

62 Diferencias del desarrollo sexual

JOHN M. GATTI, TAZIM DOWLUT-MCELROY y LAUREL WILLIG

Las diferencias del desarrollo sexual (DSD), afecciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal y anatómico del lactante/niño es atípico, se encuentran entre los trastornos más interesantes que enfrentan el urólogo, el ginecólogo y el cirujano pediátrico. Nuestro conocimiento de estas afecciones y sus causas continúa evolucionando, pero la asignación de género y el momento de la reconstrucción continúan siendo controvertidos.

Diferenciación de género y sexo normal

El paradigma aceptado con mayor frecuencia, descrito por Jost, presume un proceso escalonado del desarrollo del género y el sexo.¹ El determinante principal es el género cromosómico, que se establece en el momento de la fecundación cuando el espermatozoide aporta un cromosoma X o Y al cromosoma X del óvulo. El género cromosómico determina el género gonadal, con desarrollo ovárico en caso de XX y formación testicular en caso de XY. Finalmente, la función gonadal determina el género fenotípico. Si bien este paradigma es útil para explicar el desarrollo del género, las ecuaciones simples Y = varón, ausencia de Y = mujer no siempre son válidas.

El factor determinante testicular (TDF) se localiza en el brazo corto del cromosoma Y cerca del centrómero, en el segmento distal de la región única de Y.² El TDF es una proteína de unión a ADN codificada por el gen *SRY*, que es responsable de la iniciación de la determinación del género masculino. Interesa destacar que *SRY* parece ser expresado por las células somáticas de la cresta urogenital y no por las células germinales.

Muchos otros genes participan en el desarrollo de género. Pese a la presencia de un gen *SRY* funcional, la ausencia del gen *SOX9* da por resultado un fenotipo femenino en la mayoría de los varones cromosómicos.^{3,4} El gen del tumor de Wilms (*WT1*) parece desempeñar un papel clave no solo en el desarrollo renal, sino también en el desarrollo testicular. La alteración temprana de la función de *WT1* causa agenesia testicular, y la disfunción más tardía, desarrollo testicular aberrante (cintilla gonadal o disgerminomas). Este gen supresor de tumores ha sido implicado en el síndrome de Denys-Drash, caracterizado por anomalías testiculares (disgenesia gonadal mixta) y renales (tumor de Wilms).^{5,6}

El factor de Fushi-Tarzu 1 (FTZ-F1) ejerce su efecto sobre el desarrollo gonadal mediante su regulación del factor esteroideogénico 1 (SF-1). El gen *SFI* participa en la producción de hormonas esteroideas y la producción de sustancia inhibidora mülleriana (MIS) por las células de Sertoli del testículo, que causa regresión del sistema ductal mülleriano. Si bien el FTZ-F1 y el SF-1 también se expresan en tejidos ováricos, la cronología y la intensidad de su efecto son cruciales para el desarrollo gonadal normal.^{3,7}

Finalmente, la ausencia del gen *SRY* sola no confiere desarrollo gonadal y fenotípico femenino normal. El gen *DAX1* parece ser esencial para el desarrollo del ovario. El producto genético de *DAX1* parece competir con el producto genético de *SRY* por una proteína reguladora esteroideogénica (Star). También es importante un elemento sensible a la dosificación. Normalmente, el gen *SRY* aislado tiene mayor repercusión que el gen *DAX1* aislado y causa regulación positiva de Star. Sin embargo, en anomalías cromosómicas en la que hay más de un gen *DAX1*, se observa regulación negativa de Star, inhibición del desarrollo testicular y promoción del desarrollo ovárico. Como en el caso del síndrome de Turner, estos ovarios primordiales evolucionan a cintillas gonadales. Es probable que otros genes también sean importantes para el desarrollo ovárico normal.⁸⁻¹⁰

El desarrollo de las estructuras ductales internas depende de la secreción de hormonas por las gónadas en desarrollo (tabla 62.1). En ausencia de tejido testicular funcional, se desarrollan las estructuras femeninas internas del conducto de Müller. La presencia de un testículo funcional da lugar al desarrollo masculino interno del conducto de Wolff. Esta diferenciación es mediada por la producción testicular de testosterona. Junto con la MIS, la testosterona promueve el desarrollo del conducto de Wolff, que causa regresión de las estructuras del conducto de Müller. Este es un efecto paracrino y, por consiguiente, induce diferenciación ductal específica de la gónada homolateral. Es probable que este efecto dependa de las altas concentraciones de andrógenos producidos por la gónada físicamente cercana. La disminución de las concentraciones de MIS por un testículo anormal o una cintilla gonadal causa desarrollo mülleriano homolateral. Esto sucede pese a la regresión de los conductos de Müller contralaterales con producción testicular normal de MIS. Por el contrario, la administración sistémica de andrógenos no induce desarrollo ductal masculino en un feto femenino.

La MIS, producida por las células de Sertoli, actúa como un supresor del desarrollo del conducto de Müller y es un marcador específico de tejido testicular funcional en la lactancia.

Tabla 62.1 Derivación del aparato urogenital

Conducto de Wolff (conducto mesonéfrico)	Seno urogenital	Conducto de Müller (conducto paramesonéfrico)
VARÓN		
Epidídimo	Vejiga	Apéndice testicular
Conducto deferente	Próstata	Utrículo prostático
Vesículas seminales		
MUJER		
Epoóforo	Vejiga	Vagina (tercio superior)
Conductos de Gartner	Vagina distal	Útero
		Trompas de Falopio

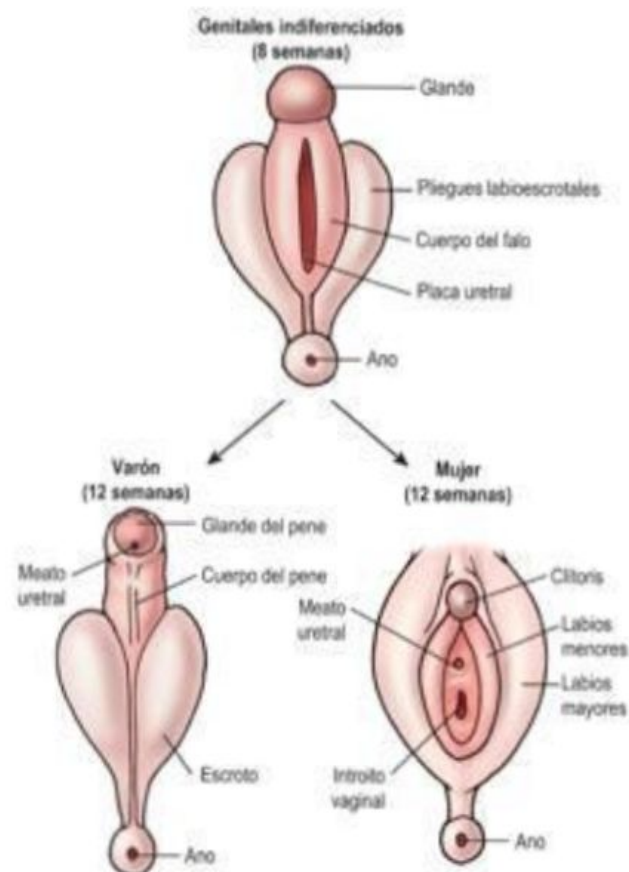


Figura 62.1 Diferenciación de los genitales externos.

En su ausencia, se desarrollan las estructuras müllerianas. La concentración y la cronología de la secreción de MIS parecen ser críticas. Normalmente, la secreción tiene lugar durante la semana 7 de gestación. A la semana 9, los conductos de Müller se tornan insensibles a la MIS.⁹

El desarrollo de los genitales externos cumple una vía similar (fig. 62.1). En ausencia del metabolito de la testosterona dihidrotestosterona (DHT), los genitales se desarrollan hacia el fenotipo femenino. Los fenotipos masculino y femenino son idénticos hasta la semana 7. En el varón, la producción de testosterona por las células de Leydig testiculares aumenta a las 7 semanas y continúa elevada hasta la semana 14 de gestación. La testosterona es convertida en DHT por la 5α -reductasa en los tejidos de la piel genital y el seno urogenital. El receptor de unión a la testosterona tiene una afinidad mucho más alta por la DHT que por la testosterona y sirve para amplificar el efecto de la testosterona sobre los genitales externos en desarrollo. En ausencia de 5α -reductasa, hay preservación de los conductos de Wolff internos, pero feminización de las estructuras externas.

