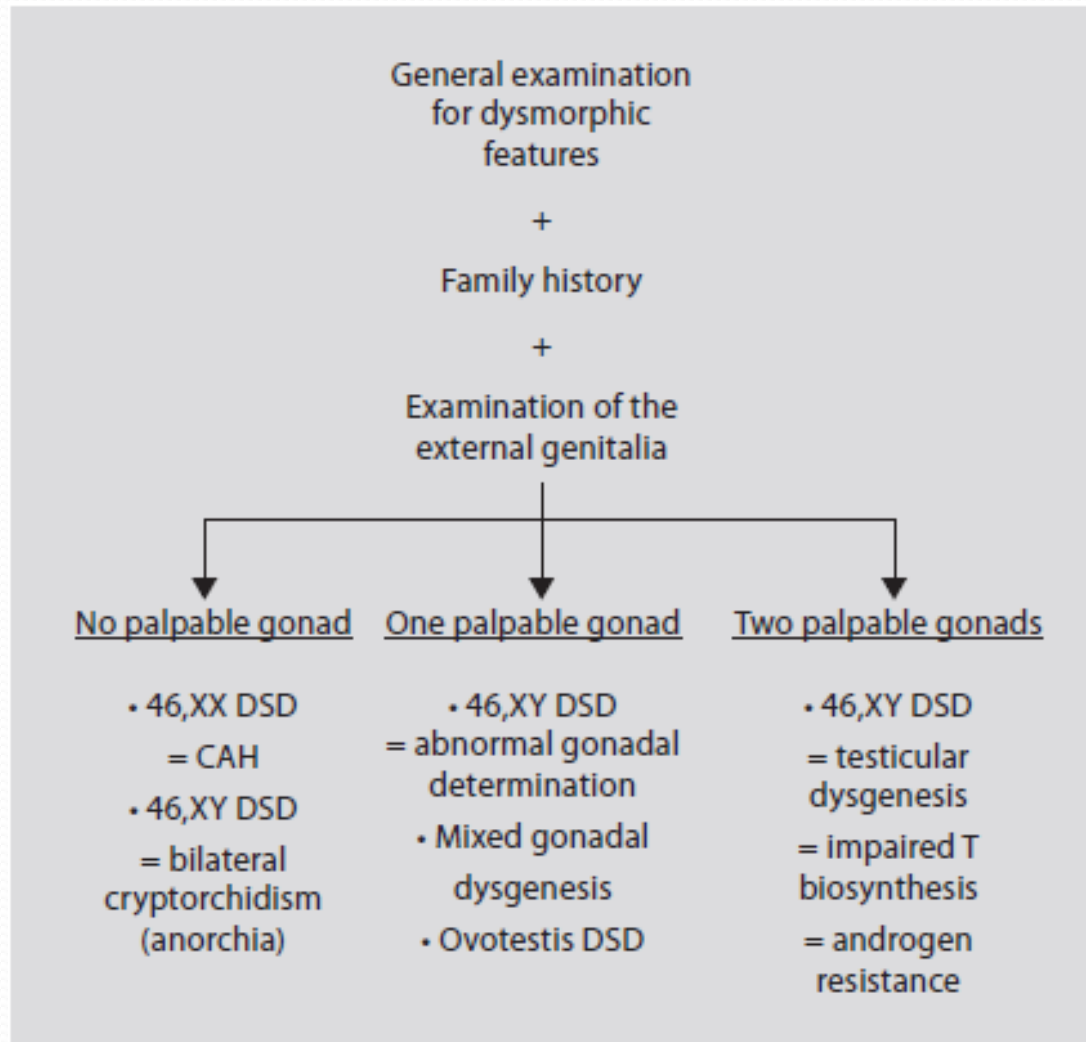


# Estudio



**Figure 1** | Composition of a team managing patients with disorders of sex development. The multidisciplinary team (blue circles) and its interactions are coordinated by a patient navigator (blue box) who contacts external specialists and institutions (yellow box) and manages communication between the disciplines and the patient. Peer counselling (green box) of the patient is an important component of the team.

