



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

11237  
2ej

División de Estudios de Posgrado 131  
**Instituto Mexicano del Seguro Social**

División de Educación e Investigación Médica  
Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza"  
Departamento Clínico de Endocrinología

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE UNA SERIE DE  
CASOS QUE INTEGRAN LA CLINICA DE TRASTORNOS DE  
DIFERENCIACION SEXUAL EN EL HOSPITAL GENERAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA" DURANTE EL  
PERIODO DE JULIO DE 1989 A JUNIO DE 1994.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :  
DRA. NORMA LOPEZ KING

Asesor: Dra. Cecilia Gutiérrez Avila

257416

Enero de 1990



**IMSS**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## A G R A D E C I M I E N T O S

A LOS NIÑOS POR SER EL MAS FUERTE ALICIENTE QUE ME IMPULSA A LA SUPERACION Y PARA QUIENES ESPERO CONTRIBUIR A QUE ALCANCEN UNA MEJOR CALIDAD DE VIDA Y UN FUTURO LLENO DE ESPERANZA .

A MIS PADRES : MIGUEL Y JUSTINA POR SU GRAN EJEMPLO DE CONSTANCIA Y POR EL AMOR INAGOTABLE QUE ME HAN DADO SIEMPRE.

A MIS HERMANOS POR SER EL MAYOR APOYO DE MI VIDA

A MIS PROFESORES PEDIATRAS POR SU VALIOSA ENSEÑANZA, EXPERIENCIA, CONOCIMIENTO Y GRAN HUMANISMO, CON LOS CUALES HAN CONTRIBUIDO A MI FORMACION PROFESIONAL, ESPECIALMENTE A LA DRA. CECILIA GUTIERREZ AVILA POR SU CONFIANZA Y APOYO INVALUABLES.

A MIS AMIGOS Y COLEGAS: MINERVA, BETY, SANUEL, JAIRD, PATY Y GUSTAVO EXCELENTES PEDIATRAS, CON QUIENES COMPARTI LOS MOMENTOS DE MAS DURA PRUEBA Y CON QUIENES PASE LOS MEJORES MOMENTOS DE MI RESIDENCIA .

# I N D I C E

	Página
1.- RESUMEN .....	1
2.- INTRODUCCION .....	2
3.- MATERIAL Y METODOS .....	11
4.- RESULTADOS .....	13
5.- TABLAS Y GRAFICAS .....	18
6.- DISCUSION .....	36
7.- CONCLUSIONES .....	39
8.- BIBLIOGRAFIA .....	40

## RESUMEN

Con el fin de identificar las características epidemiológicas de la población con trastornos de diferenciación sexual que recibió atención médica en el Hospital General Centro Médico La Raza durante el periodo de julio de 1989 a junio de 1994, se realizó el presente estudio .

Se incluyeron 31 pacientes con rangos de edad de 1 día hasta 12 años con un promedio de  $18 \pm 30$  meses . Se revisaron los expedientes clínicos reportándose los siguientes resultados: el diagnóstico definitivo de Síndrome de Resistencia a Andrógenos se encontró en el 48.2%, seguido de Hermafroditismo Verdadero 33.3% . Los datos clínicos observados fueron presencia de falo 100% , labios escrotalizados 96.8% e hipospadias 74.2% ; el cariotipo sexual 46XY correspondió al 63% y 46XX al 25.9% . La cromátina sexual fue negativa en el 80.8% ; la respuesta hormonal de testosterona posterior a la estimulación con hormona Gonadotropina coriónica fue adecuada en el 91.3% y el tratamiento psicológico se proporciono al 61.3% de la población. Conclusión : Se identificó como el trastorno de diferenciación sexual más frecuente al Síndrome de Resistencia a Andrógenos. Los datos clínicos prevalentes fueron presencia de falo y labios escrotalizados. La cromátina sexual fue negativa en la mayoría de los pacientes. El cariotipo más frecuente fue 46XY. Y el TX psicológico sólo se proporcionó a la mitad de los pacientes .

PALABRA CLAVE : TDS Trastornos de Diferenciación Sexual .

## INTRODUCCION

El neonato que tiene genitales ambiguos constituye un problema inmediato en el diagnóstico y tratamiento y crea una situación angustiante para los padres, la mejor asignación del sexo de crianza se logra después de una exploración física cuidadosa, valoración de la anatomía interna y externa y una desición del "sexo funcional" más apropiado, la asignación apresurada del sexo del niño puede hacer que haya que redefinir el sexo en fecha ulterior y esto generar rechazo por parte de los familiares; el grupo encargado de la asignación del sexo puede incluir al pediatra, urólogo, endocrinólogo, genetista, ginecólogo y psiquiatra ,quienes deben de realizar una historia clínica completa que incluya antecedentes heredofamiliares investigando parientes con genitales anormales, infertilidad, consanguinidad, edad de los padres, muertes perinatales frecuentes además de investigar antecedentes perinatales de importancia como son exposición a teratógenos (virales, farmacológicos y ambientales), con énfasis en la exposición materna a progestagenos y andrógenos (1,2) .

El estado cromosómico del feto queda definido desde la concepción, pero antes de las 6 semanas de gestación todavía no surgen signos de diferenciación sexual, investigaciones recientes han identificado un supuesto gen el cual es denominado "determinante de testículos" , en el brazo corto del cromosoma

Y, cerca del borde pseudoautosómico (2) . La diferenciación de los testículos comprende la formación de túbulos seminíferos que rodean las células germinativas. Las células de Leydig (que se diferencian a partir de las células intersticiales) comienzan a producir testosterona que actúa sobre los conductos de Wolff, los que dan origen a los genitales internos del varón (conducto deferente, epidídimo y vesículas seminales). Las células de Sertoli producen una sustancia que inhibe los conductos de Müller presentando estos regresión. Las células que reciben la acción de los andrógenos, que incluyen los genitales externos transforman testosterona en dehidrotestosterona por acción de la enzima 5 alfa reductasa; la dehidrotestosterona se combina con un receptor andrógeno citosólico y permite que se formen los genitales externos del varón, más bien por un proceso de crecimiento y fusión (pene y escroto) . Si falta el cromósoma Y como en la mujer, las gónadas se diferencian en ovarios y los oocitos quedan rodeados por células de granulosa; lo cual exige la presencia del cromósoma X. El conducto de Müller, sin el andrógeno testicular, se transforma en trompa de Falopio, útero y mitad superior de la vagina, degenerando los conductos de Wolff .En el plano exterior no hay fusión, el tubérculo se transforma en el clitoris y los pliegues y prominencia se tornan en labios (3-5).

Cuando se sospechan genitales ambiguos es importante explorar al paciente en su totalidad en busca de signos específicos u

otras malformaciones; se debe buscar primero simetría, es decir la posición de las gónadas en relación una con otra y respecto al anillo inguinal externo (6) .

Otros signos incluyen escroto bifido, escroto "prepeniano" o escroto en "chal" , en el que sus fijaciones anteriores cubren la base del pene, arrugas del escroto, y presencia de hipospadias y encordamiento; deben medirse las dimensiones del falo, su longitud y anchura. En el recién nacido el pene debe medir 2.5 cm de longitud y el meato uretral ha de estar en su punta. El escroto muestra su línea media de fusión en la porción media, y debe hallarse debajo del pene, hay que palpar las gónadas para aclarar si hay epididimo. En la neonata los labios mayores quizá no cubran por completo los menores, especialmente en la niña pretérmino, la longitud del clitoris no debe exceder de 1 cm y no debe existir fusión de los labios, es importante detectar el orificio vaginal (6,7).

Los trastornos de diferenciación sexual pueden estudiarse en base a los siguientes aspectos sexuales :

a)Sexo Cromosómico o Genético:el individuo normal posee células diploides que contienen 22 pares de cromosomas autosómicos y dos cromosomas sexuales (dos X o un X y un Y) cada cromosoma con ciertas características en cuanto a tamaño y posición del centrómero, los cromosomas en conjunto son llamados cariotipo (8)

En 1950 fue reconocido el cariotipo XY para el sexo masculino y XX para el sexo femenino (7,8). En los pacientes con genitales



ambiguos el cariotipo puede revelar anomalías como aneuploidía, deleción, rotura, redistribución y anomalías estructurales como traslocación. Dos cromosomas X funcionalmente normales darán lugar a la formación de ovarios, mientras que la presencia del cromosoma Y específicamente del brazo corto conocida como "factor determinante del testículo" (TDF) estimulará la organogénesis testicular. El antígeno H-Y el cual en 1955 había sido considerado responsable de la diferenciación testicular actualmente ha sido cuestionado (9,10). De las anomalías cromosómicas, solo el hermafroditismo verdadero y la disgenesia gonadal mixta tienen oportunidades de crear confusión importante acerca del sexo del neonato. El 80% o más de los hermafroditas verdaderos tienen un cariotipo 46XX. La determinante en el brazo corto de Y se cree que está translocado a X, lo cual explicaría la diferencia testicular. La mayor parte de los cariotipos con disgenesia gonadal mixta tienen el cariotipo 45X/46XY o bien 46XY, la cromatina sexual es negativa (11). En muchos casos se desconoce la causa, pero los varones XX con ambigüedad muy probablemente siguen un patrón de aparición familiar. Los síndromes de Turner, Klinefelter son alteraciones del sexo cromosómico sin anomalías de diferenciación sexual. La formación de cromatina sexual (cuerpo de Barr) se presenta en la interfase celular de las personas que poseen dos cromosomas X (10, 11) .