Después del nacimiento de varones, las concentraciones de testosterona del recién nacido aumentan en respuesta a la pérdida de la inhibición por retroalimentación de los estrógenos maternos y la consiguiente elevación de la hormona luteinizante (LH) neonatal. Las concentraciones de testosterona alcanzan un máximo alrededor del segundo al tercer mes de vida. A los 6 meses, las concentraciones se mantienen idénticas en varones y mujeres hasta la pubertad. Puede haber impronta de andrógenos en tejidos susceptibles, incluidos órganos genitales y tejidos sensibles del cerebro relacionados con comportamientos de tipo

masculino y orientación de género. Esta exposición temprana puede determinar cómo responden estos tejidos a la exposición ulterior a andrógenos durante la pubertad y la edad adulta.

Desarrollo genital aberrante

INCIDENCIA

Las estimaciones de incidencia varían debido a la terminología confusa y las distintas definiciones de DSD. La incidencia de genitales ambiguos verdaderos es de alrededor de 1:4.500-5.000. Esta incidencia aumenta a 1:200-1:300 si se incluyen pacientes con síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, hipospadias o criptorquidia. La incidencia de sujetos con trastornos 46,XY es de aproximadamente 1:20.000, y las causas principales son disgenesia testicular o gonadal mixta. En los recién nacidos con DSD 46,XX y genitales ambiguos, la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la causa más frecuente, responsable de alrededor del 70% de los casos.^{11,12} La incidencia global es de alrededor de 1 de cada 15.000 nacidos vivos. La tasa es mucho más alta en mortinatos y en ciertas poblaciones regionales (esquimales yupik y habitantes de La Reunión, Francia).¹³

CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente, el sistema de clasificación empleado con mayor frecuencia era el propuesto por Allen en 1976, que se basaba principalmente en la histología gonadal.¹⁴ Este sistema categorizaba bien las DSD más frecuentes, pero no se adaptaba con facilidad a los síndromes menos frecuentes. Además, la terminología más antigua *intersexo* o *hermafrodita* se ha vuelto ofensiva para algunos. Una clasificación más moderna publicada por la International Consensus Conference on Intersex ha reemplazado, en gran medida, al sistema de Allen. Este sistema más moderno incorpora el conocimiento en evolución de la base molecular de estos trastornos y reemplaza las etiquetas de género más ofensivas. Este sistema de clasificación divide las DSD en tres amplias categorías: DSD de los cromosomas sexuales, DSD 46,XY y DSD 46,XX. En este texto, se utiliza fundamentalmente la nueva terminología.¹⁵

DSD 46,XX

La mayoría de los recién nacidos con ambigüedad de los genitales externos pertenecen a esta categoría. Todos los pacientes tienen un cariotipo 46,XX y tejido exclusivamente ovárico en gónadas no palpables. De manera simplista, la causa de la ambigüedad de género es un exceso de andrógenos. Más del 95% de los casos se deben a HSC, y el resto resulta de la exposición materna a andrógenos. Estos pacientes tienen un sistema ductal mülleriano femenino normal, con vagina superior, útero y trompas de Falopio (v. tabla 62.1). También presentan regresión normal de los conductos de Wolff. El grado de virilización depende, en gran medida, de la cronología y la magnitud de la exposición a andrógenos de los genitales externos. El fenotipo puede variar de clitoromegalia leve a un aspecto masculino normal.

En la HSC, la virilización se debe a la incapacidad de la glándula suprarrenal para sintetizar cortisol. Los precursores por encima del defecto enzimático son derivados a las vías de mineralocorticoides o esteroides sexuales. Además, los productos finales suelen tener cierta acción glucocorticoide, aunque débil. La falta de cortisol para la inhibición por retroalimentación negativa de la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la hipófisis deja sin control esta vía. Se produce un exceso de

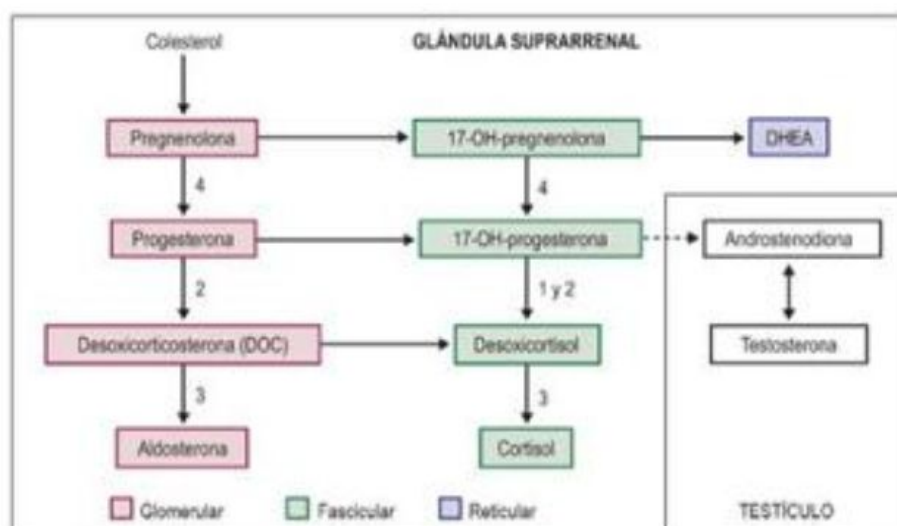


Figura 62.2 Vías de biosíntesis de esteroides. Los números corresponden al tipo de HSC y la localización del defecto enzimático (v. texto).

andrógenos, que son responsables de la virilización. La figura 62.2 muestra las vías sintética y alternativa de corticosteroides. La forma más frecuente de HSC es la deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OHD), que representa más del 90% de los casos de HSC.¹⁶ El gen 21-OHD se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6. La localización variable del defecto suprarrenal y la función relativa del gen causan formas perdedoras de sal o no perdedoras de sal.¹⁷⁻¹⁹ El tipo 1 provoca virilización, pero sin pérdida de sal. El defecto genético afecta solo a la zona fascicular de la suprarrenal y da lugar al bloqueo de la producción de cortisol. En cambio, el gen se expresa normalmente en la zona glomerular, con preservación de la producción de mineralocorticoides. En el tipo 2, denominado también tipo clásico, la anomalía genética afecta a ambas zonas suprarrenales. La pérdida de sal provoca deshidratación o colapso vascular, y sobreviene hipotensión debido al bloqueo de la producción de mineralocorticoides.

La deficiencia de 11 β -hidroxilasa (tipo 3) es una causa menos frecuente de HSC. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 8. Esta anomalía causa virilización asociada con hipertensión, porque el bloqueo de la síntesis se encuentra por debajo de la desoxicorticosterona (DOC). La DOC tiene una potente acción mineralocorticoide, que causa reabsorción de sodio, sobrecarga de líquido, hipertensión y acidosis hipotásica.

Por último, la deficiencia de 3 β -hidroxilasa (tipo 4) es una forma rara de HSC. Causa pérdida de sal grave, y la supervivencia es inusual. Es el único tipo de HSC que se observa en ambos géneros.

