



TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL. GENES Y AMBIENTE

FERNANDO SUÁREZ OBANDO¹

Resumen

En esta breve disertación se identifican algunos de los dilemas diagnósticos y clínicos que se originan al enfrentarse los dictámenes y métodos médicos frente a un paciente recién nacido con algún tipo de trastorno del desarrollo sexual con la noción de determinismo genético. Se pretende aclarar que más allá de las condiciones biológicas, los genes juegan un papel relevante y fundamental en el desarrollo del individuo, pero este papel se elabora dentro de contextos culturales, sociales y ambientales que modulan la expresión genética y que generan una amplia variedad de fenotipos que no se correlacionan directamente con una secuencia genética o con un complemento citogenético particular.

Palabras clave: Diagnóstico del recién nacido, genes, desarrollo sexual.

¹ Médico. Profesor Instituto de Genética Humana. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Genetista del servicio de Genética y de la Junta de Desordenes del Desarrollo Sexual - DDS. Hospital Universitario San Ignacio (HUSI). Correo electrónico: fernando.suarez@javeriana.edu.co

Abstract

This brief dissertation identifies some of the diagnostic and clinical dilemmas that originated when facing the facts and medical methods in front of a newborn with some type of sexual development disorder with the notion of genetic determinism. It is intended to clarify that beyond biological conditions, genes play an important and fundamental role in the development of the individual, but this role is elaborated within cultural, social and environmental contexts that modulate genetic expression and generate a great variety of phenotypes that do not correlate directly with a genetic sequence or with a particular cytogenetic complement.

Key words: Diagnosis of the newborn, genes, sexual development.

Introducción

El recién nacido con genitales externos ambiguos representa una situación clínica de urgencia que además de obligar a los médicos a asegurar de forma inmediata la estabilidad fisiológica del paciente y establecer la etiología del trastorno, (Erdogan, 2011), constituye un problema de asignación de sexo que genera enorme ansiedad e incertidumbre tanto en los padres del neonato como en el mismo equipo médico tratante (Tiryaki, 2018). Esta situación clínica había sido descrita frecuentemente como un estado intersexual, término utilizado convencionalmente para referirse a la apariencia de genitales externos que se manifiesta clínicamente como una anomalía en relación al desarrollo esperado para ambos sexos; sin embargo, este término no ha sido favorecido por las familias de pacientes afectados ni por la comunidad médica dado que: (1) genera confusión, desde el punto de vista diagnóstico como en el pronóstico y en la definición del tratamiento más adecuado, (2) es un término impreciso a partir del cual se origina una gran incertidumbre que tiene repercusión

social en la situación médica debido al desconcierto terminológico indefinido que no precisa la condición de la persona (Hughes, 2008).

A partir del término de intersexualidad se derivaron vocablos tales como hermafroditismo y pseudo-hermafroditismo, los cuales tiene una connotación social que fácilmente conllevan a fomentar el prejuicio y la estigmatización (Dreger, 2005). Como alternativa a estas definiciones el consenso de Chicago redefinió los estados intersexuales como trastornos del desarrollo sexual², los cuales se comprenden como condiciones asociadas a un desarrollo atípico del sexo cromosómico, gonadal o anatómico (Kim, 2012). Dentro de este contexto el estudio genético representado principalmente por el cariotipo, es el prefijo que define cada uno de los estadios de los trastornos del desarrollo sexual, de tal forma que el estudio genético se convierte en una forma de determinismo a partir del cual se desarrolla tanto

2 Concepto proveniente del inglés: disorders of sex differentiation.

el diagnóstico como el manejo. Alrededor de este determinismo puramente médico, con intención de generar una taxonomía clínica de orden pragmática, se desarrollan diversos imaginarios que pretenden definir sobre bases biológicas y aspectos de mayor complejidad como los fenotipos comportamentales relacionados con la orientación o la identidad sexual.

Generalidades del contexto clínico

El nacimiento de un niño con genitales externos ambiguos (trastornos del desarrollo sexual, TDS) es una situación altamente angustiante para las familias. La primera y principal pregunta que hacen los padres a los médicos tratantes sobre su recién nacido es si es un niño o una niña. Además, en la mayoría de los casos el nacimiento de un recién nacido con genitales ambiguos es una sorpresa para padres y médicos. Alrededor del 60% de los niños afectados son diagnosticados prenatalmente, por tanto, casi la mitad de los padres se enfrentan a la situación en el momento del nacimiento (Nihoul-Fekete, 2004).

