

# 5° CONGRESO DE PEDIATRIA GENERAL AMBULATORIA

**Genética para Pediatras. ¿Hay Urgencias  
en Genética?. Genitales Ambiguos**

**Dr. Juan Carlos Peuchot**

Jefe Servicio Pediatría HIGA Eva Perón de San Martín

[jcpeuchot@hotmail.com](mailto:jcpeuchot@hotmail.com)

- Podemos considerar la presencia de genitales ambiguos como una emergencia social, dado la necesidad de los padres de referir a su hijo como niña o niño.
- Es importante hacer el examen físico en presencia de los padres mostrándole la anomalía y explicando que el sexo se diferencia desde un primordio común.

- La asignación del sexo en un recién nacido puede ser motivo de controversia, por ejemplo la presencia de una presunta criptorquidia bilateral con cierto grado de desarrollo falico puede llegar a asignar un sexo masculino y tratarse de una niña con hiperplasia suprarrenal congénita y virilización fetal

- En el caso contrario con genitales externos femeninos y cierto grado de hipertrofia de clítoris puede tratarse de un síndrome de insensibilidad a los andrógenos.
- Debemos por lo tanto diferenciar entre sexo cromosómico o genético de sexo gonadal y genital.

- Para poder explicar las causa de anomalías genitales del R.N el clínico debe conocer las influencias genéticas y hormonales en el desarrollo genital.
- Aproximadamente en la 6<sup>o</sup> semana de concepción el tejido gonadal de varón y mujer esta constituido por un primordio no diferenciado

Grado de virilización

Aspecto de los genitales externos

Aspecto de corte anteroposterior

Aspecto desde abajo

Ligero

Hipertrofia de clítoris  
vulva pequeña



I

Intermedio

Clítoris muy hipertrofiado  
Seno urogenital



II

III

Intenso

Clítoris desarrollado como  
un miembro viril, meato uretral  
abocado en la cara inferior  
del clítoris 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



- En ausencia de influencias “masculinas”, el feto se desarrollara como hembra.
- La diferenciación sexual masculina se realiza en presencia de gen SRY, localizado en el brazo corto del cromosoma Y.
- Bajo la presencia de este gen las gónadas se tornan en testículos

- Estos secretan testosterona que estimula las estructuras derivadas de conducto de Wolff: epididimo, conductos deferentes y vesículas seminales y hormona anti mulleriana que inhibe el desarrollo de los derivados del conducto de Muller: Trompas de Falopio ,Útero y porción superior de la vagina

- La conversión de testosterona en dihidrotestosterona origina masculinización de genitales externos.
- Todos estos cambios ocurren a la 12<sup>o</sup> semana de gestación.
- La ausencia del gen SRY ,origina una diferenciación femenina.

# Causas de genitales ambiguos

## Según histología gonadal

---

### □ **Ovario:**

- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Deficiencia de aromatasas placentaria.
- Síndrome de virilización materno.

### □ **Testes:**

- Hipoplasia de células de Leydig.
- Defecto de biosíntesis de testosterona.
- Deficiencia de 5-alfa-reductasa.
- Insensibilidad a andrógenos.

### □ **Ovario y testículo:**

- Hermafroditismo.

### □ **Gónadas disgenéticas:**

- Disgenesia gonadal
  - Síndromes de Denys-Drash y Frasier.
  - Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
  - Enanismo camptomélico.
-

- La American Academy of Pediatrics. Committee on genetics. Evaluation of the Newborn With Development Anomalies of the external genitalia Pediatrics 106-138-142, publica esta guía, para la evaluación de RN con genitales ambiguos.

- Según esta guía la evaluación comienza con la historia obstétrica que debe recoger la presencia de cualquier evidencia de trastorno hormonal durante la gestación.
- Le sigue una historia familiar sobre muertes fetales y anomalías genitales.
- La inspección de genitales externos debe determinar el grado de masculinización

- Tamaño del pene que en el RN de termino debe ser de 2 cm, él grado que el seno urogenital se ha cerrado, determinando la posición del meato uretral, la simetría y rugosidad de los pliegues labioescrotales, cuando estos son asimétricos en el lado mas virilizado suele palpase un testículo y puede haber una hernia inguinal.

Los hallazgos pueden ser:

## APARENTEMENTE VARON.

- Testículos no palpables bilateralmente en RN a termino.
- Hipospadias asociadas con separación de sacos escrotales.
- Hipospadias y testículos no descendidos

Los hallazgos pueden ser:

## INDETERMINADO.

- Genitales Ambiguos.

## APARENTEMENTE MUJER.

- Hipertrofia de clítoris de cualquier grado.
- Hernia inguinal conteniendo una gónada