La virilización del feto femenino puede estar causada por exposición de la madre a andrógenos exógenos. Esto sucede principalmente con el uso de progesterona, que suele utilizarse como complemento para asistir a la fertilidad y en la fecundación *in vitro*. Asimismo, se ha comunicado exposición a andrógenos endógenos debido a tumores ováricos virilizantes de la madre, pero estos tumores, en general, virilizan a la madre sin afectar al feto.²⁰

Diagnóstico

El diagnóstico de HSC se basa en las alteraciones clínicas y electrolíticas descritas antes, además de las elevadas concentraciones de 17-hidroxiprogesterona. Las concentraciones de DOC y desoxicortisol también ayudan a determinar cuál es el defecto enzimático presente. La exploración física es notable por

la ausencia de gónadas palpables, la presencia de cuello uterino en la exploración rectal y el bronceado de la piel. La palpación de una gónada prácticamente descarta el diagnóstico de DSD 46,XX. El genitograma y la ecografía reflejan estos hallazgos al revelar estructuras müllerianas, con un seno urogenital de longitud variable.

Tratamiento

Como todas las formas de HSC se heredan de forma autosómica recesiva, se recomienda asesoramiento genético. Las familias con antecedentes de HSC deben considerar tratamiento materno con dexametasona antes de la semana 10 de gestación para eliminar o mejorar el grado de virilización fetal.²¹ Después del nacimiento, el reemplazo de cortisol con hidrocortisona es el pilar del tratamiento, con agregado de fluorhidrocortisona si hay pérdida de sal. El tratamiento de sostén de las alteraciones hidroelectrolíticas se realiza mejor en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Con respecto a la identidad de género, la vasta mayoría de los pacientes con HSC (~95%) se identifican como mujeres, y la asignación de género suele ser femenina, dado el cariotipo 46,XX. Los ovarios son normales y tienen fertilidad potencial.²² La reconstrucción quirúrgica requiere una genitoplastia feminizante e implica clitoroplastia, plastia del monte del pubis y vaginoplastia.

DSD 46,XY

Este grupo es el más heterogéneo en el nuevo sistema de clasificación. Todos los pacientes tienen un genotipo 46,XY y tejido testicular únicamente. A veces, las gónadas son palpables. La afección puede considerarse de manera simplista como una deficiencia de la producción o la recepción de andrógenos.

La deficiencia de andrógenos puede deberse a un defecto de la síntesis. Se ha implicado a varias deficiencias infrecuentes de enzimas suprarrenales, incluidas 3 β -hidroxilasa, 17 α -hidroxilasa y 20,22-desmolasa. Todas intervienen en los pasos que conducen del colesterol a la androstenediona y la testosterona, y se asocian con HSC grave y, a menudo, con la muerte. Las deficiencias de 3 β -hidroxilasa y 20,22-desmolasa se asocian con deficiencias de cortisol y aldosterona, con hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. En la deficiencia de 17 α -hidroxilasa, la producción de mineralocorticoides está preservada, lo que causa una

retención excesiva de sal y agua, hipertensión e hipopotasemia. En el varón, el fenotipo es variable y varía de la aparición de un hipospadias proximal con criptorquidia a un fenotipo femenino con una vagina de terminación ciega.

Los defectos de 17,20-desmolasa y 17 β -hidroxiesteroide oxidoreductasa actúan en el testículo para convertir la androstenediona en testosterona. Como la suprarrenal no se afecta, no se produce HSC. El fenotipo puede ser bastante variable, pero los que presentan feminización completa pueden no ser detectados en el momento del nacimiento y ser criados como mujeres. La virilización progresiva se relaciona con el exceso de producción de gonadotropinas en la pubertad, que puede compensar parcialmente la falta de síntesis de testosterona. El crecimiento fático y el desarrollo de características sexuales secundarias crean un acertijo respecto de la reasignación de género cuando se llega al diagnóstico en etapas más tardías de la vida.²¹

Pese a la producción adecuada de andrógenos, los defectos del receptor pueden tornar insensibles a las células de los efectos virilizantes de la hormona. El fenotipo es variable y depende del grado de insensibilidad del receptor de andrógenos.

El extremo son genitales externos femeninos normales, que resultan del síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA), denominado también feminización testicular. La incidencia de este síndrome es de alrededor de 1 de cada 40.000. Por lo general, se debe a una mutación puntiforme del gen del receptor de andrógenos, localizado en el cromosoma X.^{24,25}

Los defectos del receptor observados en el SICA causan genitales externos femeninos normales y una vagina de terminación ciega. Hay testículos, pero pueden ser no palpables. La producción de MIS está intacta, de manera que no se observan estructuras ductales müllerianas. Estos pacientes suelen consultar inicialmente en la pubertad por amenorrea, pero pueden ser detectados antes al hallar un testículo en el momento de la reparación de una hernia inguinal.

La insensibilidad parcial a los andrógenos se asocia con un amplio espectro de variación fenotípica (p. ej., síndromes de Gilbert-Dreyfus, Lab y Reifstein). Puede ser una afección esporádica o hereditaria, y la asignación de género y el tratamiento son individualizados.²⁶

La testosterona es convertida en DHT por la 5 α -reductasa de tipo 2. La DHT es un andrógeno mucho más potente con respecto a la virilización de los genitales externos y la próstata. El fenotipo de la deficiencia de 5 α -reductasa es ambiguo, pero se produce virilización en la pubertad relacionada con la mayor producción de testosterona y la conversión periférica por la 5 α -reductasa de tipo 1, extragenital. Lamentablemente, la virilización es incompleta, y es probable que el falo sea pequeño y que exista infertilidad.

Diagnóstico

Desde el punto de vista metabólico, el diagnóstico de HSC se realiza de modo similar al de los pacientes con DSD 46,XX, al observar concentraciones excesivas de esteroides por encima del bloqueo enzimático y concentraciones elevadas de ACTH. La exploración física confirma la ausencia de cuello uterino en la exploración rectal y puede haber bronceado de la piel. Es posible la palpación de un testículo criptorquídico o no descendido. El genitograma y la ecografía reflejan estos hallazgos, pero puede haber un utrículo prominente que carece de impresión cervical en su vértice. En el SICA, las concentraciones de testosterona son elevadas después de la pubertad, pero el diagnóstico en el niño prepuberal puede requerir estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) y estudios de receptores de andrógenos en fibroblastos de piel genital. Los análisis de receptores permiten delinear un defecto cuantitativo o cualitativo de receptores.

Las concentraciones de LH son elevadas, lo que se relaciona con la pérdida de la inhibición por retroalimentación de testosterona, que requiere interacción normal entre el receptor y la hormona. La deficiencia de 5 α -reductasa se confirma por el elevado cociente testosterona-DHT y una 5 α -reductasa de tipo 2 o análisis del gen SRD5A2 anormales.²⁷

Tratamiento

En el SICA, la asignación de género siempre es femenina. Los pacientes con SICA que reciben asignación de género femenino en la lactancia se identifican más adelante como mujeres.²⁸ Como el defecto de los receptores de andrógenos es ubicuo, no se produce virilización del cerebro. Se suele recomendar orquiectomía, dado el riesgo de degeneración maligna, pero a menudo se difiere hasta después de la pubertad.²⁹ El testículo sintetiza estradiol, lo que facilita el desarrollo femenino en la pubertad. La orquiectomía antes de la pubertad exige sustitución hormonal para el desarrollo puberal normal. Más recientemente, se ha popularizado la preservación de los testículos en mujeres fenotípicas que se identifican como mujeres. Los beneficios de la preservación gonadal pueden comprender la salud ósea, el bienestar psicosocial y otros efectos en evolución.³⁰ Es probable que se haya exagerado el riesgo de patología maligna, y el riesgo de carcinoma *in situ* hasta los 20 años probablemente es más similar al de los varones con criptorquidia (~5%).³¹ Se esgrime el argumento de que, en esta situación, se suele recurrir a la vigilancia y no a la orquiectomía profiláctica, de manera que, ¿por qué no en el SICA? No se ha adoptado ningún algoritmo de control uniforme, pero se ha propuesto una búsqueda de testículos inguinales mediante ecografía o de testículos intraabdominales mediante resonancia magnética. Los marcadores tumorales no son valiosos en lesiones premalignas, pero existe la posibilidad de futuros marcadores de predisposición genética.