El contacto inicial de los médicos con los padres de un niño con TDS es el más importante (Frader, 2004). Desde el principio se debe enfatizar que el paciente con TDS se convertirá en un miembro completamente funcional dentro de la sociedad y que, si bien es cierto que se debe respetar la privacidad, no se trata de una condición vergonzosa (Rolston, 2005). Se debe exponer a los padres que las opciones

terapéuticas pueden no ser claras en un principio, pero que el equipo de atención médica trabajará junto con la familia para alcanzar las mejores decisiones de manejo dadas las circunstancias clínicas. Además se debe enfatizar que no existe una solución puntual, si no que se trata de un manejo a largo plazo que incluso puede ir más allá de la edad pediátrica (Wolfe-Christensen, 2017). Así mismo, el equipo médico debe analizar con los padres qué información se debe compartir con familiares y amigos durante las primeras etapas del manejo (Wisniewski, 2015).

Se ha descrito que los padres de niños con TDS reportan un aumento del estrés, ansiedad y depresión y una marcada disminución de la calidad de vida, de forma similar a la a lo que experimentan los padres de niños con otros tipos de enfermedades crónicas (Wisniewski, 2015). Además, los padres de niños con TDS exhiben patrones de crianza sobreprotectora y es frecuente que perciban a su hijo como vulnerable, de tal modo que estas emociones y comportamientos exhibidos por los padres pueden limitar el desarrollo emocional y social de un niño afectado (Suorsa, 2015). Por tanto, la comunicación con los padres desde la primera evaluación es fundamental para el éxito de las intervenciones.

La evaluación del recién nacido y el abordaje inicial para determinar un diagnóstico ante la presencia de ambigüedad sexual se inicia con una evaluación de los antecedentes personales, obstétricos de la ma-

dre y los antecedentes prenatales (Clayton, 2002). Se necesita una historia detallada de los padres que se centre especialmente en aspectos como otros casos de ambigüedad en la familia, historia de hirsutismo, pubertad precoz, amenorrea, infertilidad, muerte súbita inexplicable del neonato o consanguinidad de padres o antepasados cercanos (Meyer-Bahlburg, 2001). Además, debe evaluarse la exposición materna a hormonas, incluidas las hormonas exógenas utilizadas en las diversas técnicas de reproducción asistida, el uso de anticonceptivos orales durante el embarazo y la exposición androgénica prenatal, la cual está claramente asociada con el desarrollo psicosexual (Wallen, 2005).

La recolección y análisis de antecedentes personales y familiares debe combinarse con un examen físico general que tenga especial atención en la anatomía genital. El examen físico debe realizarse en una habitación adecuada, guardando la privacidad del paciente y en presencia de los padres quienes deben estar informados con exactitud de lo que se hará y por qué. Algunos aspectos de relevancia del examen físico son el examen de la ingle y los pliegues escrotales o labiales para determinar la presencia de gónadas palpables. Para fines de diagnóstico diferencial y tratamiento, la presencia de una o dos gónadas es un hallazgo importante. Una gónada palpable es altamente sugestiva de un testículo o raramente de una ootestis. Es importante tener en cuenta el tamaño, la ubicación y la textura de ambas gónadas, si son palpables. El testículo no

descendido podría localizarse en el canal inguinal, la bolsa inguinal superficial, en el escroto superior o raramente, en las regiones escrotales femoral, perineal o contralateral. Debe establecerse el tamaño fálico tanto por medidas de ancho y longitud. En casos particulares a través de un examen rectal es posible establecer la presencia de un útero y cuello uterino. En caso de requerir fotografía médica se debe establecer el momento con sensibilidad y previo proceso de consentimiento informado (Creighton, 2002).

Estudio citogenético

El contacto inicial, la historia clínica y el examen físico orientan la necesidad de estudios paraclínicos dentro de los cuales se destaca el cariotipo, el cual representa una cantidad específica de cromosomas con cierto tamaño y una determinada forma que a su vez se analizan en razón a determinados patrones de coloración artificial, o a través de marcación específica mediada por fluorescencia (Arcari, 2007; Pereira, 2008). En el caso del ser humano, el cariotipo representa 23 pares de cromosomas, es decir, 46 cromosomas en total en el núcleo de una célula. La organización del cariotipo humano se especifica en 22 pares que no son sexuales o pares de cromosomas autosómicos y un par sexual, establecido a su vez por los cromosomas X y Y. La presencia de los cromosomas sexuales (XX vs. XY) establece el dimorfismo sexual, como reconocimiento de dos sexos en la especie (Crespi, 2008; Makiyan, 2006).