b)Sexo Gonadal: Es determinado a los 43-50 días de gestación para la diferenciación gonadal testicular . En el caso de la diferenciación gonadal de ovario esta ocurre de los 77-84 días de gestación. Diversos trastornos del sexo gonadal son la consecuencia de mutaciones de un solo gene que origina discrepancias entre el desarrollo de las gonadas y el sexo cromosómico o genético. Los ejemplos más importantes en este grupo son:hermafroditismo verdadero, disgenesia gonadal, el síndrome de sexo reverso ,este último sin trastorno de diferenciación sexual ; en el pseudohermafroditismo masculino la histología testicular revela células de Sertoli normales y ausencia de células de Leydig , algunos de estos pacientes tienen asociadas anormalidades como son nefropatía y tumor de Wilms conocido como síndrome de Drash s . En el Pseudohermafroditismo masculino disgenético los pacientes presentan testículos disgenéticos bilaterales, los cuales se caracterizan por persistencia de estructuras mullerianas, criptorquidismo e inadecuada virilización este tipo de trastorno se ve asociado con alto grado de degeneración maligna con incidencia de tumores testiculares de hasta el 30% . En el caso de los hermafroditas verdaderos estos tienen tejido gonadal bien desarrollado masculino y femenino, con presencia simultanea de tejido testicular (tubulos seminiferos) y tejido ovárico (estroma), las diversas combinaciones morfológicas, pueden incluir un testículo de un lado y un ovario en el otro, 2

ovotestis, o una gonada normal en un lado y un ovotestis en el otro, sus gonadas son frecuentemente asimétricas; el ovotestis es la más común estructura gonadal encontrada en el hermafroditismo verdadero ( 66% de los casos ) además de encontrar de un lado un ovario y en el otro un testículo(12-17).

En la disgenesia gonadal mixta las gonadas son disgenéticas y existe conservación de estructuras de conductos de müller, se encuentra diferenciación gonadal asimétrica que se caracteriza por la presencia de una gonada acintada de un lado y presencia de testículo en el lado opuesto. La etiología supuesta es la ausencia o deficiencia de un inductor gonadal . Clínicamente se caracteriza por la presencia de genitales externos femeninos con grados variables de virilización (clitoromegalia y fusión labioescrotal) a nivel interno presentan útero y frecuentemente trompas de Falopio, el testículo igualmente es intraabdominal, pero puede tener situación inguinal o labioescrotal (tiene una elevada incidencia de neoplasia ) (18, 19).

c)Sexo Hormonal: la diferenciación de los genitales externos en el individuo masculino va a depender de la acción de la testosterona sobre la alfa 5 reductasa la cual dara lugar a la dihidrotestosterona metabolito de la testosterona. La testosterona en el feto masculino es secretada por la células de Leydig, bajo la influencia de la Hormona luteinizante secretada por la pituitaria. La exposición del feto femenino antes de las 12 semanas de gestación da como resultado virilización de

genitales externos .Puede presentarse por hiperplasia suprarrenal congénita: deficiencia de 20-22 desmolasa, deficit de 3 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficit de 17 alfa reductasa. Defecto de la sintesis androgénica testicular: deficit de 17-20 desmolasa, deficit de 17 cetosteroides reductasa. Defecto de la respuesta del organo terminal(blanco) o síndromes de resistencia a andrógenos: deficit de 5 alfa reductasa, trastorno del receptor de andrógenos. Se trata de caracteres heredados como autosómicos recesivos; el pseudohermafroditismo masculino puede provenir de una incapacidad para convertir la testosterona en dehidrotestosterona, por deficiencia de 5 alfa reductasa, además de un caracter recesivo ligado a X, origina una disminución de respuesta al andrógeno por deficiencia de receptores correspondientes (20).

En la disgenesia gonadal mixta hay una producción disminuida de testosterona y de sustancia inhibidora de estructuras de Müller, de ello una masculinización deficiente de genitales externos y persistencia de conductos de Müller con gonadas disgenéticas con predisposición a malignizarse. La prevalencia del defecto en la fusión de los conductos mullerianos se reporta del 0.1% pero en exámenes postnatales, reporta hasta el 2-3%, la vagina es el sitio más frecuente de defecto en este trastorno.

En el síndrome de resistencia a andrógenos la sintesis de testosterona y el factor de regresión mulleriana son normales, pero existe defecto en la actividad molecular de la testosterona

(resistencia) o en la generación de dehidrotestosterona. Puede ser causado por a)deficiencia de 5 alfa reductasa, b)defecto en el receptor de andrógenos , c)anormalidad postreceptor de andrógenos (resistencia a receptor positivo) (21) .

d)Sexo Psicosocial : La diferenciación psicosexual puede ser clasificada en 4 categorías:a)identidad sexual (definición e identificación de la personalidad femenina o masculina), b)Rol sexual (aspectos de conducta en el cual los hombres y mujeres difieren en nuestra cultura y en nuestro tiempo), c)orientación sexual, d)diferencias cognitivas . La identidad sexual se establece usualmente entre los 18-30 meses de edad (22).

Para fundamentar nuestro diagnóstico podemos realizar los siguientes estudios , de acuerdo a cada situación :

Se puede obtener un frotis de exudado uretral buscando células epiteliales y vaginales .

Hay que obtener frotis bucales en busca de cuerpos de cromatina sexual, sin embargo éste puede ser erróneo en el periodo neonatal . La misma muestra puede utilizarse para cultivos de leucocitos con el fin de establecer el cariotipo; en suero deben medirse sodio, potasio y glucosa así como gonadotropina y esteroides, para diagnóstico de la Hiperplasia Adrenal Congénita.Los estudios radiológicos y ultrasonido pueden demostrar la presencia de una vagina y aclarar si se une a la uretra para formar el seno urogenital . Un buen estudio también puede descubrir la presencia de cuello, ausencia de útero,

testículos abdominales o inguinales, puede requerirse endoscopia con cistoscopios pequeños . Las biopsias de piel genital serán útiles para cultivar fibroblastos con el fin de calcular el número de receptores de andrógenos, afinidades de fijación celular total y nucleares, y la actividad de 5 alfa reductasa. Las biopsias de gonadas ayudan a distinguir entre disgenesia gonadal mixta, hermafroditismo verdadero, y pseudohermafroditismo masculino disgenético. Pueden utilizarse técnicas inmunohistoquímicas para identificar individuos con hiperplasia de células de Leydig, y los que sufren errores específicos en la biosíntesis de testosterona . La laparatomía o laparoscopia se indican en los pacientes en quienes se desea una descripción más apropiada de los genitales internos y de la posición de las gonadas, lo cual puede ser muy importante para la decisión de asignación sexual (23,24).

La meta es escoger el mejor sexo funcional para toda la vida, entre los aspectos por considerar están: el aspecto de los genitales externos, posibilidad de reconstrucción, función sexual futura, peligro de cancerización, fertilidad , deseos y opiniones de los padres . Las anomalías cromosómicas a menudo son de novo, de modo que los padres tienen poco riesgo de que generen nuevos hijos con el problema (24) .

Con el fin de conocer las características epidemiológicas de la población con trastornos de diferenciación sexual durante un periodo de 5 años, se realizó el presente estudio .

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron a los pacientes pediátricos registrados en la Clínica de Trastornos de Diferenciación Sexual (integrada por los Servicios de Genética, Higiene Mental, Endocrinopediátria y Cirugía Pediátrica), atendidos en el Hospital General Centro Médico La Raza en el periodo comprendido de julio de 1989 a junio de 1994.

Se incluyeron 31 pacientes con rangos de edad de 1 día hasta 12 años, con un promedio de edad de  $18\pm 30$  meses. Se excluyeron a todos los pacientes con TDS secundario a Hiperplasia Suprarrenal Congénita .

Se revisaron los expedientes clínicos registrando los siguientes datos : 1) diagnóstico específico del trastorno de diferenciación sexual, 2) edad, 3) presencia o no de cromatina sexual, 4) cariotipo, 5) datos clínicos más importantes, 6) métodos diagnósticos empleados, 7) tipo de tratamiento, 8) sexo definitivo asignado, 9) evolución psico-social .Para concentrar los resultados se diseñó una hoja de recolección de datos que incluyó los datos ya comentados además peso, talla, antecedentes heredo-familiares de infertilidad, ambigüedad de genitales, muertes perinatales previas, número de gesta, edad de los padres, exposición a teratógenos, niveles de testosterona posterior a la estimulación con hormona Gonadotropina Coriónica.

Se aplicó un cuestionario escrito a los diferentes servicios

que integran la Clínica de TDS con el fin de conocer el plan de trabajo que ofrece cada uno de ellos al paciente en estudio y con objeto de identificar la impresión generada en los pacientes con respecto a la aceptación del sexo asignado .

