



# **Curso de preparación para el examen del Consejo de Endocrinología**

## **Trastornos de la Diferenciación Sexual**

---

**M. en C. América L. Miranda Lora**

**Endocrinóloga Pediatra**

**Unidad de Investigación de Medicina Basada en  
Evidencias**

**Hospital Infantil de México Federico Gómez  
americaml@hotmail.com**

*Enero 2016*

# Trastornos de la Diferenciación Sexual: Definiciones



## Trastornos de la Diferenciación Sexual

- Condiciones congénitas en las cuales el desarrollo sexual cromosómico, gonadal o anatómico es atípico.

*(Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology)*

- Incidencia 1:100 a 1:1000 dependiendo de la población y las patologías que se incluyan.
- **Ambigüedad genital.** Dificultad en la identificación de genitales externos masculinos o femeninos.

Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:983-99.

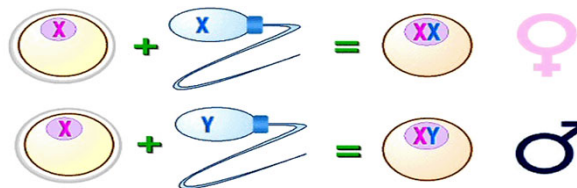
Arboleda VA, et al. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:603-15.

Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. *Curr Urol Rep* 2015;16:83.

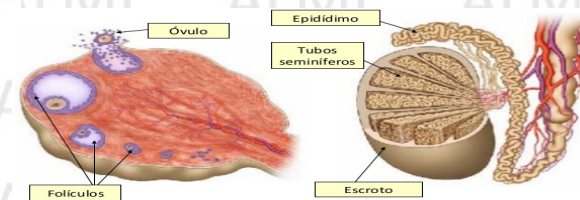
# Trastornos de la Diferenciación Sexual: Definiciones