La asignación de género en el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos (SIPA) se basa, en gran medida, en la respuesta de los genitales externos a la testosterona exógena. Una respuesta de virilización significativa aboga por el género masculino. Si no hay respuesta, se favorece el género femenino. Este subgrupo es el más variable, y es en el que hay menos consenso con respecto a la asignación de género. Existen informes de reasignación de género en la pubertad.^{32,33} En alrededor del 25% de los pacientes con SIPA, existe insatisfacción con el género de crianza, ya sea masculino o femenino.³⁴ En el síndrome de deficiencia de 5 α -reductasa, el cerebro se viriliza normalmente, y estos individuos se identifican con el género masculino. Por consiguiente, se recomienda asignar género masculino.³⁵

DEFICIENCIA DE LA SUSTANCIA INHIBIDORA MÜLLERIANA (HERNIA INGUINAL UTERINA)

La MIS la producen las células de Sertoli en el testículo y causa regresión de las estructuras del conducto de Müller. En este raro síndrome de producción anormal de MIS o alteración del receptor de MIS, el desarrollo del conducto de Wolff está intacto, pero también persisten los conductos de Müller. Como el lactante tiene un fenotipo masculino normal, este síndrome rara vez se detecta en el período neonatal. La presentación más frecuente para el cirujano es hallar una trompa de Falopio adyacente a un testículo no descendido en el saco herniario en el momento de la orquiopexia.³⁶

Si se encuentra esta situación, se debe practicar una biopsia de la gónada, se debe reparar la hernia y dejar intactas todas las estructuras hasta completar una evaluación total, con cariotipo y concentraciones de MIS. Varones aparentes también pueden presentar testículos no palpables bilaterales, y se hallan estructuras



Figura 62.3 Un varón de 2 años presentaba testículos no palpables. El cariotipo era XY. (A) Los genitales externos eran masculinos. (B) La laparoscopia reveló gónadas bilaterales, que eran testículos en la biopsia longitudinal. También se observaban estructuras müllerianas (flechas). Obsérvese el útero rudimentario (sujeto por la pinza de agarre). Este paciente tenía función anormal del receptor de la sustancia inhibidora mülleriana.

müllerianas en la laparoscopia (fig. 62.3). Asimismo, los análisis anormales del gen del receptor de MIS pueden ser útiles para verificar el diagnóstico en los que presentan una concentración normal de MIS. El tratamiento ulterior es, principalmente, la orquiopexia. Sin embargo, esta puede resultar difícil, porque el conducto deferente puede estar estrechamente adherido o ser ectópico respecto de la trompa de Falopio o el útero. Se puede intentar la resección de las estructuras ductales discordantes, pero, dado el riesgo relativamente bajo de dejar dichas estructuras, el riesgo de daño del conducto deferente durante esta disección supera el beneficio de la resección. Pese a las concentraciones normales de testosterona, el paciente a menudo presenta alteración de la espermatogénesis.¹⁷⁻¹⁹

ALTERACIONES DE LAS CÉLULAS DE LEYDIG

Como la célula de Leydig es responsable de la producción testicular de testosterona, la alteración de la producción de testosterona también puede ser una manifestación de hipoplasia o agenesia de las células de Leydig, o de receptores de gonadotropinas anormales de las células de Leydig. Estos trastornos son infrecuentes. Si bien el cariotipo es 46,XY, el fenotipo tiende a ser femenino, con una bolsa vaginal de terminación ciega y ausencia de estructuras müllerianas internas. En general, estos pacientes consultan por primera vez alrededor de la pubertad por amenorrea, y, en consecuencia, son criados como mujer. El tratamiento es similar al del SICA, con orquiectomía y sustitución de estrógenos.^{40,41}

DSD OVOTESTICULAR (ANTES HERMAFRODITA VERDADERO)

Existe DSD ovotesticular en presencia de tejido tanto ovárico como testicular. La configuración gonadal también puede ser bastante variable, y la combinación ovario/ovotestis es la más frecuente en EE. UU., pero puede producirse cualquier combinación. Los ovotestes suelen ser polares, con un ovario en un extremo y un testículo en el otro, pero la distribución puede ser longitudinal, lo que requiere una biopsia longitudinal profunda para obtener una muestra adecuada de la gónada. Dado el efecto paracrino de la gónada, las estructuras ductales internas homolaterales se correlacionan con el tipo de gónada presente. Los ovotestes se asocian con una estructura ductal variable, pero, en general, prevalecen las trompas de Falopio. Se suele hallar una estructura ductal decididamente mülleriana o wolffiana, más que una combinación homolateral.⁴²

La DSD ovotesticular puede asociarse con diversos cariotipos, de los que 46,XX es el más frecuente, pero se ha correlacionado diferente contenido cromosómico con distintas razas. Se considera que una translocación del gen SRY o genes asociados al cromosoma X o a un autosoma explica el desarrollo de tejido testicular en el cariotipo 46,XX. Resulta más difícil explicar el tejido ovárico en un paciente con un cariotipo 46,XY. Probablemente, hay genes clave del desarrollo ovárico, pero no detectados, que complementan el contenido normal del cromosoma X. Asimismo, podría haberse producido un mosaicismo no reconocido.

El fenotipo cubre todo el espectro, con ambigüedad y asimetría como regla, pero con una tendencia a la masculinización. Si bien es inusual hallar ovarios en el pliegue labioescrotal, a menudo se palpaban testículos y ovotestes. En los criados como mujeres, se ha comunicado fertilidad, pero esta es improbable debido a la fibrosis testicular en los criados como varones.^{25,43}

Diagnóstico

El mosaicismo del cariotipo o las estructuras ductales apunta al diagnóstico de DSD ovotesticular, pero este se confirma por la presencia de tejido testicular y ovárico en la biopsia.

Tratamiento

En la DSD ovotesticular, la asignación de género es bastante variable y debe basarse en el potencial funcional del fenotipo. Con cualquier género, se deben resecar las gónadas discordantes en etapas tempranas de la vida. El tejido testicular retenido causará virilización de las mujeres. En los varones, se preserva el tejido testicular y se practica orquiopexia. Los varones presentan una incidencia del 1-10% de tumores testiculares, predominantemente gonadoblastomas y disgerminomas, de manera que se requiere vigilancia a largo plazo.⁴⁴ Asimismo, se requiere reparación del hipospadias, en tanto que, en las mujeres, se practica genitoplastia feminizante. Los varones tienden a requerir sustitución hormonal, debido a la fibrosis testicular progresiva, pero, en general, las mujeres, no. La fertilidad es posible en los criados como mujeres. Sin embargo, en estas, deben investigarse las concentraciones de testosterona, que pueden señalar resección inadecuada de tejido testicular.⁴⁵

DISGENESIA GONADAL MIXTA

La disgenesia gonadal mixta (DGM) es la segunda forma en orden de frecuencia de genitales ambiguos neonatales. El paciente tendrá un testículo de un lado y una cintilla gonadal del otro, caracterizada microscópicamente por estroma ovárico normal



Figura 62.4 Disgenesia gonadal mixta. El testículo izquierdo estaba descendido y la cintilla gonadal derecha era intraabdominal. C, cintilla gonadal; F, trompa de Falopio; T, testículo. (Fotografía tomada desde el pie de la mesa de operaciones.)

sin ovocitos (fig. 62.4). La estructura ductal interna refleja la gónada homolateral, y la cintilla se asocia con una trompa de Falopio y útero como consecuencia de la ausencia de MIS. En general, el cariotipo es un mosaico de 45,XO/46,XY, y se observa presencia variable de estigmas del síndrome de Turner. El fenotipo es ambiguo, pero masculinizado, y el testículo puede estar descendido, aunque es más frecuente que no lo esté.⁴⁶

El riesgo de un tumor gonadal, habitualmente gonadoblastoma, es hasta del 20%, y los tumores pueden aparecer ya sea en el testículo o en la cintilla gonadal.⁴⁷ Esto puede ser mediado por el gen TSPY del cromosoma Y.⁴⁸ Además, en la DGM, existe mayor riesgo de tumor de Wilms. Alrededor del 5% de los pacientes con DGM presentan síndrome de Denys-Drash, cuya descripción clásica consiste en genitales ambiguos, tumor de Wilms y glomerulopatía, que, a menudo, se asocia con hipertensión.⁴⁹

Diagnóstico

Los estigmas del síndrome de Turner (membrana cervical, tórax en escudo) en la exploración y el cariotipo 45,XO/46,XY señalan el diagnóstico. Sin embargo, este se confirma por el hallazgo de un testículo y una cintilla gonadal.