# Orientación clínica

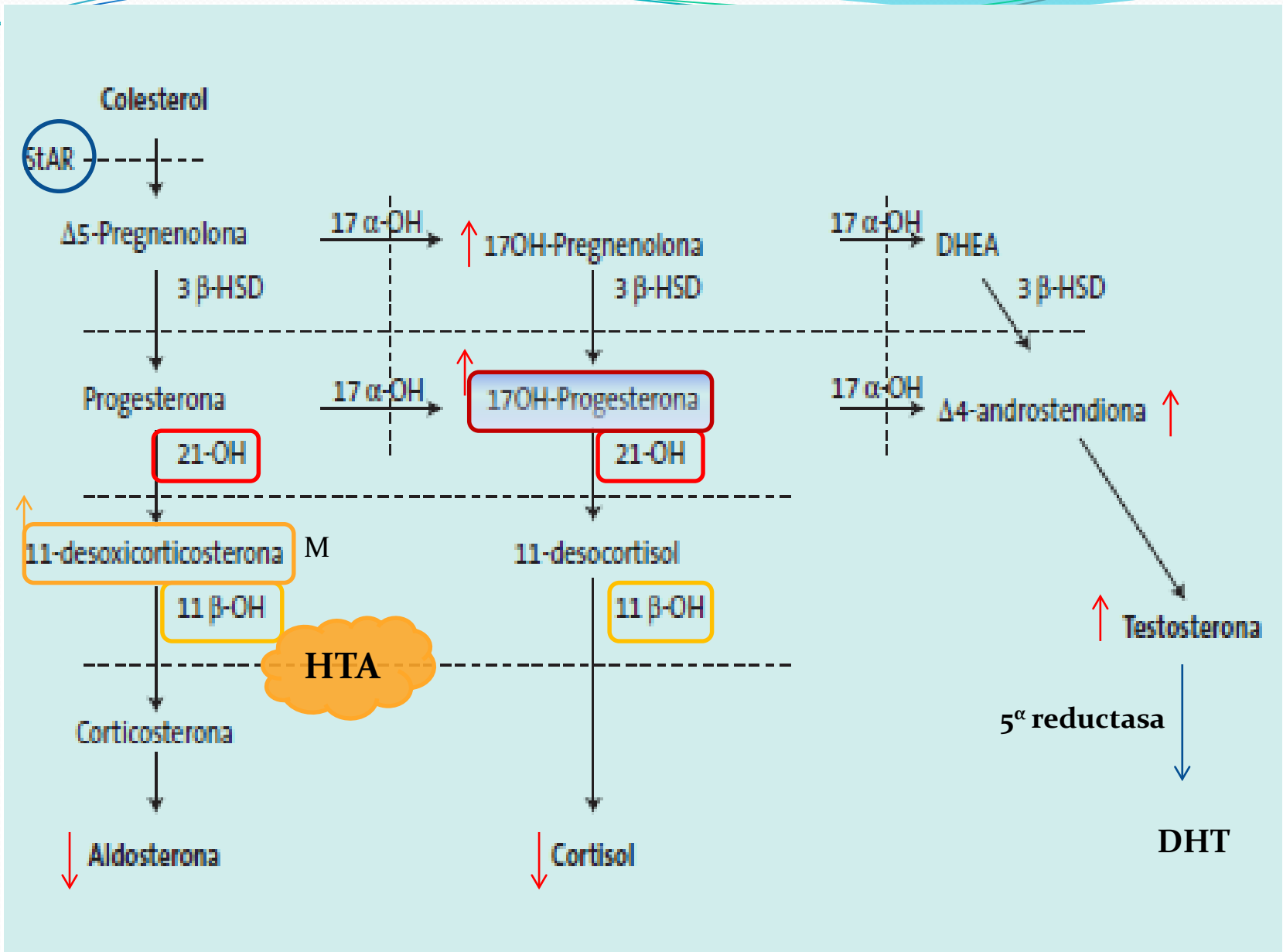


# Estudio

- Estudio genético
  - Cariotipo → Dentro de las primeras 24 hrs y acelerar resultados
  - Microarray cromosómico → pequeñas deleciones o duplicaciones
- Estudios hormonales
  - Descartar HSC