El reconocimiento distintivo de solo dos sexos por especie es la expresión fenotípica de un proceso de desarrollo de múltiples etapas a nivel cromosómico, gonadal, hormonal y finalmente conductual (Angelopoulou, et al., 2006). El dimorfismo sexual genético cromosómico se refiere a la presencia de dos gonosomas idénticos (XX) o dos diferentes (XY) en mujeres y hombres respectivamente. Esto se debe al contenido diferenciado de genes y funciones específicas de los cromosomas X o Y, así como de secuencias reguladoras que se expresan en momentos específicos del desarrollo gonadal y embrionario, siendo SRY el regulador clave de la secreción de hormonas del desarrollo tales como la hormona antimülleriana secretada por el testículo fetal (Ozzola, 2017).

Esta diferenciación mediada por hormonas genera el dimorfismo sexual gonadal, que en el caso del testículo fetal, conlleva a detener el desarrollo del conducto de Müller, masculiniza los derivados del conducto de Wolff y promueve el descenso testicular, el cual a su vez genera dimorfismo sexual hormonal una vez secreta testosterona (Vilain, 1998). Los receptores de hormonas esteroides presentes en el sistema nervioso vinculan finalmente a los andrógenos con el dimorfismo sexual conductual (Wilhelm, et al., 2007). Además, los genes del cromosoma sexual afectan directamente al dimorfismo sexual del cerebro, proceso que puede preceder a la diferenciación gonadal (Angelopoulou, et. Al., 2006; Blecher, 2007). Es así

como la presencia de gonosomas en el caso de pacientes con ambigüedad sexual determina el fundamento del dimorfismo, al menos desde el punto de vista cromosómico³.

Determinismo y orientación sexual

El cariotipo determina una etapa de la diferenciación genital y establece un componente de la ruta hormonal que comprende, en parte, las bases de dimorfismo comportamental. Sin embargo, la identidad sexual y la orientación sexual son componentes que casi siempre suelen estar en armonía entre sí y en armonía con el sexo genital de un individuo.

La relación entre identidad sexual y orientación sexual surge de factores prenatales que actúan para dar forma al desarrollo del cerebro y para la expresión de comportamientos sexuales (Bao, 2011). Una influencia importante en este aspecto se relaciona con los efectos organizativos que ejerce el ambiente hormonal temprano tanto en la identidad de género como en la orientación sexual. La evidencia de que la identidad de género y la orientación sexual son masculinizadas por la exposición prenatal a la testosterona y feminizadas en su ausencia, proviene de la investigación básica en animales y correlaciones entre la exposición a andró-

3 Por ejemplo, en la antigua clasificación de la ambigüedad sexual (estado intersexual) un pseudo-hermafroditismo masculino, en presencia de un cariotipo con componente 46, XY se le denomina: TDS 46, XY.

genos y diversos estudios de condiciones clínicas asociadas con trastornos en el desarrollo sexual (Roselli, 2018).

De tal forma los conceptos biológicos establecen un marco de información que debe hacer parte de los datos que se brinda a los padres a lo largo de esta situación crítica y que se deben tener en cuenta dentro de los conceptos fundamentales que se les entregan dentro de este marco. Es así como el concepto de desarrollo psicosexual del individuo resalta dentro de la asesoría a los familiares, dado que este se fundamenta o conceptualiza con base a tres componentes principales: primero, la identidad de género, la cual hace referencia a la auto representación de una persona como hombre o mujer⁴ (Miller, 2014); segundo, el rol de género o el conjunto de comportamientos típicos de un sexo en particular, aspecto que describe las características psicológicas que son sexualmente dimórficas dentro de la población general, tales como las preferencias de los juguetes en la infancia y los comportamientos meramente físicos (O'Hanlan, et al., (2018); por último, la orientación sexual, la cual se refiere a la dirección del interés erótico⁵ incluyendo el comportamiento, las fantasías y la atracción física (Roselli, 2018). Este complejo desarrollo psicosexual está influenciado por múltiples factores como la exposición a los andrógenos, los genes

de los cromosomas sexuales y la estructura del cerebro, así como las circunstancias sociales y la dinámica familiar (Bao, 2011; O'Hanlan, et al., 2018).

Se desprende de la anterior descripción que la construcción del rol del género y la identidad sexual no se definen exclusivamente por la dotación cromosómica. Por tanto, el manejo correcto de los pacientes con TDS debe dejar de lado cualquier tipo de determinismo genético y considerar que el ambiente cumple un rol fundamental en el desarrollo ulterior de la sexualidad del individuo (Quillin, et al., 2003). Así en la atención integral de los pacientes con TDS la asignación del sexo no equivale a la asignación de género ni mucho menos a la orientación sexual. Por otra parte, la evaluación y gestión a largo plazo deben llevarse a cabo en un centro con un equipo multidisciplinario y experimentado que comprenda y diferencie el concepto de asignación de sexo cromosómico con el de la construcción ulterior de género e identidad (Pasterski, 2010; Klein, 2011).