Tratamiento

Tradicionalmente, la mayoría de los pacientes con DGM han sido criados como mujeres, debido a la talla baja conferida por el síndrome de Turner y el riesgo de malignización del testículo retenido. Las mujeres son sometidas a gonadectomía y genitoplastia feminizante temprana. Los varones requieren resección temprana de la cintilla gonadal, orquiopexia u orquiectomía, y reparación del hipospadias. La infertilidad es la regla, pese a la adecuada función endocrina testicular. Dada la creciente conciencia respecto de la impronta de testosterona en el cerebro, se están criando como varones a los pacientes más masculinizados. Si los individuos son criados como varones, es necesaria la vigilancia rigurosa del testículo, a menos que se opte por orquiectomía programada y sustitución hormonal. Se ha recomendado biopsia testicular en el momento de la pubertad para descartar elementos digénéticos.⁴⁴ Si se detecta carcinoma *in situ*, la radioterapia en baja dosis es curativa.

DISGENESIA GONADAL PURA

La disgenesia gonadal pura (DGP) se caracteriza por cintillas gonadales bilaterales. El fenotipo externo y las estructuras duc-

tales internas son femeninas. Por lo general, estos pacientes consultan en la pubertad por amenorrea primaria. Típicamente, la composición cromosómica es 46,XX. La DGP es un rasgo autosómico recesivo, de manera que se justifica el asesoramiento genético. Esto implica que el trastorno puede ser causado por anomalías del cromosoma X o de genes autosómicos de soporte involucrados en la diferenciación de género. Las gónadas no están expuestas a riesgo de degeneración maligna.

Otros trastornos también se relacionan estrechamente con cintillas gonadales bilaterales. La composición cromosómica es bastante variable y puede ser 46,XY (inversión de sexo XY, síndrome de Swyer o síndrome de Turner masculino), 45,XO o un mosaico. Las variantes con un cromosoma Y difieren en que se asocian con una alta tasa de patología maligna en las cintillas gonadales retenidas. El fenotipo es el descrito antes, pero estos pacientes pueden ser asistidos por primera vez en la lactancia por gonadoblastomas o disgerminomas, o por tumores de células germinales que se tornan más frecuentes en la adolescencia. A menudo, están presentes los estigmas del síndrome de Turner. Se han descrito múltiples deleciones y mutaciones cromosómicas que causan este síndrome.

Diagnóstico

El hallazgo de un fenotipo externo y una estructura ductal interna femeninos, con cintillas gonadales bilaterales, confirma el diagnóstico. En general, las concentraciones de hormona estimulante del folículo y LH están elevadas, y las concentraciones de estrógeno y testosterona están disminuidas. Los estigmas de síndrome de Turner en la exploración pueden apuntar al diagnóstico.

Tratamiento

En la DGP 46,XX clásica, se pueden dejar las gónadas, porque no existe potencial maligno. En presencia de un cromosoma Y, se debe practicar gonadectomía, dado que la incidencia de patología maligna es alta. En cualquier caso, se requiere sustitución hormonal en la pubertad, porque las cintillas gonadales no cumplen ninguna función endocrina.

OTROS SÍNDROMES DE DIFERENCIACIÓN SEXUAL ABERRANTE

Varios síndromes no se ajustan correctamente a los sistemas de clasificación descritos. El síndrome de testículo evanescente se caracteriza por un cariotipo 46,XY, pero ausencia testicular bilateral. En general, causa virilización hasta el punto de genitales externos y estructura ductal interna normales, pero testículos ausentes. Se considera que los testículos han producido andrógenos en algún momento, con la consiguiente masculinización, pero que después han desaparecido debido a torsión o regresión. Por lo general, los pacientes son criados como varones, y, en la pubertad, se necesitan suplementos hormonales.⁵⁰

El síndrome de Klinefelter se caracteriza por un cariotipo que contiene dos o más cromosomas X (47,XXY, 48,XXX, etc.). Si bien antes de la pubertad el fenotipo es masculino, estos pacientes adquieren características sexuales secundarias anómalas (talla alta con extremidades inferiores desproporcionadamente largas, escaso vello facial, masa muscular reducida y distribución femenina del tejido adiposo) y presentan infertilidad. Los testículos son pequeños y duros, con menor producción de andrógenos y concentraciones elevadas de estradiol relacionadas con hipogonadismo hipergonadotrófico primario. A menudo, aparece ginecomastia, con un mayor riesgo de cáncer de mama.⁵¹ Se ha comunicado fertilidad, pero exige medios asistidos, como inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI).⁵²

La DSD 46,XX testicular (inversión de sexo XX) se caracteriza por un fenotipo masculino con un cariotipo 46,XX. Con suma frecuencia, esto se debe a translocación de material del cromosoma Y al cromosoma X, pero también puede producirse por mutación del cromosoma X o por mosaicismo. El fenotipo y el tratamiento son similares a los del síndrome de Klinefelter, con la excepción de una talla más baja.⁵³

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser se caracteriza por un cariotipo 46,XX con genitales externos femeninos normales, pero una vagina corta de terminación ciega. Hay ovarios y trompas de Falopio normales, pero el útero suele ser rudimentario. Las pacientes consultan inicialmente por amenorrea primaria, pero pueden presentar dolor cíclico relacionado con endometrio funcional. El tratamiento está dirigido a la reconstrucción vaginal para posibilitar la menstruación o el coito, o ambos.⁵⁴

Evaluación del recién nacido con genitales ambiguos

El diagnóstico de genitales ambiguos es sumamente desconcertante para la familia y debe considerarse una urgencia médica. En general, la ambigüedad genital es evidente, pero el hallazgo de cualquier grado de hipospadias, en particular con un testículo no palpable, merece una evaluación de DSD. En esta población, se observa una alta tasa de cuadros de DSD pese a la ausencia de ambigüedad clásica.⁵⁵ La tabla 62.2 presenta otros hallazgos anormales de la exploración física que justifican considerar DSD. Los antecedentes familiares pueden revelar exposición hormonal materna, muerte fetal previa o antecedentes de ambigüedad genital.

La exploración física debe centrarse en los genitales. Es importante la valoración de gónadas palpables, porque una gónada palpable representa un testículo o un ovotestis y descarta DSD 46,XX, en la que solo hay ovarios presentes, o DGP, en la que solo hay cintillas gonadales presentes. Si se palpan ambas gónadas, esto suele indicar DSD 46,XY. En general, una gónada palpable implica DGM o DSD ovotesticular. Se debe registrar la longitud del falo estirado, el tamaño del clitoris y la posición del seno urogenital. Una exploración rectal puede revelar un útero palpable. La exploración física debe incluir la valoración de estigmas de síndrome de Turner asociado con DGM y DGP. El bronceado de la areola y el escroto puede hacer pensar en elevada producción de ACTH en caso de HSC.