El análisis estadístico fue realizado mediante el Coeficiente de Spermán buscando un coeficiente de correlación de 0.50 y una significancia de 0.05 .



## R E S U L T A D O S

Se estudiaron 31 pacientes con trastornos de diferenciación sexual en el Hospital General Centro Médico La Raza en el periodo comprendido de julio de 1989 a junio de 1994 .Con rangos de edad de 1 día de vida hasta 12 años con un promedio de 12 +/- 30 meses; siendo la edad más frecuente de envío para su estudio al año de edad en 80.6% ,con envío de sólo 1 caso (3.2%) a los 12 años por presentar genitales fenotípicamente femeninos y testículos inguinales ;siendo el motivo de envío en la gran mayoría de los casos por presentar genitales ambiguos 77.4% (Figura 1 , Tabla 1) .

Se analizó el peso para la edad encontrándose el 77.5% dentro de percentilas normales y el 22.5% por debajo de la percentila 3%, traduciendo algún grado de desnutrición. Con respecto a la talla el 74.4% estuvo en percentilas normales y el 25.6% por debajo de la percentila 3%, correspondiendo a algún tipo de talla baja .

El diagnóstico definitivo más frecuente fue síndrome de resistencia a andrógenos el cual puede ser causado por a) deficiencia de 5 alfa reductasa, b) defecto en el receptor de andrógenos, c) anomalía postreceptor de andrógenos, correspondiendo a 13 pacientes (48.2%), seguido de hermafroditismo verdadero 9 pacientes (33.3%), disgenesia gonadal mixta 4 pacientes (14.8%) y sólo 1 paciente (3.7%)

con testículo feminizante, encontrándose 4 pacientes sin diagnóstico definitivo por estar aún en estudio. (Figura 2 , Tabla 2) .

El sexo asignado con mayor frecuencia fue el masculino 64.5% (20 pacientes), asignándose sexo femenino a 8 pacientes (25.8%), y 3 pacientes restantes (9.7%) sin asignación de sexo por encontrarse aún en estudio .(Figura 3 , Tabla 3) .

Los antecedentes heredo familiares tuvieron importancia en 1 paciente (3.2%) quien refirió un familiar con genitales ambiguos, 2 pacientes (6.5%) con familiares portadores de infertilidad, presentandose en 3 pacientes (9.7%) antecedentes prenatales de obitos u abortos previos . (Figura 4, Tabla 4) .

La mayoría de los pacientes con TDS fueron producto de la primera gestación 10 pacientes (32.3%) .

La edad materna promedio fue de 25 años con rangos de edad de 14 a 43 años . Y la edad paterna se encontró en rangos de 19 a 48 años con un promedio de 28 años .

Con respecto a la exposición prenatal a agentes teratogénicos 4 pacientes (12.9%) tuvieron antecedentes positivos para agentes farmacológicos, 1 paciente (3.2%) se expuso prenatalmente al virus de la rubeola, de los cuales el 80% de los pacientes fueron expuestos al teratógeno durante el primer trimestre de gestación . (Figura 5, Tabla 5) .

Los datos clínicos encontrados en los pacientes con TDS fueron por frecuencia: presencia de falo (100%), presencia de

labios escrotalizados (96.8%), hipospadias (74.2%), gonadas palpables (71%), introito vaginal (48.4%), criptorquidia (35.5%) y anorquia bilateral (25.8%) . (Figura 6, Tabla 6) .

El tamaño del falo presento un rango mínimo de 0.8 cm y un máximo de 3.5 cm con un promedio de 1.79 cm y una moda de 1.5 cm de longitud .

La respuesta hormonal fue adecuada elevandose los niveles de testosterona posterior a la estimulación con hormona gonadotropina coriónica (HGC) en 91.3% de los pacientes. Dentro del protocolo de estudio a todos los pacientes se les determino 17 alfa hidroxiprogesterona con el fin de descartar hiperplasia suprarrenal congénita, reportandose valores pre inhibición de 0.120 a 7.50 con un promedio de 3.182 y niveles post inhibición de 0.400 a 2.110 con un promedio de 0.993 con lo cual se descarto la hiperplasia suprarrenal congénita.

El porcentaje de cromatina sexual negativa se encontró en 88.8% de los pacientes y en 19.2% resultado positiva con un rango que vario del 10 al 19% de positividad. (Figura 7, Tabla 7) .

El cariotipo sexual más frecuente fue 46XY 17 pacientes (63%), seguido de 46XX 7 pacientes (25.9%), 45X0/46XY 2 pacientes (7.4%) y 46XY/47XXY 1 paciente (3.7%) . (Figura 8, Tabla 8) .

A los pacientes en quienes macroscopicamente se observaban gonadas anormales se les realizó biopsia (41.9%) reportandose en 12% ovoteste y testículo , 9.7% gonadas acintadas, 3.2% ovoteste

bilateral y 3.2% ovoteste y ovario ; al momento de realizar laparatomía exploradora sólo en 6.5% se encontraron restos Müllermanos, siendo importante mencionar que al 58.1% de los pacientes no se les efectuó biopsia .(Tabla 11 ).

De los pacientes a los cuales se les realizó Genitografía 51.6%, la mayoría presentaron uretra de características masculinas (62.5%), sin embargo debemos mencionar que sólo se realizó el estudio al 51.6% de los pacientes. (Tabla 12).

El tratamiento farmacológico consistió básicamente en testosterona y se otorgó únicamente al 29% de los pacientes, con el fin de incrementar el tamaño del falo facilitando esto el tratamiento quirúrgico, de este último el más utilizado fue la plastia de hipospadias (40%), seguido de orquidopexia + plastia de hipospadias (12%), clitoroplastia (8%), Vaginoplastia (8%), resección de gonadas + clitoroplastia (16%) .

El tratamiento psicológico se otorgó a 19 pacientes (61.3%) de la población total . (Figura 9 , Tabla 9).

La aceptación del sexo por parte de los familiares se logró en el 93.5% y solamente en 2 pacientes (6.5%) no hubo aceptación total . (Figura 10, Tabla 10) .

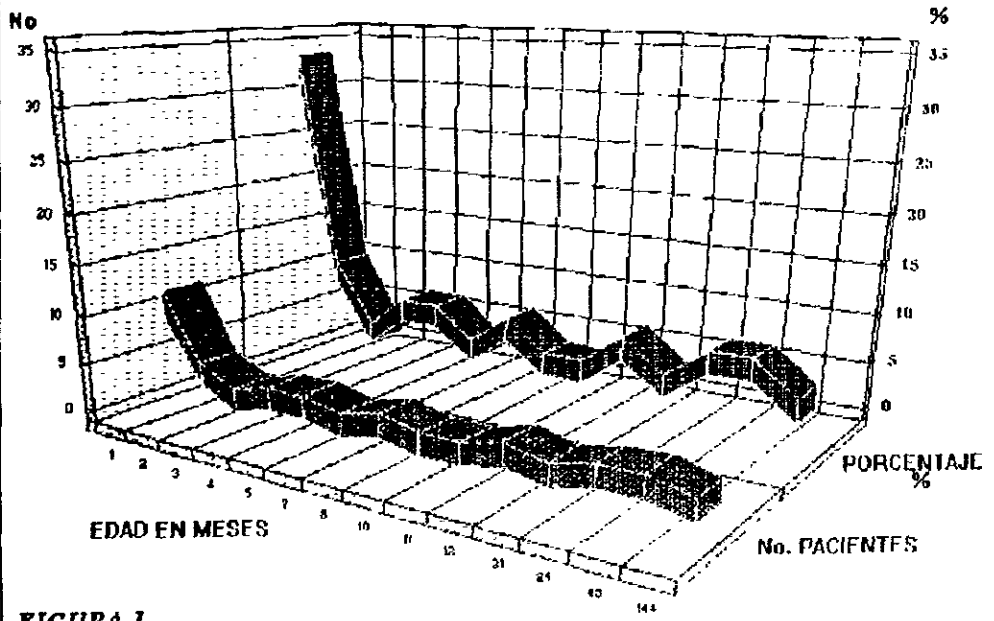
El rechazo familiar y social se identificó en 2 pacientes representando el 6.5% de la población . (Figura 11).

La asociación con otras malformaciones se presentó en 4 pacientes (12.9%) entre las cuales se encontraron labio leporino

y paladar hendido como las principales .

Se realizó correlación mediante el Coeficiente de Sperman encontrando lo siguiente : se identificó que no existe correlación entre cariotipo y cromatina sexual con un coeficiente menor de 0.3994 ( $p=0.043$ ) significativa. Presentandose correlación positiva entre el sexo asignado y el TX quirúrgico con un coeficiente de 0.5325 y una significancia importante ( $p < 0.007$ ). Con una correlación positiva entre el tamaño del falo y sexo de asignación masculino mostrando un coeficiente de correlación menor de 0.4751 ( $p=0.011$ ) significativa . Identificándose una correlación negativa entre TX farmacológico y diagnóstico definitivo 0.3664 ( $p=0.06$ ). Sin encontrar correlación del sexo asignado con la edad de envío ni con el reporte del cariotipo .