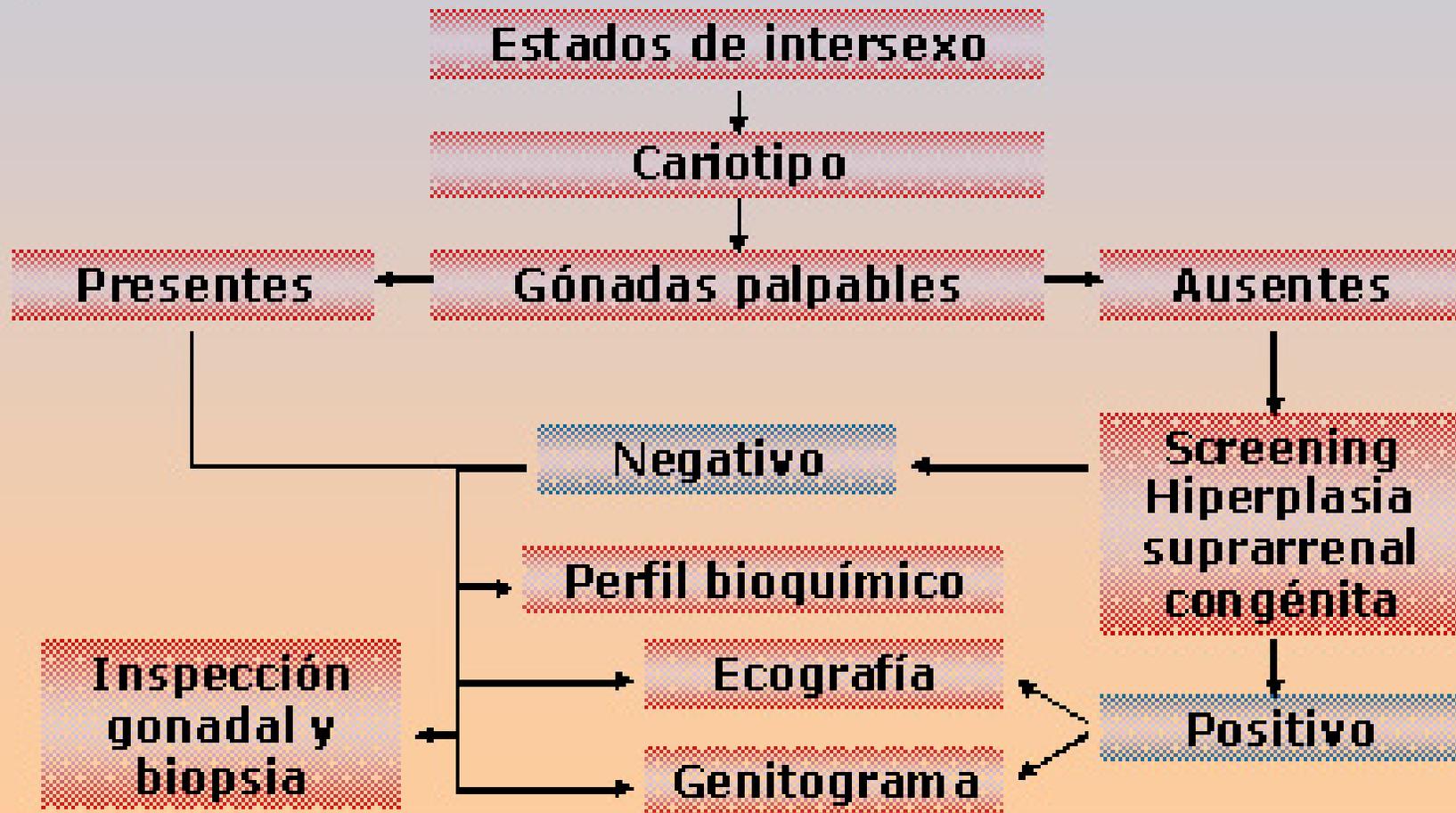
La Hiperplasia Supra renal Congénita es la causa mas frecuente de genitales ambiguos.

- El estudio bioquímico, debe realizarse a todo RN con virilización simétrica y gónadas no palpables.
- Los niveles de 17- hidroxiprogesterona y androstensionona, están muy elevados en el déficit de 21-hidroxilasa

- Así mismo la posibilidad de asociar a un síndrome perdedor de sal, hace necesaria la determinación de electrolitos en suero.
- El estudio cromosómico puede ser solicitada como estudio inicial.

- Cuando una o ambas gónadas son palpables y el “screening “ de H.S.C es negativo, es necesario realizar ecografía pélvica, para determinar presencia de útero, trompas (una o dos), canal uterino, presencia de vagina.
- Puede ser necesario un panel bioquímico completo para detectar alteración en la síntesis de testosterona, defecto de 5-alfa-reductasa o insensibilidad a los andrógenos

# Estados de intersexo - Diagnóstico



# DECISION DEL SEXO DEL RN

- Se hará en base a una serie de consideraciones.
- Fertilidad potencial: un RN virilizado por H.S.C , es potencialmente fértil, en este caso el sexo asignado debe ser femenino.
- Capacidad para una función sexual normal: el tamaño del pene y su posibilidad de desarrollo al llegar a la pubertad es un factor de importancia a la hora de asignar el sexo a un RN. La posibilidad de reconstruir una hipospadias debe ser valorada

- **Función Endocrina:** es un aspecto a valorar la disponibilidad de gónadas con el sexo asignado, los ovarios de fetos hermafroditas puede segregar niveles adecuados de estrógenos, sin embargo los testes de fetos hermafroditas tienen una función disminuida, estos van a requerir suplementos de testosterona para un desarrollo puberal adecuado

- Malignización Gonadal: la posibilidad de malignizar de una gónada intrabdominal con cromosoma, Y, debe ser extirpada.
- Impregnación Androgenica: Es un hecho discutido pero sostenido por varios autores que la impregnación cerebral de una H.S.C hace difícil asumir el sexo femenino post pubertad

# MOMENTOS DE CIRUGIA

- Las niñas con H.S.C pueden requerir cirugía para exteriorizar vagina, ésta cirugía en general se realiza al año de edad.
- Los testes se extraen al poca de nacer en niños con insensibilidad a los andrógenos o disgenesia gonadal.
- La corrección de hipospadias y ureteroplastia puede comenzarse de los 6 a 18 meses