La evaluación metabólica inicial debe comprender un cariotipo o hibridación *in situ* con fluorescencia para identificar los cromosomas X e Y. Se deben determinar las concentraciones de 17-OH progesterona a los 3 o 4 días de vida, momento en el cual han remitido las elevaciones falsas secundarias al estrés relacionado con el nacimiento. En el interín, se deben controlar estrictamente las concentraciones de electrolitos para detectar pérdida de sal en caso de HSC. Las concentraciones de testosterona y DHT son importantes para evaluar la deficiencia de 5 α -reductasa. Una alta concentración de LH y una baja concentración de MIS indican disgenesia o ausencia testicular. Se pueden realizar pruebas de estimulación con ACTH o hCG, pero son más controvertidas.⁵⁶

La evaluación genética de las DSD siempre ha incluido el cariotipo. Tradicionalmente, debido al coste y la dificultad relativa de la secuenciación, las evaluaciones diagnósticas previas se han basado mucho en características bioquímicas y fenotípicas. Sin embargo, en pacientes con DSD 46,XY o 46,XX que presentan enfermedad ovotesticular o testicular, el diagnóstico con estos abordajes puede resultar difícil. Gracias al advenimiento de

Tabla 62.2 Hallazgos de la exploración física que justifican considerar una DSD

Mujer aparente	Incierto	Varón aparente
Hipertrofia de clitoris	Genitales ambiguos	Testículos no palpables
Labios fusionados		Hipospadias grave
Gónada palpable		Hipospadias y criptorquidia



Figura 62.5 Confluencia urogenital alta frente a baja. U, uretra; V, vejiga; Va, vagina.

la secuenciación de próxima generación, ha ganado impulso la investigación genética más amplia de las DSD. En la actualidad, más de 80 genes desempeñan un papel en el desarrollo sexual o han inducido la aparición de una DSD.⁵⁶ Hay una revisión profunda de algunos de los genes más frecuentes involucrados en la DSD.⁵⁷ Una revisión reciente de estudios de 2015 y 2016 que utilizaron abordajes de estudios genéticos no tan dirigidos observó que el 35% de los pacientes 46,XY recibieron un diagnóstico genético.⁵⁸ Esta mayor tasa de diagnóstico genético permite una mejor clarificación de una población diversa desde el punto de vista fenotípico. La Society of Endocrinology del Reino Unido ha elaborado un algoritmo para el estudio genético, que incluye cariotipo seguido de micromatrices, seguido de investigación de un solo gen o de un panel, seguido, por último, de secuenciación del exoma completo o el genoma completo si los estudios iniciales no permiten llegar al diagnóstico.⁵⁹ Si bien estos estudios mejoran la tasa de diagnóstico molecular, el efecto que esto tiene sobre el tratamiento de los pacientes con DSD es menos claro, y es probable que continuemos aprendiendo más a medida que se evalúen grupos más numerosos de pacientes.

Los primeros estudios de imagen comprenden ecografía pélvica, que detectará un útero si este está presente. Si bien se puede observar una gónada, la ecografía no permite diferenciar un testículo, un ovotestis o un ovario. Un genitograma practicado por inyección retrógrada en el seno urogenital es útil para identificar la altura de la confluencia de la vagina y la uretra, y su relación con el esfínter uretral (figs. 62.5 y 62.6).

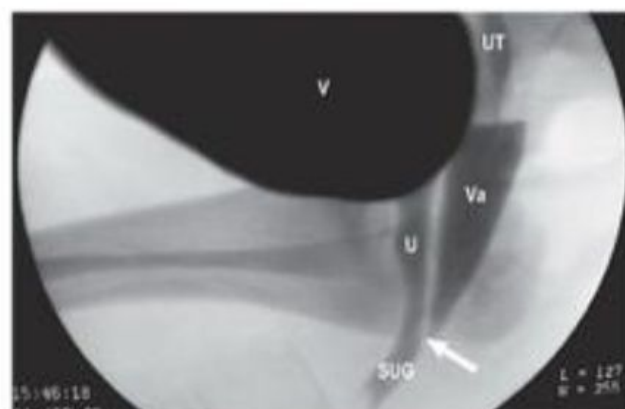


Figura 62.6 Genitograma, confluencia baja. Flecha blanca: altura de la confluencia de la uretra y la vagina para convertirse en el seno urogenital. SUG, seno urogenital; U, uretra; UT, útero; V, vejiga; Va, vagina.

A menudo, se requiere biopsia gonadal con fines diagnósticos, pero el diagnóstico de HSC puede realizarse mediante evaluación metabólica sola. En general, no es necesaria la endoscopia para el diagnóstico, pero resulta esencial para caracterizar la estructura ductal interna, la altura de confluencia del seno urogenital, y la planificación y práctica de las intervenciones reconstructivas.²⁵

El equipo de asignación de género debe incluir un urólogo/cirujano pediátrico, un endocrinólogo, un genetista, un neonatólogo, un psicólogo y un asistente social, que evalúen juntos a todos los recién nacidos con genitales ambiguos. El equipo sintetiza esta información y se la presenta a los padres en una charla de asistencia combinada. Los objetivos de la asignación y el tratamiento de género deben incluir la preservación de la función sexual y cualquier potencial reproductivo, con el mínimo número de operaciones, aspecto adecuado para el género con una identidad de género estable y bienestar psicosocial.⁶⁰

Potencial de fertilidad y preservación de la fertilidad

Un análisis del potencial de fertilidad es una parte esencial de la atención de individuos con DSD. Diversos factores hacen que la reproducción represente un desafío, incluidos la insuficiencia gonadal, la alteración de la producción de gametos, obstáculos anatómicos y la presunción de infertilidad como resultado de la discordancia entre identidad de género y género fenotípico. Los conceptos tradicionales de potencial de fertilidad señalan que: 1) la donación de ovocitos puede posibilitar el embarazo en mujeres con disgenesia testicular, pero la ausencia de útero altera la fertilidad, y 2) la oligospermia o la azoospermia causan infertilidad en varones con DSD.⁶¹ La tecnología de reproducción asistida, por ejemplo ICSI, ha determinado fertilidad en algunos pacientes con DSD.⁶² Sin embargo, en un estudio reciente, la identificación de células germinales en la mayoría de los individuos con DSD estudiados hace pensar en un potencial de fertilidad más alto del que se creía previamente. En esta revisión retrospectiva de muestras histológicas de tejido gonadal de 44 pacientes con DSD, se observaron células germinales en el 68%, incluidos todos los pacientes con SICA, DGM y DSD ovotesticular.⁶³ De los que tienen cintillas gonadales, el 15% tenían células germinales. Asimismo, los autores comunicaron una correlación inversa

entre el número de células germinales y la edad en pacientes con DSD.

Aunque la criopreservación del tejido gonadal prepuberal y la maduración *in vitro* de folículos ováricos y espermatozoides para futuros intentos de reproducción continúan siendo experimentales y se asocian con riesgo de aneuploidia en la descendencia, esta tecnología ofrece una posibilidad más alta de preservación de la fertilidad en individuos con DSD. Además, cambiar los conceptos tradicionales respecto de la congruencia entre gameto e identidad de género podría permitir que algunos individuos con DSD pudieran tener descendencia biológica. Otra consideración es el momento de preservación de la fertilidad. Si bien diferir la gonadectomía permite que los individuos con DSD tomen decisiones autónomas respecto de la identidad de género, una decisión de este tipo puede reducir el potencial de fertilidad como en los pacientes con SICA.