# EDAD DE ENVIO DE PACIENTES CON TDS



**FIGURA 1**

# DIAGNOSTICO DEFINITIVO EN PACIENTES CON TDS

%

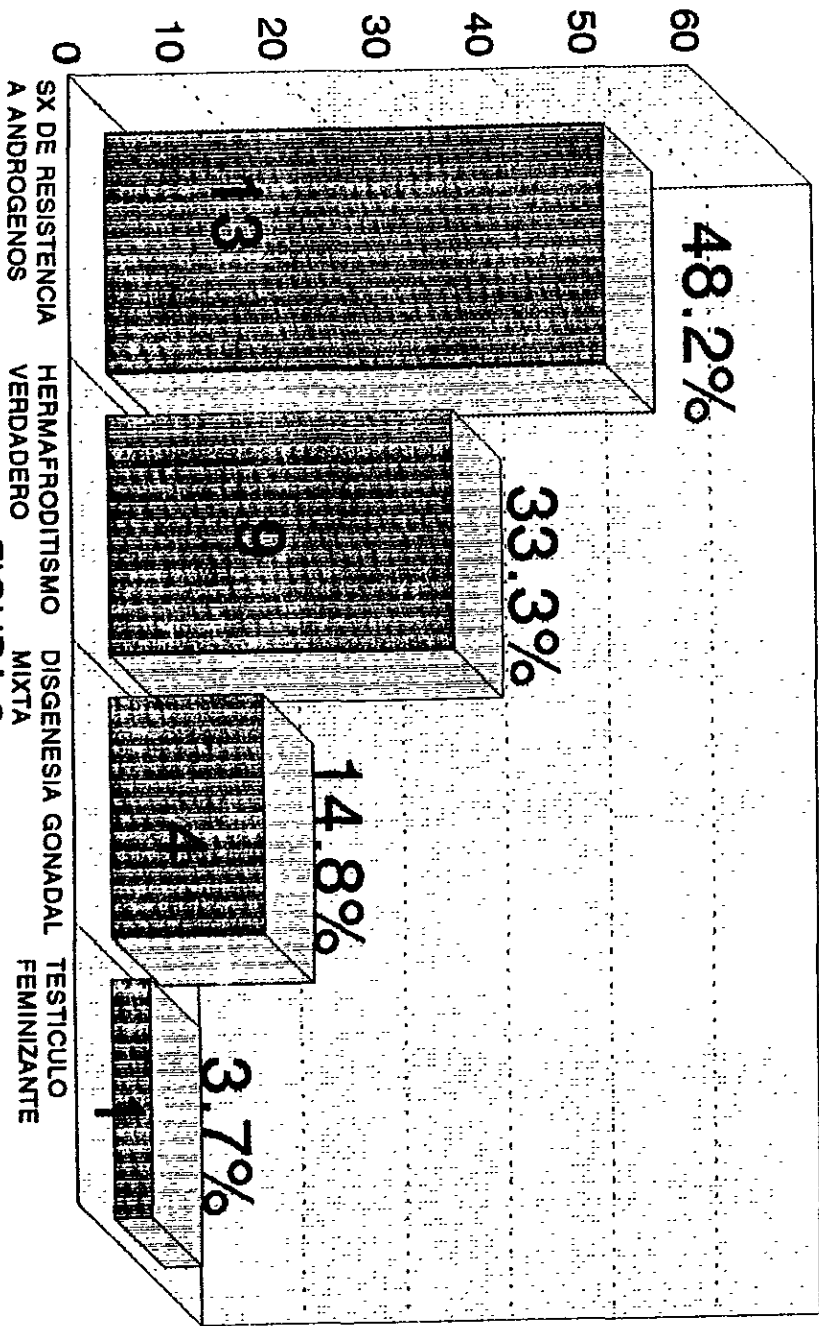
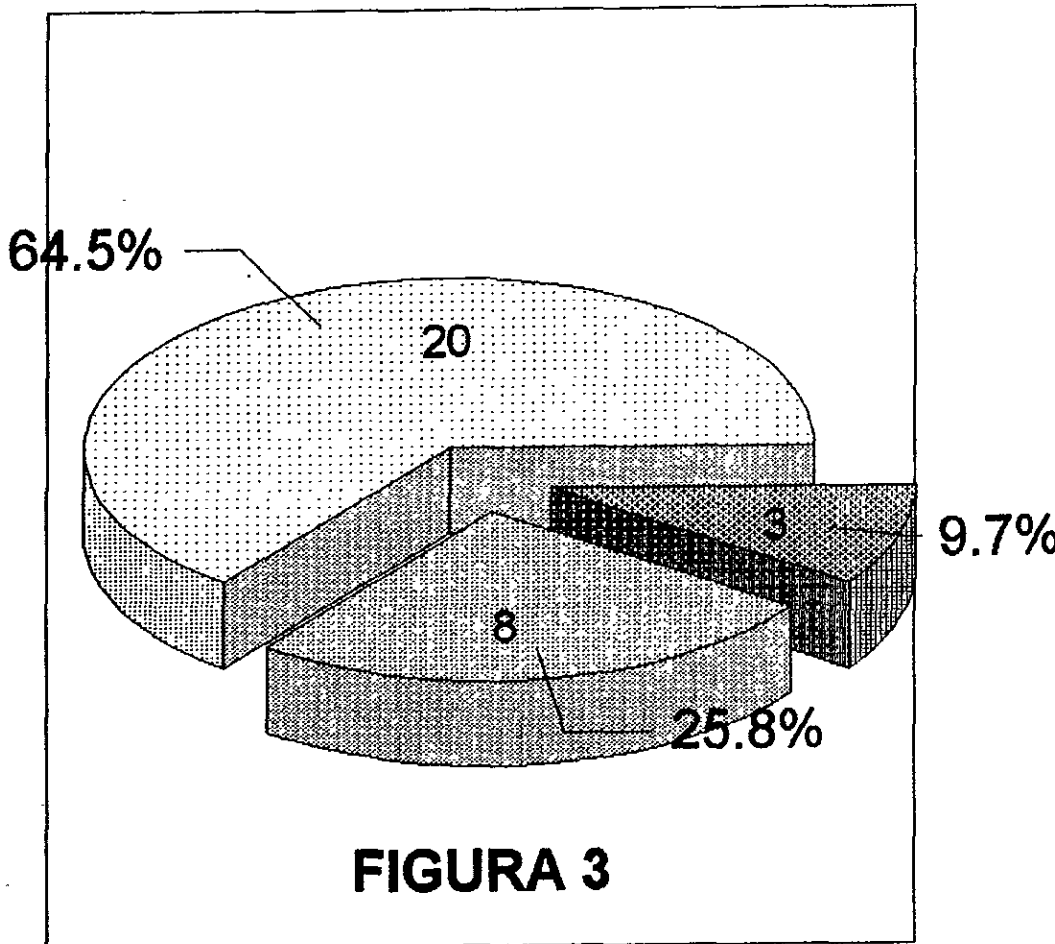


