

11237  
Jey  
59



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

ASOCIACION DEL SEXO DE ASIGNACIÓN CON  
IDENTIDAD DE GÉNERO EN 20 PACIENTES CON  
DISGENESIA GONADAL MIXTA. 26 AÑOS DE  
EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE LA CIUDAD  
DE MÉXICO DE TERCER NÍVEL.

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA  
PRESENTA:  
DRA. SANDRA DUQUE TORRES.



ASESORES: *[Firma]*  
DR. LUIS HUMBERTO ERANA GUERRA

DR. LANTIDA MARGARITA RAY RIVERA



DIRECCION DE  
MEXICO DE LA

*[Firma]*

ABRIL 1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2609-18



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 esta 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.

## INDICE

---

|   | PAGINA |
|---|--------|
| <b>1 Introducción</b>                                 | 2      |
| <b>2 Marco teórico</b>                                | 4      |
| Diferencia gónadal                                    | 4      |
| Diferenciación psicosexual                            | 7      |
| Diagnostico de trastornos de la diferenciación sexual | 9      |
| Antecedentes de importancia                           | 10     |
| Exploración física                                    | 10     |
| Laboratorio   | 11     |
| Valoración radiológica y quirúrgica                   | 12     |
| Disgenesia gónadal mixta                              | 13     |
| Manejo médico   | 15     |
| Manejo quirúrgico                                     | 16     |
| <b>3 Planteamiento del problema</b>                   | 21     |
| <b>4 Justificación</b>                                | 21     |
| <b>5 Objetivo</b>                                     | 22     |
| <b>6 Hipótesis</b>                                    | 22     |
| <b>7 Material y método</b>                            | 22     |
| Diseño  | 23     |
| Población y criterios de inclusión                    | 23     |
| Variables analizadas                                  | 24     |
| Análisis estadístico                                  | 25     |
| <b>8 Resultados</b>                                   | 25     |
| Cariotipo/sexo de asignación                          | 26     |
| Cariotipo/talla                                       | 26     |
| Situación de gónadas/sexo de asignación               | 27     |
| Edad de primera valoración medica/sexo de asignación  | 28     |
| Tamaño de falo/sexo de asignación                     | 28     |
| Tamaño de falo/respuesta a estímulo de testosterona   | 29     |
| Sexo de asignación/identidad de genero                | 29     |
| <b>9 Discusión</b>                                    | 30     |
| <b>10 Conclusión</b>                                  | 32     |
| <b>11 Bibliografía</b>                                | 33     |
| <b>Anexo I</b>  | 37     |
| <b>Anexo II</b>                                       | 38     |
| <b>Cuadros, Dibujos y Tablas</b>                      | 48     |

## 1. INTRODUCCION

Los trastornos de la diferenciación sexual constituyen una emergencia social, pues la confusión o la demora en el diagnóstico y la asignación sexual inapropiada o una corrección deficiente implicará repercusiones graves para la vida del paciente y su familia. Es bien conocido que la identidad de género es un papel aprendido y firmemente adoptado a la edad de 18/ 12 a 2 años.(1-6).

El criterio que se ha considerado para la asignación sexual cuando el paciente acude de manera temprana al médico, es el fenotipo predominante, cuando el paciente acude en forma tardía el criterio es el sexo que adquirió y que fue asignado por la familia. Existen publicaciones(6-8) que sugieren de preferencia la asignación al rol femenino, porque consideran que éstos niños van a tener un crecimiento de pene por debajo de percentila 20 lo que puede llevar a problemas en la aceptación del rol y, porque consideran por otro lado que técnicamente es mas difícil reconstruir un pene que una vagina. Sin embargo no existen estudios a largo plazo que hayan demostrado que éstas decisiones sean las correctas. Nosotros hemos asignado el sexo de acuerdo al fenotipo predominante si se presentan en forma tardía. Queremos evaluar si la desición fue acertada, ya que en el hospital estos pacientes se han estudiado en la clínica de intersexo desde hace 26 años, por lo que creemos que estamos en condiciones de evaluar la relación entre el sexo de asignación y la identidad de genero.

El desarrollo fenotípico del embrión normal es el resultado de una secuencia de eventos que inicia con la diferenciación gonadal, esta etapa esta determinada genéticamente. El sexo cromosómico se establece al momento de la fertilización; cuando el espermatozoides aporta un cromosoma «X» el resultado es un cigoto 46, XX y 46,XY si el cromosoma es «Y».(7)

La disgenesia gonadal mixta es un síndrome caracterizado por las fórmulas cromosómicas 45,XY/46,XY ó 46,XY. El tipo de gónadas presentes en un paciente con disgenesia gonadal mixta es variable, puede haber estrías gonadales bilaterales, testículos disgenéticos bilaterales, estria en un lado y testículo en otro, estria en un lado y tumor gonadal en el otro, testículo en un lado únicamente, etc. A la exploración física los genitales externos son ambiguos, en la mayoría de los casos se identifica un seno urogenital, falo deficientemente desarrollado, complejo labioescrotal que suele estar vacío y gonadas que pueden ser intrabdominales o encontrarse en el canal inguinal. En algunos pacientes es evidente la presencia de algunos estigmas somáticos del síndrome de Turner.(8)

La complicación más importante de la disgenesia gonadal mixta es el desarrollo de gonadoblastoma(9-12); aunque es considerada una neoplasia in situ, tiene la capacidad de transformarse en disgerminoma; el factor causal permanece desconocido, aunque la presencia de cromosoma Y predispone a este riesgo elevado, ya que no se ha encontrado en aquéllos casos con disgenesia gonadal 46,XX. Incluso Salo y cols. (13) encontraron en el cromosoma Y el intervalo GBY al que denominan el locus susceptible del cromosoma Y y que se traslapa con la región determinante del crecimiento, recientemente asignado GCY, lo que puede determinar el desarrollo de gonadoblastoma.

La excisión de toda estría gonadal es aceptada y recomendada como tratamiento de elección, mientras que el tratamiento de la otra gónada es una decisión dividida entre la gonadectomía y la observación con biopsia, ya que el incentivo de retener temporalmente hasta la pubertad un tejido hormonalmente funcionante en un fenotipo masculino es grande si consideramos que la probabilidad de neoplasia en la etapa prepuberal es del 7% .(8)

El propósito de esta revisión es realizar un análisis crítico de las características clínicas, histopatológicas, genéticas y endocrinológicas que fueron tomadas en cuenta para decidir la asignación del rol sexual, se buscará cual es su asociación con la identidad de género en 20 pacientes con disgenesia gonadal mixta, manejadas por el equipo multidisciplinario a cargo de la Clínica de Intersexo del Hospital Infantil de México, «Federico Gómez», durante el período comprendido entre agosto de 1972 a septiembre de 1998, los resultados de ésta evaluación nos permitirán valorar si la desición de asignar el rol sexual de acuerdo al fenotipo predominante es la acertada ó de lo contrario si se requerirán en un futuro estudios más complejos de genética molecular para tomar la desición.

## 2. MARCO TEORICO

### DIFERENCIACION GONADAL

La diferenciación de genitales internos y externos, hacia la línea masculina ó femenina es el resultado de una cascada de eventos que inicia con la diferenciación de las gónadas. Esta etapa inicial esta determinada genéticamente.(14-17)

El sexo cromosómico se determina al momento de la fertilización , el espermatozoide fertilizante provee un cromosoma X que dará como resultado un cigoto 46 XX (genotipo femenino) o un cromosoma Y para formar un cigoto 46 XY (genotipo masculino), este material genético, necesario para el desarrollo de un testículo normal, se localiza en el brazo corto del cromosoma Y. Los genes que son necesarios para el desarrollo masculino normal, también se encuentran en el cromosoma X y para un desarrollo fenotípicamente completo se requieren genes de los autosomas. (1,14,15)

La búsqueda del factor determinante testicular inicia desde 1959 (18) en que se demuestra por primera vez que el cromosoma Y es el determinante masculino. En 1966 la investigación se delimita al brazo corto del cromosoma Y (Yp) por Jacob and Ross(19); en 1969 Ferguson Smith y colaboradores argumentan que los determinantes testiculares podrían estar en el brazo largo y brazo corto.

En 1986 (20) el análisis por deleción identifica el Factor Determinante Testicular (TDF) en el intervalo 1. En 1987, Page y cols. (21), clonaron un segmento de 160 kB de DNA que estuvo presente en un sujeto masculino 46 XX y ausente en un sujeto femenino con traslocación XY : 22, este segmento clonado, pDP 1007 es considerado que contiene el gen TDF y es codificado por una proteína que contiene una serie de dedos de zinc (ZFY); en 1990 Sinclair (22-24) identifica una región sexual específica como una transcripción de 35 kB conteniendo 1 sola copia genética (SRY) que codifica una proteína que presumiblemente esta involucrada en iniciar la diferenciación de la gónada hacia testículo por lo tanto se considera que el SRY puede ser el gen TDF.

La presencia o ausencia del gen SRY al momento de la fertilización determina el sexo gonadal del embrión. La organogénesis no se inicia hasta que la gónada empieza el desarrollo hacia ovario o testículo (25) (Fig. 1). En la 5a. semana de gestación, las células germinales primitivas con una apropiada información genética XX ó XY emigran al saco de Yolk y eventualmente al retroperitoneo. La inducción

gonadal ocurre durante la 6a. Semana, cuando las células germinales se diferencian en células mesenquimatosas con lo que se forman los cordones sexuales primarios. A la 7a. Semana aparecen los túbulos seminíferos en el testículo y durante la 10a. semana aparecen los folículos primarios en el ovario(6,8,16).

Los túbulos seminíferos probablemente aparecen por la presencia de un determinante genético. La segunda X en el cariotipo femenino probablemente es responsable de la diferenciación hacia ovario ya que su ausencia da como resultado degeneración del mismo (21).

En ambos sexos se desarrollan dos conductos genitales, los conductos de Wolf ó mesonéfricos, que inicialmente están posteromediales al seno urogenital y al sitio de drenaje del riñón mesonéfrico, posteriormente se degeneran los riñones primordiales y los conductos de Wolf persisten. Los conductos de Müller se encuentran anterolaterales al seno urogenital como una invaginación del epitelio celómico durante la 6a. Semana.

La presencia de células de Sertoli en los túbulos seminíferos durante la 8a. semana produce sustancia inhibidora de Müller (SIM) una glucoproteína de 140,000 daltons que causa regresión de los conductos Müllerianos (son los análogos de el útero, trompas de falopio y la vagina en las mujeres).(Fig. 2) (6,15,16).

En presencia de SIM, se condensa el mesenquima alrededor de las estructuras de los conductos Müllerianos y algunas células epiteliales se eliminan por apoptosis y otras migran al mesodermo que las rodea.

Más tarde, las células de Sertoli empiezan a producir MIS, las células testiculares de Leydig, producen testosterona, lo que estimula la diferenciación de los conductos de Wolf a vasos deferentes, vesículas seminales y epidídimo.

Los genitales externos masculinos o femeninos aparecen fenotípicamente hacia la 9a. y 12a. semana de gestación. En el hombre, la diferenciación de los genitales externos requiere la reducción de testosterona a dehidrotestosterona (DHT) por la enzima 5-alfa reductasa, la cual ha sido clonada en ratas(25). La DHT influye también en el tamaño del pene, la fusión labioescrotal en la línea media del escroto y la de la uretra anterior. La fusión labioescrotal se completa hasta la 12a. Semana, posteriormente hay exposición a andrógenos y hay crecimiento del pene. El descenso del testículo que se encuentra intrabdominal se debe a la influencia de la SIM a través de un mecanismo neurológico, medidado

por testosterona (26,27). Incluso existen publicaciones que afirman que el recién nacido tiene una alta actividad de SIM durante el primer año de vida. La actividad declina durante el segundo año y después desaparece (28).

La ausencia de la SIM en el embrión femenino, permite el desarrollo de los conductos de Müller hacia útero, trompas de falopio y vagina. Sin el estímulo de los andrógenos, se desarrolla el túberculo genital hacia clítoris y no hay fusión labioescrotal con diferenciación hacia labios mayores y menores. Los conductos de Wolff presentan regresión espontánea. El desarrollo femenino, se puede decir que es autónomo porque no requiere de la presencia de ovarios. El ovario no desciende en ausencia de SIM y testosterona.(7,8,29)

Los componentes responsables de la diferenciación sexual gonadal y anatómica del feto son complejos y van desde consecuencias intracelulares y paracrinas de productos genéticos específicos, hasta secundario a efectos sistémicos de esteroides y hormonas peptídicas (10).

