

L. Audí Parera

An Esp Pediatr 1999;51:219-221.

Los mecanismos que regulan la diferenciación sexual en los mamíferos comenzaron a ser dilucidados a partir de los trabajos pioneros de Alfred Jost⁽¹⁾. Le siguieron numerosos trabajos que han aportado extensos conocimientos que probablemente permiten comprender la mayor parte de la regulación de la diferenciación genital masculina, y parte de la regulación de la determinación y diferenciación de la gónada masculina, el testículo, siendo en este último terreno en el que más avances se han producido durante los últimos años⁽²⁻⁶⁾. El dimorfismo sexual se produce como consecuencia de la diferenciación de un testículo y de las acciones de los productos de éste (andrógenos y factor inhibidor de los conductos de Müller) sobre los conductos genitales internos y los genitales externos. Está actualmente bien descrita la intervención de una cascada de genes necesarios para la diferenciación masculina⁽³⁻⁶⁾. Hemos llegado a estos conocimientos gracias, tanto a la experimentación animal, como al estudio de las correspondientes patologías humanas. Los pediatras, endocrinólogos, biólogos, cirujanos y psicoterapeutas se ven enfrentados al diagnóstico y tratamiento de las anomalías de la diferenciación sexual, estableciéndose la necesidad de un abordaje multidisciplinario y de un seguimiento prolongado. Los avances en el campo diagnóstico y terapéutico, tanto quirúrgico, como bioquímico y molecular, han sido notables a lo largo de los últimos años. Sin embargo, la última y más desconocida etapa de esta diferenciación sexual, aquella que afecta al género, en cuanto a identidad social, orientación e identificación sexuales se escapa, en gran parte, del conocimiento científico.

A partir de los trabajos de Money^(7,8) y de la experiencia de los distintos equipos de endocrinología pediátrica en USA y en Europa, los principios sobre los que se han basado las decisiones en cuanto a la asignación de sexo civil en el caso de recién nacidos o lactantes con ambigüedad de los genitales externos, reposan sobre las siguientes premisas: -1) aunque el sexo "psicológico" parece no estar determinado al nacer, la asignación o reasignación de sexo civil debe ser lo más precoz posible, en todo caso no más allá de los 18-24 meses de edad; 2) se asignará, independientemente del cariotipo, el sexo al que más fácilmente puedan adaptarse los genitales externos, teniendo en cuenta

Genitales ambiguos: qué factores debemos valorar antes de asignar el sexo definitivo

ta que es mucho más fácil y seguro obtener buenos resultados en la reconstrucción de los genitales femeninos que los masculinos.

La polémica arranca con motivo de la publicación por distintos autores de dos casos de reasignación de sexo durante la primera infancia en dos varones 46XY, con motivo de la pérdida traumática del pene⁽⁹⁻¹¹⁾. El primer caso publicado por Diamond et al.⁽¹⁰⁾ cuestiona fuertemente las premisas sobre las que ha descansado, en general, la práctica pediátrica en los casos de estos intersexuales, en el sentido de que la asignación de sexo en el recién nacido y lactante con un cariotipo 46XY, pero incompleta o nula virilización de los genitales externos debe tener en cuenta que: a) la orientación psicosexual en el recién nacido no está todavía determinada y b) que es más "fácil" o "plausible" una adaptación, tanto física a través de la cirugía, como psíquica a través de la adaptación social, en el sentido femenino que hacia el masculino. Se cuestiona este hecho porque el caso índice, después de la ablación traumática del pene a los 8 meses y a pesar de una reasignación de sexo femenino dentro del año siguiente, castración y educación "femenina", mantuvo problemas de comportamiento a lo largo de la infancia, hasta conseguir convencer a padres y terapeutas de que deseaba un sexo masculino. En este caso, a pesar de unos resultados quirúrgicos nada excelentes en cuanto a virilización, según la descripción publicada, se adaptó bien a su papel social y sexual masculino a partir de los 14 años. La conclusión de los autores es de que se cometió un error y de que deben replantearse las premisas anteriormente citadas. Por lo tanto, a lo largo de toda la cascada de genes y hormonas (tanto proteicas como esteroideas) que intervienen en la diferenciación gonadal y genital de un individuo 46XY, alguno/s de ellos serían también determinantes del género, entendido como identidad y orientación sexuales. Discutiremos algunos detalles del caso, por su excepcionalidad e ilustratividad, que quizás, dentro de la polémica desatada, puedan rebatir la propuesta de los autores, aceptando, de antemano, nuestra falta de conocimientos científicos sobre el tema, así como el convencimiento de que en los resultados de adaptación a un género intervienen numerosos factores, que no son sólo genéticos y/u hormonales, sino también sociales.