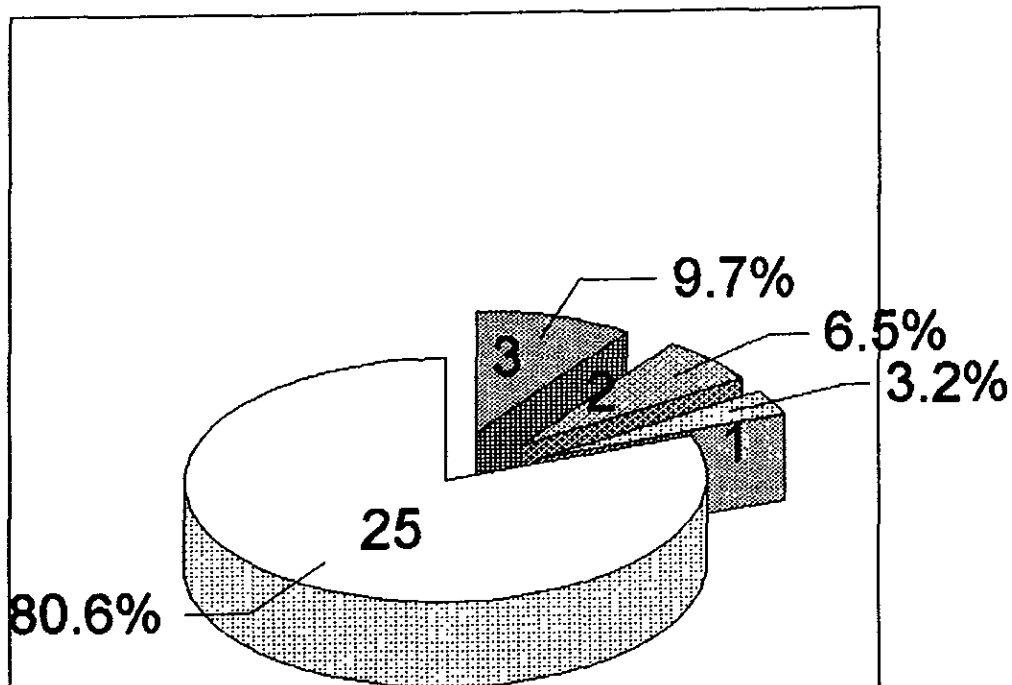
FIGURA 2

# SEXO ASIGNADO EN PACIENTES CON TDS





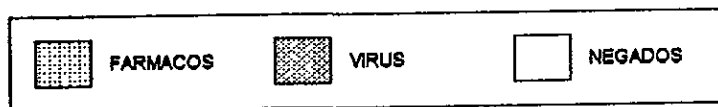
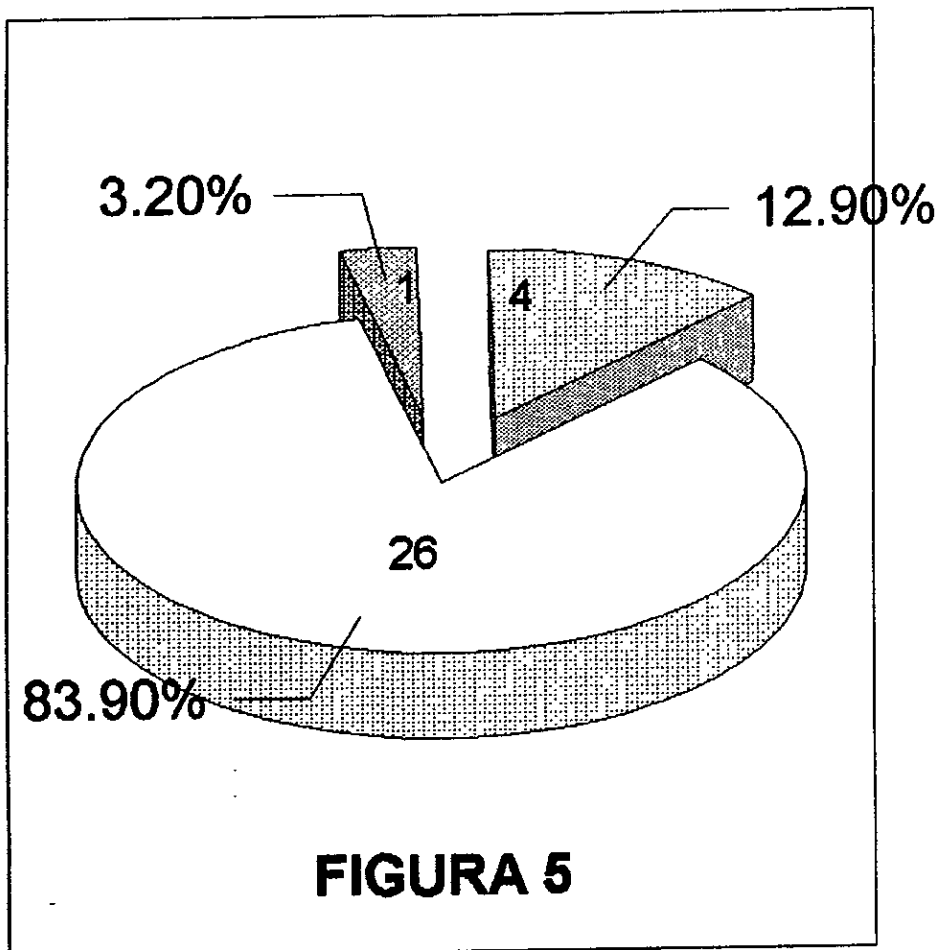
# ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES EN PACIENTES CON TDS