Como se mencionó al inicio, la determinación y diferenciación del sexo es un proceso secuencial que implica sucesivamente el establecimiento del sexo cromosómico en el cigoto en el momento de la concepción, la determinación del sexo gonadal (primario) por el sexo genético y la regulación por el sexo gonadal de la diferenciación del aparato genital y por lo tanto del sexo fenotípico.

En la pubertad el desarrollo de características sexuales secundarias específicas de cada sexo refuerza y proporciona manifestaciones fenotípicas más visibles de este dimorfismo sexual. La determinación del sexo está relacionado con el control del sexo primario ó gonadal y la diferenciación sexual con los acontecimientos que se desencadenan subsecuentes a la organogénesis gonadal. Estos procesos están regulados por al menos treinta genes específicos, localizados en los cromosomas sexuales ó autosomas que actúan a través de una variedad de mecanismos, incluyendo factores organizadores, esteroides sexuales y secuencia de péptidos y receptores tisulares específicos. Ambos embriones tienen primordios comunes, indiferenciados, con tendencia inherente a feminizarse a menos que haya una interferencia activa por factores masculinizantes (15). Por lo tanto el dimorfismo sexual en el fenotipo que resulta a partir de la diferenciación sexual está medida por el testículo fetal y sus secreciones y no por el ovario (Tabla 1).

## DIFERENCIACION PSICOSEXUAL (identidad de género)

Por identidad de género se implica no solo la designación legal y social del sexo sino también su identificación psicosexual de sí mismo en relación a otros miembros de su sexo o del sexo opuesto.

Es importante realizar algunas definiciones. La palabra sexo formalmente sirve para dividir los seres orgánicos indentificados como macho y hembra y a las cualidades que los distinguen. Una persona solo puede ser una cosa o la otra, es a lo que se conoce como sexo biológico. Dentro del sexo biológico existen los siguientes elementos:

- 1) Sexo genético: revelado por el número de cromosomas o la presencia de cromatina sexual (cuerpo de Barr).
- 2) Sexo hormonal: el equilibrio andrógeno-estrógeno.
- 3) Sexo gonadal: la presencia de testículos u ovarios.
- 4) Morfología de los organos internos de reproducción.
- 5) Morfología de los genitales externos (29).

Manifestaciones externas del papel del género son el vestir, manierismos, comportamiento sexual y orientación de impulso sexual . Estudios en humanos, que habian sido educados en un sexo opuesto a su sexo cromosómico o gonadal, aportan una fuerte evidencia de que el papel del género no está codificado en los cromosomas sexuales, ni necesita ser concordante con el sexo gonadal u hormonal. Las influencias sociales y ambientales durante los primeros años de vida ejercen un impacto tan fuerte sobre la identidad de su género que algunos autores han quitado importancia a las influencias orgánicas y hormonales.(1,15)

La identidad de género Richar Green (30) la define como un aspecto fundamental de la personalidad. Incluye 3 componenete: 1) la convicción básica del individuo, en el sentido de ser macho o hembra; 2) el comportamiento del individuo, que culturalmente aparece asociado con los hombres y las mujeres (masculinidad y femineidad); 3) las preferencias del individuo para hacer pareja con hombres o mujeres. (30).

En ausencia de actitudes ambigüas por parte de los padres, la identidad sexual está bien establecida por la edad de 18 a 30 meses, incluso aún cuando pueda haber alguna discrepancia genital externa y muchos autores consideran

esta etapa como un período crítico. (1-6). Sin embargo, Katchadourian considera que no se pueden crear límites del “período crítico”, ya que puede extenderse más allá de la línea divisoria de los 30 meses. A los 30 meses, un niño puede estar en condiciones de considerarse a sí mismo como niño, y puede ser capaz de distinguir rápidamente a los hombres de las mujeres; pero puede no creer que los niños y los hombres pertenecen a la misma categoría, que los dos son varones. Y, lo que quizá sea más importante: puede tener muy poca ó ninguna comprensión del hecho de que cuando crezca será hombre (32).

El rol ó la identidad de género está determinado culturalmente y difícilmente puede cambiarse una vez que se ha establecido en la persona. Cada género tiene dependiendo de la cultura determinadas creencias, atribuciones y conductas.

El sexo se determina al momento del nacimiento con la observación de los genitales externos, a partir de este momento el individuo desarrolla el sentimiento de pertenecer al grupo femenino o al masculino. Sin embargo esta designación de género deberá continuar su desarrollo al involucrarse elementos sociales y culturales que lleven al individuo a una socialización que satisfaga sus necesidades físicas básicas. Son los padres quienes primero enseñan al hijo los principales aspectos de la cultura en la que viven, tomando diferentes actitudes ante una hija y ante un hijo. Posteriormente los maestros, compañeros, medios de comunicación y relaciones laborales van a mostrar un trato distinto para hombre y para mujeres(29).

En la adolescencia ya se aprendió la conducta y actitud del género, y ahora se empiezan a explorar la conducta sexual, que es otro factor que determina el género. El hombre tiene mejor aceptación social si presenta en forma más temprana los caracteres sexuales secundarios y, la mujer se enfrenta a burlas ó bromas de compañeras que aun no presentan características sexuales secundarias(33).

El elemento más importante del desarrollo del papel del género, es el asignado en la educación y el refuerzo que recibe durante el período de la infancia y niñez temprana; ya que el adulto crea un ambiente coherente que sostiene el género predeterminado. Si este refuerzo es débil debido a actitudes ambigüas de los padres, esta fuertemente disminuida, la expectativa de alcanzar una identidad de género normal en la vida adulta (31).

Es por esto que se intenta demostrar en este trabajo que el fenotipo es el criterio más importante en la asignación del rol sexual y que se asocia a una adecuada identificación con el sexo psicológico.

## DIAGNOSTICO DE TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACION SEXUAL

Se puede establecer facilmente el diagnóstico de hermafrodita verdadero, hermafrodita masculino, pseudohermafrodita femenino o de disgenesia gonadal usando dos criterios diagnósticos: la presencia de simetria o asimetria gonadal y la presencia de cromatina sexual o cuerpos de Barr(Figura 3).

Una vez que se determina de que patologia puede tratarse, se realiza la asignación rápida de género y se pueden realizar pruebas diagnósticas más extensas a un ritmo más deliberado para comprobar la patologia específica (cuadro 1).

Se habla de simetria gonadal si la posición de una gónada es similar a la otra y se encuentra en el canal inguinal. Si la posición es simétrica y se encuentran encima del canal inguinal, se sugiere una etiologia difusa que causó la anormalidad. En pacientes con pseudohermafroditismo masculino ó pseudohermafroditismo femenino, hay defectos bioquímicos que afectan ambas gónadas, pero éstas son simétricas. Por otro lado si la anormalidad es resultado de predominio de tejido testicular de un lado y tejido ovárico en el otro se verá asimetria. Si predomina la gónada ovárica, no hay descenso; si predomina la gónada testicular, si hay descenso gonadal. Si más de una X esta presente en el cariotipo, la inactividad del cromosoma X se puede encontrar en posición tangencial al núcleo, como se ve en las células de los pacientes con pseudohermafroditismo femenino (por ejemplo síndrome adreno-genital) ó en pacientes con hermafroditismo verdadero.

Los cuerpos de Barr estan ausentes en las células de pacientes con pseudohermafroditismo masculino y disgenesia gonadal mixta. Así; estos dos criterios pueden ser utilizados para establecer un diagnóstico preliminar con alto grado de eficacia dentro de las primeras 24hrs de vida, y después se puede consultar con los padres sobre el género asignado(8).

Otras 2 consideraciones importantes pueden hacerse. El género femenino siempre puede ser catalogado como femenino. Sin embargo el género masculino se debe basar en el tamaño del falo. No se puede asegurar que un cariotipo 46XY confirma que sea un niño si el falo tiene una tamaño inadecuado (6,8). Se usan dos mediciones la de la sínfisis del pubis hasta el borde superior del falo. El tamaño del falo en el recién nacido masculino a término debe ser de 3.5cm, a las 34 semanas de gestación de 3.0cm y a las 30 semanas de gestación de 2.5cm.(27). El diametro del pene en el niño a término es de 1.0 a 1.5cm. Donahoe y colaboradores

(8), indican que cuando el falo mide menos de 2.0cm (ciertamente un falo menor de 1.5cm puede combinarse con un diametro menor de 0.7cm). está permitido recomendar el género femenino, particularmente si se asocia con disgenesia gonadal sin respuesta a testosterona(6). Si los padres consideran el género como masculino, se debe dar la oportunidad al niño con falo pequeño para que reciba testosterona tempranamente.

## **ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA**

Exposición a drogas, alcohol, sustancias androgénicas y la presencia de enfermedad materna debe investigarse. El tratamiento materno para crisis convulsivas a base de fenilhidantina y fenobarbital pueden afectar al sistema enzimático mitocondrial p450 que es básico para la síntesis de esteroides del feto. Descartar anomalías genitales en el árbol genealógico ó infertilidad, hernias inguinales con retención de conductos Müllermanos y muertes sin explicación en lactantes pequeños durante las primeras semanas de vida (8).

## **EXPLORACION FISICA**

El examen de lactante ofrece una oportunidad para explicar en forma sensitiva a los padres los factores que intervienen en el desarrollo fetal genital.

Se nota la asimetría de las gónadas y su posición por arriba o por abajo del anillo inguinal, así como la posición del escroto en relación con el pene. Se observan las arrugas en los pliegues labioescrotales, el tamaño y grado de curvatura del falo y la posición del meato en la punta de pene (subcoronal, en el cuerpo, en la unión del escroto, en el escroto ó perineo). Luego, se palpa una gónada para determinar su tamaño, la presencia de un epidídimo que lo cubra, su posición arriba o abajo del anillo inguinal y su textura suave o firme.

El oscurecimiento de los genitales o areola podrían indicar la sobreproducción de hormona melanocorticotropica por el estímulo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y los signos de deshidratación podrían indicar pérdida de sal.

Las características dismórficas, como tórax en escudo, pezones muy separados, cuello con membranas y anomalías congénitas asociadas indican la presencia de un trastorno cromosómico. Un examen rectal puede revelar la

presencia de útero en la línea media, lo cual se aprecia mejor durante los primeros días después del parto, cuando el útero aún está modificado por el efecto estimulante de la gonadotropina coriónica placentaria materna(8).

## LABORATORIO

Se obtiene un frotis bucal en busca de la presencia y frecuencia de los cuerpos de Barr o masas cromatínicas tangenciales al núcleo, con una medida de la presencia de un segundo cromosoma X. Se cultivan para un análisis cariotípico y se extrae suero para determinación de sodio, potasio y glucosa, así como gonadotropina, dehidrotestosterona y niveles de esteroides suprarrenales. Los niveles de esteroides suprarrenales que son útiles en el diagnóstico de los genitales ambiguos incluye a la 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona, androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona y 11-desoxicortisol. Además, en este momento pueden medirse los niveles séricos de la sustancia inhibidora Mülleriana. El DNA genómico de los leucocitos puede estudiarse por medio del polimorfismo por restricción de la longitud de fragmentos y por reacción en cadena de polimerasa con objeto de buscar el receptor andrógeno, 21-hidroxilasa y 5 alfa-reductasa así como el receptor de la gonadotropina coriónica y los genes de la sustancia Mülleriana. El RNA puede extraerse del tejido que se resecó y estudiarse en busca de defectos moleculares(8,16).

Puede realizarse el estímulo con gonadotropina coriónica humana; conforme la experiencia se acumula se sabe que los niveles elevados de la sustancia inhibidora mülleriana en el primer decenio de la vida del niño pueden ser una mejor prueba de vigilancia para la competencia testicular. Los niveles ausentes o bajos de sustancia inhibidora mülleriana (SIM) indican la existencia de anorquia, una diferenciación testicular insuficiente o un defecto específico en el gen de la SIM. La prueba de estímulo con gonadotropina coriónica humana establece la existencia de un testículo funcional y la respuesta del falo y la hipófisis a la testosterona (Cuadro 1).