# Ejemplo de un caso

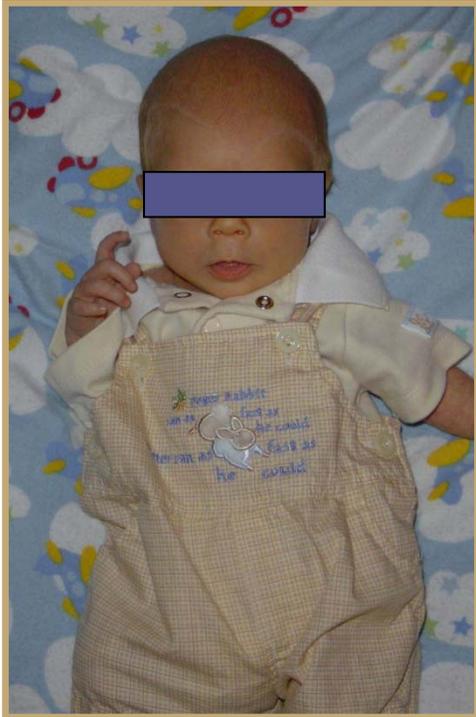
**Motivo de consulta: Genitales  
ambiguos**

# Motivo de consulta: Genitales ambiguos



- Se trata de un bebé de 10 días.
- 1º hijo de pareja joven no consanguínea.
- RNT PAEG.
- 40 semanas.
- Parto por cesárea por falta de dilatación.
- Peso de nacimiento 3600 gr.
- Al nacer notan ambigüedad genital pero es anotado con el nombre de Agustín.
- No existe antecedentes de medicación materna con andrógenos o derivados.

# Control del bebé a los 10 días



- Talla 49,5 cm.
- Peso 3250 gr, dism 350 gr (10 %).
- Bebe vital, normohidratado.
- Genitales:  
Repliegues labioescrotales pigmentados sin gonadas palpables.  
Falo 1 x 0,5 cm con orificio peneal unico.
- Mamas 2 bilateral.

# Estudios efectuados



- Ionograma  
Na<sub>130</sub>/K<sub>3,9</sub>/Cl<sub>10</sub>
- Ecografía no se observa imagen nodular compatible con gonadas en perine ni en el trayecto inguinal

# Ud solicita nuevos estudios: Resultados

- To 2,33 ng/ml .
- progesterona 18,4 mg/dl
- SDHEA (sulfato de dehidroepiandrosterona)  
118 ng/ml
- LH 0,14
- FSH 0,14
- Ionograma: Na 125 K 7,1
- Estudio cromosómico: pendiente resultado

# Ante estos resultados

¿Cuál es su sospecha diagnóstica?

1. Hermafrodita vero
2. Disgenesia Gonadal
3. Insensibilidad a los Andrógenos
4. Deficiencia de 5-alfa-reductasa
5. Hiperplasia suprarrenal congénita

# Hermafrodita vero. **Incorrecta**



- Niños que tienen:
- Ambos tejidos, ovárico y testicular.
- Organos reproductivos internos de ambos sexos.
- Genitales externos ambiguos.
- Cromosomas que son 46, XX, o 46, XY, o mosaicismo con ambas lineas.

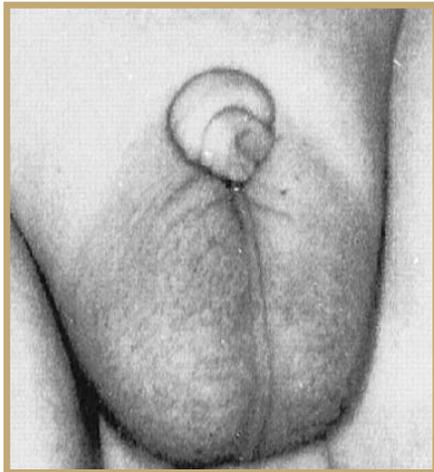
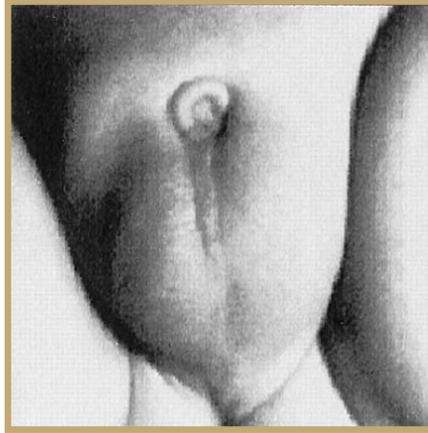
# Disgenesia gonadal **Incorrecta**

## **Niños que tienen:**



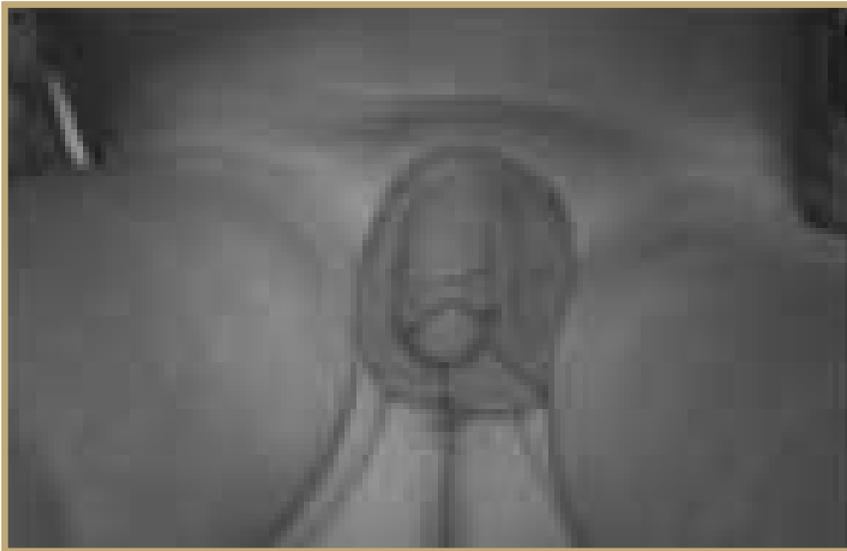
- Una gonada disgenética.
- Organos internos generalmente femeninos.
- Organos genitales externos que pueden variar entre femeninos o masculinos con la mayoría femeninos.
- Cromosomas que son 45, X; 46, XY; 46, XX o mosaicos.