5-7 sdg Concepción

■ **Sexo cromosómico**

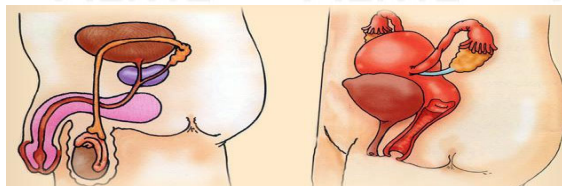


■ **Sexo gonadal**

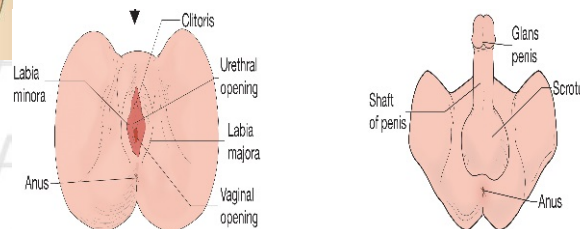


7-17 sdg

■ **Sexo genital interno**

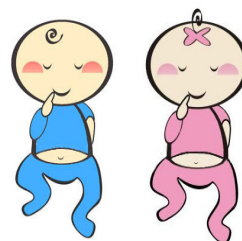


■ **Sexo genital externo**



Postnatal-Prenatal

■ **Género de crianza**



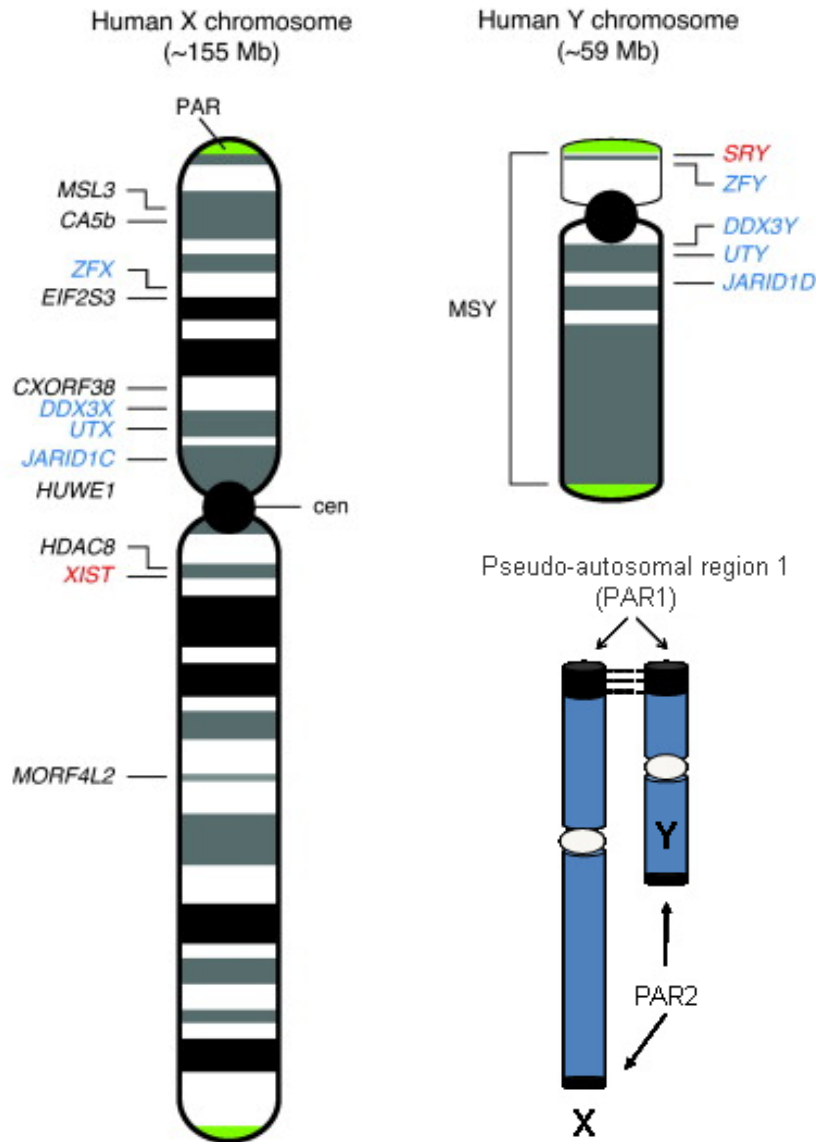
■ **Identidad de género**



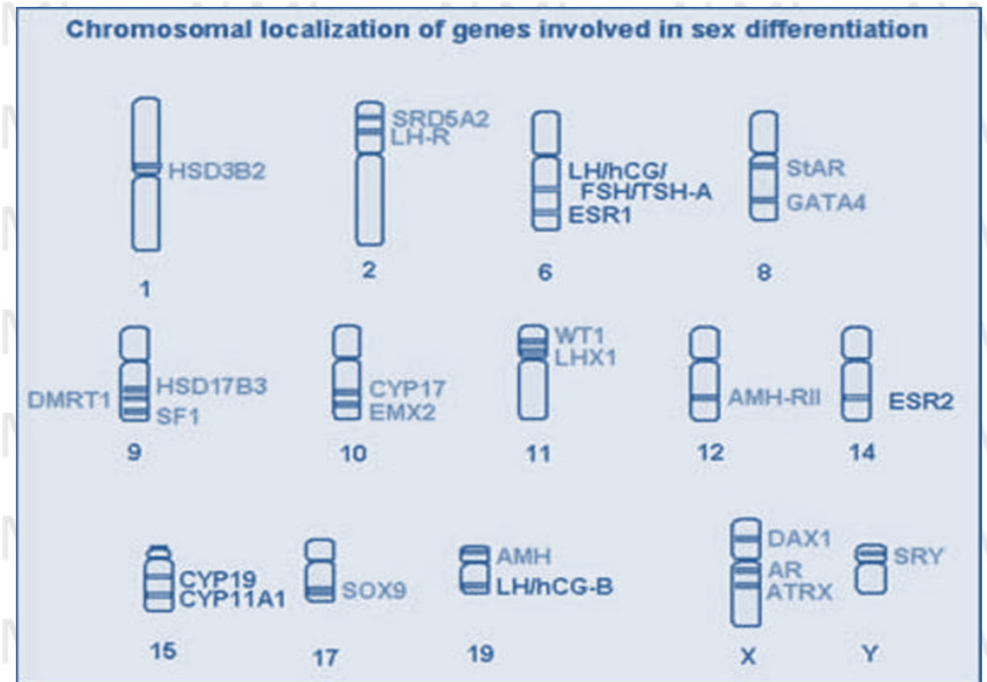
■ **Orientación sexual**



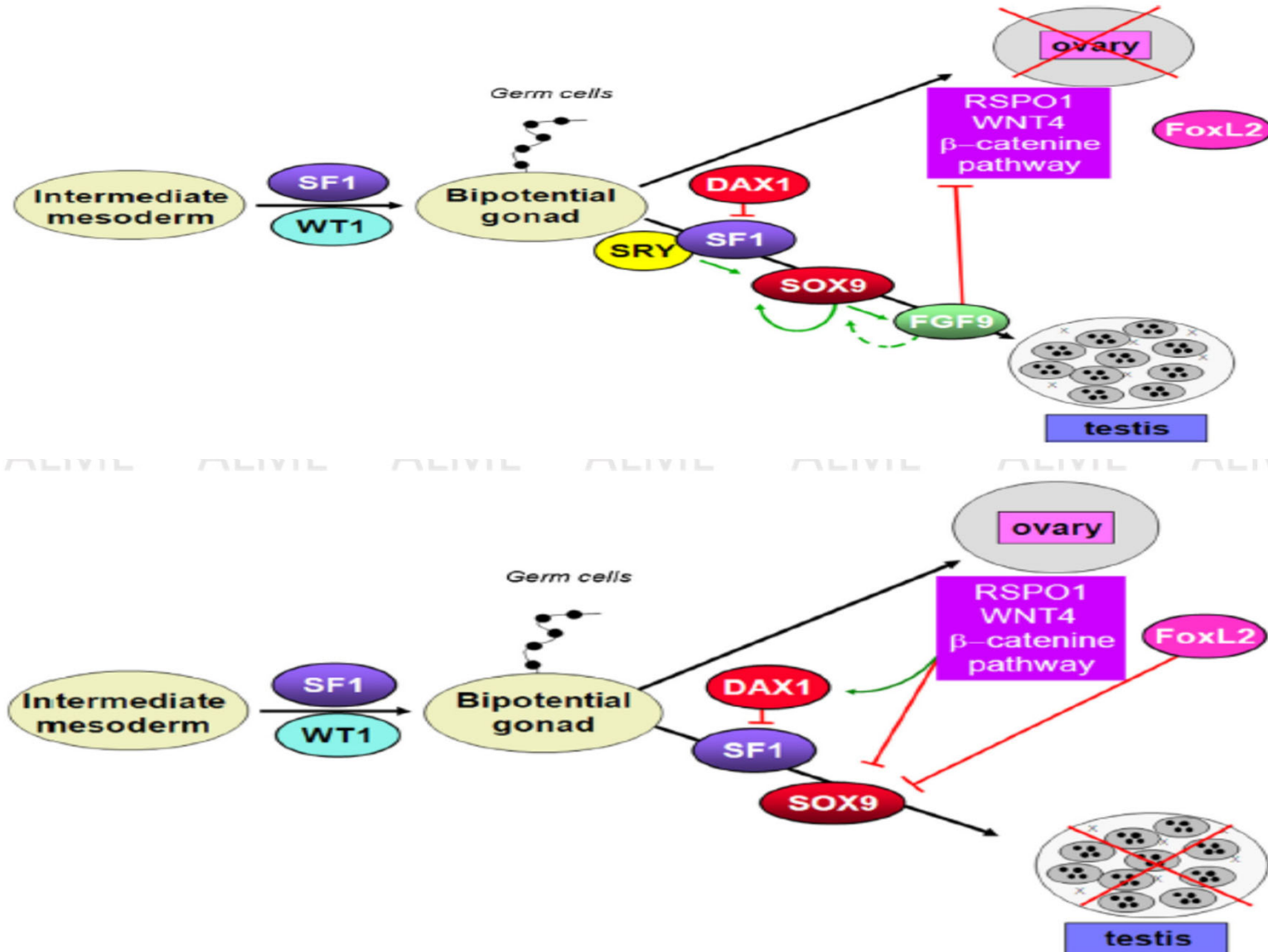
# Heteromorfismo cromosómico



**SRY codifica el factor determinante testicular**

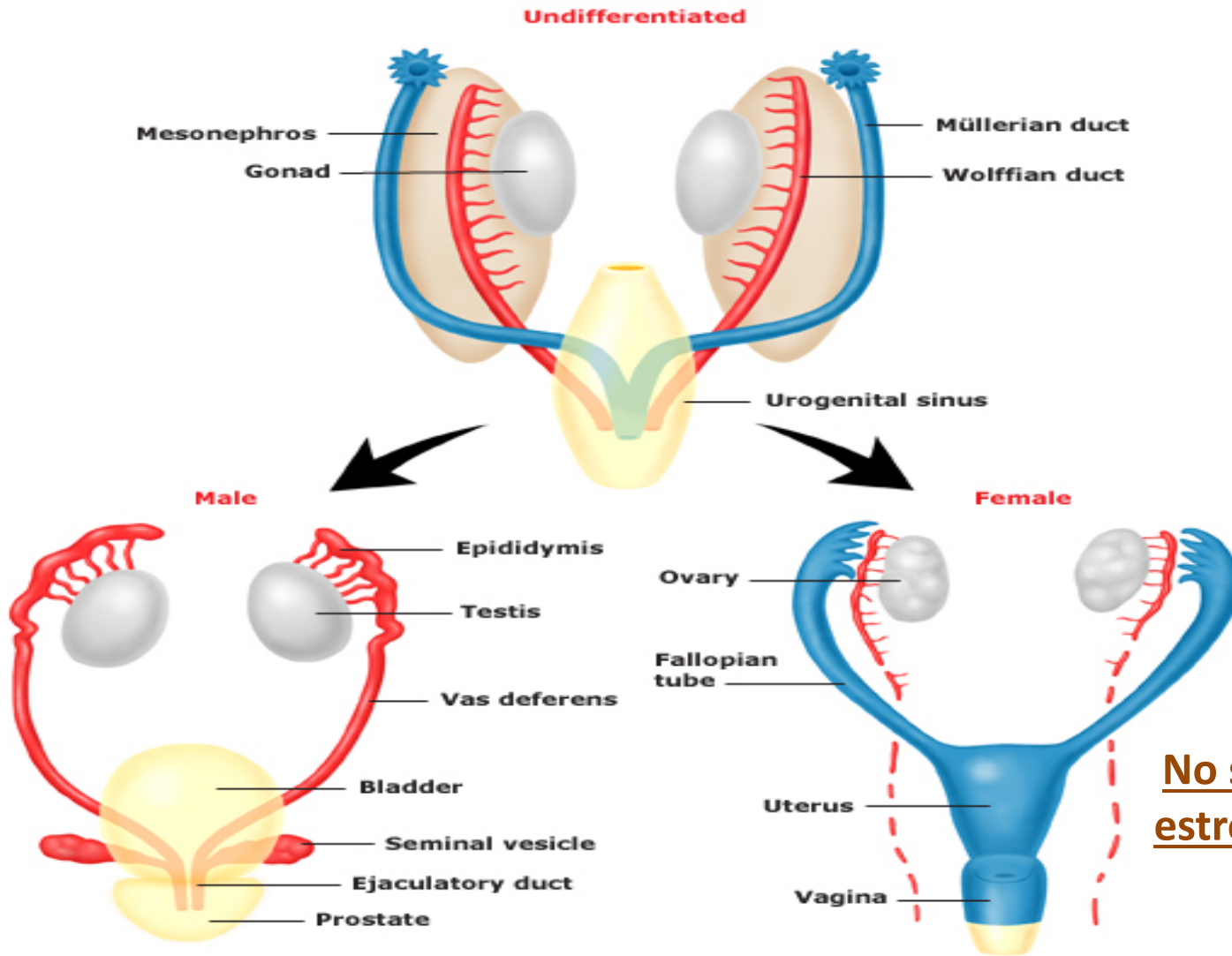


# Diferenciación Gonadal



Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. *Curr Urol Rep* 2015;16:83.  
 Arboleda VA, et al. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:603-15.  
 Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:983-99.