Después de que se obtienen los niveles basales de testosterona, de hormona gonadotropina coriónica humana (hGC), de hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante(LH); se administran a 100 U/kg de la subunidad Beta de gonodotropina coriónica humana por vía subcutánea. A los 48 y 120 horas se extraen 4 ml de sangre en un tubo con tapo rojo para valorar la testosterona, FSH, LH y niveles séricos de beta-hGC. Un nivel elevado de esta indica que el lactante

recibió el fármaco. Los niveles bajos de FSH y LH, si los niveles iniciales estaban altos por una oleada neonatal de gonadotropina, indican que la hipófisis responde al andrógeno con un mecanismo de retroalimentación normal. Si los niveles de testosterona a las 48 horas son del doble de los niveles basales, existe un testículo con función normal. Si no hay aumento en la testosterona, el paciente tiene anorquia o testículos disgenéticos. Si el nivel de testosterona a las 120 horas es menor del doble de la línea basal, es probable que una deficiencia enzimática provoque la menor secreción.

Las enzimas que pueden alterar la síntesis de testosterona incluyen la 17 Beta-cetosteroides reductasa, 3 Beta-esteroide B hidrogenasa, 17-20 desmolasa, 17 Alfa-hidroxilasa y 20-22 desmolasa.

De 1 a 3 meses de edad se observa un aumento transitorio en los niveles de testosterona; si el valor de esta hormona aumenta en forma correcta en un lactante que se valora en esta edad, los testículos son funcionales, es innecesario mayor estímulo con gonadotropina coriónica.

En ocasiones se puede asignar el sexo masculino a un paciente (casi siempre uno con insensibilidad parcial a los andrógenos, mientras se somete a una prueba de tratamiento con testosterona. Esta asignación solo debe hacerse después de garantizarse el apoyo médico, social y psicológico estrecho para la familia, y la decisión final de la asignación del sexo no debe retrasarse más allá del primer año de vida del lactante(8).

## **VALORACION RADIOLOGICA Y QUIRURGICA**

Los estudios con contraste de la anatomía urogenital se realizan mejor con un adaptador como que se aplica contra la abertura perineal para esbozar la entrada de la vagina en la uretra. La presencia de un cervix aparece como un hoyuelo en la parte superior de la vagina. Sin embargo, la mejor valoración de la entrada vaginal en la uretra y su relación con el esfínter externo se realiza por vía endoscópica.

El examen se realiza bajo un flujo total de agua para centrar el esfínter externo y permitir su realización. Durante la valoración cistoscópica inicial es importante introducir el cistoscopio en el orificio vaginal, si es posible, inspeccionar

con cuidado en búsqueda de un tabique, útero bífido con doble cervix o ausencia de cervix en el caso de utrículo prostático. Estas anomalías deben registrarse para su manejo posterior(8).

La diferenciación testicular casi siempre es central, pero la diferenciación ovárica se presenta en los polos de la gónada, sobre todo en el hermafroditismo verdadero; por tanto, la biopsia gonadal debe tomarse con orientación longitudinal. Ambas gónadas deben someterse a biopsia en el paciente con asimetría gonadal y es posible que sean necesarias biopsias en serie porque a menudo la gónada disgénica puede parecer normal al momento del parto pero sufre envejecimiento rápido, según se caracteriza por aumento de la fibrosis entre los túbulos o folículos primitivos. Los procedimientos de biopsia en serie también son necesarios para observar la gónada disgénica que se conservó en búsqueda de transformación neoplásica(8).

## **DISGENESIA GONADAL MIXTA**

El síndrome de gónada disgénica, en especial la disgenesia gonadal mixta, se encuentra en un tercio de los pacientes, con genitales ambigüos y se piensa que ocurre por una inducción inadecuada de la gónada que se caracteriza por disgenesia gonadal, envejecimiento temprano y transformación neoplásica (8). La retención de los conductos Mülllerianos por lo general está presente. También se puede encontrar asimetría tanto en los genitales internos como externos, así como mosaicismo en el cariotipo. Aunque puede existir variabilidad gonadal, muchos de los pacientes tienen cariotipos 45 X o 46 XY con testículos disgenéticos en un lado y un ovario en estría en el otro.

Otros hallazgos incluyen agenesia gonadal unilateral, gónadas estriadas bilaterales ó una gónada en un lado y un tumor gonadal en el otro. Los cariotipos de 46 XY se presentan hasta en el 40% de los pacientes afectados(19). La disgenesia gonadal mixta puede ser secundaria a una mutación del TDF o porque la función del TDF esta abolida o bien por una mutación de los genes necesarios para su expresión (21).

En ausencia de la inducción gonadal apropiada hacia un testículo no existe diferenciación de los túbulos siminíferos o se produce sustancia inhibidora Müllleriana en forma deficiente o demasiado tarde y, se provoca la retención de los conductos Mülllerianos. De igual manera, puede existir producción subnormal

ó tardía de testosterona y masculinización incompleta por diferenciación deficiente de las células de Leydig. El ovario también tiene diferenciación pobre, tal vez por la ausencia del segundo cromosoma X. El ovario en estría en estos pacientes se caracteriza por aumento de los elementos de tejido conectivo y disminución de los folículos primitivos, lo cual empeora con el tiempo.

El desarrollo gonadal asimétrico en algunos casos se ha demostrado que es secundario a una mutación genética (17). Existe una estrecha correlación entre la ausencia de delección del brazo corto del cromosoma X y las características clínicas típicas en éstos pacientes como: talla baja, tórax ancho, pezones separados, cuello alado, edema periférico, uñas hipoplásicas, múltiples nevos pigmentados y coartación de aorta. La ausencia de delección del brazo largo del cromosoma X se ha asociado con infertilidad y disgenesia gonadal. También se postula que hay genes involucrados en mantener la función gonadal y que se localizan en el brazo corto del cromosoma X (bandas p11.2) y en 2 segmentos del brazo largo de la X (banda q13 y q26 ) (35). Existe una estrecha correlación entre el grado de mosaicismo y la presencia de diversas manifestaciones clínicas (36). Ya que existen regiones de X que no se somenten a inactivación (37)

En los pacientes que se detecta talla baja y con mosaicismo X0/XY existen publicaciones (36) que apoyan el uso de hormona del crecimiento ya que esto mejora la predicción de la talla final y, esto puede ser porque pacientes con mosaicismo tienen integridad de la función de gonadotropina hipotalámica e hipofisaria, modulada de acuerdo con la morfología y función gonadal en cada caso en particular (38).

Recientes investigaciones han encontrado una delección crítica del gen denominado PHGO, en el cromosoma X de pacientes con síndrome de Turner y talla baja. Le han llamado así porque contiene un hemeobox de gen osteogénico pseudoautosómico, el cuál codifica la transcripción de factor homeodominante y que se expresa con niveles elevados de células osteogénicas (39).

Las gónadas disgenéticas tienden a la transformación neoplásica, ya que se han encontrado gonadoblastomas desde el periodo neonatal. En ocasiones es probable que cuando hay ausencia de una gónada ésta haya sufrido torsión del tumor en ese periodo.

Es más probable que una gónada en estría forme después un seminoma o un disgerminoma. La producción hormonal gonadal deficiente puede conducir a

una mayor producción de gonadotropina, lo cual, en combinación con las características morfológicas observadas de los cordones sexuales dismórficos y las células germinales persistentes, fuera de los cordones tubulares siminíferos protectores o los folículos de células granulosas, puede ser factor contribuyente de neoplasia que se observa en estas gónadas disgenéticas anormales(8).

Donahoe y cols, recomiendan que los pacientes que se presentan en una fase inicial de la vida se eduquen como mujeres y se sometan a la remoción de la gónada disgenética, resección del clítoris, reducción labio escrotal, exteriorización de la vagina. Se administre reposición estrógena progestacional en la pubertad con un seguimiento cuidadoso en busca de carcinoma endometrial.

Si los pacientes se presentan tarde y ya se comprometieron al género masculino, deben someterse a la corrección de los problemas que presenten, retiro de los derivados del conducto de Müller y de la gónada discordante en estría e inserción de prótesis testiculares.

Se repone el andrógeno en la adolescencia y todas las gónadas deben retirarse pronto, seguramente antes del tercer decenio de la vida debido a la posibilidad de la transformación neoplásica.

## **MANEJO MÉDICO**

Aunque el tema del momento de tratamiento con testosterona de los lactantes con microfalo todavía es un tópico sin resolver, Donahoe y cols. se suscriben a un protocolo de tratamiento temprano y creen que un falo de tamaño adecuado es importante para la identificación del género, aceptación familiar de los niños pequeños, adaptación social del niño escolar y entrenamiento menos difícil para el uso del inodoro. Por tanto, después de la decisión de educar al niño como varón, ellos tratan al lactante con microfalo con enantato de testosterona, 25mg cada mes durante tres meses para aumentar el tamaño del falo. Debe suspenderse el tratamiento seis semanas antes de los procedimientos quirúrgicos. Es posible que se necesiten cursos repetidos. La edad ósea se vigila durante los cursos adicionales de tratamiento con testosterona para evitar la maduración esquelética prematura.

Los pacientes que se sometieron a remoción gonadal o con insuficiencia gonadal primaria requieren tratamiento con esteroides sexuales durante la adolescencia. Después de que se obtiene la talla corporal deseada, se inicia el

tratamiento con dosis bajas de etinil estradiol, 5 a 10 microgramos/día. Para simular el progreso normal de la pubertad se aumenta la dosis en forma gradual a 20 microgramos/día para lograr la feminización completa en el curso de tres a cuatro años. Después de que se alcanzó la maduración total, se administra estrógeno solo durante las primeras dos semanas de cada mes, estrógeno con progesterona durante la tercera semana y se suspende el medicamento durante la última. Parece que este protocolo disminuye la incidencia de carcinoma uterino que ocurre cuando se administran estrógenos sin decrementos.

La virilización del paciente masculino se inicia con la administración de enantato o cipionato de testosterona en depósito a dosis de 50mg/mes y se aumenta en forma gradual hasta las dosis adultas de 200mg cada tres semanas. Se evitan los andrógenos orales por la toxicidad hepática.

## **MANEJO QUIRÚRGICO**

Las decisiones importantes para el manejo quirúrgico de estos pacientes pediátricos se inicia cuando se asigna el género. Si el lactante se educará como mujer, las marcas distintivas de la reparación son la recesión del clítoris, reducción labioscrotal y exteriorización de la vagina. El niño que se educará como varón se somete a reparación del hipospadias penoescrotal y curvatura del pene y del escroto bífido y prepeneano, así como orquidopexia o colocación de prótesis testiculares (6,8). A continuación se presentan los dos tipos de cirugía que se realizan en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

### **Reconstrucción perineal en lactantes que se educarán como mujeres**

La cistoscopia debe realizarse en forma cuidadosa, para identificar si la vagina entra al seno urogenital en una parte proximal o distal al esfínter externo, lo que determina el curso del tratamiento quirúrgico posterior.

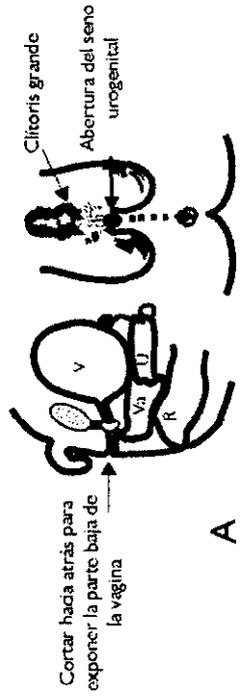
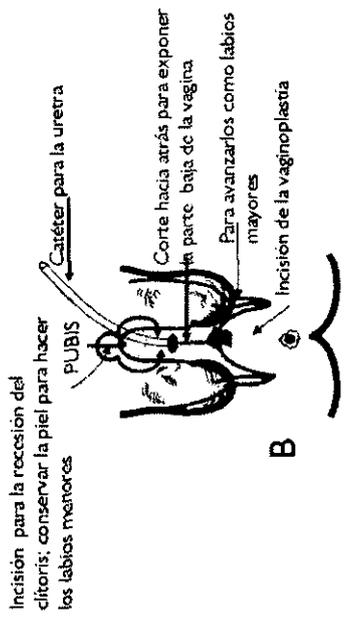
Vaginoplastia con colgajo. La apariencia que se nota en (A) es la más típica en estos pacientes. La serie compleja de incisiones que se emplean se esboza en (B). Se circunda el clítoris, y se hace una incisión medial en la cara anterior sobre el monte de Venus. Se forman colgajos en U sobre ambos pliegues labioscrotales para avanzarlos en sentido posterior como un colgajo en U invertido con base en el recto. Este colgajo se avanza para encontrarse con la vagina que se movilizó.