# Insensibilidad a los Andrógenos. **Incorrecta**



- **Niños que tienen:**
- Cariotipo 46, XY
- Genitales externos femeninos normales o ambiguos.
- Es llamado síndrome de **Insensibilidad a los Andrógenos** debido a que los niños no responden a los andrógenos (testosterona).
- Es debido a un defecto en el gen receptor androgénico en el cromosoma X.
- Su herencia es ligada al X recesiva.

# Deficiencia de 5-alfa-reductasa: INCORRECTA

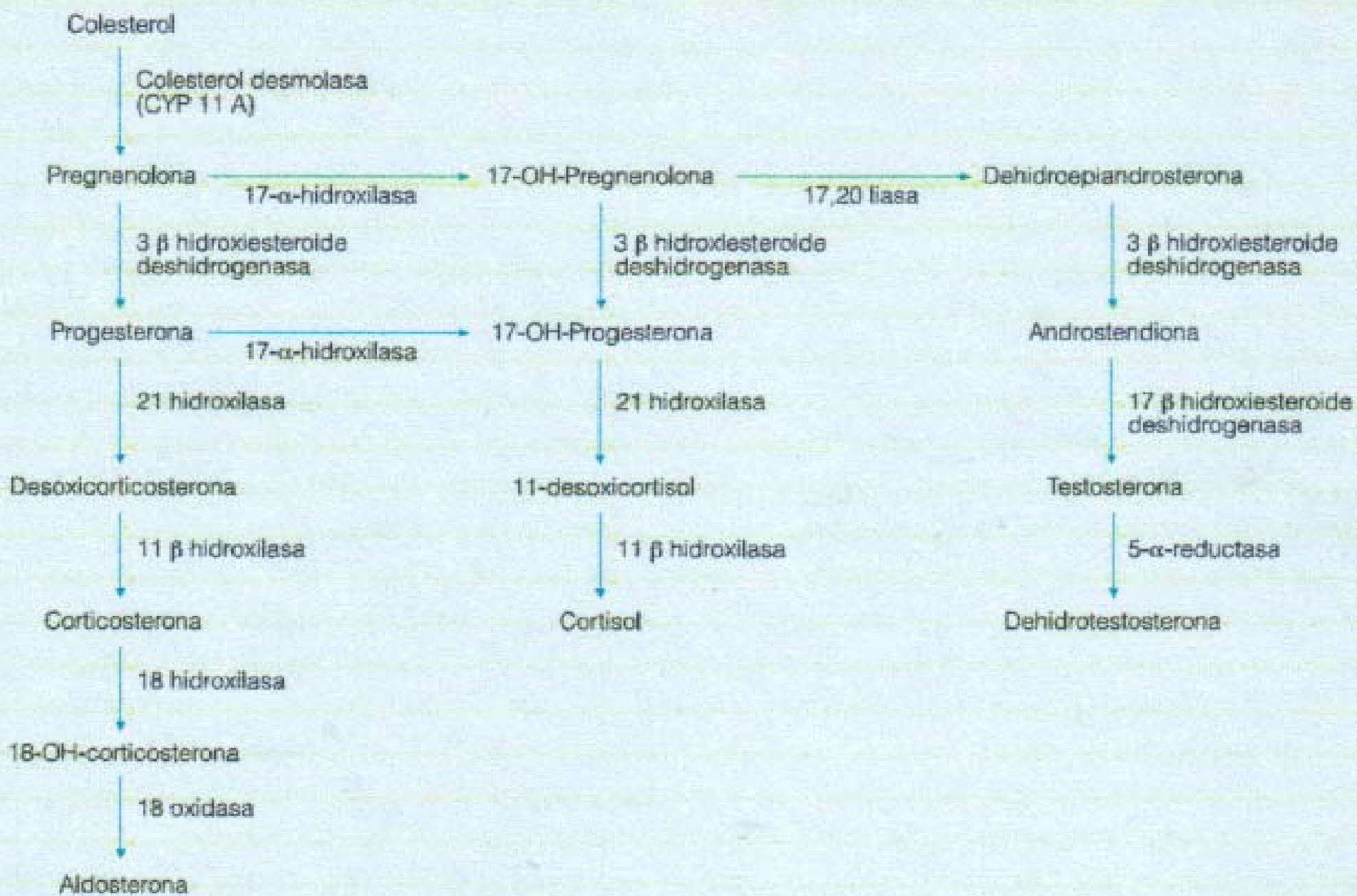


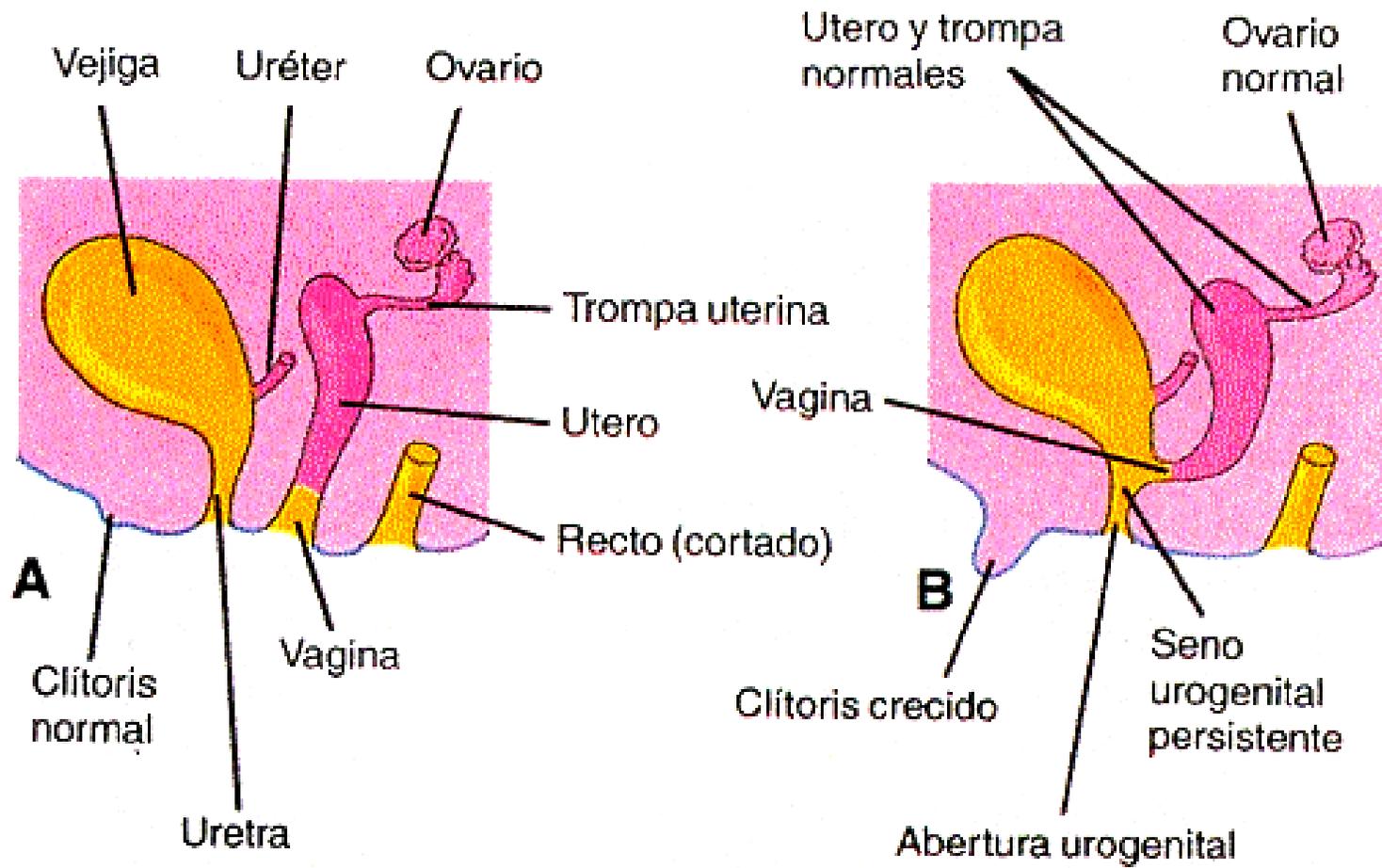
- Niños que tiene cariotipo 46, XY
- Ambigüedad genital.
- La enzima 5-alfa-reductasa es deficiente y por lo tanto, no puede convertir la testosterona en dehidrotestosterona (DHT) lo cual es necesario para completar la masculinización de un feto masculino.

# Hiperplasia Suprarrenal Congenita (HSC). **Correcta**

- Trastorno de la esteroidogénesis, causado por la deficiencia de alguna de las enzimas necesarias para la conversión del colesterol en cortisol.
- Déficit en 21-hidroxilasa, (el 90% de los casos de HSC)
- Autosómica recesiva.