Desarrollo psicosexual

La asignación de género en niños con DSD es una decisión crítica con repercusión de por vida tanto para el niño como para la familia. La disforia de género es más frecuente en individuos con DSD que en la población general.⁶⁴ El objetivo es la congruencia entre la asignación de género inicial y la eventual identidad de género del niño para evitar angustia futura relacionada con disforia de género.⁶⁵ El grado de contribución al desarrollo de la identidad de género de las influencias hormonales frente a la socialización continúa siendo un tema de continua investigación. Recientemente, se ha cuestionado la presunción de Money sobre la neutralidad de género al nacer,⁶⁶ dado que se ha centrado la atención en el efecto de la exposición prenatal a andrógenos en el desarrollo psicosexual de los individuos con DSD. Ahora, hay datos que indican que, si bien la exposición temprana a andrógenos ejerce un intenso efecto sobre los roles de género (p. ej., juego masculino en la infancia), las influencias sociales, como género de crianza elegido por los padres, aprendizaje y socialización, son mejores factores predictivos de la identidad de género en la mayoría de las formas de DSD.^{67,68} Sin embargo, existen excepciones, como en el caso de varones genéticos con deficiencia de 5 α -RD2 o 17 β HSD-3, que tienden a presentar identidad de género masculino, pese a la crianza como mujeres.⁶⁷ La congruencia entre el sexo asignado y la identidad de género se asocia con desarrollo psicológico positivo en individuos con DSD, mientras que la discordancia entre sexo asignado y roles de género parece menos importante.^{69,70} Por consiguiente, corresponde destacar que todo niño con DSD debe ser tratado individualmente.

Procedimientos quirúrgicos de reconstrucción genital

CONTROVERSIA Y CONSIDERACIONES

Durante más de 20 años, basándose sobre todo en el trabajo de John Money y el «caso John/Joan», el sesgo abrumador era que la identidad de género era, en gran medida, inducible y que dependía poco de la constitución cromosómica.⁶⁶ La atención se centraba en uno de los dos varones gemelos que fue reasignado al género femenino en etapas tempranas de la vida después de una lesión desmasculinizante por circuncisión. Se comunicó que el niño se desarrolló normalmente desde el punto de vista psicosocial y se adaptó bien a la vida como una niña. Solo con



Figura 62.7 (A y B) Genitales ambiguos. El paciente presenta hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de 21-hidroxilasa (A). Obsérvese el falo agrandado. (B) Con los pliegues labioscrotales separados, obsérvese la abertura única del seno urogenital.

el seguimiento prolongado hasta la adultez se descubrió que el individuo volvió a convertirse al género masculino tras la grave insatisfacción con la identidad femenina (incluido un intento de suicidio).⁷¹ Esto cuestionó los conceptos fundamentales sobre los que se había basado durante décadas la asignación de género y llevó al primer plano una tremenda controversia respecto del tratamiento apropiado de niños con genitales ambiguos y la reasignación de género.

Como la reconstrucción rara vez se practica en respuesta a algún problema potencialmente mortal, los grupos de apoyo para individuos con DSD han propugnado diferir la reconstrucción hasta que el niño pueda expresar sus deseos respecto de la asignación de género.⁷² Si bien esto disminuiría la probabilidad de una incompatibilidad entre género físico y psicológico, el período de ambigüedad genital puede ser bastante difícil para el niño y la familia en nuestra sociedad. Pese a la controversia, el International Consensus Panel on Intersex afirmó que, por ahora, la evidencia es insuficiente para abandonar la práctica de reconstrucción genital temprana.¹⁵ Sin embargo, las ventajas y desventajas de la reconstrucción genital temprana deben analizarse con la familia antes de emprender cualquier operación reconstructiva. En un estudio reciente, un consorcio de 10 hospitales de niños comunicó que, pese a asesorar a las familias a fondo sobre esta cuestión, más del 95% eligió la reconstrucción quirúrgica temprana.⁷³

La literatura sobre los resultados respecto del bienestar de los pacientes con DSD, con intervención quirúrgica o no, está en sus albores. En el informe del consorcio de 10 hospitales de niños mencionado antes, pareció haber una mejoría de múltiples variables de angustia después de la genitoplastia reconstructiva.⁷⁴ En alrededor de un cuarto de las familias, se observó algún elemento de arrepentimiento por la decisión, que se asoció con niveles más altos de incertidumbre por la enfermedad preoperatoria y nivel educacional más que por el género asignado o las complicaciones quirúrgicas.

En general, si se considera que la reconstrucción genital es apropiada, se la planifica en los primeros 3-6 meses de vida. Para la reconstrucción feminizante, el tejido vaginal es más grueso, como resultado de la influencia hormonal materna, y la distancia de la vagina al periné es más corta a esta edad. Como

los padres tienen un alto grado de ansiedad respecto del género de su hijo, la reparación temprana puede ayudar a reducir esta ansiedad y fomentar el vínculo padre/hijo.⁷⁴

ASIGNACIÓN DE GÉNERO MASCULINO

Los esfuerzos reconstructivos para el género masculino asignado consisten en orquiopexia u orquielectomía, cuando es apropiado, y reparación del hipospadias. Estas técnicas se describen en otra parte de este libro. Vale la pena reiterar que la orquiopexia puede ser en extremo difícil, porque el conducto deferente puede estar estrechamente adherido a remanentes del conducto de Müller, como una trompa de Falopio o útero. Una porción de estas estructuras puede dejarse *in situ* si el riesgo de daño del conducto deferente o de la vasculatura testicular es significativo, pero esta adherencia puede limitar mucho la movilidad del testículo e impedir la orquiopexia. En casos de afalia, traumatismo de pene desmasculinizante o reasignación de género femenino a masculino, se han descrito métodos de reconstrucción total del pene mediante colgajos cutáneos locales, un colgajo de la región radial del antebrazo o un colgajo osteocutáneo de peroné, que tienen éxito razonable.⁷⁵⁻⁷⁷

ASIGNACIÓN DE GÉNERO FEMENINO

La genitoplastia feminizante comprende tres componentes: plástica del monte del pubis, clitoroplastia y vaginoplastia (figs. 62.7 y 62.8). El momento de la vaginoplastia depende de la altura de la confluencia del seno urogenital. En una confluencia baja, se practica la vaginoplastia en el período neonatal, con la plástica del monte del pubis y la clitoroplastia. Aun con una confluencia alta, se puede practicar la vaginoplastia con la plástica del monte del pubis y la clitoroplastia en el recién nacido. Sin embargo, como a menudo es necesaria la dilatación vaginal después de la reparación, puede ser mejor diferir la vaginoplastia hasta que la paciente sea prepuberal, y sea más capaz y esté más interesada en esta necesidad. La cistoscopia es invaluable para esta valoración. En general, introducimos una sonda balón de Fogarty en la vagina y una sonda en la uretra y la vejiga para definir la confluencia durante la disección.



Figura 62.8 El mismo paciente de la figura 62.7. (A y B) Aspecto de los genitales 6 meses después de una genitoplastia feminizante. (A) Obsérvese el retroceso del clítoris. (B) Con la separación de los labios, obsérvense las aberturas uretral y vaginal independientes.

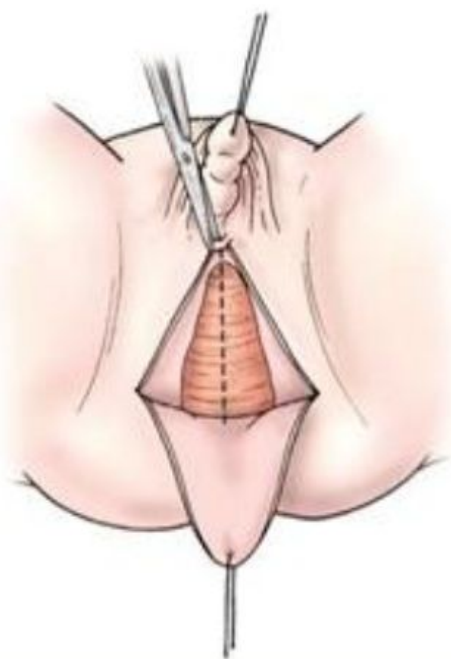


Figura 62.9 Intervención de reducción vaginal para la confluencia urogenital baja.