La disección en (C) intenta movilizar la vagina lo suficiente para exteriorizarla hacia el perineo sin tensión, lo cual podría provocar estrechamiento posterior. Se coloca un dedo en el recto durante esta fase de la disección para evitar la creación de una fistula que podría tener consecuencias graves y pudiera requerir una corrección con colostomía, si no se reconoce. Es mejor errar hacia el lado de entrada de la vagina en lugar de penetrar al recto, incluso a pesar de que el tejido vaginal es frágil. Siempre es sorprendente qué tan cercanas están estas dos estructuras durante la disección, la cual debe realizarse con la altitud suficiente para movilizar en forma adecuada a la vagina, de tal forma que el colgajo en U pueda aponerse sobre una base de anchura suficiente para obtener un introito de tamaño adecuado. La falla más frecuente en este punto es realizar esta anastomosis demasiado estrecha.

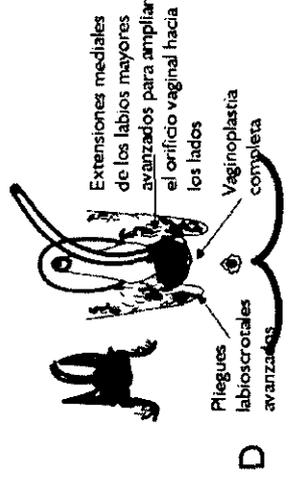
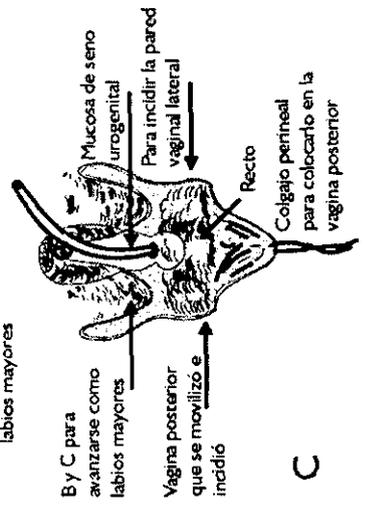
El colgajo en U invertida se sutura dentro de la vagina, la cual se abrió hasta dimensiones confortables en la línea media posterior (D). Luego, se avanzan los colgajos en U de los pliegues labioscrotales hacia los brazos laterales del colgajo invertido en U sobre el recto. Las extensiones mediales de los pliegues labioscrotales que se avanzaron pueden girarse en sentido lateral para que se agreguen a los esfuerzos para ampliar el introito.

(Donahoe PK, Crawford JD: Ambiguous genitalia in the newborn. In Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM et al. [editors]: Pediatric Surgery, volume 2, edition 4. Year Book, Chicago, p 1377, 1986. (UG, seno urogenital; EE, esfínter externo; V, vejiga; Va, vagina; U, útero; R, recto.)

# Disgenesia gonadal mixta Tratamiento Quirúrgico para sexo Femenino



Se biseca la piel dorsal del clitoris y se avanza como labios mayores



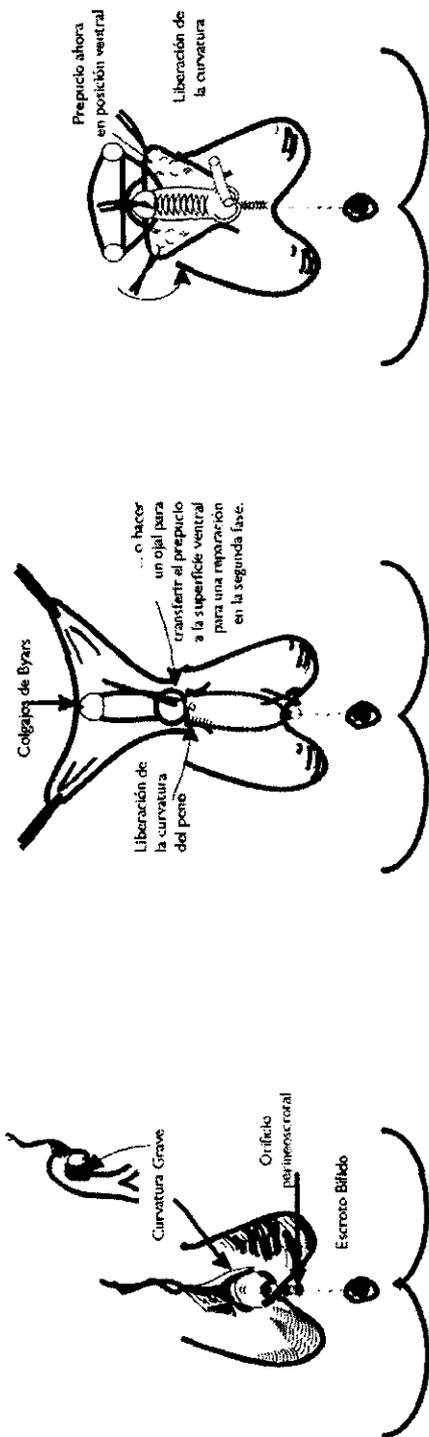
## **Reconstrucción perineal para lactantes que se educarán como varones**

Primera etapa de la reparación de hipospadias (A) consiste en avance uretral más liberación de cuerda ventral. El avance ventral se realiza con técnica de Denis Browne tomando para este avance la piel interesrotal y la piel de la cara anterior del pene. Además la liberación de la cuerda ventral se logra una vez que se separa el tubo de Denis Browne de la cara ventral del pene, de los cuerpos cavernosos; con esto el avance queda hasta la base del pene. El defecto restante se cubre con la piel del pene adyacente. Se deriva la orina a través de cistostomía por punción la cuál se retira a las 10 semanas de la cirugía, junto con la férula uretral.

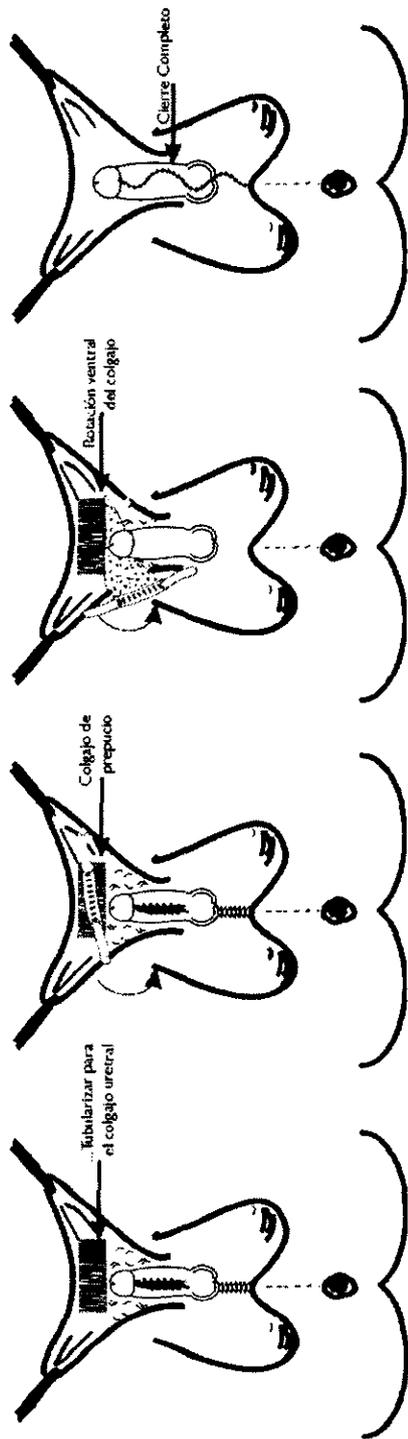
La segunda etapa (B) se realiza a los 6-12 meses de la primera. Consiste en corrección total de hipospadias. La corrección total se logra con avance uretral hasta la punta del pene a través de un colgajo pediculado que se obtiene del prepucio dorsal con técnica de Dockett. (Modificado de Donahoe PK, Powell DM, Lee MM: Curr Probl Surg 28:515, 1991)

# Disgencia gonadal mixta Tratamiento Quirúrgico para sexo Masculino

## Primer Tiempo



## Segundo Tiempo



### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ambigüedad de genitales se considera como una urgencia social ya que el objetivo primordial es la asignación temprana del sexo para que pueda permitir que el niño desarrolle una imagen corporal que lo lleve a una adecuada autoestima(1-6).

El criterio que se ha considerado para decidir la asignación sexual cuando el paciente acude de manera temprana al médico, es el fenotipo predominante; cuando el paciente acude en forma tardía el criterio es el sexo que adquirió y que fué asignado por la familia.

Existen publicaciones (6,8) que sugieren de preferencia la asignación al rol femenino, porque consideran que éstos niños van a tener un crecimiento de pene por debajo de percentila 20 y que esto puede llevar a problemas en la aceptación del rol. Por otro lado consideran que técnicamente es más difícil reconstruir un pene que una vagina.

Sin embargo no existen estudios a largo plazo que hayan demostrado que éstas decisiones sean las correctas. Nosotros hemos asignado el sexo de acuerdo al fenotipo predominante y el sexo asignado por la familia si se presentan en forma tardía. Queremos evaluar si la decisión fué la acertada, ya que en el Hospital éstos pacientes se han estudiado en la clínica de intersexo desde hace 22 años, por lo que creemos que estamos en condiciones de evaluar la relación entre el sexo de asignación y la identidad de género.

### 4. JUSTIFICACION

Los resultados de esta evaluación nos permitirán valorar si la decisión de asignar el rol sexual de acuerdo al fenotipo predominante es la acertada o de lo contrario si se requerirán en un futuro estudios más complejos de genética molecular para tomar esta decisión.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ambigüedad de genitales se considera como una urgencia social ya que el objetivo primordial es la asignación temprana del sexo para que pueda permitir que el niño desarrolle una imagen corporal que lo lleve a una adecuada autoestima(1-6).

El criterio que se ha considerado para decidir la asignación sexual cuando el paciente acude de manera temprana al médico, es el fenotipo predominante; cuando el paciente acude en forma tardía el criterio es el sexo que adquirió y que fue asignado por la familia.

Existen publicaciones (6,8) que sugieren de preferencia la asignación al rol femenino, porque consideran que éstos niños van a tener un crecimiento de pene por debajo de percentila 20 y que esto puede llevar a problemas en la aceptación del rol. Por otro lado consideran que técnicamente es más difícil reconstruir un pene que una vagina.

Sin embargo no existen estudios a largo plazo que hayan demostrado que éstas decisiones sean las correctas. Nosotros hemos asignado el sexo de acuerdo al fenotipo predominante y el sexo asignado por la familia si se presentan en forma tardía. Queremos evaluar si la decisión fue la acertada, ya que en el Hospital éstos pacientes se han estudiado en la clínica de intersexo desde hace 22 años, por lo que creemos que estamos en condiciones de evaluar la relación entre el sexo de asignación y la identidad de género.

### 4. JUSTIFICACION

Los resultados de esta evaluación nos permitirán valorar si la decisión de asignar el rol sexual de acuerdo al fenotipo predominante es la acertada o de lo contrario si se requerirán en un futuro estudios más complejos de genética molecular para tomar esta decisión.

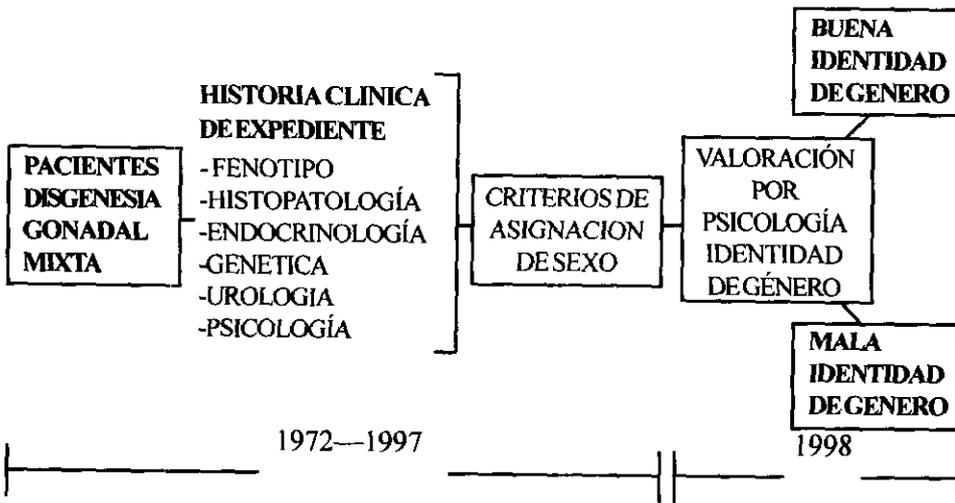
## 5. OBJETIVO

Demostrar que el fenotipo predominante es el criterio más importante en la asignación del rol sexual y que se asocia a una identidad adecuada de género.