**FIGURA 4**



# EXPOSICION A AGENTES TERATOGENOS EN PACIENTES CON TDS



# ANTOS CLINICOS ENCONTRADOS EN PACIENTES CON TDS

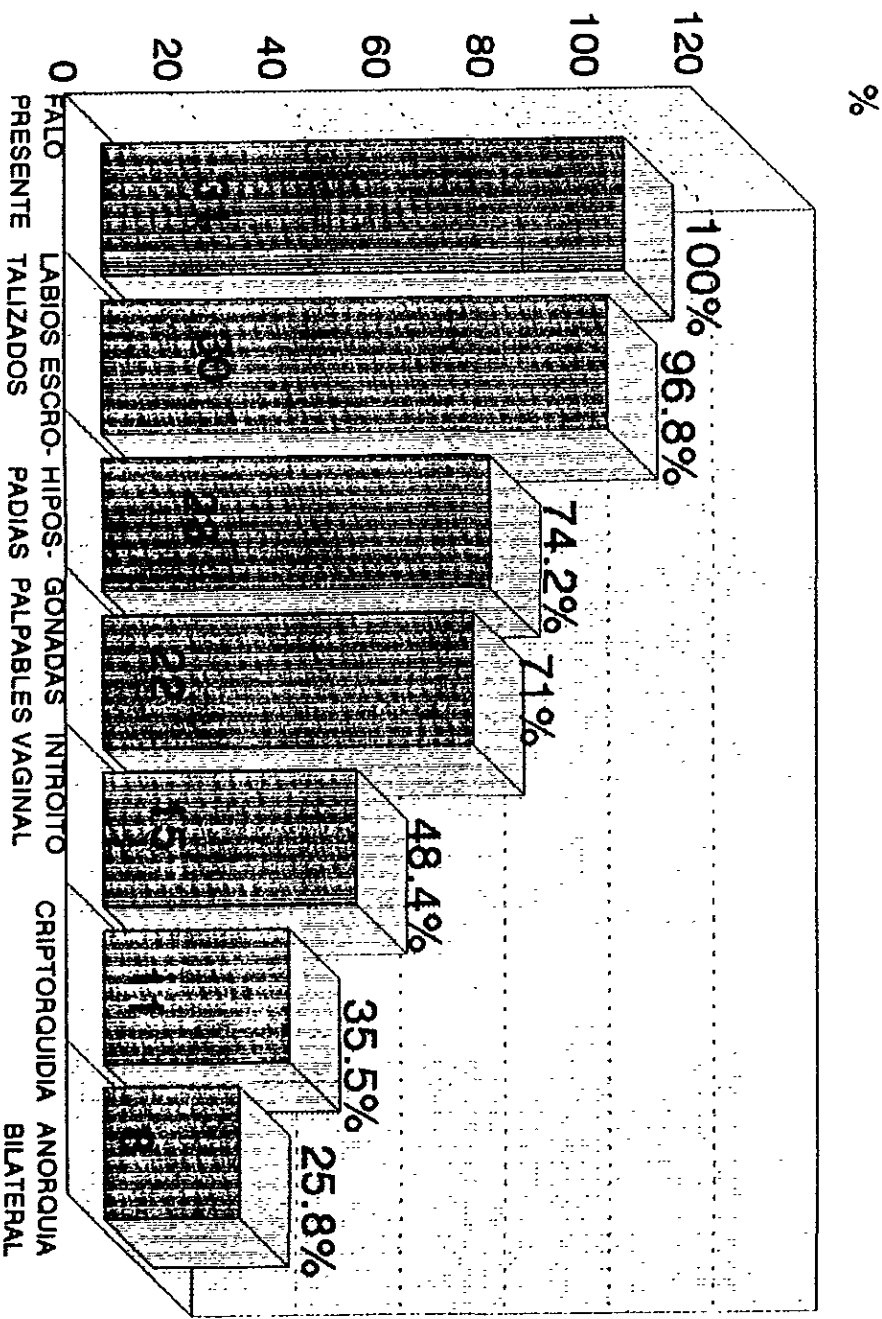
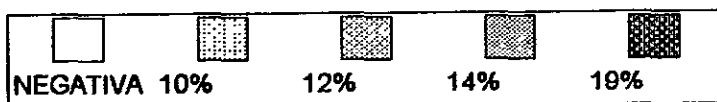
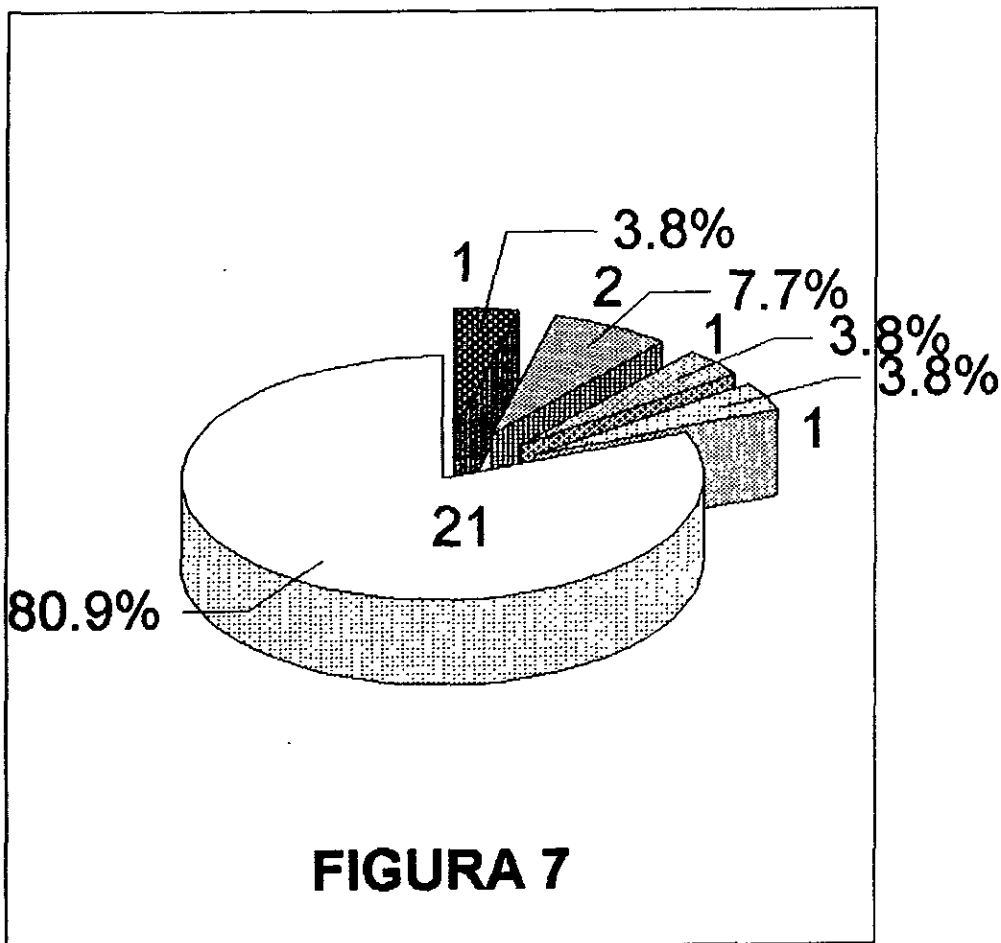
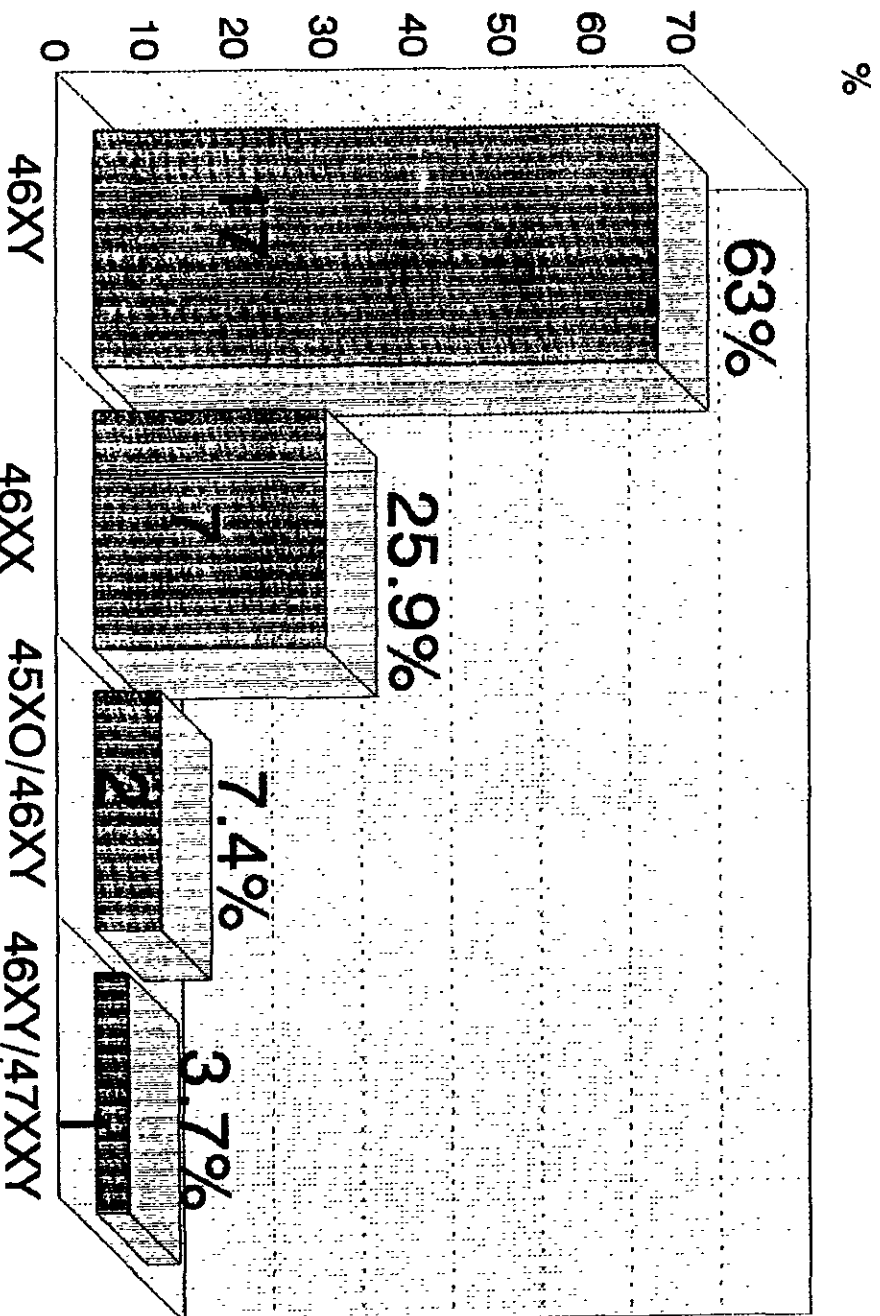


FIGURA 6

# PRESENCIA DE CROMATINA SEXUAL EN PACIENTES CON TDS

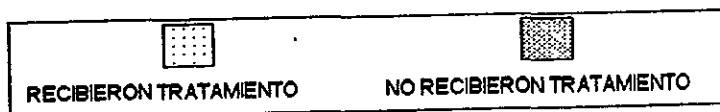
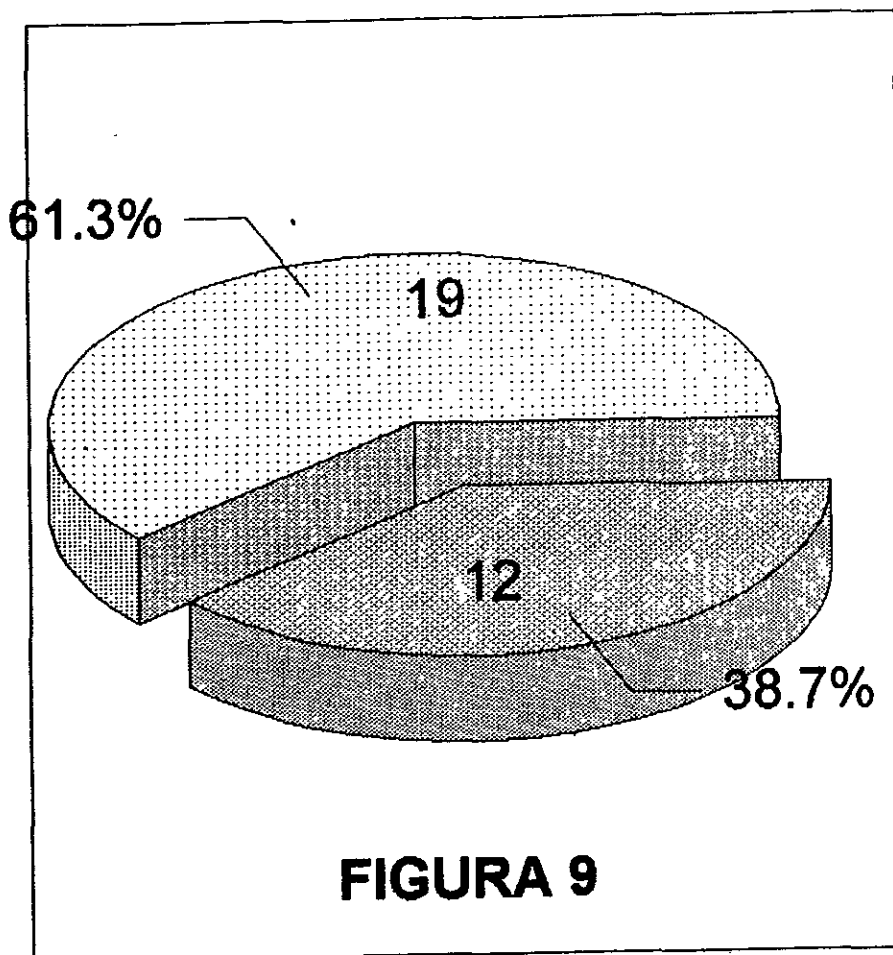