A la polémica desatada en 1997 se añade una publicación a cargo de Bradley et al.⁽¹¹⁾ que contradice la hipótesis de una determinación de género condicionada *in utero* o muy precozmente en el recién nacido varón 46XY. Un caso similar de abla-

Unidad Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas.
Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.
Correspondencia: Dr. L. Audí Parera. Paseo Vall d'Hebron, 119.
08035 Barcelona.

ción traumática del pene a los 2 meses de edad, con reasignación de sexo femenino a los 7 meses, se adapta bien a un género femenino, aunque su orientación sexual no acaba siendo exclusivamente heterosexual.

La polémica lanzada por Reiner⁽⁹⁾ y Diamond y Sigmundson⁽¹⁰⁾ contra los criterios hasta entonces prevalentes sobre la asignación de sexo en los casos de intersexualidad, y que pretende que el desarrollo psicosexual de un humano depende de un condicionamiento cerebral y no del aspecto y funcionalidad de los genitales externos, debe tener en cuenta una serie de hechos diferenciales que afectan la aplicación de cualquier conclusión sobre el tema.

En primer lugar, en estos dos casos no se trata de “estados intersexuales”, definidos como patologías de la determinación y la diferenciación sexual que afectan la diferenciación genital durante la vida fetal y que se manifiestan en el recién nacido por una ambigüedad de los genitales externos o una inadecuación de los mismos al sexo gonadal y genético. Se trata, por el contrario, de recién nacidos masculinos normales que han sufrido una amputación traumática del pene. En los casos de estados intersexuales, cuya etiopatogenia es hoy día bien conocida en gran parte de ellos^(12,13), existe una anomalía genética, ha existido ya durante la vida fetal o un exceso de andrógenos en un feto con sexos genético y gonadal femeninos o al revés, un déficit o ausencia de acción androgénica en un feto con sexo genético que comporte un cromosoma Y. Esto hace que la situación fisiopatológica sea distinta de la de un lactante que tuvo una diferenciación genética, gonadal y genital masculinas estrictamente normales hasta entonces.

Por otra parte, creemos que el caso índice de la polémica^(9,10) es extremadamente peculiar por cuanto corresponde a un gemelo univitelino, hecho no resaltado en la literatura subsiguiente. Quiere esto decir que el 46XY transformado en niña tras amputación traumática del pene convivió estrechamente y se comparó constantemente con su análogo masculino. Se trata de una situación muy especial, en la que el relato de las dificultades halladas por los padres y la intensidad, sin duda en gran parte inevitable, de los controles médicos sobre los genitales de la niña y su comportamiento psicológico, no aportan las condiciones naturales para la expresión espontánea de un condicionamiento de género. También este caso se ha hecho “famoso” no sólo en la literatura científica, sino también en la prensa de gran público y los medios de comunicación (ver referencias 10 y 11), lo cual indica probablemente un interés algo “exhibicionista” por parte del paciente y/o de su familia, lo cual creemos va en detrimento de un equilibrado desarrollo psicosexual.

¿Cuál o cuáles podrían ser el/los factor/es condicionante/s del género masculino en el primer caso^(9,10) y que no pudieron ser contrarrestados por la educación recibida? Los autores no lo mencionan, pero podría pensarse en los andrógenos fetales que son elevados en el feto masculino durante la diferenciación genital y después en el lactante de 1-3 meses de edad^(2,14,15).