## 6. HIPOTESIS

Sí existe asociación entre la asignación sexual de acuerdo al fenotipo predominante y la identificación de género del paciente con este fenotipo

## 7. MATERIAL Y METODO



Se trata de un estudio longitudinal que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de disgenesia gonadal mixta que acudieron a la Clínica de Intersexo del Hospital Infantil de México, durante un período de 1972-1997 a los cuales se les asignó el género de acuerdo al fenotipo predominante, que servirá para valorar si los criterios que se tomaron para asignar el sexo son adecuados y si se relacionan con una adecuada identidad de género.

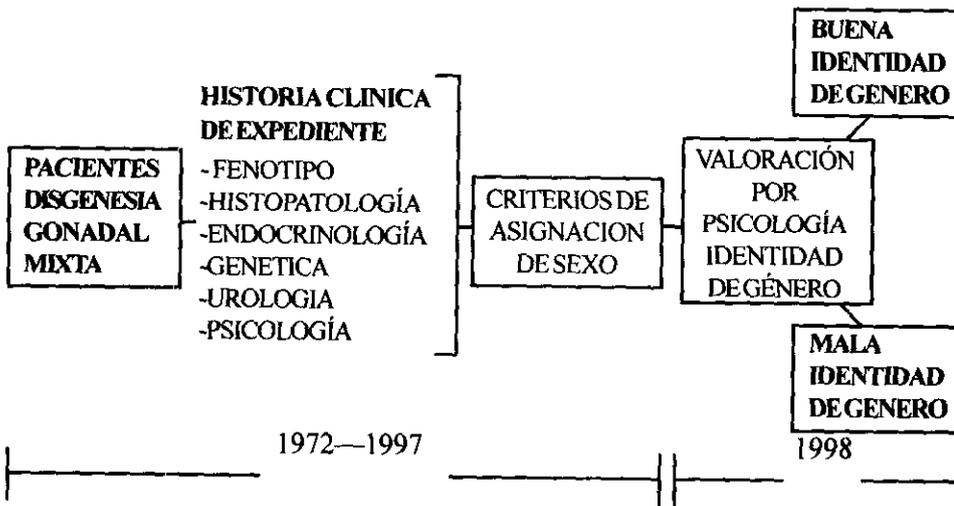
## 5. OBJETIVO

Demostrar que el fenotipo predominante es el criterio más importante en la asignación del rol sexual y que se asocia a una identidad adecuada de género.

## 6. HIPOTESIS

Sí existe asociación entre la asignación sexual de acuerdo al fenotipo predominante y la identificación de género del paciente con este fenotipo

## 7. MATERIAL Y METODO



Se trata de un estudio longitudinal que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de disgenesia gonadal mixta que acudieron a la Clínica de Intersexo del Hospital Infantil de México, durante un período de 1972-1997 a los cuales se les asignó el género de acuerdo al fenotipo predominante, que servirá para valorar si los criterios que se tomaron para asignar el sexo son adecuados y si se relacionan con una adecuada identidad de género.

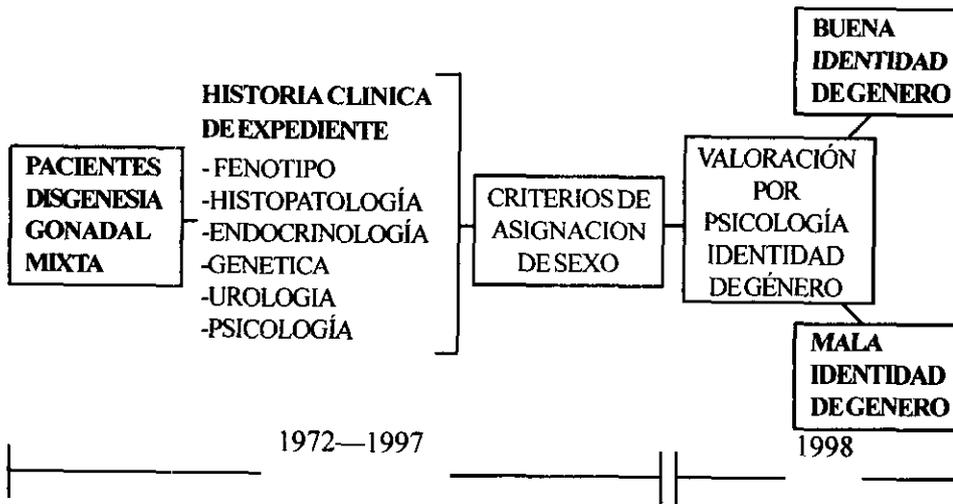
## 5. OBJETIVO

Demostrar que el fenotipo predominante es el criterio más importante en la asignación del rol sexual y que se asocia a una identidad adecuada de género.

## 6. HIPOTESIS

Si existe asociación entre la asignación sexual de acuerdo al fenotipo predominante y la identificación de género del paciente con este fenotipo

## 7. MATERIAL Y METODO



Se trata de un estudio longitudinal que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de disgenesia gonadal mixta que acudieron a la Clínica de Intersexo del Hospital Infantil de México, durante un período de 1972-1997 a los cuales se les asigno el género de acuerdo al fenotipo predominante, que servirá para valorar si los criterios que se tomaron para asignar el sexo son adecuados y si se relacionan con una adecuada identidad de género.

## DISEÑO

Se valoro a través del expediente clínico: a) la edad de presentación para valoración médica, b) el fenotipo, c) la localización de las gónadas, d) el sexo de asignación, e) el tamaño del falo, f) la talla, g) el cariotipo, h) la respuesta hormonal, i) ultrasonido y cistoscopia, j) hallazgos histopatológicos, k) evaluación por psicología para valorar la identidad de género con el sexo asignado.

### POBLACION Y CRITERIOS DE INCLUSION

Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico corroborado de Disgenesia Gonadal Mixta.

a) Para la edad de presentación, se clasificaron por grupos de edad: neonato, paciente recién nacido hasta los 28 días, lactante menor paciente de 28 días a 12 meses de vida, lactante mayor paciente de 1 año a 2 años de vida, pre escolar paciente de 2 años a 5 años, escolar paciente de 6 años a 12 años, adolescente paciente de 12 años a 20 años y adulto paciente mayor de 20 años (40).

b) Se evaluó el fenotipo del paciente tomando en cuenta 3 criterios:

c) El primer criterio: *fué la situación gonadal, se consideró simetría cuando ambas gonadas estaban en la misma posición tomando en cuenta si estaban por arriba ó por abajo del anillo inguinal y asimetría cuando ambas gónadas tenían diferente localización. Además de que se tomó en cuenta cuando la gónada se localizó a nivel de canal inguinal y se consideraron 3 localizaciones: abdominal, inguinal y escrotal. Además se evaluó la presencia de bolsa escrotal, testículos e introito vaginal (8).*

d) El segundo criterio *fué el fenotipo predominante para la asignación de sexo, si acudió en forma temprana, antes de los 2 años de edad se asignó el sexo de acuerdo al fenotipo predominante, y si el paciente acudió en forma tardía, después de los 2 años, se aceptó y asignó el sexo que fué determinado por la familia (8).*

e) El tercer criterio *fué el tamaño de falo tomando en cuenta la percentila para la edad del paciente con base a las curvas de Feldman y Flatau (27,34).*

f) *Se valoró el crecimiento con base a la estimación de talla en relación con la edad del paciente, tablas de Ramos Galván R. para niñas y niños mexicanos, y*

se consideró talla baja cuando el paciente se encontró por debajo de la percentila 3 (41).

g) Se realizó estudio citogenético basal, con sangre venosa periférica heparinizada, cultivo de linfocitos a corto plazo con técnica de Ford Hamerton modificada y método de Bandas G de Seabright y cols. Se tomaron en cuenta 3 tipos de cariotipos: 46 XY, 45 X/46XY y cariotipos complejos cuando no se incluían dichas fórmulas.(8)

h) Se tomó testosterona basal y post estímulo con gonadotropina coriónica humana a todos los pacientes asignados masculinos y se consideró respuesta adecuada cuando el pene presentó crecimiento mayor de 1 cm de longitud en 3 meses.(8,16)

i) Se les realizó ultrasonido pélvico para corroborar la presencia de genitales internos y cistoscopia para ubicar la situación del seno urogenital que se considero seno urogenital alto cuando el esfínter externo estaba previo al seno urogenital y, seno urogenital bajo cuando el esfínter externo estaba posterior al seno urogenital.

j) Una vez asignado el sexo, se realizó laparotomía exploradora y gonadectomía bilateral para análisis de las características histopatológicas. El tratamiento quirúrgico consistió en plastia del seno urogenital en pacientes que se asignaron al sexo femenino y corrección de hipospadias con extirpación de estructuras Mülllerianas para los pacientes asignados masculinos.

k) Por medio de evaluación psicológica, se valoró la identidad de género del paciente con el sexo de asignación.

## VARIABLES ANALIZADAS

UNIVERSALES: edad a la que acudieron, edad de asignación de género.

DEPENDIENTES: cariotipo, sexo de asignación e identidad de género, tamaño de falo, testosterona basal y postestímulo, respuesta genital a testosterona, edad ósea, localización de las gónadas, hallazgos histopatológicos.

INDEPENDIENTES: disgenesia gonadal mixta.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron frecuencias simple, medidas de tendencia central, OR,  $\chi^2$ . con  $p < 0.05$  considerada como significativa.

## 8. RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes, 13 pacientes fueron asignados como masculinos y 7 pacientes como femeninos.

La mediana de edad actual para el sexo masculino fué de 8 años (1 mes a 22 años) y para el sexo femenino fué de 17 años (9 años - 25 años). Fig 1.



FIG. 1 Distribución de pacientes en relación al sexo. Lm: lactante menor, LM: lactante mayor, P: prescolar, E: escolar, A: adolescente, AD: adulto.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron frecuencias simple, medidas de tendencia central, OR,  $\chi^2$ . con  $p < 0.05$  considerada como significativa.

## 8. RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes, 13 pacientes fueron asignados como masculinos y 7 pacientes como femeninos.

La mediana de edad actual para el sexo masculino fué de 8 años (1 mes a 22 años) y para el sexo femenino fué de 17 años (9 años - 25 años). Fig 1.

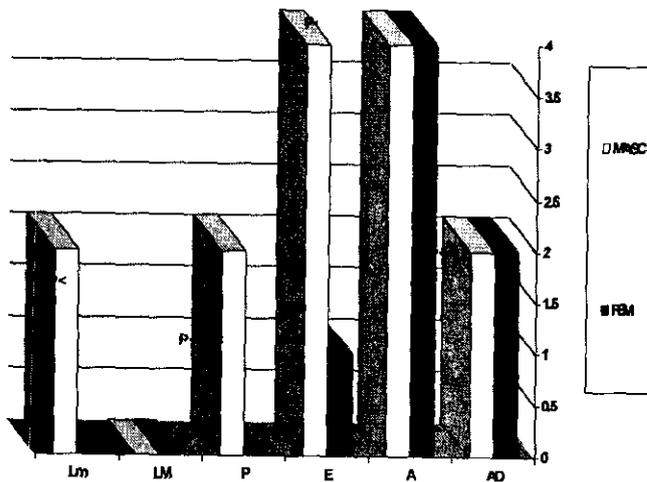


FIG. 1 Distribución de pacientes en relación al sexo. Lm: lactante menor, LM: lactante mayor, P: preescolar, E: escolar, A: adolescente, AD: adulto.