- Alteración en el gen CYP21B.
- Causa mas comun de genitales ambiguos en recién nacidos.
- Forma severa o clásica (75 %).
- 1:10.000-15.000 RN.
- presente al nacimiento:
  - a) Virilizante simple
  - b) Perdedora de sal,
- Forma no clásica
- 1:1.000 en la población blanca
- Virilización más tardía.







# Comienza tratamiento con hidrocortisona y 9- alfa-fluor hidrocortisona (Lonican)

- To 2,33 ng/ml < 0,05
- progesterona 18,4 mg/dl
- SDHEA (sulfato de dehidroepiandrosterona)  
118 ng/ml 12.0 ng/ml
- LH 0,14
- FSH 0,14
- Iono
- Na 125 K 7,1 Na139/K 5,6

## PRE TTO

- 17alfa hidroxiprogesterona  
166 ng/ml directa
- 4 androstenediona  
22,9 pg/ml
- Estudio cromosómico  
46,XX

## POST TTO

- 0,5 ng/ml
- 5,67 pg/ml
- Estudio molecular del  
gen CYP21B:  
In2/In2

# Hallazgos Clínicos en un Recien Nacido que presenta la Posibilidad de Intersexualidad

## Aparentemente varón

- Testículos no palpables, bilateralmente, en un recién nacido a término
- Hipospadias asociado con escroto bífido
- Testículos no descendidos con hipospadias Indeterminado
- Genitales Ambiguos