# CARIOTIPO MAS FRECUENTE EN PACIENTES CON TDS

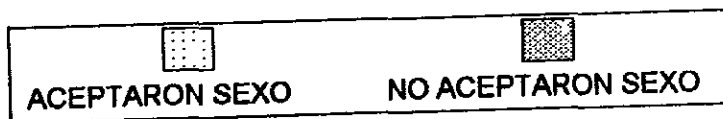
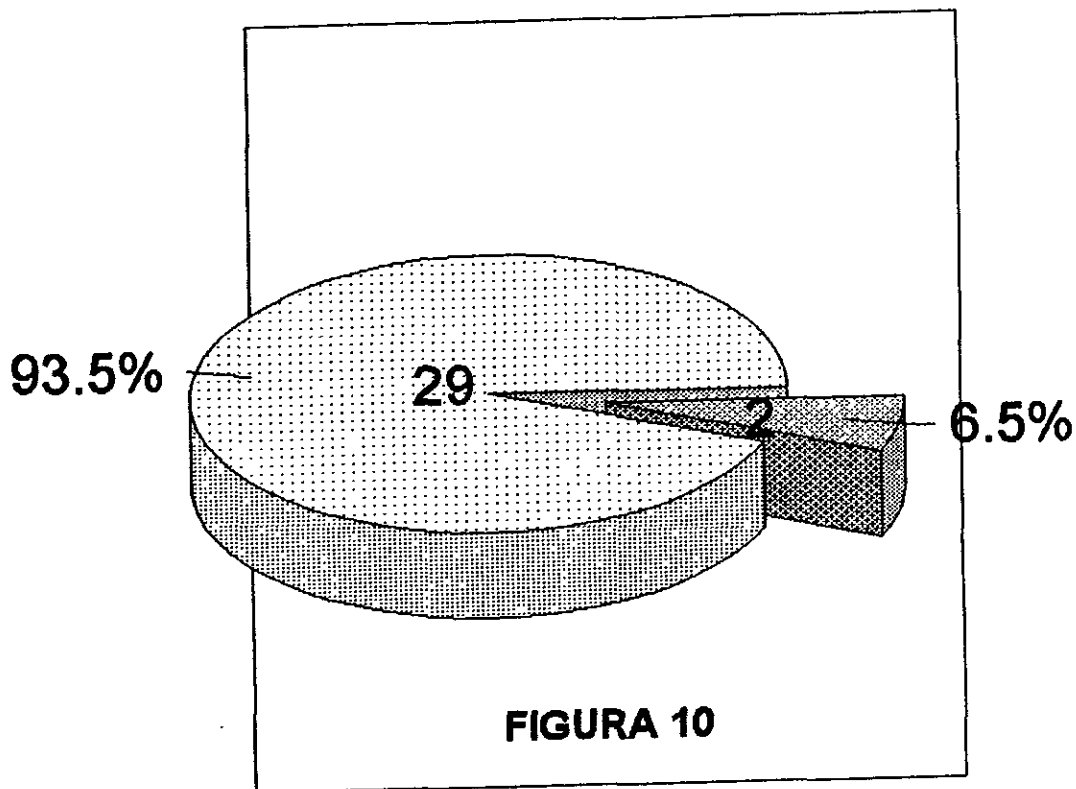


46XY 46XX 45XO/46XY 46XY/47XXY  
FIGURA 8

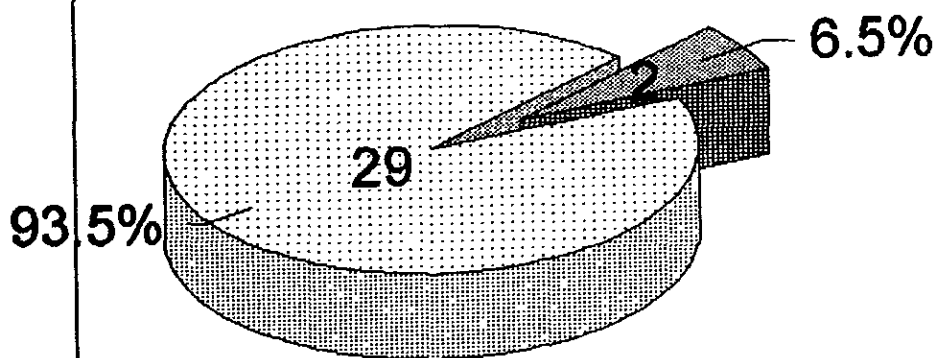
# TRATAMIENTO PSICOLOGICO EN PACIENTES CON TDS



# ACEPTACION DE SEXO ASIGNADO EN PACIENTES CON TDS



# RECHAZO FAMILIAR Y SOCIAL EN PACIENTES CON TDS



**FIGURA 11**





TABLA 1

EDAD DE ENVIO DE LOS PACIENTES CON TDS

PACIENTE	EDAD DE ENVIO EN MESES	SEXO ASIGNADO	DIAGNOSTICO	CARIOTIPO
1	24	M	SX DE RESIST.A	46XY
2	1	M	SX DE RESIST.A	46XY
3	12	F	DISGENESIA G. M	46XY
4	1	M	HERMAFRODITA V.	46XY/XXY
5	7	F	HERMAFRODITA V.	45X0/46XY
6	2	M	HERMAFRODITA V.	46XX
7	1	M	SX DE RESIST.A	46XY
8	144	F	SX DE RESIST.A	46XY
9	48	M	HERMAFRODITA V.	46XX
10	2	M	SX DE RESIST.A	46XY
11	1	M	SX DE RESIST.A	46XY
12	4	M	SX DE RESIST.A	46XY
13	11	M	DISGENESIA G.M.	45X0/46XY
14	24	M	HERMAFRODITA V.	46XX
15	1	M	HERMAFRODITA V.	46XX
16	8	F	HERMAFRODITA V.	46XX
17	8	M	SX DE RESIST.A	46XY
18	1	F	SX DE RESIST.A	46XY
19	48	M	DISGENESIA G. M	46XY
20	1	M	SX DE RESIST.A	46XY
21	21	M	HERMAFRODITA V.	46XX
22	2	M	SX DE RESIST.A	46XY
23	12	M	EN ESTUDIO	46XX
24	1	M	SX DE RESIST.A	46XY
25	4	M	SX DE RESIST.A	46XY
26	10	F	DISGENESIA G. M	P
27	1	P	EN ESTUDIO	P
28	1	P	EN ESTUDIO	P
29	3	P	EN ESTUDIO	P
30	5	M	HERMAFRODITA V.	46XY
31	5	F	TESTICULO FEM.	46XY

SEXO ASIGNADO:

M= MASCULINO

F= FEMENINO

P=PENDIENTE

DIAGNOSTICO :

SX DE RESISTENCIA A ANDROGENOS

HERMAFRODITA VERDADERO

DISGENESIA GONADAL MIXTA

TESTICULO FEMINIZANTE

TABLA 2

DIAGNOSTICO DEFINITIVO EN LOS PACIENTES CON TDS

DIAGNOSTICO DEFINITIVO	No. PACIENTES	%
SX DE RESISTENCIA A ANDROGENOS	13	48.2
HERMAFRODITISMO VERDADERO	9	33.3
DISGENESIA GONADAL MIXTA	4	14.8
TESTICULO FEMINIZANTE	1	3.7

TABLA 3

SEXO ASIGNADO A LOS PACIENTES CON TDS

SEXO ASIGNADO	No.	%
MASCULINO	20	64.5
FEMENINO	8	25.8
EN ESTUDIO	3	9.7

TABLA 4

ANTECEDENTES HEREDO - FAMILIARES EN LOS PACIENTES CON TDS

ANTECEDENTES	No.	%
GENITALES AMBIGUOS	1	3.2
INFERTILIDAD	2	6.5
ABORTOS Y OBITOS PREVIOS	3	9.7
NEGADOS	25	80.6

TABLA 5

EXPOSICION PRENATAL A TERATOGENOS EN PACIENTES CON TDS

AGENTES TERATOGENOS	No.	%
FARMACOS	4	12.9
VIRUS	1	3.2
NEGADOS	26	83.9

TABLA 6

DATOS CLINICOS ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON TDS

DATOS CLINICOS	No. DE PACIENTES	%
FALO PRESENTE	31	100
LABIOS ESCROTALIZADOS	30	96.8
HIPOSPADIAS	23	74.2
GONADAS PALPABLES	22	71
INTROITO VAGINAL	15	48.4
CRIPTORQUIDIA	11	35.5
ANDRQUIA BILATERAL	8	25.8

TABLA 7

CROMATINA SEXUAL EN LOS PACIENTES CON TDS

CROMATINA	No.	%
NEGATIVA	25	80.8
POSITIVA	6	19.2

TABLA 8

CARIOTIPO SEXUAL DE LOS PACIENTES CON TDS

CARIOTIPO	No.	%
46 XY	17	63
46 XX	7	25.9
45 XO /46 XY	2	7.4
46 XY /47 XXY	1	3.7

TABLA 9

TRATAMIENTO PSICOLOGICO OTORGADO A PACIENTES CON TDS

TRATAMIENTO PSICOLOGICO	No.	%
SI	19	61.3
NO	12	38.7

TABLA 10

ACEPTACION FAMILIAR DEL SEXO OTORGADO EN LOS PACIENTES CON TDS

ACEPTACION DEL SEXO	No.	%
SI	29	93.5
NO	2	6.5

TABLA 11

REPORTE DE BIOPSIA EN LOS PACIENTES CON TDS

HALLAZGOS HISTOLOGICOS	No .	%
OVOTESTE + TESTICULO	4	12.9
GONADA ACINTADA	3	9.7
RESTOS MÜLLERIANOS	2	6.5
TESTICULOS	2	6.5
OVOTESTE BILATERAL	1	3.2
OVOTESTE + OVARIO	1	3.2
NO SE REALIZO	18	58.1

TABLA 12

REPORTE DE LA GENITOGRAFIA EN LOS PACIENTES CON TDS

HALLAZGOS	No.	%
URETRA FEMENINA	3	18.8
URETRA MASCULINA	10	62.5
URETRA FEMENINA + VAGINA Y OTRAS ESTRUCTURAS FEMENINAS	1	6.3
PSEUDOVAGINA CIEGA	2	12.5
NO SE REALIZO	15	48.4

## D I S C U S I O N

En nuestra población estudiada se detectó como principal trastorno de diferenciación sexual el Síndrome de Resistencia a Andrógenos en 2o. lugar el Hermafroditismo Verdadero y en 3er lugar la Disgenesia Gonadal Mixta , lo cual es similar a lo reportado en la literatura internacional.