### CARIOTIPO / SEXO DE ASIGNACION

Al buscar asociación entre cariotipo y sexo de asignación, encontramos 11 pacientes con cariotipo 46 XY, en este grupo de pacientes: 4 fueron asignados como femeninos y 7 como masculinos. Al asociar el cariotipo 46 XY con el cariotipo complejo el OR fué de 0.20 y el valor de P 0.23 ; En relación al cariotipo 45 X/46 XY, de 4 pacientes; a 3 pacientes les asignaron el sexo femenino y a 1 paciente el sexo masculino. Al asociar cariotipo complejo con cariotipo 45 X/46XY el OR fué 14 y valor de P 0.03. Todos los pacientes con cariotipo mosaico complejo que contenía líneas celulares con número de cromosomas 46 o mayor fueron asignados como masculinos. Al asociar el cariotipo complejo con el cariotipo 46 XY el OR fué 5 y valor de P 0.23. Cuadro 2

| CARIOTIPO         | SEXO DE ASIGNACION |           |
|-------------------|--------------------|-----------|
|                   | FEMENINO           | MASCULINO |
| 46 XY             | 7                  | 13        |
| 45 X / 46 XY      | 4                  | 7         |
| 46 XX/45 XO/46 Xi | 3                  | 1         |
| 46 XY/46XX        | 0                  | 1         |
| 47 XXY/46XX       | 0                  | 1         |
| 46Xi/(Yq)46XiY    | 0                  | 1         |
| 46 X+             | 0                  | 1         |

Cuadro 2. Cariotipo reportado y sexo de asignación.

### CARIOTIPO / TALLA

El resultado de buscar asociación entre cariotipo con sexo de asignación y talla fué que los pacientes con cariotipo 46 XY, 10/11 presentaron talla normal; en relación al cariotipo 45 X/46 XY, 3 / 4 pacientes presentaron talla baja; Al comparar el cariotipo 46 XY con el cariotipo 45 X/46 XY el OR fue de 12 y el valor de P

0.09. De los 5 pacientes con cariotipo mosaico complejo 4/5 tuvieron talla baja. Al comparar el cariotipo 46 XY con el cariotipo mosaico complejo el OR fue de 16 y el valor de P 0.88. Cuadro 3.

| TALLA       | CARIOTIPO |              |                     |
|-------------|-----------|--------------|---------------------|
|             | 46 XY     | 45 XO/ 46 XY | MOSAICOS COMPLEJOS* |
| NORMAL FEM  | 4         | 0            | 0                   |
| NORMAL MASC | 6         | 1            | 1                   |
| BAJA FEM    | 0         | 3            | 0                   |
| BAJA MASC   | 1         | 0            | 4                   |

Cuadro 3. Relación de talla y cariotipo. Fem: femenino, Masc: masculino, \*mosaicos complejos incluye la líneas celulares 46 XY/46 XX, 47 XXY/46 XX, 46 Xi(Yq)46XiY, 46XX/45X0/46Xi, 46 X+.

### SITUACION DE GONADAS / SEXO DE ASIGNACION.

Todos los pacientes con introito vaginal fueron asignados como femeninos 3/20. Todos los pacientes con presencia de gónada en escroto, 5/20, fueron asignados como masculinos. El resto de los pacientes, que no presentaban gónadas en escroto ni introito vaginal, 8/12, fueron asignados como masculinos y 4/12 como femeninos. Cuadro 4

| SITUACION DE GONADAS    | MASCULINO | FEMENINO |
|-------------------------|-----------|----------|
| ABDOMEN                 | 4         | 5        |
| CANAL INGUINAL          | 2         | 1        |
| ESCROTO/ABDOMEN         | 2         | 0        |
| CANAL INGUINAL/ ABDOMEN | 2         | 1        |
| ESCROTO/CANAL INGUINAL  | 3         | 0        |
| INTROITO VAGINAL        |           | 3        |

Cuadro 4. Localización de las gónadas en ambos sexos de asignación y presencia de introito.

### EDAD DE PRIMERA VALORACION MEDICA / SEXO DE ASIGNACION.

Los pacientes asignados como femeninos 5/7 acudieron a su primera valoración después de los 2 años de vida, mediana de edad de presentación 2 años 5 meses (1mes 15 días- 16 años). Por otra parte 11/13 pacientes asignados como masculinos acudieron a su primera valoración antes de los 2 años de vida, mediana de edad de presentación 4 meses (RN- 6 años). Cuadro 5

| EDAD PRESENTACION | MASCULINO | FEMENINO |
|-------------------|-----------|----------|
| < 1 MES           |           |          |
| 1 MES - 6 MESES   | 3         | 1        |
| 6 MESES - 1 AÑO   | 0         | 1        |
| 1 AÑO - 2 AÑOS    | 2         | 0        |
| 2 AÑOS - 6 AÑOS   | 2         | 3        |
| > 6 AÑOS          | 0         | 2        |

Cuadro 5. Edad en que recibieron los pacientes la primera valoración médica.

### TAMAÑO DE FALO / SEXO DE ASIGNACION

De los 13 pacientes masculinos 12 tuvieron el falo por debajo de la percentila 10. En los pacientes femeninos solo se midió este parametro en 2/7 pacientes, ambos falos estuvieron por debajo de la percentila 10.

Cuadro No. 6

| TAMAÑO DEL FALO | MASCULINO | FEMENINO |
|-----------------|-----------|----------|
| P 50            | 1         | 0        |
| P 10            | 2         | 1        |
| P 3-10          | 6         | 0        |
| P <3            | 5         | 1        |

Cuadro 6. Percentila del tamaño de falo en ambos sexos.

**TAMAÑO DE FALO / RESPUESTA A ESTIMULO DE TESTOSTERONA**

En 11 /13 pacientes asignados como masculinos se aplicó estímulo con testosterona. Se observó respuesta adecuada en 10/11 pacientes. Cuadro 7

| <b>TAMAÑO DEL FALO</b> | <b>RESP.ADECUADA</b> | <b>RESP.INADECUADA</b> |
|------------------------|----------------------|------------------------|
| P 50                   | 1                    | 0                      |
| P 10                   | 2                    | 0                      |
| P 3 - 10               | 3                    | 1                      |
| P < 3                  | 5                    | 0                      |

Cuadro 7. Respuesta genital a la aplicación de testosterona.

**SEXO DE ASIGNACION / IDENTIDAD DE GENERO.**

Todos los pacientes evaluados. 20/20 presentaron una adecuada identidad de género con el sexo asignado. Tanto los pacientes que acudieron en forma tardía con el sexo asignado por la familiar o bien los pacientes que acudieron en forma temprana con el sexo asignado por nosotros. Cuadro 8

| <b>SEXO DE ASIGNACION</b> |    | <b>IDENTIDAD DE GENERO</b> |    |
|---------------------------|----|----------------------------|----|
| FEMENINO                  | 7  | FEMENINO                   | 7  |
| MASCULINO                 | 13 | MASCULINO                  | 13 |

Cuadro 8 Identidad de género y sexo de asignación

## 9. DISCUSION

Para la clínica de Intersexo del Hospital Infantil de México, es importante en los pacientes con ambigüedad de genitales asignar el sexo de acuerdo al fenotipo predominante si el paciente acude en forma temprana y si acude en forma tardía se asigna el sexo de acuerdo al sexo que asigno la familia previamente. Donahoe y colaboradores y otras publicaciones (6,8) indican que la asignación de sexo deberá preferirse hacia la línea femenina ya que quirúrgicamente es más fácil.

Al buscar asociación entre el cariotipo y sexo de asignación encontramos que el cariotipo complejo tuvo un riesgo 5 - 14 veces mayor de ser asignado como masculino cuando se comparo con los cariotipos 46 XY y el cariotipo 45 XY/46XY respectivamente. Tal vez este hecho se pueda interpretar como que el cariotipo complejo contiene mayor número de genes de cromosoma Y involucrados en la diferenciación hacia el sexo masculino ó genes ZFY descrito por Sinclair en 1990 (23,24).

Al asociar el cariotipo del paciente con la talla encontramos que el cariotipo 46 XY tuvo un riesgo 12 - 16 veces de presentar talla normal cuando se compararon con los cariotipos 45X/46XY y cariotipo complejo respectivamente y, por el contrario, al asociar los cariotipos complejos con los cariotipos 45 XY/46 XY y el 46 XY se encontró un riesgo 12 - 16 veces mayor de ser pacientes con talla baja. En nuestra muestra el cariotipo 46 XY tuvo más genes asociados con la talla normal que el resto de los pacientes, ya que como sabemos los genes relacionados con la talla alta se encuentran en el cromosoma Y y para la talla baja en el cromosoma X. Podríamos someter a nuestros pacientes con cariotipo 45 X0 ó cariotipo mosaico a la administración de hormona del crecimiento para mejorar la talla final (35-38).

De los 3 criterios que se consideraron para evaluar el fenotipo del paciente que en el primer criterio que fue fenotipo predominante hubo un buen número de pacientes con situación gonadal indefinida en los cuales la situación gonadal no fué un factor determinante para esclarecer el fenotipo predominante. Sin embargo cuando encontramos las gónadas en escroto ó presencia de introito vaginal el fenotipo si se asignó con base a dichos hallazgos. Por lo que consideramos que la situación de las gónadas no fué un criterio único para la asignación sexual.

El segundo criterio fué la edad a la acudieron; en este rubro se reveló que la mayoría de los pacientes femeninos 5/7 acudieron después de los 2 años de vida,

en cambio 11/13 pacientes masculinos acudieron antes de los 2 años de vida. Esto sugiere posiblemente que el fenotipo femenino se expresó de tal manera que no hizo sospechar a la familia la presencia de genitales ambigüos; por otra lado, en los pacientes masculinos tal vez si existió la duda de la presencia de genitales ambigüos por lo que acudieron tempranamente a valoración.

El tercer criterio que se evaluó del fenotipo fué el tamaño del falo y encontramos que el falo no fue un factor que determinó la asignación del sexo ya que 12/13 pacientes que fueron asignados como masculinos tuvieron falo pequeño, por debajo de percentila 10 para su edad.

La respuesta al estímulo de testosterona en 10/11 pacientes apoyó la permanencia en el rol masculino.

Todos los pacientes tuvieron una identidad de género acorde con el sexo que le fué asignado, si bien existe el caso de 2 pacientes que se asignaron como femeninos y muestran tendencia al juego rudo, gimnasia olímpica, visten de preferencia como el sexo opuesto, sin embargo, ya son adolescentes y tienen predilección por el sexo opuesto, se interesan por su talla baja y las posibilidades de tener hijos. Por otro lado, un paciente masculino, presentó micropene sin respuesta a testosterona por lo que muestra inquietud ante la falta de crecimiento del mismo, sin embargo estos pacientes no han manifestado su deseo por cambiar de sexo.

En este trabajo no podemos concluir que realmente existe una identidad de género con el sexo de asignación ya que el cuestionario aplicado a los pacientes no esta científicamente avalado por lo que en un estudio posterior se realizará dicha evaluación aplicando cuestionarios universalmente aceptados por psicólogos y psiquiatras.

Hasta el momento en la literatura revisada por los autores no existen documentos que hablen sobre identidad de género en pacientes con Disgenesia Gonadal Mixta.

Tomando esto en cuenta, con nuestro estudio podemos decir que no se requieren estudios moleculares más profundos en los pacientes con disgenesia gonadal mixta para la asignación sexual.