## Aparentemente mujer

- Hipertrofia de clitoris de algún grado
- Acortamiento longitudinal de la vulva con orificio único
- Hernia inguinal conteniendo una gonada

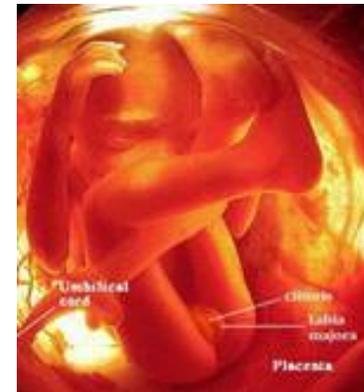
- El diagnóstico de un recién nacido (RN) con genitales ambiguos es una urgencia de difícil manejo.
- A la incertidumbre y ansiedad familiar originadas al plantear dudas sobre el sexo del RN, se suma que el diagnóstico médico es en ocasiones complicado y requiere una actuación multidisciplinaria: pediatra, genetista, laboratorio especializado, equipo de salud mental, radiólogo y cirujano infantil.

# La mamá le informa que esta nuevamente embarazada



Tendra riesgos mi bebe?

**Feto femenino**



**Normal**



**Virilizado**

# ¿Cuál sería su 1ª indicación a la mamá?

1) La tranquiliza. No hay riesgo de repetición

**Incorrecta la HSC es una enfermedad autosómica recesiva**

2) Esperar el nacimiento del niño para determinar si es afectado

**Incorrecta. No evita la virilización de un feto femenino**

3) Comenzar tratamiento con dexametasona

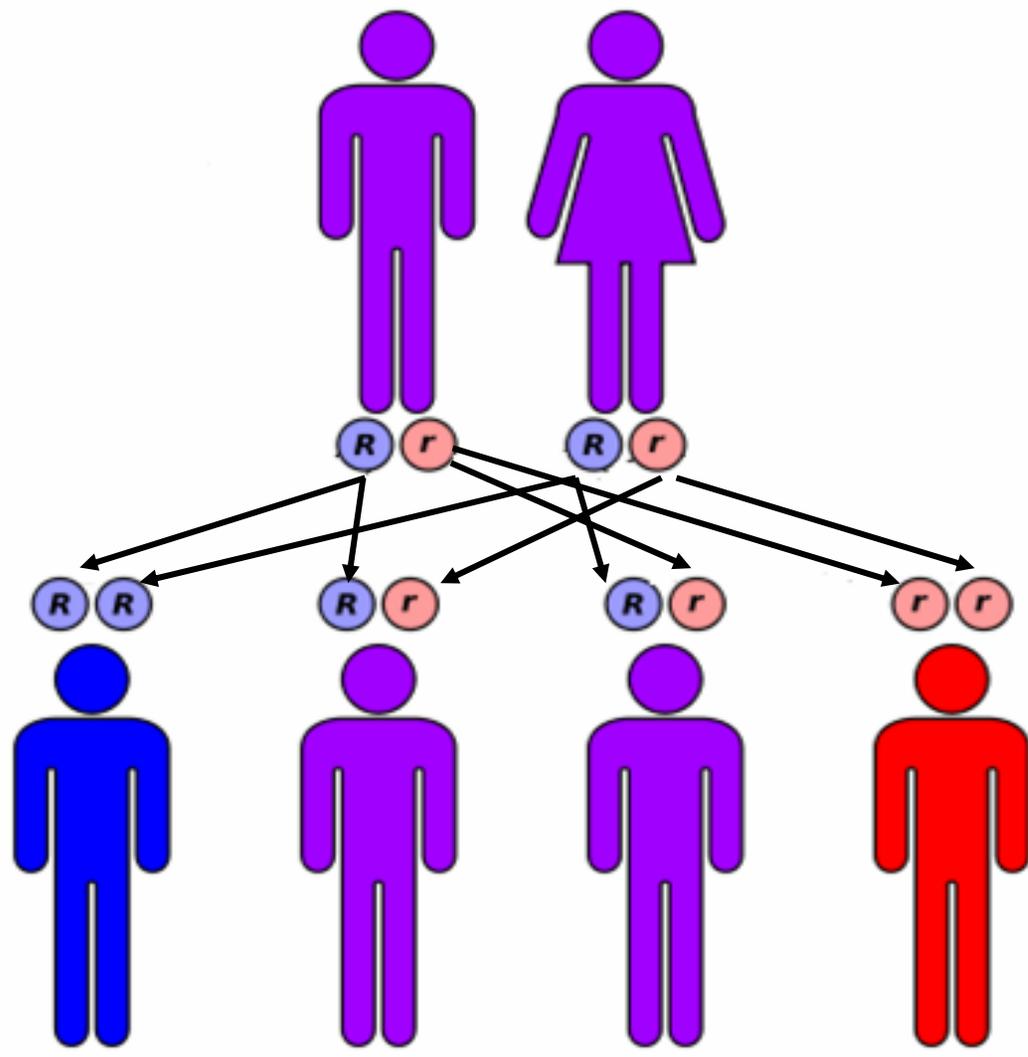
**Correcta**

4) Esperar el resultado del DPN para estudio cromosómico de sexo antes de comenzar tto