# Esteroidogénesis Suprarrenal



# Estudio

- Estudio Hormonal

Evaluar HSC

- Nivel de 17OH progesterona (↑ Déficit 21Hidroxilasa) 3°ddv
  - Electrolitos plasmáticos (HipoNa/hiperK)
  - Glicemia → ↓ déficit de cortisol
  - Prueba de ACTH, niveles de renina y aldosterona
- 
- Niveles de LH y FSH → ↓ en hipog. hipogonadotrófico
  - Niveles de testosterona

# Estudio

- Niveles de hormona Anti- Mülleriana
  - Indetectables → Ausencia tejido testicular
  - Normal/aumentado → Defecto en síntesis/receptor de andrógenos
- Test de estimulación GCh
  - Estructura química similar a LH
  - Niveles de testosterona – DHT → Disgenesia gonadal  
Defecto en receptor LH

# Estudio

- Imágenes
  - Ecografía abdomino-pélvica
  - RNM → evaluar anatomía y posición de gónadas
- Biopsia gonadal
  - Sospecha de DSD ovotesticular o disgenesias

# Abordaje

## HSC

- Manejo alteraciones Hidroelectrolíticas
- Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides
  - Glucocorticoides → Suprimir exceso de ACTH
  - Disminuir esteroides sexuales
  - Hidrocortisona: RN 25 mg/m<sup>2</sup>/día en 3 dosis
- Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides
  - Fludrocortisona: RN 150 ug/m<sup>2</sup>/día en 2 dosis
  - Suplementar NaCl (8-12 meq/kg/día)

# Abordaje

- Asignación de sexo temprana → evaluación completa
  - Estudios: genéticos/hormonales/imágenes
- Utilizar términos neutros en relación al género
  - Bebé
  - Tubérculo genital
  - Pliegues genitales
  - Gónadas

# Abordaje

- Comunicación abierta con la familia
  - Participación en la toma de decisiones
- Apoyo Psicosocial
- Asignación de sexo
  - Percepción de los padres
  - Posibilidades quirúrgicas
  - Potencial sexual y reproductivo futuro

# Abordaje

- Intervención quirúrgica debe retrasarse hasta tener un diagnóstico claro y debe realizarse por equipo experimentado.
- Cirugías tipo plastías no realizarlas hasta que el paciente tenga edad necesaria para tomar una decisión informada.
- Seguimiento del paciente y su familia a largo plazo por equipos con experiencia en DSD.



# Referencias

- Ambiguous Genitalia: Evaluation and Management in the newborn. McCann-Crosby B. *Neo Reviews*. (2016); 17 (3): 144-153
- Disorders of Sexual Development. McCann-Crosby B, Reid Sutton V. *Clin Perinatol* 42 (2015) 395-412
- Management of disorders of sex development. *Hiort O. et al. Nat. Rev. Endocrinol.* 10, (2014) 520-529
- Update on the Management of Disorders of Sex Development. Romao R. et al. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 853-869
- Disorders of Sex Development: Neonatal Diagnosis and Management. Paris F. et als. *Endocr Dev. Basel, Karger* (2012) vol 22, pp 56-71
- Investigation and initial management of ambiguous genitalia. Ahmed SF, Rodie M. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2010);24(2): 197-218
- Propuesta clínica para la atención de neonatos con genitales ambiguos. Orozco D. y colaboradores. *Rev Mex Pediatr* (2013); 80(3); 118-122
- Actualización Anomalías de la diferenciación sexual. L. Audí y Grupo de Trabajo sobre ADS de la SEEP. *An Pediatr Contin.* (2011) ; 9(1): 15-30