Este equipo multidisciplinario es necesario para la atención óptima de cada caso. Idealmente el equipo debe incluir subespecialistas pediátricos en endocrinología, urología, psiquiatría, ginecología, genética y neonatología, además de trabajo social, enfermería y ética médica. Un conjunto de servidores de la salud que debe realizar no solo la aproximación en el neonato, sino que idealmente debe acompañar el proceso incluso hasta que

4 Advirtiendo que algunas personas pueden no identificarse exclusivamente con ninguna de las dos alternativas.

5 Heterosexual, bisexual u homosexual.

el paciente alcance la mayoría de edad (Colindres, 2016). La atención de transición de la edad pediátrica a la mayoría de edad debe organizarse con un equipo multidisciplinario que trabaje en un entorno compuesto por especialistas con experiencia, tanto en la práctica pediátrica como en la de adultos. El equipo de atención de pacientes con TDS tiene la responsabilidad de educar al personal de atención médica en el manejo inicial adecuado de los recién nacidos afectados y sus familias (McCann-Crosby, 2015). Para el caso de los nuevos pacientes con TDS, el equipo debe desarrollar un plan para la gestión clínica con respecto al diagnóstico, la asignación de sexo y las opciones de tratamiento antes de hacer cualquier recomendación (Yatsenko, 2017).

Las interpretaciones deterministas de la genética ordinariamente se enfocan en una relación lineal o uno a uno entre los genes, las proteínas, las funciones y los rasgos particulares, como si dichos rasgos o enfermedades en particular estuvieran generalmente relacionados con un solo gen. El determinismo genético a menudo está implicado en expresiones comunes como “el gen de la orientación sexual”, ignorando la influencia de los factores ambientales, lo que incluye la influencia de la cultura, los condicionantes sociales y los momentos históricos (Kronfeldner, 2009).

La comprensión de las causas de la ambigüedad sexual ha progresado desde la determinación de la etiología hormonal

hasta la definición de la base genética de los trastornos intersexuales. La localización de genes específicos implicados en el proceso de diferenciación sexual ha permitido determinar las mutaciones y otros eventos moleculares que dan lugar a la ambigüedad sexual (Wiener, 1999). En el caso de los TDS el determinante citogenético es solo una parte del trabajo médico y la etiología molecular enmarcan aspectos etiológicos de utilidad terapéutica y pronóstica, sin embargo, están limitadas a momentos asistenciales y no comprenden la totalidad de eventos que establecen las condiciones de vida de un paciente.

Referencias

- Angelopoulou, R., G. Lavranos, and P. Manolakou. (2006). *Establishing sexual dimorphism in humans*. *Coll Antropol.* 30(3), pp. 653-8.
- Arcari, A.J., et al. (2007). *Predictive value of anatomical findings and karyotype analysis in the diagnosis of patients with disorders of sexual development*. *Sex Dev.* 1(4), pp. 222-9.
- Bao, A.M. and D.F. Swaab. (2011). *Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders*. *Front Neuroendocrinol.* 32(2), pp. 214-26.
- Blecher, S.R. and R.P. (2007) Erickson, *Genetics of sexual development: a new paradigm*. *Am J Med Genet A.* 143A(24), pp. 3054-68.
- Clayton, P.E., et al. (2002). *Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*. *Horm Res.* 58(4), pp. 188-95.