**Demora. Podría comenzar el tratamiento tarde**

5) Esperar el resultado del DPN para estudio molecular antes de comenzar tto

**Demora. Podría comenzar el tratamiento tarde**



25 %	50%	25%
Sano	Portador sano	Afectado

# Embarazo de riesgo

< 9 s despues de FUM

Comenzar con dexametasona

DPN por Biopsia coriónica

Cariotipo

Estudio molecular

46,XY

46,XX

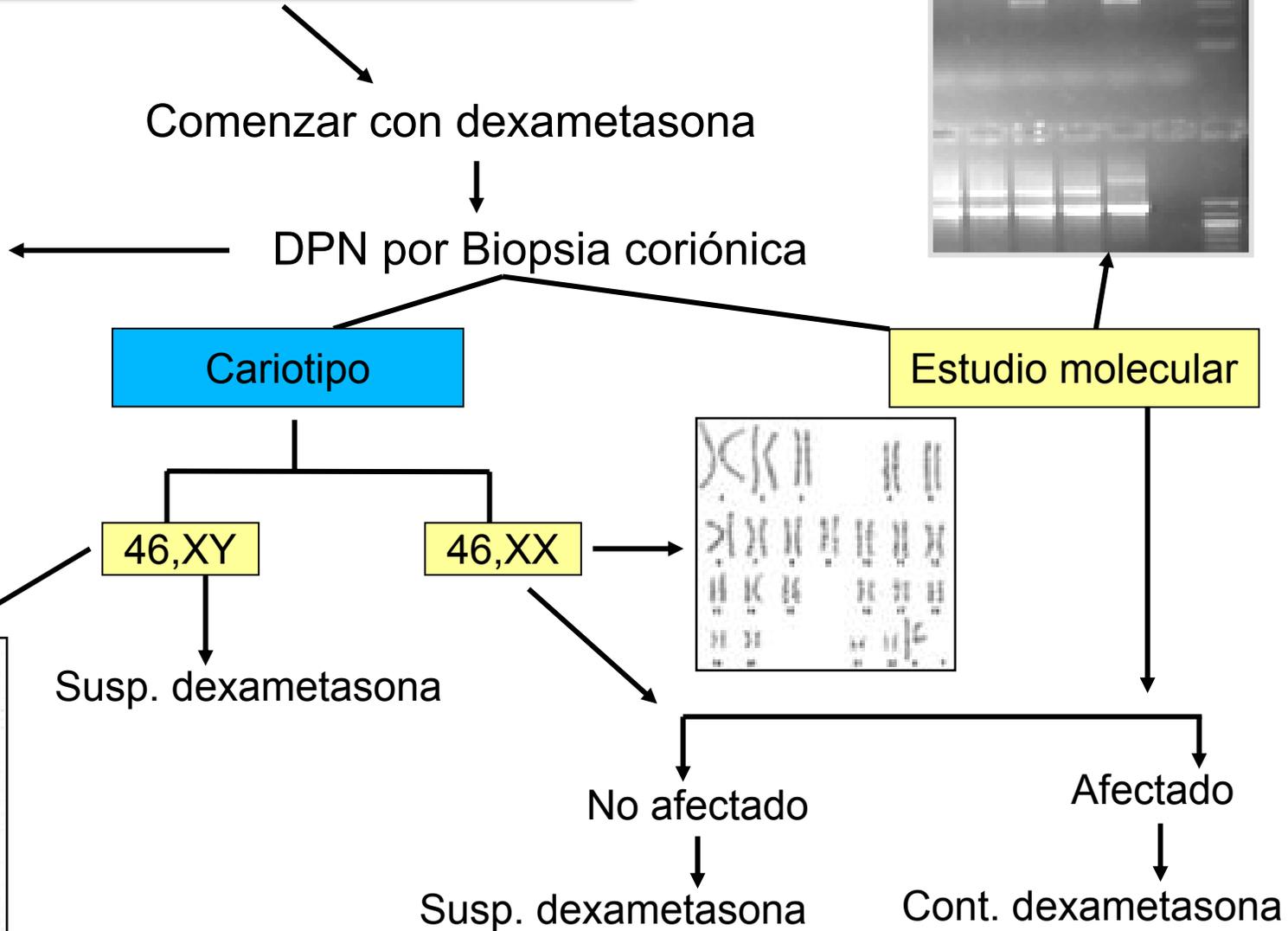
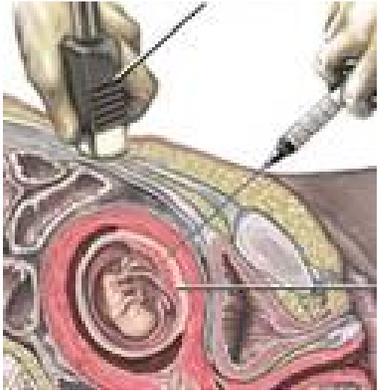
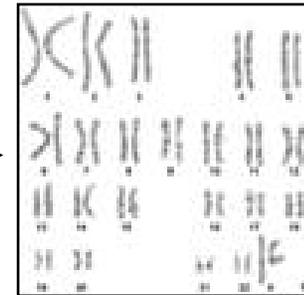
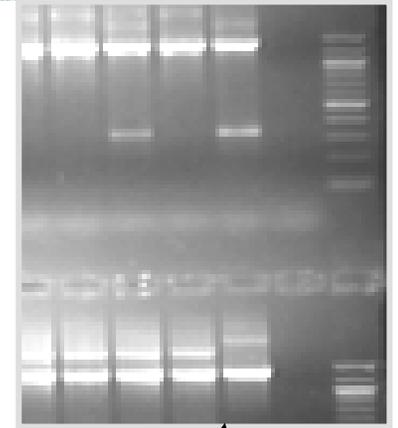
Susp. dexametasona