## **10. CONCLUSION**

El fenotipo predominante que incluye el aspecto físico, la situación gonadal y la edad de primera valoración médica, son los factores determinantes para realizar la asignación de sexo en los pacientes con Disgenesia Gonadal Mixta, como lo avala el hecho de que nuestros pacientes están bien identificados con el sexo asignado sin embargo se requieren de evaluaciones de psicología más estrechas para afirmar dicha aceveración.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Baker, W.S. Pshichosexual differentiation in the human. *Biol. Reproduc* 1980; 22:61-68.
2. Dávila FME, Vargas BJ. Pseudohermafroditismo masculino: consideraciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas. *Análisis de 30 casos. Bol. Col. Mex. Urol* 1990;7:21-9.
3. Donahoe PK. Diagnosis and management of patients with itersex abnormalities. *Pediat. Clin. North Am* 1987; 34:1453-86.
4. Allen DT. Disorders of sexual differentiation. En: Kelalis PP, King LR, Belman AB; editores. *Clinical pediatric urology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1985:904-35.
5. Rodríguez CE, Vargas BJ. Seudohermafroditismo femenino secundario a hiperplasia adrenal congénita: experiencia con 12 casos. *Bol. Col. Mex. Urol* 1992;9:124-9.
6. Coran AG, Polley TZ. Surgical management of ambiguous genitalia in the infant and child. *Journal of Pediatric Surgery* 1991;26:812-29.
7. Langman J. Aparato urogenital. En: Lagman J; editor. *Embriología Médica*. Baltimore: Panamericana, 1981: 235-65.
8. Donahoe PK, Powell DM. Tratamiento de las anomalías intersexuales. En: Keith W. Ashcrast, Thomas M. Holder; editores. *Pediatric Surgery*; Philadelphia: WB Saunders Company: 2a. Edición. 1993; 763-89.
9. Scully RE. Gonadoblastoma, a review of 74 cases. *Cancer* 1970;85: 1340-1356.
10. Williamson HO, Underwood PBJr, Kreytner A, Roger JF, Mathur RS, Pratt-Thomas HR. Gonadoblastoma: Clinicopathologic correlation six patients. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1976; 126:579-584.
11. Sultana R, Myerson D, Disteché CM. In situ hybridization analysis of the Y chromosome in gonadoblastoma. *Genes, Chromosomes & cancer*

- 1995;13:257-62.
12. Barbosa AS, Ferraz-Costa TE, Semer M, Liberman B, Moreira-Filho CA. XY gonadal dysgenesis and gonadoblastoma: a study in two sisters with a cryptic deletion of the Y chromosome involving the SRY gene. *Human Genetics* 1995;95:63-6.
  13. Salo P, Kaariainen H, Petrovic V, Peltomaki P, Page DC, de la Chapelle A. Molecular mapping of the putative gonadoblastoma locus on the Y chromosome. *Genes, Chromosomes & cancer* 1995;14:210-4.
  14. George FW, Wilson JD. Sexual differentiation. En: Beard RW, Nathanielsz PW; editores. *Fetal physiology and medicine*. New York: Merceel Dekker; 1984.
  15. Grumbach MM, Conte FA. Desórdenes de la diferenciación sexual. En: Williams RH; editor. *Tratado de endocrinología* 6ta. edición. Philadelphia. Interamericana, 1984: vol 1:454-551.
  16. Anhalt H, Kirk EN, Hintz RL. Ambiguous genitalia. *Pediatrics in review* 1996;17:213-20.
  17. Berkovitz GD, Fechner PY, Zacur Hw, Rock JA, Snyder III HM, Migeon CJ and cols.. Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: Its relevance to the understanding of sex differentiation. *Medicine* 1991;70:375-84.
  18. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex- determining mechanism. *Nature* 1959;183: 302-30.
  19. Jacobs PA, Ross A. Structural abnormalities of the Y chromosome in man. *Nature* 1966;210: 352-4.
  20. Page DC. Sex reversal: deletion mapping the male-determining function of the human Y chromosome. *Cold spring Harb Symp Quant Biol* 1986;51:229.
  21. Page DC, Mosher R, Simpson EM et al. The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 1987;51: 1091-4.

22. Palmer MS, Sinclair AH, Berta P, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ et al. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* 1990;342: 931-9.
23. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346:240-4.
24. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990;348:448-50.
25. Anderson S, Bishop RW, Russel DW. Expression cloning and regulation of steroid 5-alfa reductase, an enzyme essential for male sexual differentiation. *J Biol Chem* 1989;264: 16249-55.
26. Huston JM, Donahoe PK. The hormonal control of testicular descent. *Endocr Rev* 1986; 7:270-83.
27. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J. Pediatr* 1975; 86: 395-8.
28. Donahoe PK, Ito Y, Morikawa Y, Hendren WH. Mullerian inhibiting substance in human testes after birth. *Journal of Pediatric Surgery* 1977;12:323-30.
29. Money J. Psychosexual differentiation. En: Money J; editor. *Sex research: New developments*. Nueva York. Holt Rinehart and Winston, 1965.
30. Green R. En: Green R; editor. *Sexual identity conflict in children and adults*. Nueva York. Basic Books, 1974.
31. Katchadourian HA. La terminología del género y del sexo. En: Katchadourian HA; editor. *La sexualidad humana, un estudio comparativo de su evolución*. México. Fondo de cultura económica 1993:15-45.
32. Maccoby EE. Identidad genérica y adopción del rol sexual. En: Katchadourian HA; editor. *La sexualidad humana, un estudio comparativo de su evolución*. México. Fondo de cultura económica 1993:225-45

33. Robboy SJ, Miller T, Donahoe PK, et al. Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis. *HW Pathol* 1982;13:700-16.
34. Flatau E, Josefsberg Z, Reisner SH, et al. Penile size in the newborn infant. *Pediatr* 1975;87:663-4.
35. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatric Clinics of North America* 1990;37:1421-40.
36. Walker K, Grun AJ, Gluckman PD XO/XY mosaicism in phenotypic males. *Arch Dischild* 1990;65:891-37. Zinn AR, Page DC, Fisher EMC. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Tig March* 1993;9:90-3.
38. Kofman S, Pérez-Palacios G, Medina M, Escobar N, García M, Ruz L y cols. *Hum Genet* 1981;58:373-6.
39. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron RP, Laig-Webster M, Chiang W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner Syndrome. *Human Molecular Genetics* 1997;6:1341-7.
40. Needlman RD. Growth and development. En: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RN, Arvin AM: editores. *Nelson Text book of pediatrics* 15th edition. Philadelphia: W:B Saunders company 1996:30-72.
41. Ramos GR. Somatometria pediátrica. estudio semilongitudinal en niños de la ciudad de México. *Arch Invest. Med* 1975;6:Supl 1, 83-395.

## ANEXO I

### CARTA DE CONSENTIMIENTO

Formato de aceptación para participar en el protocolo "Disgenesia Gonadal Mixta, asociación entre el sexo de asignación y la identidad de género".

#### A QUIEN CORRESPONDA

Yo \_\_\_\_\_

Madre ó padre ó tutor de \_\_\_\_\_ acepto de manera voluntaria participar en el estudio "Disgenesia Gonadal Mixta, asociación entre el sexo de asignación y la identidad de género" que se llevará a cabo en la Clínica de Intersexo del Hospital Infantil de México, con el fin de demostrar que el fenotipo predominante en pacientes con ambigüedad de genitales, es el criterio más importante en la asignación del rol sexual y que esto a su vez se asocia con una adecuada identidad de género.

Se me ha hecho conciencia de la importancia que representa el que realice un cuestionario, no solo con de colaborar en un estudio de investigación, sino también el fin de evaluar si la asignación del rol sexual de acuerdo con el fenotipo predominante es lo acertado ó de lo contrario evaluar si es necesario en un futuro estudios más complejos de genética molecular para tomar una desición adecuada en el momento de la asignación de género. Se me ha explicado que tengo que contestar un cuestionario el cuál será sometido a evaluación por el grupo multidisciplinario de la clínica de intersexo y que puedo tener acceso a dichos resultados en el momento que yo lo requiera.

Se me ha informado que el tiempo del estudio corresponderá unicamente al tiempo que sea invertido en realizar el cuestionario y que los gastos serán financiados en su totalidad por la propia institución. Además dicha información será completamente confidencial.

Estoy conciente de que soy libre de retirarme de la investigación en el momento en que lo considere pertinente, y en el caso de suceder así, la calidad de la atención que se me ha brindado hasta el momento no se verá modificada.

Firma de aceptación \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_ Testigo \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## ANEXO II

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_  
 REGISTRO \_\_\_\_\_  
 EDAD DE PRESENTACION \_\_\_\_\_  
 SEXO DE ASIGNACION \_\_\_\_\_  
 FECHA INGRESO A LA INSTITUCION \_\_\_\_\_  
 DIAGNOSTICO PRINCIPAL \_\_\_\_\_  
 DIAGNOSTICOS ASOCIADOS \_\_\_\_\_  
 ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA \_\_\_\_\_  
 PADECIMIENTO ACTUAL \_\_\_\_\_

EXPLORACION FISICA \_\_\_\_\_  
 PESO \_\_\_\_\_ PERCENTILA \_\_\_\_\_  
 TALLA \_\_\_\_\_ PERCENTILA \_\_\_\_\_  
 EXPLORACION GENITAL \_\_\_\_\_

PRESENCIA DE GONADAS SI \_\_\_ NO \_\_\_  
 SITUACION GONADAS: SIMETRICAS SI \_\_\_ NO \_\_\_  
 ASIMETRICAS SI \_\_\_ NO \_\_\_

SITUACION GONADA DERECHA: (ABDOMEN, CANAL IN  
 GUINAL, ESCROTO)

SITUACION GONADA IZQUIERDA: (ABDOMEN, CANAL IN  
 GUINAL, ESCROTO)

MEDIDA DE FALO \_\_\_\_\_ CM  
 PERCENTILA DE FALO \_\_\_\_\_  
 RESPUESTA GENITAL A ANDROGENOS (EN MASCULINO)

ESTUDIOS DE LABORATORIO  
 CARIOTIPO \_\_\_\_\_  
 TESTOSTERONA BASAL \_\_\_\_\_  
 TESTOSTERONA POST ESTIMULO \_\_\_\_\_  
 EDAD OSEA \_\_\_\_\_  
 HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS \_\_\_\_\_  
 LADO DERECHO: \_\_\_\_\_  
 LOCALIZACION GONADA \_\_\_\_\_

TIPO DE GONADA \_\_\_\_\_

PRESENCIA DE ESTRIA \_\_\_\_\_

PRESENCIA DE GONADOBLASTOMA \_\_\_\_\_

CIRUGÍAS REALIZADAS \_\_\_\_\_

EVALUACION DE IDENTIDAD DE GENERO POR EL PSICOLOGO

pL CUESTIONARIO: \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO FINAL \_\_\_\_\_

PLAN DE TRATAMIENTO \_\_\_\_\_

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## DIFERENCIACION SEXUAL HUMANA

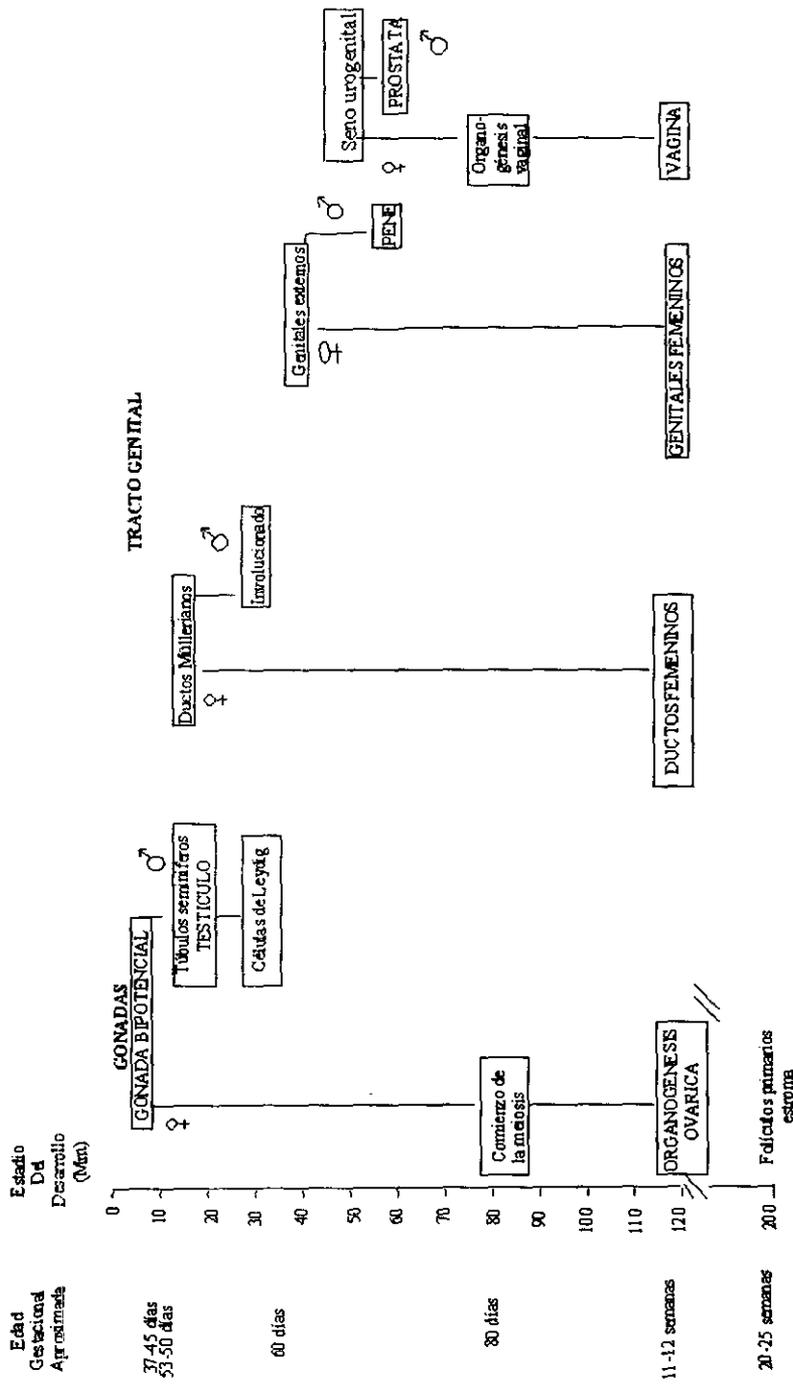


Fig. 1 Secuencia de la diferenciación sexual en el feto humano, el desarrollo testicular en feto masculino precede a todas las otras formas de dimorfismo sexual. Hay una propensión de las gónadas, ductos genitales y genitales externos a feminizarse, mientras que la masculinización requiere la diferenciación de los testículos (fetales mediada por el cromosoma Y (Tomado de Williams MD, Tratado de endocrinología, Interamericana, 1984)