# Diferenciación Genitales Internos



Efecto local de las células de Leydig

Producción de MIS por las células de Sertoli

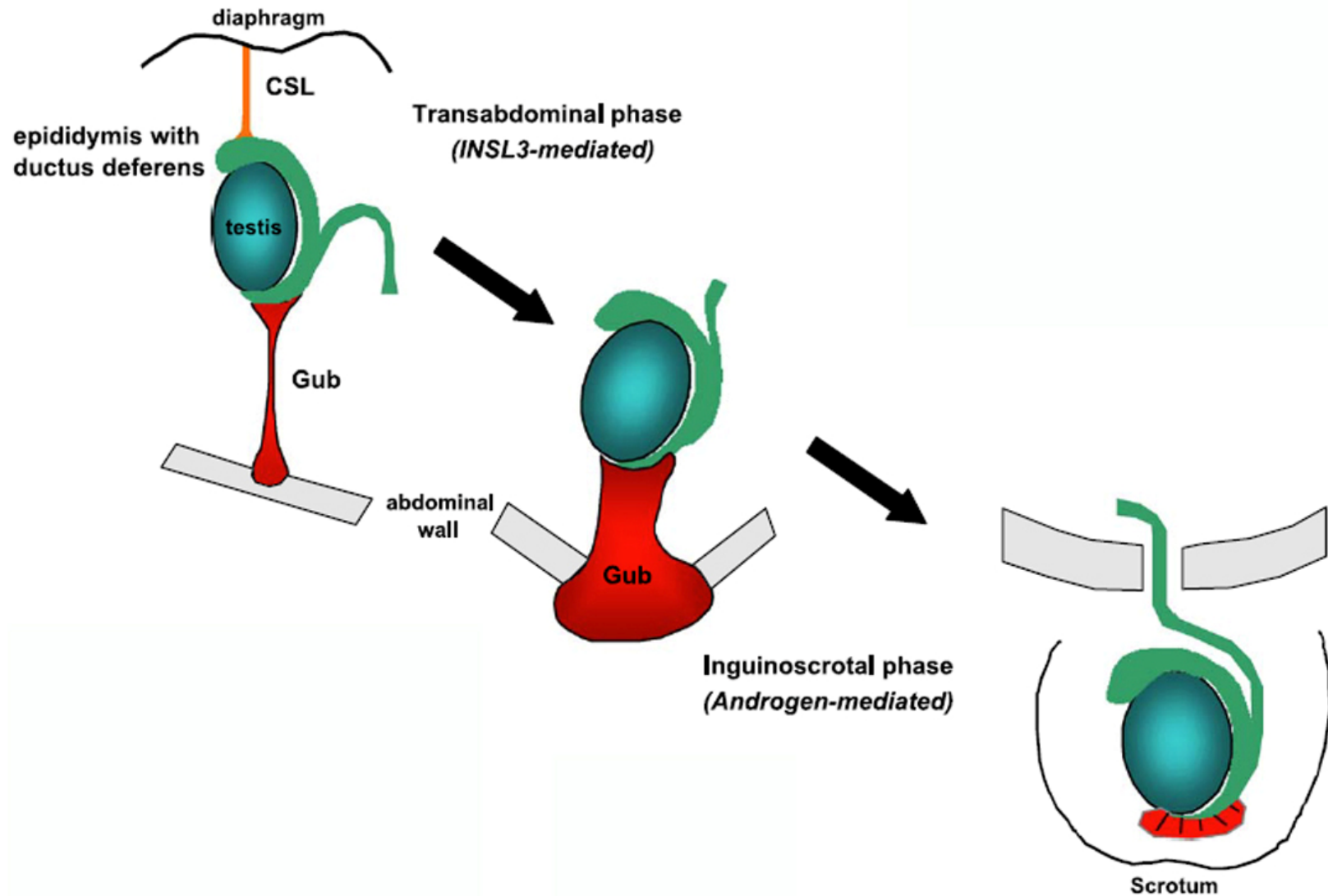
No se requieren estrógenos, pero sí WNT4

Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. Curr Urol Rep 2015;16:83.

Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. Pediatr Clin North Am 2015;62:983-99.

Rey RA, et al. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:221-38.

# Diferenciación Genitales Internos



Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. *Curr Urol Rep* 2015;16:83.

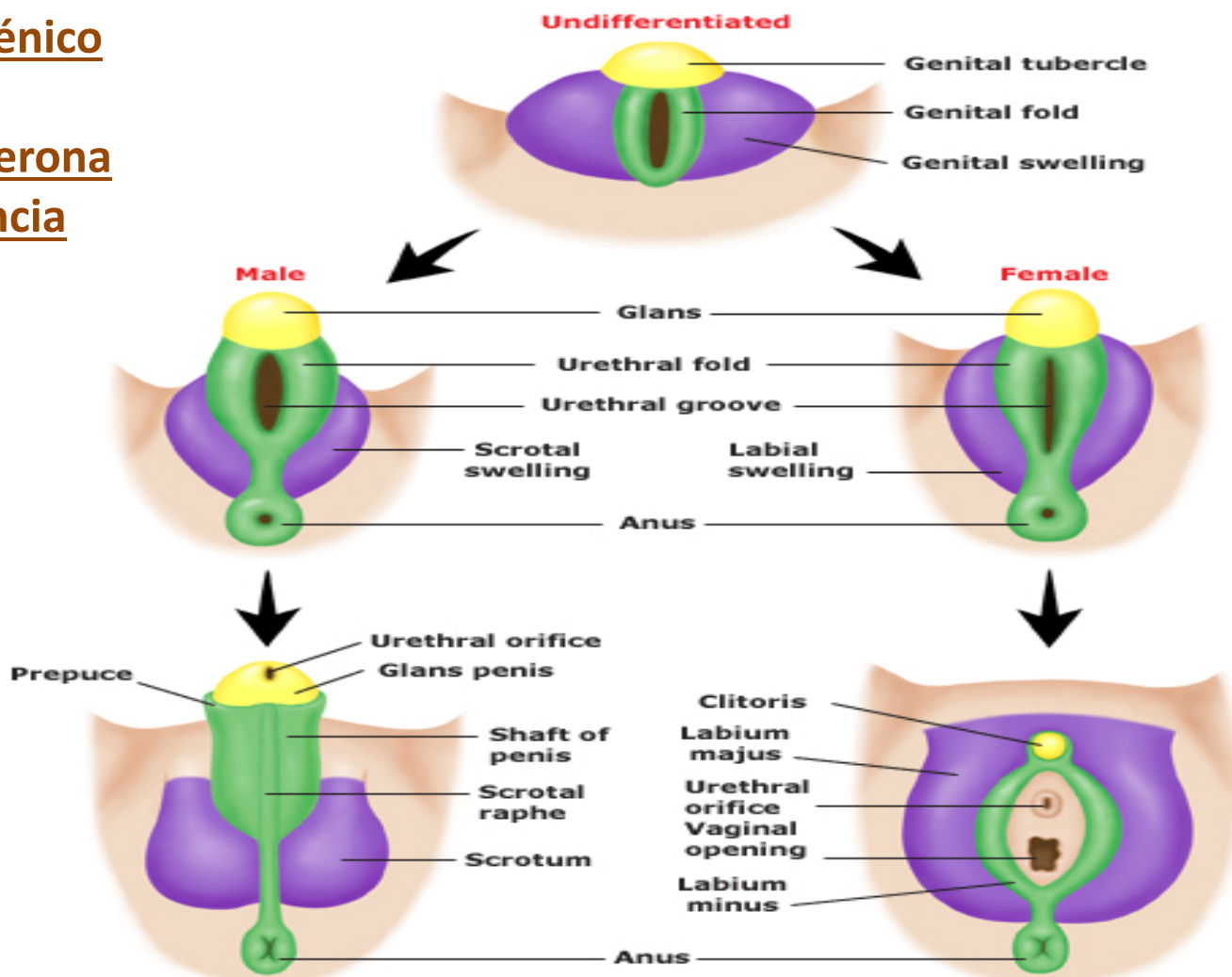
Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:983-99.

Rey RA, et al. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:221-38.

# Diferenciación Genitales Externos

Efecto androgénico

Dihidrotestosterona  
mayor potencia



No se requieren  
estrógenos

Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. Curr Urol Rep 2015;16:83.

Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. Pediatr Clin North Am 2015;62:983-99.

Rey RA, et al. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:221-38.



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual



- **TDS de los cromosomas sexuales**

- **TDS 46XY**

- (Gran parte sin diagnóstico etiológico)*

- **TDS 46 XX**

Lee PA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics 2006;118:e488-500.

Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. Curr Urol Rep 2015;16:83.

Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. Pediatr Clin North Am 2015;62:983-99.

# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

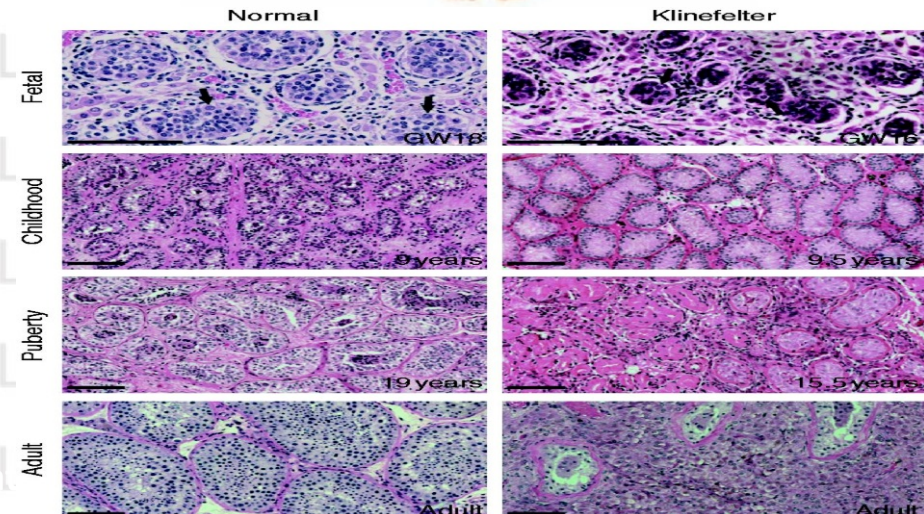
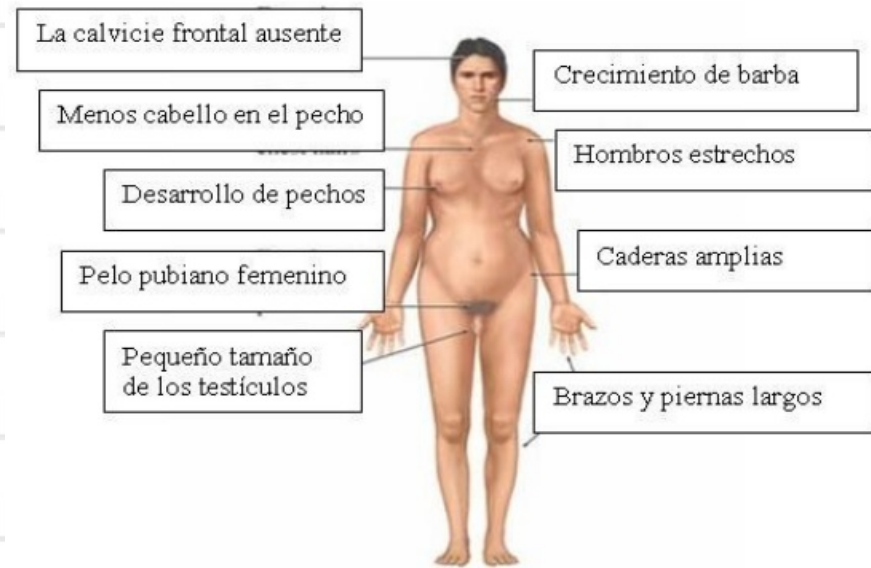
- TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY

- TDS 46XY

- TDS 46 XX

## Síndrome de Klinefelter



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

- TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X

- TDS 46XY

- TDS 46 XX

## Síndrome de Turner



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

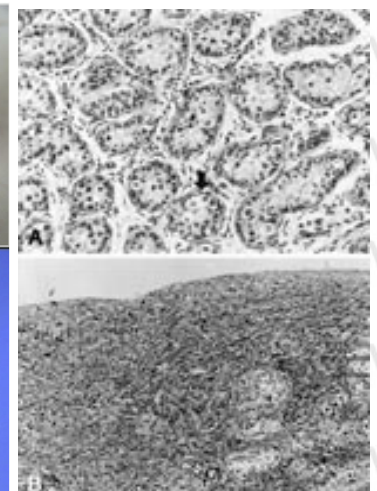
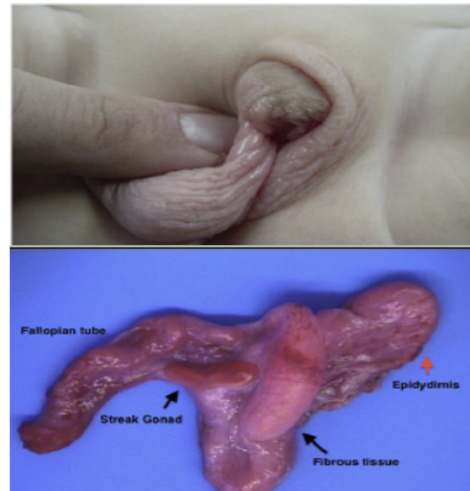
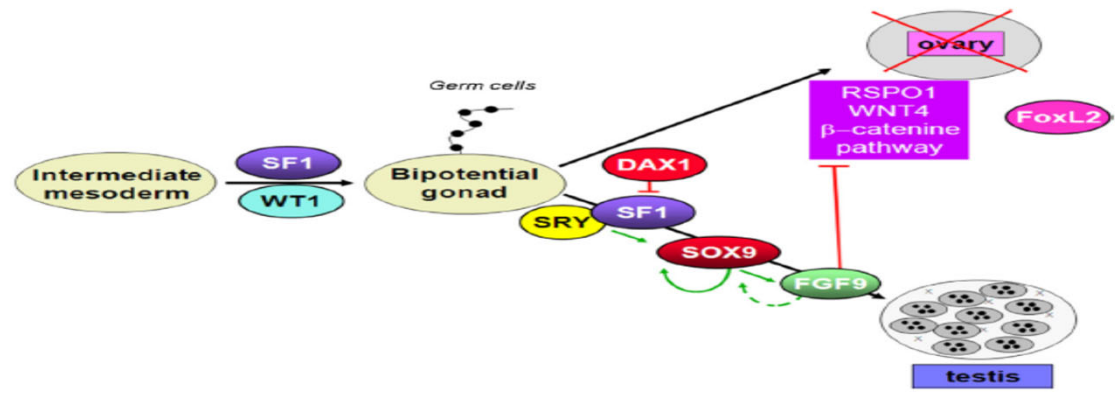
## TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY

## TDS 46XY

## TDS 46 XX

## Disgenesia gonadal



- Mutaciones WT1 (*Denys-Drash ausencia de útero, Fraiser presencia de útero*)
- Marcadores OCT3/4, PLAP y CD117 para riesgo de transformación maligna

Lee PA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics 2006;118:e488-500.

Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. Curr Urol Rep 2015;16:83.

Farrugia MK, et al. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45, X/46, XY and 45, X/47, XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. J Pediatr Urol. 2013;9:139-44.

# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## ■ TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## ■ TDS 46XY

## ■ TDS 46 XX

## Trastorno ovotesticular, quimera hermafroditismo verdadero



**Cariotipos 46 XX, 46 XY, 46XX/46XY**

Lee PA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics 2006;118:e488-500.

Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. Curr Urol Rep 2015;16:83.

Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. Pediatr Clin North Am 2015;62:983-99.

El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: I. Genetics and pathology. Arab J Urol 2013;11:19-26.

# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## TDS de los cromosomas sexuales

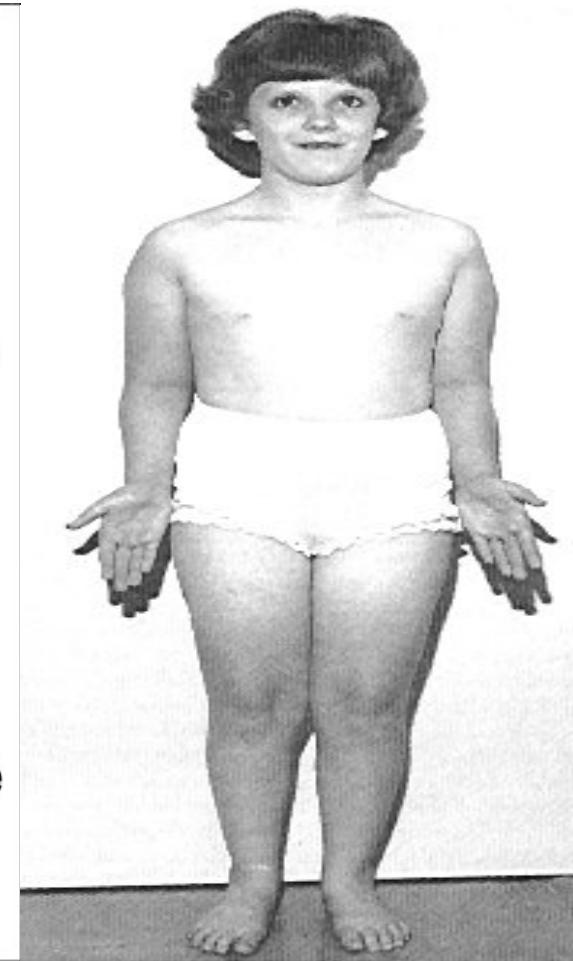
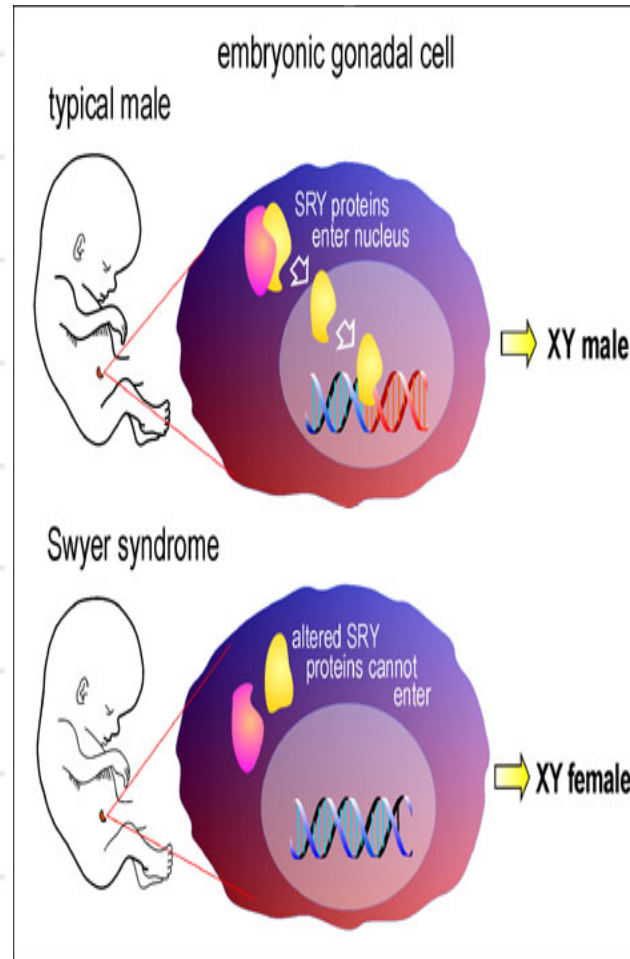
- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## TDS 46XY

- Alteraciones en el desarrollo gonadal
  - Disgenesia gonadal pura

## TDS 46 XX

## Síndrome de Swyer



Riesgo elevado de gonadoblastoma



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual



## ■ TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## ■ TDS 46XY

- Alteraciones en el desarrollo gonadal
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta

## ■ TDS 46 XX



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual



## ■ TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## ■ TDS 46XY

- Alteraciones en el desarrollo gonadal
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular

## ■ TDS 46 XX

Lee PA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006;118:e488-500.  
Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. *Curr Urol Rep* 2015;16:83. Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:983-99. Matsui F, et al. Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: a single center experience. *Int J Urol.* 2011;18:231-6.

# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## TDS de los cromosomas sexuales

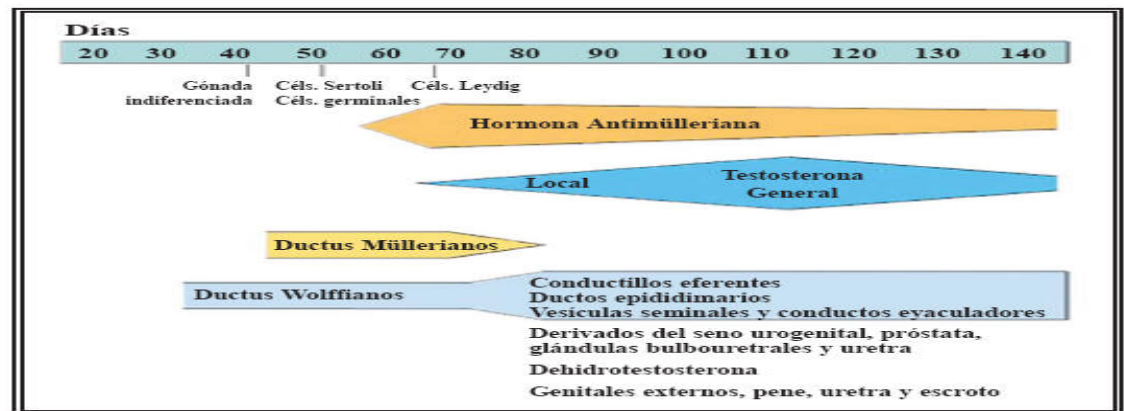
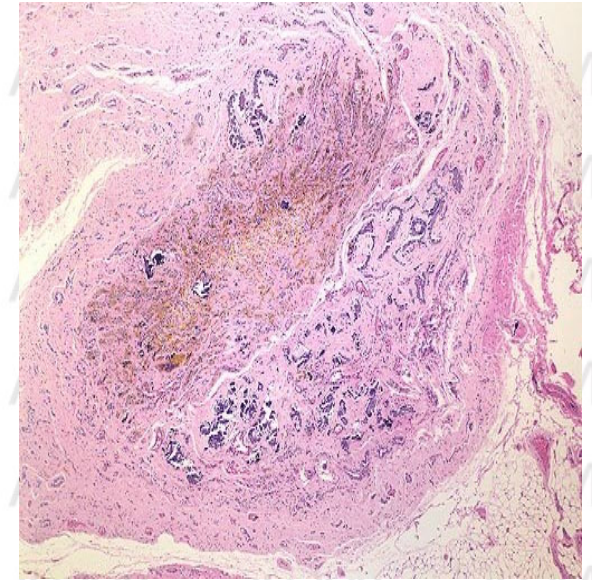
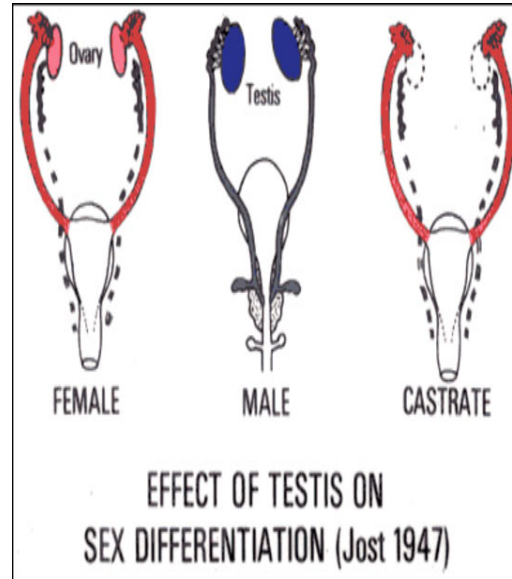
- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular

## TDS 46 XX

## Regresión testicular, testículo evanescente, anorquia congénita



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

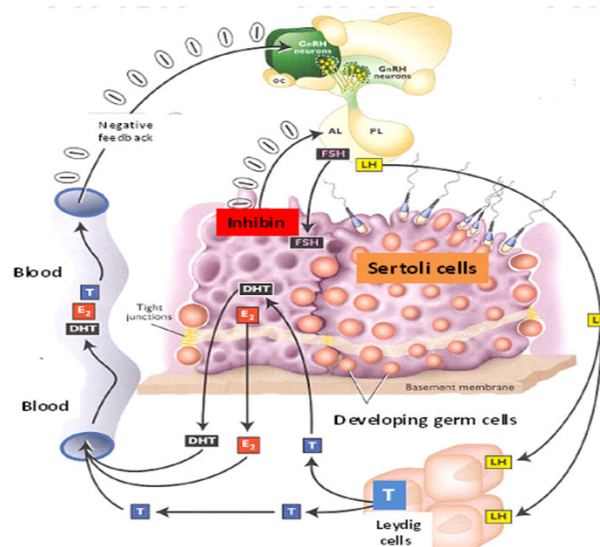
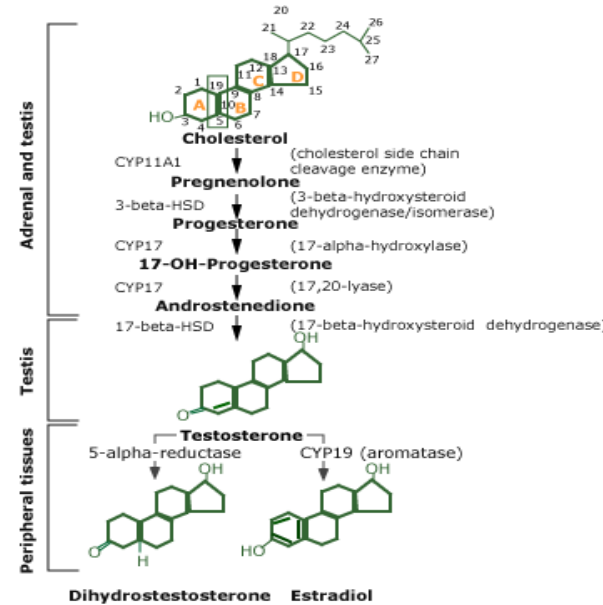
## TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

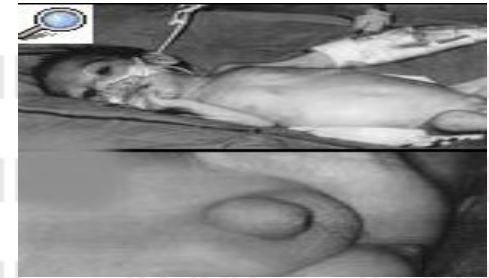
## TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis

## TDS 46 XX



## Smith-Lemli-Opitz



## Deficiencia 5α reductasa



- Subvirilización
- Diferentes grados de virilización en la pubertad
- Relación T/Andros <0.8 (estímulo HGC) en deficiencia de 17βHSD
- Relación T/DHT >20 en deficiencia de 5α reductasa

# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- **Alteraciones en la acción androgénica**



Herencia AR (Xq11-q12)

Niveles altos de testosterona y estradiol

## TDS 46 XX

# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## ■ TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## ■ TDS 46XY

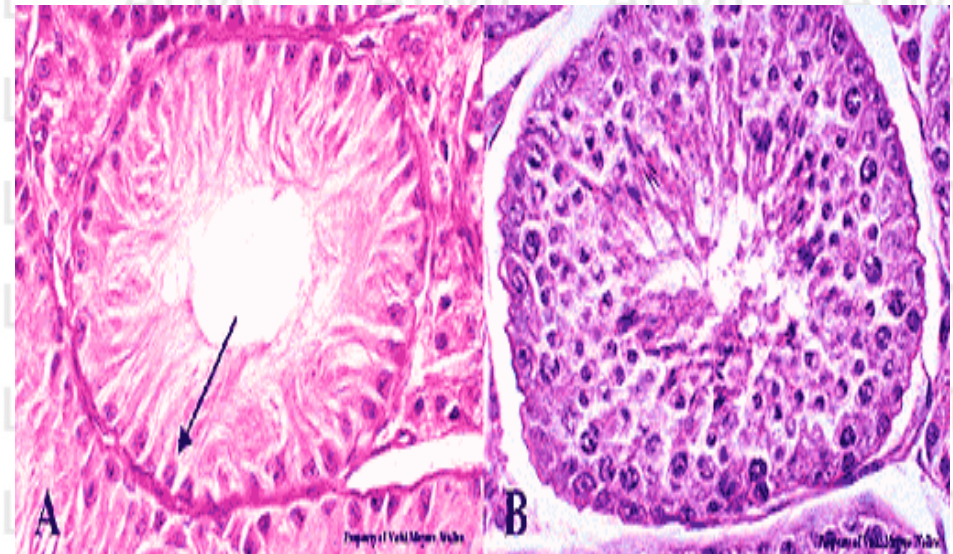
- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- **Alteraciones en la acción androgénica**
- **Otros**
  - Persistencia conductos de Müller, Sertoli Only

## ■ TDS 46 XX

### Persistencia de conductos de Müller



### Sertoli Only





# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual



## ■ TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## ■ TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- **Alteraciones en la acción androgénica**
- **Otros**
  - Persistencia conductos de Müller, Sertoli Only
  - Testículos evanescentes

## ■ TDS 46 XX

# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## TDS de los cromosomas sexuales

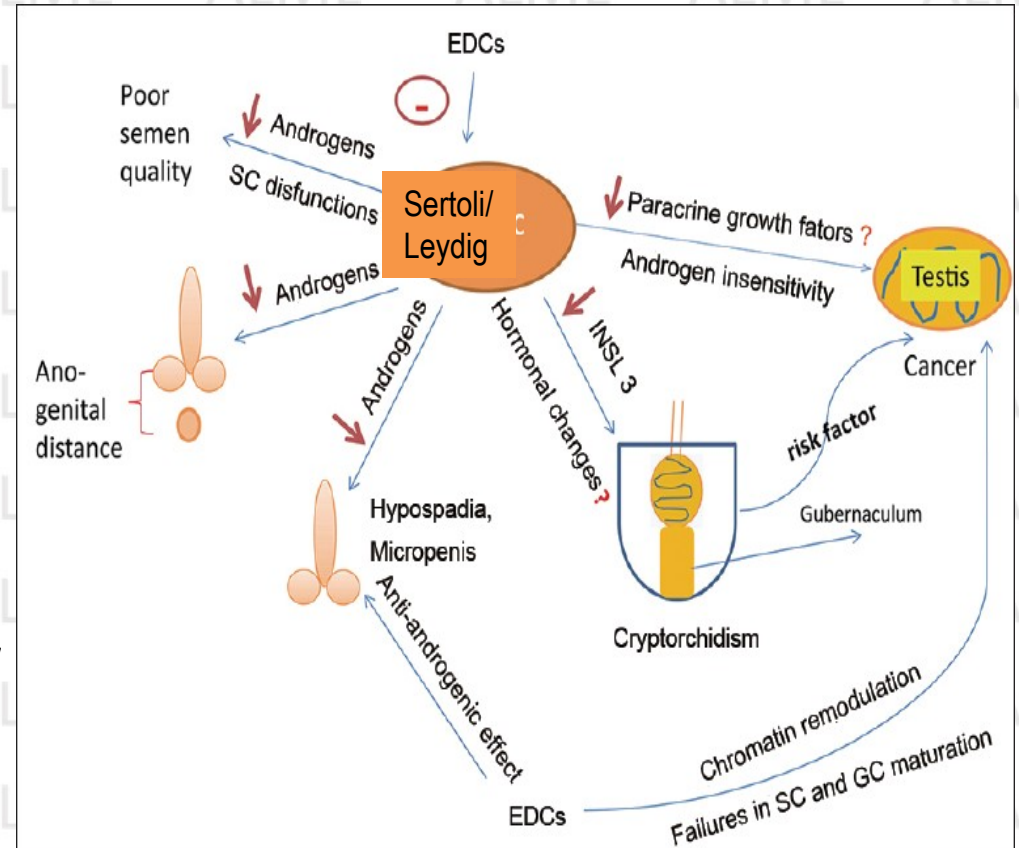
- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- **Alteraciones en la acción androgénica**
- **Otros**
  - Persistencia conductos de Müller, Sertoli Only
  - Testículos evanescentes
  - Disruptores endocrinos, etc.

## TDS 46 XX

## Disruptores endocrinos



**Xenoestrógenos, taltos, antiandrógenos, dietilestilbestrol, progestágenos, etc.**



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual



## ■ TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## ■ TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- **Alteraciones en la acción androgénica**
- **Otros**
  - Persistencia conductos de Müller, Sertoli Only
  - Testículos evanescentes
  - Disruptores endocrinos, etc.