La intervención se inicia colocando una sutura de tracción en el glande. Se practica una incisión de circuncisión dorsolateral, que deja un manguito prepucial de 4 a 5 mm, de modo muy similar a lo efectuado en la reparación de un hipospadias. Se inciden los bordes laterales de la placa mucosa llevándola hacia atrás adyacente al seno urogenital. Luego, se desnuda el cuerpo del falo de la piel superficial hasta la fascia de Buck. Entonces, se practican incisiones fasciales laterales a los paquetes neurovasculares. Se crea un plano justo por debajo de la fascia de Buck, desde el nivel inmediatamente proximal al glande hasta la sínfisis del pubis. Se levanta la placa mucosa en la cara ventral y se la

preserva para que llene naturalmente el vacío entre el meato uretral y el clítoris. Se preservan los pedículos dorsales, incluidos los paquetes neurovasculares. Se liga con sutura la base de los cuerpos cavernosos a la altura de la sínfisis del pubis, y se reseca el tejido cavernoso distal. Se ha descrito una técnica alternativa que preserva los cuerpos cavernosos para mantener el potencial de reversibilidad, pero, por ahora, se desconoce el resultado funcional a largo plazo.⁷⁸

No se practica reducción del clítoris, para evitar lesiones nerviosas. Se puede practicar suspensión del clítoris para que tenga un aspecto bastante normal en la edad adulta.⁷⁹ Se ancla el clítoris a los muñones cavernosos para asegurar su posición, corroborando que no se afecte el pedículo neurovascular dorsal.

Luego, se crea un colgajo invertido posterior en forma de U desde la altura de las tuberosidades isquiáticas hasta justo por detrás del meato urogenital. En una confluencia muy baja, la disección prosigue a lo largo de la cara posterior del seno urogenital hasta la altura de la confluencia, se hace una incisión en la pared posterior hasta que el introito vaginal sea de calibre normal y se avanza el colgajo en U para completar la pared vaginal posterior (fig. 62.9). En confluencias más altas, se favorece la movilización urogenital total.⁸⁰⁻⁸²

Para la movilización urogenital total, se hace una incisión de manera circunferencial en el seno urogenital y se moviliza como una unidad hasta la altura de la confluencia (fig. 62.10). En este momento, se puede separar con cuidado la vagina de la uretra bajo visión directa y cerrar el defecto uretral. Se puede incidir el seno urogenital en la línea media ventral y dorsal, y rotarlo en sentido posterolateral para alargar la vagina distal. Con esta técnica, es posible puentear una larga distancia hasta el periné.

La movilización urogenital total es interesante, porque se pueden abordar aun las confluencias altas en el período neonatal sin sustitución ni injerto vaginal, pero la familia debe ser advertida de forma apropiada. Si bien los resultados tempranos son favorables, el descenso del cuello vesical es contradictorio, cuando se considera nuestro conocimiento sobre la incontinencia de esfuerzo de la mujer adulta, y la continencia a largo plazo podría ser un problema. Para completar la plastia del monte del pubis, se hace una incisión verticalmente en la piel dorsal del

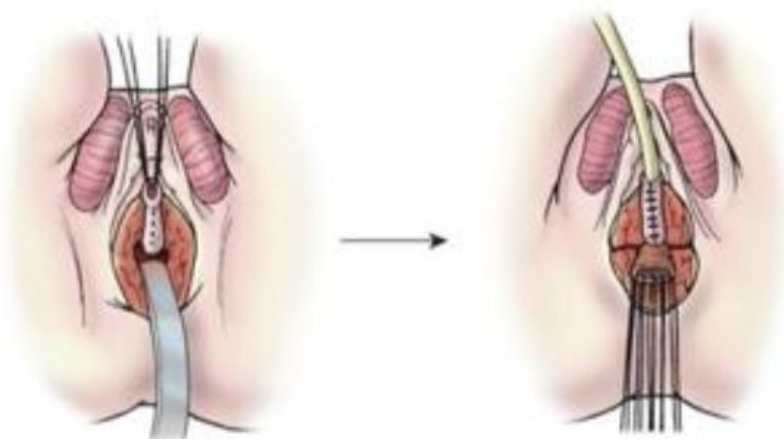


Figura 62.10 Movilización urengital total. Se moviliza el seno urengital como una unidad, lo que lleva la confluencia hacia el periné. Una vez vascularizada, se desprende la vagina y se cierra el defecto uretral.

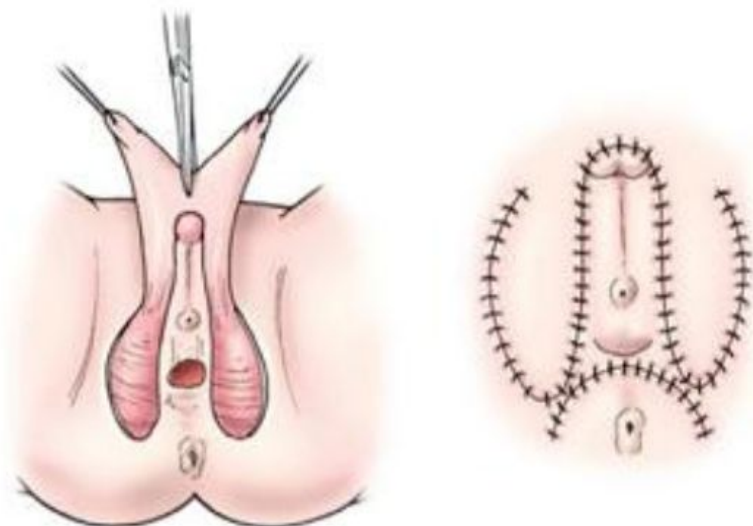


Figura 62.11 Plastia del monte del pubis. Se denuda la piel de la cara dorsal del falo y se hace una incisión. Luego, se avanzan estos colgajos para que se conviertan en los labios menores. (Mostrada antes y después de la escisión de los tejidos cavernosos y la clitoropexia.)

cuerpo del pene, se forma una capucha prepucial para el clitoris y se utiliza la mayor parte de este tejido para construir los labios menores con colgajos de avance en forma de V (fig. 62.11). Otras técnicas para el seno urengital alto comprenden un abordaje posterior, que exige hacer una incisión en el recto, y un abordaje anterior transvesical.^{53,54}

En algunos pacientes con una confluencia urogenital alta, se difiere la reconstrucción vaginal hasta el periodo prepuberal, inmediatamente antes de la menarquia. Aún se utilizan las técnicas descritas, pero, en algunos pacientes, en especial los obesos, estos métodos son insuficientes. En estos casos, se prefiere la sustitución vaginal con un segmento cólico, aunque también se han utilizado sustituciones ileales e injertos cutáneos de espesor parcial. El beneficio de la sustitución intestinal vascularizada es menos estenosis vaginal y la formación natural de moco lubricante, pero esto puede requerir el uso de una compresa si la producción de moco es excesiva. La tasa de estenosis parece ser más baja con segmentos cólicos que con segmentos ileales.⁵⁵ Por el contrario, los injertos de piel tienden a tornarse estenóticos y pueden requerir dilatación y revisión frecuentes, pero también

se ha comunicado satisfacción a largo plazo.⁵⁶ Es probable que la función de barrera contra enfermedades de transmisión sexual sea superior con injertos de piel que de intestino.⁵⁷ Una técnica más moderna consiste en el uso de mucosa bucal como injerto creado sobre una forma vaginal. Este abordaje es prometedor, porque el tejido es abundante, tiene excelentes características de compatibilidad tisular y es un sustrato familiar para los urólogos pediátricos, dado que se utiliza en la reconstrucción uretral.⁵⁸ Si existe una vagina rudimentaria o una depresión, puede resultar exitosa la técnica descrita por Frank y modificada por Ingram de un asiento dilatador.^{59,60}

Bibliografía

1. Jost A, Vigier B, Prepin J, et al. Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Horm Res*. 1973;29:1-41.
2. Lukusa T, Fryns JP, van der Berghe H. The role of the Y-chromosome in sex determination. *Genet Couns*. 1992;3:1-11.
3. Clarkson MJ, Harley VR. Sex with two SOX on: SRY and SOX9 in testis development. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:106-111.
4. Moog U, Jansen NJ, Scherer G, et al. Acampomelic campomelic syndrome. *Am J Med Genet*. 2001;104:239-245.