## DIFERENCIACION SEXUAL MASCULINA

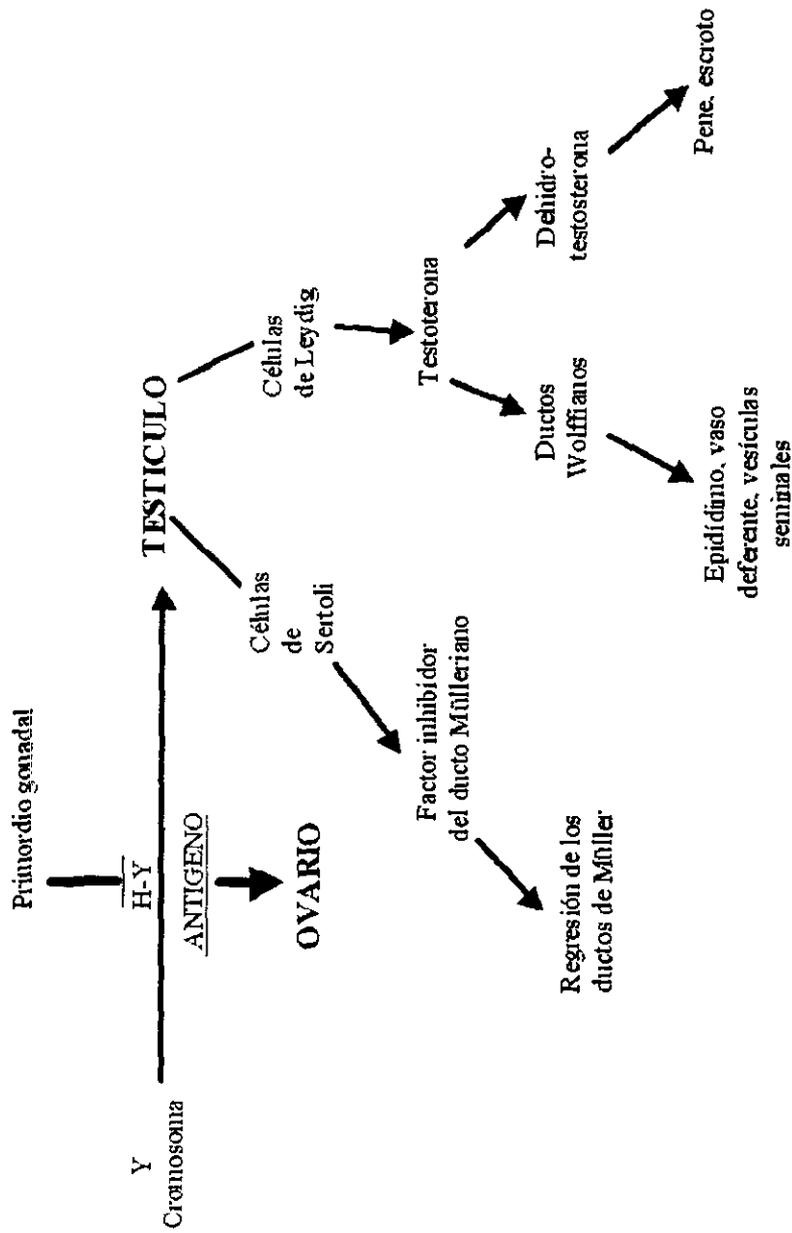


Fig. 2 Esquema de la diferenciación sexual masculina. (A partir de Grumbach M.M., en Genetic Mechanisms of Sexual Development, Vallet, H.L., y Porter, I.H. (ed.), Nueva York, academic Press, 1979).

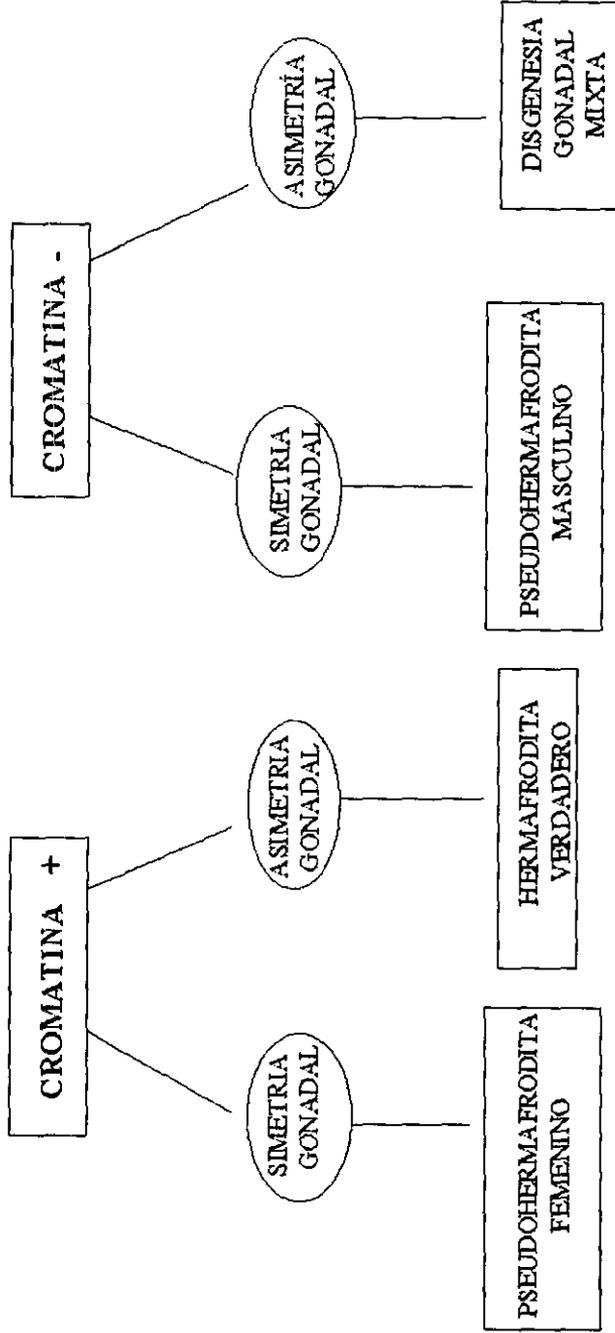


Fig. 3 Algoritmo simple de diagnóstico. La simetría y asimetría de las gónadas junto a un frotis bucal en busca de la masa cromatinica se pueden usar para establecer un diagnóstico temprano en lactantes con genitales ambiguos. (Donahoe PK, Powell DM, Lee MM: Curr Probl Surg 28:515,1991.)

CUADRO 1  
VALORACION DEL LACTANTE CON ANORMALIDAD INTERSEXUAL

| CLINICA  | LABORATORIO  | QUIRURGICA  |
|--|--|---|
| EXAMEN FISICO<br>ARBOL GENEALOGICO<br>ANTECEDENTE DE INGESTION DE FARMACOS | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ELECTROLITOS</li> <li>- FROTIS BUCAL</li> <li>- ESTEROIDES SERICOS Y URINARIOS.</li> <li>- TESTOSTERONA CON ESTIMULO DE HCG Y PROPORCIONES DE ENZIMAS</li> <li>- PRUEBA DE SUSTANCIA INHIBIDORA - MÜLLERIANA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CISTOSCOPIA</li> <li>LAPAROSCOPIA</li> <li>BIOPSIA GONADAL</li> <li>RECEPTORES DE ANDROGENOS (piel genital)</li> </ul> |

Tomado de Donahoe PK, Lee MM: Ambiguous genitalia. In Bardin A (editor): Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. B.C. Decker, Philadelphia. P232, 1992.

**CUADRO 2**  
**PRUEBA DE ESTÍMULO CON GONADOTROPINA CORIÓNICAS HUMANAS**  
**PARA LA FUNCIÓN TESTICULAR**

|                        |                                   |                    |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Línea basal            | Cero horas                        | 40 y 120 horas     |
| Obtener:               | Inyectar:                         | Obtener:           |
| FSH                    | Beta-hGC                          | FSH                |
| LH                     | 100 U/Kg<br>subcutánea            | LH                 |
|                        |                                   | Beta hGC           |
| TESTOSTERONA           |                                   |                    |
|                        |                                   | Testosterona       |
| <b>RESULTADOS</b>      |                                   |                    |
| LH y hGC ALTA          | _____                             | Beta- hGC recibida |
| Testosterona<br>48 hrs | > 2 veces de la línea basal _____ | Normal             |
|                        | sin aumento _____                 | Anorquia           |
| 120 horas              | < 2 veces de la línea basal _____ | Baja secreción     |

FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; beta- hGC, subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana.

Tomado de Donahoeo PK, PowellDM, Lee MM: Curr Prob Surg 28:515, 1991.

## TIPOS DE DISGENESIA GONADAL

### I. DISGENESIA GONADAL XO: SD. DE TURNER

Cariotipo XO, 45

Herencia: Esporádica, no disyunción meiótica ó mitótica

Genitales: femeninos.

Derivados de los conductos de Wolff: ausentes.

Derivados de los conductos de Müller: femeninos normales

Gónadas: estriadas.

Exploración física: pequeña estatura, infantilismo sexual en la pubertad, estigmas somáticos

Perfil hormonal: Concentraciones elevadas de LH y FSH plasmáticas.

Concentraciones plasmáticas de estradiol disminuidas.

### TIPOS DE DISGENESIA GONADAL

#### III. DISGENESIA GONADAL XX Y FORMA VARIANTE.

|                            | COMPLETA  | INCOMPLETA   |
|----------------------------|---|--|
| Cariotipo:                 | 46, XX  | 46, XX   |
| Herencia                   | Autosómico recesivo en casos familiares                       | Autosómico recesivo en casos familiares  |
| Genitales                  | Mujer normal  | Mujer normal   |
| Derivados de ductos Wolff  | Ausente   | Ausente  |
| Derivados de ductos Müller | Mujer normal  | Mujer normal   |
| Hábito                     | Estatura normal, estigmas Sd. de Turner, infantilismo sexual. | Estatura normal, Estigmas Sd. de Turner, pubertad incompleta, falla ovárica prematura. |
| Perfil hormonal            | Concentración de FSH y LH en plasma elevada.                  | Estradiol en plasma variable; disminuido o normal.                                     |

## TIPOS DE DISGENESIA GONADAL MIXTA

### IV. DISGENESIA GONADAL XY Y FORMAS VARIANTES

|                                     | COMPLETO   | INCOMPLETO   |
|-------------------------------------|--|--|
| Cariotipo                           |  | 46. XY   |
| Herencia                            | Casos familiares consistentes con la unión al cromosoma X (o herencia masculina limitada autosómica dominante)   |  |
| Genitales                           | Mujer  | Ambiguos   |
| Derivados de los ductos Wolff       | Ausentes   | Rudimentarios -- hipoplásicos.   |
| Derivados de los ductos Mullerianos | Normales   | Variable, rudimentarios-- hipoplásicos.  |
| Gónadas                             | Gónadas encinta bilaterales  | Testículos disgenésicos bilaterales ó gónadas encinta + testículos disgenéticos (disgenesia gonadal mixta) |
| Hábito                              | Infantilismo sexual en la pubertad   | Variable grado de virilización en la pubertad  |
| Perfil hormonal                     | El desarrollo mamario sugiere la presencia de tumor gonadal<br>Concentraciones en plasma de FSH y LH aumentadas y de testosterona disminuida.<br>70 por 100 antígeno H-Y positivo o intermedio: 30 por 100 antígeno L-H-Y negativo | Antígeno H-Y positivo  |