## ■ TDS 46 XX

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual



## ■ TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## ■ TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- **Alteraciones en la acción androgénica**
- **Otros**
  - Persistencia conductos de Müller, Sertoli Only
  - Testículos evanescentes
  - Disruptores endocrinos, etc.

## ■ TDS 46 XX

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal
  - Trastorno ovotesticular

# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## TDS de los cromosomas sexuales

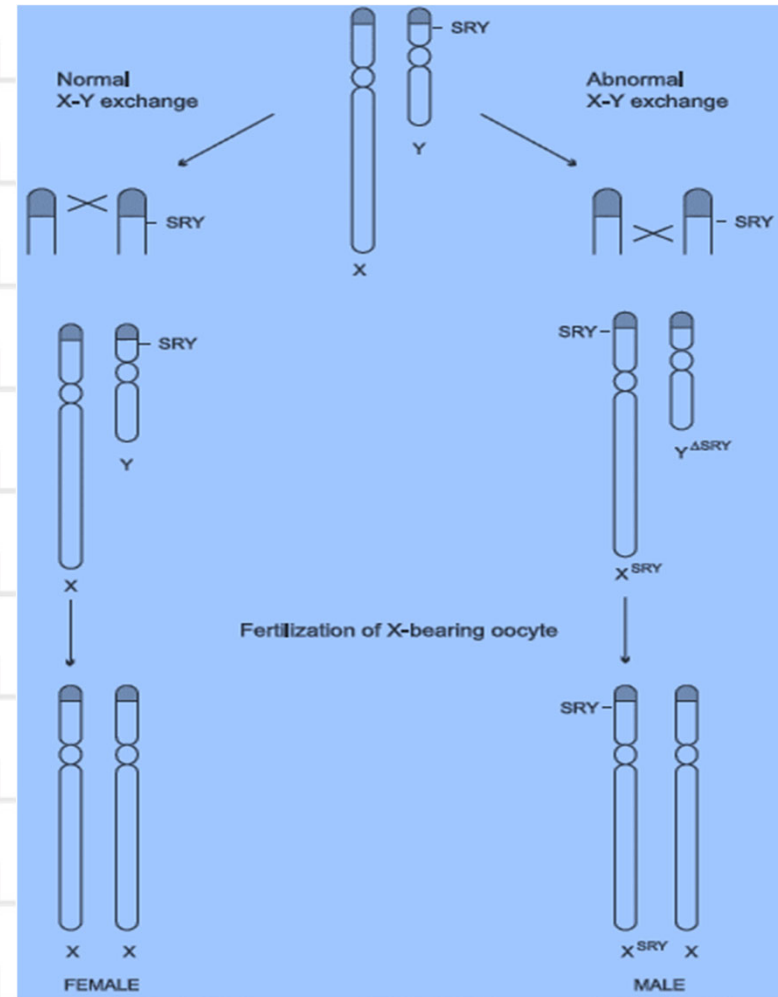
- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- **Alteraciones en la acción androgénica**
- **Otros**
  - Persistencia conductos de Müller, Sertoli Only
  - Testículos evanescentes
  - Disruptores endocrinos, etc.

## TDS 46 XX

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal
  - Trastorno ovotesticular
  - Varón XX



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## TDS de los cromosomas sexuales

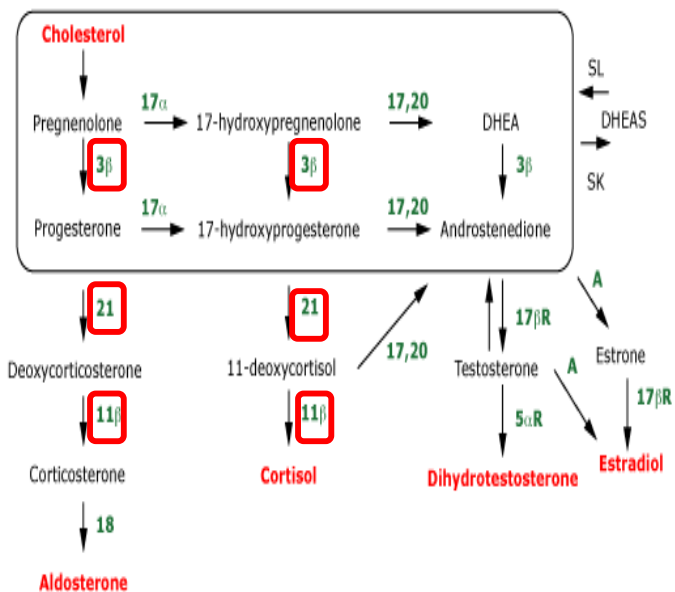
- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## TDS 46XY

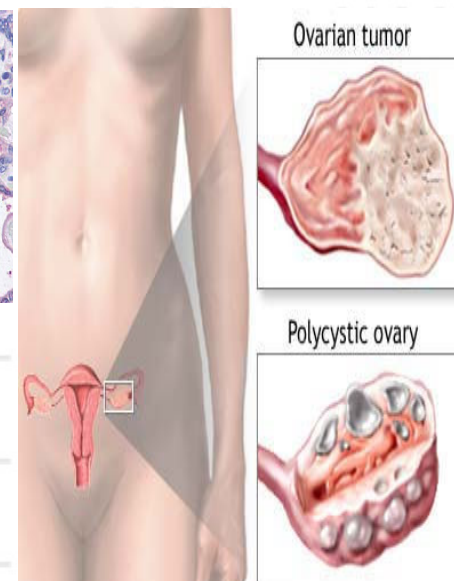
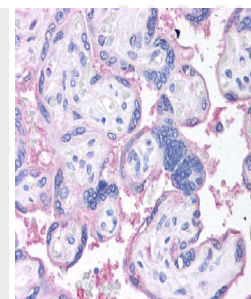
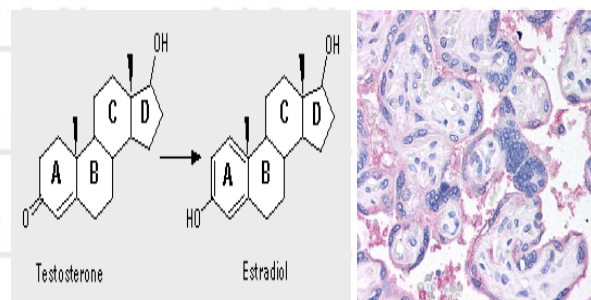
- Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- Alteraciones en la acción androgénica**
- Otros**
  - Persistencia conductos de Müller, Sertoli Only
  - Testículos evanescentes
  - Disruptores endocrinos, etc.

## TDS 46 XX

- Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal
  - Trastorno ovotesticular
  - Varón XX
- Exceso de andrógenos (fetal, placentaria o materna)**



Causa más común de ambigüedad genital mutaciones en el gen *CYP21A2*



# Clasificación de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

## TDS de los cromosomas sexuales

- 47 XXY
- 45 X
- 45 X/46 XY
- 46 XX/46 XY

## TDS 46XY

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal pura
  - Disgenesia gonadal mixta
  - Trastorno ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Alteración en la síntesis de andrógenos**
  - Defectos receptor LH
  - Defectos esteroidogénesis
- **Alteraciones en la acción androgénica**
- **Otros**
  - Persistencia conductos de Müller, Sertoli Only
  - Testículos evanescentes
  - Disruptores endocrinos, etc.