Una proporción alta de pacientes tuvieron antecedentes prenatales previos de muertes perinatales (9.7%) encontrándose así mismo en menor porcentaje antecedentes familiares de infertilidad y genitales ambiguos. El antecedente de exposición prenatal a agentes teratogénicos de tipo farmacológico y viral se encontraron presentes en un 16.1% apoyando parcialmente la influencia de estos factores en la génesis de TDS, mencionada por diversos autores .Se encontro que el cariotipo más comunmente presentado en los pacientes con hermafroditismo verdadero es el 46XX (67%) lo cual coincide con lo reportado por Kofman - Alpero McGillivray 1992 quienes refieren que más de la mitad de los pacientes con esta patología presentan cariotipo 46XX y similar a lo referido por otros autores como Donahue 1987 quién comenta que el 80% de estos pacientes tienen el mencionado cariotipo. Se observó que los pacientes con Disgenesia Gonadal Mixta presentan en su mayoría cariotipo 45X/46XY o 46XY , similar a lo referido en la literatura internacional.La edad promedio de



envió del paciente para su estudio es en su mayoría dentro del primer año de vida lo cual es importante ya que la identidad sexual se establece entre los 18 y 30 meses de edad . El ovoteste fue la estructura gonadal más comunmente encontrada en el hermafroditismo verdadero lo cual es similar a lo referido por Aarason y Luks et-al .

Con respecto a los servicios integrantes de la Clínica de TDS estos intervienen en forma conjunta en la decisión del sexo a asignar a cada paciente tomando en consideración como puntos básicos características de los genitales externos, posibilidades de reconstrucción , cariotipo y deseo u opinión de los padres, considerando en un segundo plano la funcionalidad sexual futura, fertilidad y peligro de cancerización. Refiriendose una aceptación de sexo asignado del 88% y en su mayoría una adecuada colaboración familiar para continuar el TX indicado. Siendo la principal problemática que enfrenta el paciente desde el punto de vista biológico el aspecto estético y funcional; y desde el punto de vista psicológico se han identificado reacciones ansiosas y depresivas así como problemas de adaptación a la asignación genérica dependiendo de la etapa de desarrollo del paciente , esto último generado porque el paciente no acude en forma temprana o porque no se reciben todas las interconsultas a tiempo participando inclusive después de que ya se ha asignado el género; para tratar de evitar la generación de rechazo y conflicto familiar con respecto al sexo

asignado el servicio de Higiene Mental se entrevista con los padres y con el paciente y trata de identificar las expectativas concientes y no concientes de los padres en relación al género del producto. Llamando la atención el tratamiento psicológico en nuestro estudio el cual se proporcionó sólo al 61.3% de la población total y siendo escaso el seguimiento de cada paciente. La participación del servicio de genética es importante ya que proporciona consejo genético a un 80-100% de los familiares del paciente según sea el caso . El servicio de endocrinopediátria por su parte proporciona el tratamiento hormonal sustitutivo para el desarrollo de una adecuada pubertad según el sexo asignado . El seguimiento por parte de cirugía pediátrica tiene como principal finalidad tratar el aspecto estético y funcional . Consideramos de vital importancia el realizar un adecuado seguimiento socio-psicológico del paciente en un futuro, con el fin de conocer la adaptación en su vida de pareja y su desempeño como individuo en la sociedad adulta .

1. El Trastorno de diferenciación sexual más frecuente en nuestra población es el Síndrome de Resistencia a Andrógenos.
2. Los datos clínicos más frecuentemente encontrados en los pacientes con trastornos de diferenciación sexual son presencia de falo en promedio de 1.7 cm , labios escrotalizados e hipospadias.
3. La respuesta hormonal muestra una adecuada elevación de los niveles de testosterona posterior a la estimulación con hormona gonadotropina coriónica .
4. El cariotipo sexual más frecuente encontrado es 46XY en general, sin embargo en los hermafroditas verdaderos lo es el 46XX .
5. La cromátina sexual es negativa en la mayoría de los pacientes con trastornos de diferenciación sexual .
6. El tratamiento quirúrgico mayor empleado es la plastia de hipospadias.
7. El tratamiento psicológico que se proporciona es escaso con un seguimiento de los pacientes en forma irregular .

## B I B L I O G R A F I A

1. Conte F, Melvin M, Grumbach M. Abnormalities of sexual differentiation. Appleton :Norwalk. 1990: 33-60 .
2. Griffen JE, Wilson JD. Disorders of sexual differentiation. In: Walsh PG, et-al., eds. Campbell's urology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1986: 310-319.
3. Cuevas S, Kofman S. El cromosoma Y humano . Rev Invest Clin 1990;42 : 290-296 .
4. Ferguson M. Genes on the X and Y chromosomes controlling sex. BMJ 1988; 297: 635-636 .
5. McGillivray B. Aspectos genéticos de los genitales ambiguos. Clin Norte Am 1992; 39: 305-314 .
6. Conte FA, Grumbach MM. Pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment of anomalies of sex In: DeGroot L, ed. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders. 1988: 455-70.
7. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams textbook of endocrinology.

8.Ferguson M, Cooke A, Affara N, Boyd E, Tolmie J. Genotype - phenotype correlations in XX males and their bearing on current theories of sex determination. Hum Genet 1990; 84:198-202.

9.Berta P. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor .Nature 1990; 28: 348-448.

10.Simpson E.Separation of the genetic loci for the H-Y antigen and for testis determination on human Y chromosome. Nature 1987; 326: 876-888.

11.Wachtel S, Koo G, Breg R, et-al.Serologic detection of a Y-linked gene in XX males and XX true hermaphrodites. N Eng J Med 1976; 30 : 750-754.

12.Mittwoch U. Males, females and hermaphrodites.Ann Hum Genet 1985; 50: 103-121.

13.Brauner R, Lortat J, Nivot S. True hermaphroditism: Genetic variants and clinical management. J Pediatrics 1994; 125: 738-744.

14.Rajfer J,Mendelsohn G, Arnheim J, Jeffs R, Walsh P.Dysgenetic male pseudohermaphroditism. J Urology 1978; 119: 525-527.

15. Ramsay M, Bernstein R, Zwane E, Page D, Jenkins T. XX true hermaphroditism in southern african blacks: an enigma of primary sexual differentiation. *Am J Hum Genet* 1988; 43:4-13 .
16. Kogan S. Surgical approach to male pseudohermaphroditism. *Eur J Pediatr* 1993; 152: S91-2 .
17. Kofman S, Méndez J, Ulloa A, Pérez G. Estudios clínicos, endocrinológicos e histológicos en hermafroditas verdaderos. *Rev Inv Clin* 1992; 44: 229-234.
18. Stenberg W, Barclay D, Kloepfer W. Familial XY gonadal dysgenesis . *N Eng J Med* 1978 ; 278: 695-70.
19. Lusting RH. Ontogeny of gonadotropin secretion in congenital anorchia: sexual dimorphism versus syndrome of gonadal dysgenesis and diagnostic considerations. *J Urol* 1987; 138: 587-593.
20. Imperato-McGinley JL. Androgens and the evolution of male gender identity among male pseudohermaphrodites with 5 alpha reductase deficiency. *N Eng J Med* 1979; 300:1233-1244.
21. Wilson JD. The androgen resistance syndromes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. *The metabolic basis of inherited*

disease . 6 th ed. New York :McGraw-Hill.1989:118-127.

22.Gambino J, Caldwell B, Dietrich R, Walot I , Kangarloo H.Congenital disorders of sexual differentiation:MR findings. AJR 1992; 158:363-367.

23.Colan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E . Congenital anomalies of the müllerian system. Fertility and Sterility 1989; 51:747-755.

24.Donahoe P. Diagnóstico y tratamiento del paciente con anormalidades intersexuales. Clin Norte Am 1987; 34: 1453-1471.