- Colindres, J.V., et al. (2016). *Evidence-Based Management of Patients with 45,X/46,XY Gonadal Dysgenesis and Male Sex Assignment: from Infancy to Adulthood*. *Pediatr Endocrinol Rev.* 13(3), pp. 585-601.
- Creighton, S., et al. (2002) *Medical photography: ethics, consent and the intersex patient*. *BJU Int.* 89(1), pp. 67-71.
- Crespi, B. (2008). *Turner syndrome and the evolution of human sexual dimorphism*. *Evol Appl.* 1(3), pp. 449-61.
- Dreger, A.D., et al. (2005). *Changing the nomenclature/taxonomy for intersex: a scientific and clinical rationale*. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 18(8): pp. 729-33.
- Erdogan, S., et al. (2011) *Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development*. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2011. 3(2), pp. 77-83.
- Frader, J., et al. (2004). *Health care professionals and intersex conditions*. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 158(5), pp. 426-8.
- Hughes, I.A. (2008). *Disorders of sex development: a new definition and classification*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 22(1), pp. 119-34.
- Kim, K.S. and J. Kim. (2012) *Disorders of sex development*. *Korean J Urol.* 53(1), pp. 1-8.
- Klein, M., et al. (2011). *Recent consensus statements in pediatric endocrinology: a selective review*. *Pediatr Clin North Am.* 58(5), p.p.1301-15,.
- Kronfeldner, M.E. (2009) *Genetic Determinism and the Innate-Acquired Distinction in Medicine*. *Med Stud.* 1(2), pp. 167-181.
- McCann-Crosby, B. and V.R. Sutton. (2015) *Disorders of sexual development*. *Clin Perinatol.* 42(2), pp. 395-412.
- Makiyan, Z.(2006) *Studies of gonadal sex differentiation*. *Organogenesis.* 12(1), pp. 42-51.
- Meyer-Bahlburg, H.F. (2001) *Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia*. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 30(1), pp. 155-71.
- Miller, V.M. (2014). *Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine?* *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 306(6), pp. H781-8.
- Nihoul-Fekete, C. (2004). *The Isabel Forshall Lecture. Surgical management of the intersex patient: an overview in 2003*. *J Pediatr Surg.* 39(2), pp. 144-5.
- O'Hanlan, K.A., J.C. Gordon, and M.W. Sullivan. (2018). *Biological origins of sexual orientation and gender identity: Impact on health*. *Gynecol Oncol.* 149(1), pp. 33-42.
- Ozzola, G.(2017) *[Anti-Mullerian hormone: A brief review of the literature]*. *Clin Ter.* 168(1), pp. e14-e22.
- Pasterski, V., P. Prentice, and I.A. Hughes. (2010). *Impact of the consensus statement and the new DSD classification system*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 24(2), pp. 187-95.
- Pereira, S.R., et al. (2008). *FISH, PCR and cytogenetic characterization in a girl with ambiguous genitalia and karyotype mos46*. *Genet Mol Res.* 7(4), pp. 1089-96.
- Quillin, J.M., C. Jackson-Cook, and J. Bodurtha. (2003) *The link between providers and patients: how laboratories can ensure quality results with genetic testing*. *Clin Leadersh Manag Rev.* 17(6), pp. 351-7.
- Rolston, A.M., et al.(2005). *Parental Reports of Stigma Associated with Child's*

- Disorder of Sex Development*. Int J Endocrinol. p. 980121.
- Roselli, C.E. (2018). *Neurobiology of gender identity and sexual orientation*. J Neuroendocrinol. 30(7), p. e12562.
- Suorsa, K.I., et al. (2015). *Characterizing Early Psychosocial Functioning of Parents of Children with Moderate to Severe Genital Ambiguity due to Disorders of Sex Development*. J Urol, . 194(6), pp. 1737-42.
- Tiryaki, S., et al. (2018) *Parental Perception of Terminology of Disorders of Sex Development in Western Turkey*. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 10(3), pp. 216-222.
- Vilain, E. and E.R. McCabe. 1998. *Mammalian sex determination: from gonads to brain*. Mol Genet Metab. 65(2), pp. 74-84.
- Wallen, K. (2005). *Hormonal influences on sexually differentiated behavior in non-human primates*. Front Neuroendocrinol. 26(1), pp. 7-26.
- Wiener, J.S.(1999) *Insights into causes of sexual ambiguity*. Curr Opin Urol. 9(6), pp. 507-11.
- Wilhelm, D., S. Palmer, and P. Koopman. (2007). *Sex determination and gonadal development in mammals*. Physiol Rev. 87(1), pp. 1-28.
- Wisniewski, A.B. and D.E. Sandberg. (2015). *Parenting Children with Disorders of Sex Development (DSD): A Developmental Perspective Beyond Gender*. Horm Metab Res, 2015. 47(5), pp. 375-9.
- Wisniewski, A.B., (2017) *Psychosocial implications of disorders of sex development treatment for parents*. Curr Opin Urol. 27(1), pp. 11-13.
- Wolfe-Christensen, C., et al. (2017). *Changes in levels of parental distress after their child with atypical genitalia undergoes genitoplasty*. J Pediatr Urol, 2017. 13(1), pp. 32 e1-32 e6.
- Yatsenko, S.A. and S.F. Witchel. (2017) *Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: What clinicians need to know*. Semin Perinatol. 41(4), pp. 232-243.