## TDS 46 XX

- **Alteraciones en el desarrollo gonadal**
  - Disgenesia gonadal
  - Trastorno ovotesticular
  - Varón XX
- **Exceso de andrógenos (fetal, placentaria o materna)**
- **Otras (agenesia Mülleriana, atresia vaginal, etc.)**

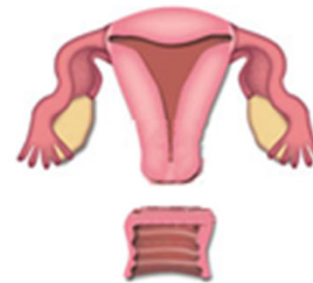
## ALGUNOS TIPOS DE AGENESIA MULLERIANA



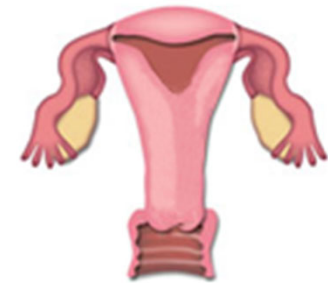
Útero normal



1A. Agenesia o hipoplasia tubárica



1B. Agenesia o hipoplasia cervical



1C. Agenesia o hipoplasia del fundus

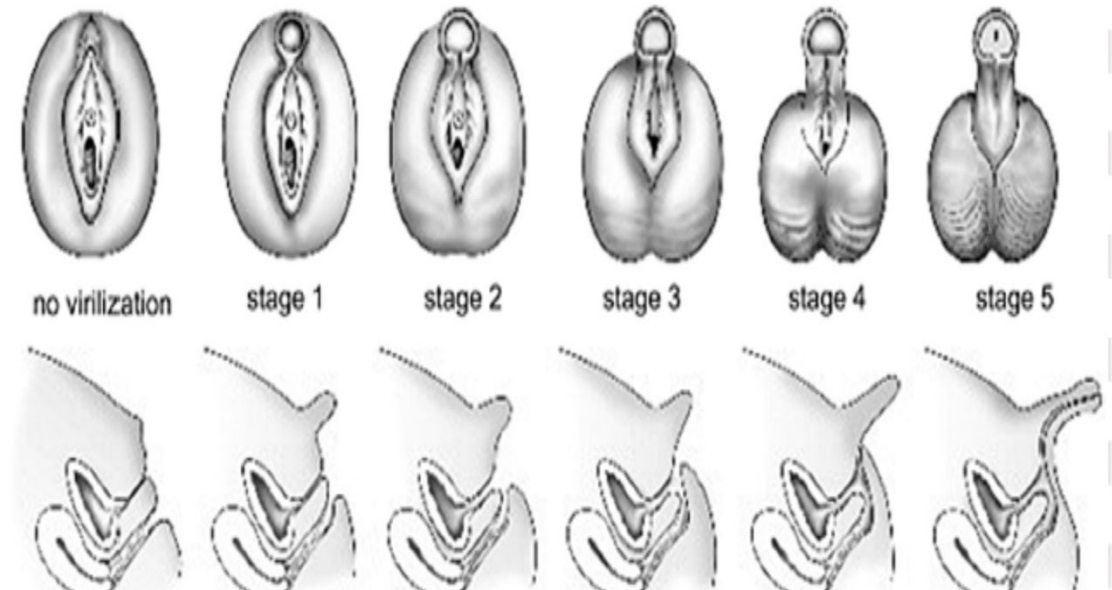
Lee PA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006;118:e488-500. Rawal AY. Concepts and Updates in the Evaluation and Diagnosis of Common Disorders of Sexual Development. *Curr Urol Rep* 2015;16:83. Wherrett DK, et al. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:983-99.

## Interrogatorio

- Historia familiar (*consanguinidad, muertes neonatales, amenorrea, hipospadias, infertilidad, etc.*)
- Factores perinatales (*exposición a progestágenos prenatales, virilización materna*).
- Alteraciones en el desarrollo puberal, hematuria cíclica.

## Exploración física

- Dismorfias
- Presión arterial
- Tamaño del falo  
(*pene 2.5 a 3.5, clítoris 2 a 9 mm*)
- Palpación de gónadas
- Orificio uretral vs seno urogenital
- Radio anogenital  
(*mayor de 0.5 cm sugiere virilización*)
- Palpación del útero
- Escala de Prader



## Exámenes de laboratorio

- Electrolitos séricos
- Función suprarrenal (17 hidroxiprogesterona, 17 hidroxipregnenolona, 11-deoxicortisol, ACTH, cortisol, DHEAS, androstenediona, prueba de estimulación con ACTH, etc.)
- Prueba de estimulación con hGC 50-100 UI/kg, 3-4 dosis y determinaciones 72 a 96 horas (testosterona ojo  $<130$  ng/dL, relación testosterona/dihidrotestosterona  $>20$ )
- Hormona antimulleriana, inhibina B
- LH, FSH
- Espermatobioscopía

## Estudios de imagen

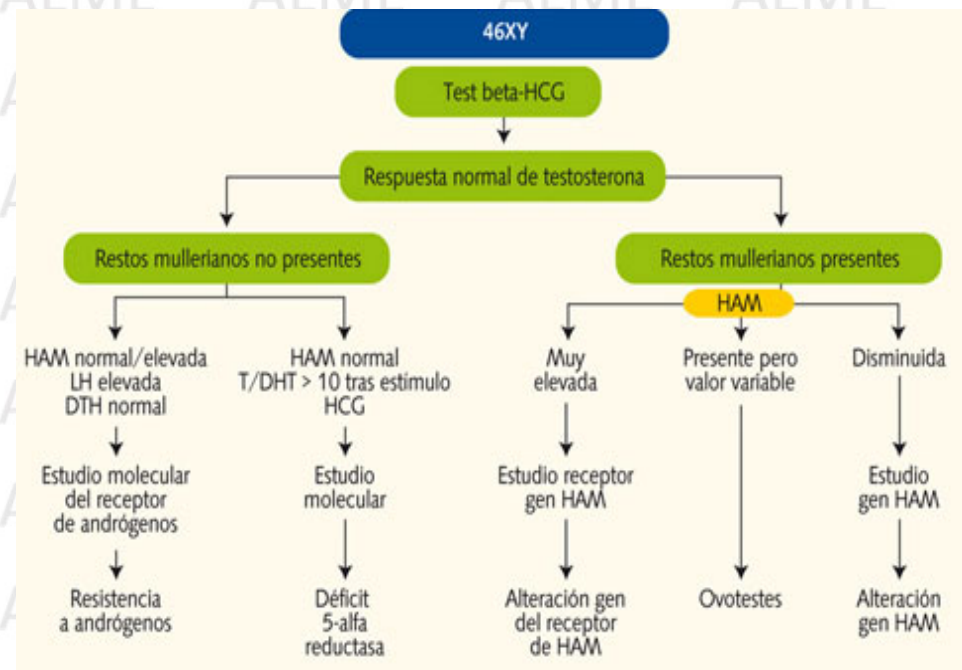
- Ultrasonido
- Uretrograma
- Genitografía / Cistouretrografía
- Resonancia magnética

## Estudio histopatológico

- Biopsia gonadal

## Estudio genético

- Cromatina sexual, cariotipo, FISH, estudio molecular.



# Tratamiento

## Dependiendo de la causa

- Opciones quirúrgicas (corrección genitales externos, gonadectomía).
- Tratamientos de supresión o sustitución hormonal.
- Considerar: apariencia de genitales, función gonadal, opciones de quirúrgicas, necesidad de reemplazo, fertilidad, dinámica familiar y factores psicológicos.

## Considerar riesgo de malignidad

- **Alto riesgo (60%) = Gonadectomía al diagnóstico**
  - Disgenesia gonadal mixta + Y + intrabdominal
  - Fraiser, Denys-Drash + Y
  - Insensibilidad a andrógenos con testículo intra-abdominales
- **Riesgo intermedio (28%) = Gonadectomía al diagnóstico vs seguimiento cada 6 meses**
  - Turner + Y
  - Disgenesia gonadal mixta + Y + escrotal
  - Insensibilidad a andrógenos con testículos escrotales
  - Deficiencia de 17 $\beta$ -hidroxilasa
- **Riesgo bajo (5%)**
  - Ovotestes

## Derecho a decidir de los pacientes

- Identidad de género, rol de género y orientación sexual





# Puntos para recordar

- Los testículos descienden, los ovarios no.
- El descenso testicular se relaciona directamente con la regresión de los conductos de Müller.
  - La presencia de útero significa ausencia de acción de hormona antimülleriana en periodo de sensibilidad en la gestación temprana.
- La testosterona y la hormona antimülleriana funcionan como hormonas con acción local en los genitales internos.
  - La virilización externa de cualquier grado es debido a efecto de los andrógenos.
  - El grado de virilización externa predice el grado de desarrollo de la región inferior de la vagina.
- Con excepción del falo, los andrógenos circulantes virilizan los genitales externos solamente durante el periodo crítico.
- Abordaje completo en casos de infertilidad y alteraciones en el desarrollo puberal.
- Abordaje en mujeres con hernia inguinal, clitoromegalia y orificio urogenital único.
- Abordaje en hombres con criptorquidia, escroto bífido e hipospadias junto con micropene y/o criptorquidia.

# Gracias

I'm a great believer in luck,  
and I find the harder I work,  
the more I have of it.

~ Thomas Jefferson



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