No afectado

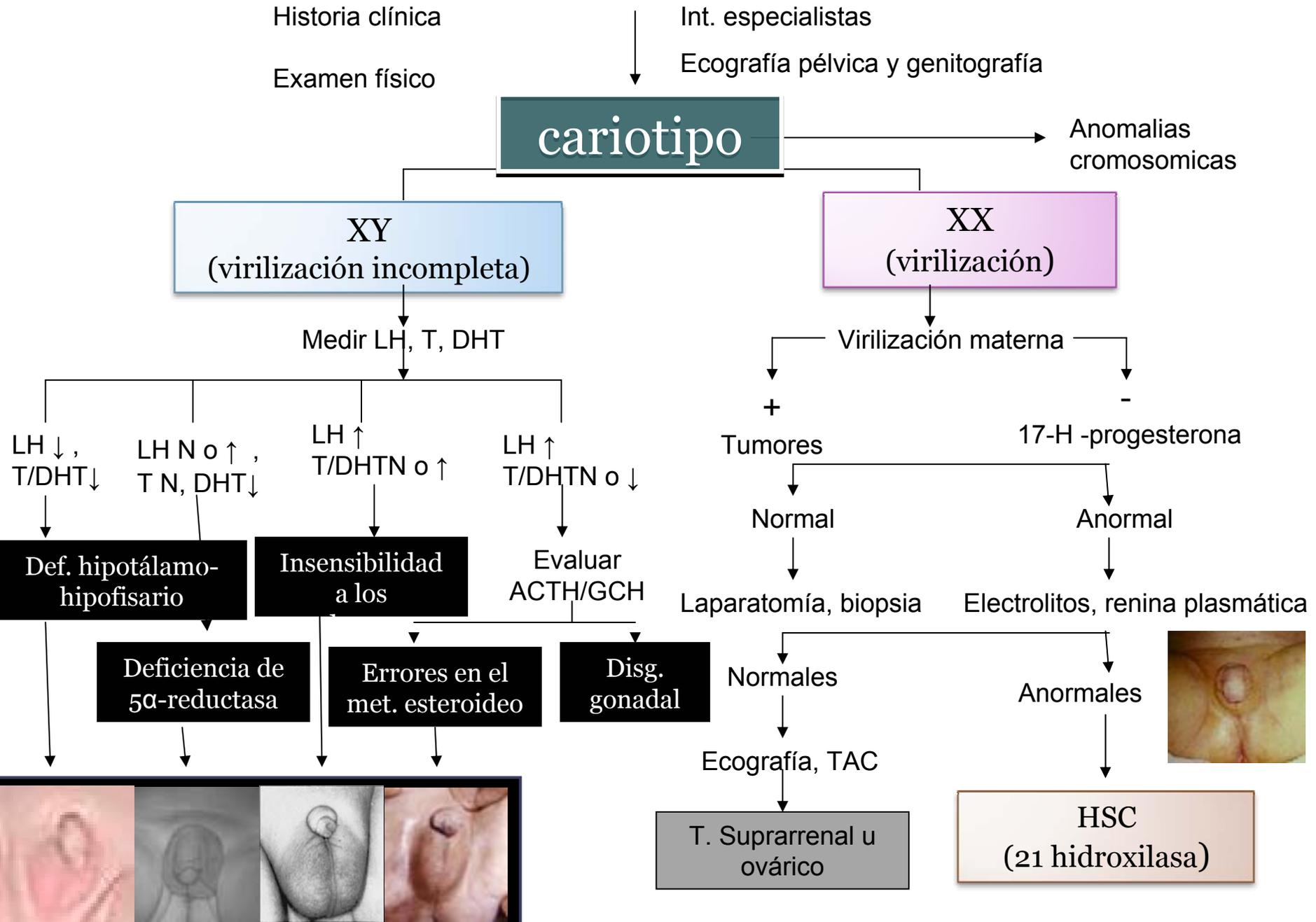
Afectado

Susp. dexametasona

Cont. dexametasona



# Paciente con Genitales Ambiguos



# ABORDAJE CLINICO



**Integración diagnóstica**

**Asesoramiento genético**

**Seguimiento, Tratamiento  
Prevención 2aria.**



**Búsqueda en base de datos**



**Estudios complementarios**

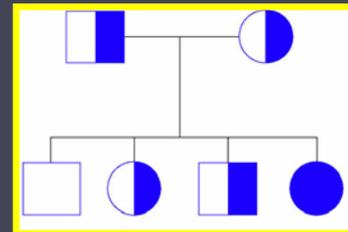


**Interdisciplina**

**Anamnesis detallada**

**Examen físico minucioso**

**genealogía**



**Embarazo**



**Parto y evolución**



- El diagnóstico y tratamiento de los raros casos de ambigüedad genital, requiere atención médica urgente. Debe tenerse presente el stress psicológico, que representa para la familia. El pediatra juega un rol importante en la evaluación diagnóstica, ayudando a la familia a comprender la condición médica de su RN y manteniendo un dialogo permanente con otros miembros del equipo tratante.

# Resumen de la diferenciación sexual

- Nivel cromosómico: Genes (Sry, CYP21A y B)
- Nivel Gonadal: Hormonas.
- Nivel de Genitales Externos: Respuesta Horm.
- Nivel de Genitales Internos: Respuesta Horm.
- Nivel neuropsicológico:
  - Hormonas
  - Sexo de crianza.
  - Sexo Social
  - Sexo Legal

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN.

Dr. Juan Carlos Peuchot  
jcpeuchot@hotmail.com