Es muy importante recordar que, en los casos de pseudohermafroditismo femenino (PSHF), cuya causa más frecuente

es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), los sexos genético y gonadal son femeninos y sólo el sexo genital externo es ambiguo o incluso completamente masculino, excepto la inexistencia de gónadas en bolsas. En estos casos es imprescindible realizar un correcto diagnóstico precoz y la consiguiente asignación de sexo femenino, puesto que bajo un correcto tratamiento hormonal suelen transformarse en mujeres fértiles. Los estudios de seguimiento de estas pacientes, ya de antiguo, han permitido describir una mayor tendencia a un comportamiento según patrones sociales masculinos, una mayor frecuencia de homosexualidad femenina y de dificultad de relación heterosexual. Condicionantes de estos resultados pueden ser los niveles circulantes elevados de andrógenos, no sólo durante la vida fetal, sino también durante la postnatal, puesto que es sabido que la supresión del exceso de andrógenos suprarrenales no siempre es suficiente. Los casos descritos de “error” de asignación de sexo masculino en pacientes 46XX con HSC y no diagnosticados hasta después de varios años, han sido descritos como de presentar una correcta adaptación al género masculino⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

En los recién nacidos con estados intersexuales correspondientes a disgenesias gonadales (DG), hermafroditismos verdaderos (HV) y pseudohermafroditismos masculinos (PSHM) deben considerarse no sólo los aspectos psicológicos discutidos en los trabajos objeto de la polémica⁽⁹⁻¹¹⁾, sino también cada etiopatogenia y la necesidad o no de extirpar unas gónadas mal diferenciadas o unos testes con alguna anomalía genética que puede condicionar un elevado potencial de malignización.

En la literatura podemos hallar argumentos a favor de un papel de los andrógenos como condicionador del género masculino^(14,16-19). Ello es indudable en la vida postnatal a partir de la pubertad, aunque las bases fisiopatológicas para poder explicar los casos de transvestismo son inexistentes. En el caso de la homosexualidad masculina han existido diferentes intentos de explicación, pero en todos ellos los factores psicológicos están íntimamente relacionados con factores sociales de una gran variabilidad y complejidad. Así, en el caso del PSHF por HSC, los andrógenos fetales y postnatales podrían explicar tendencias a comportamiento masculino; será, por lo tanto, muy interesante el estudio de las niñas que ahora nacen después de un tratamiento materno con dexametasona y que no han estado sometidas a niveles elevados de andrógenos durante la vida fetal, aunque en estos casos sí, y a pesar del tratamiento hormonal substitutivo, lo van a estar parcialmente durante la vida postnatal. Los antípodas de esta situación serían los varones 46XY sin andrógenos o bien totalmente resistentes a la acción de éstos. Así los casos de resistencia total a los andrógenos, el antiguamente llamado síndrome de Morris, presentan una adaptación en principio perfecta a la educación de un género femenino y a una óptima integración sexual. También los casos de disgenesia testicular pura 46XY y la aplasia de células de Leydig en las que la secreción de testosterona ha sido prácticamente nula durante las vidas fetal y postnatal no presentan problemas de adaptación a una educación y adecuación al género femenino⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Es en el caso de las DG, los HV y los PSHM con ambigüe-

dad de los genitales externos cuando los resultados de la asignación de sexo, y en función de la cirugía, los tratamientos hormonales y el medio psicosocial del paciente hacen más variables los resultados. Las experiencias de los diversos grupos varían según las edades de asignación, los medios quirúrgicos empleados y creemos que también dependen de los medios familiares, sociales y culturales. Así, nuestra experiencia en adultos con PSHM no previamente diagnosticado, sexo civil femenino y en algunos casos intensamente virilizados⁽¹²⁾, no se plantearon una reasignación de sexo, sino que solicitaron una adaptación quirúrgica y hormonal al sexo civil femenino. No ha sido ésta la experiencia de Imperato McGinley en los pacientes con déficit de 5 α -reductasa de la República Dominicana ni de USA⁽²⁰⁾, lo que le llevó también a defender la existencia de una virilización del "cerebro" durante la vida fetal y postnatal a cargo de la testosterona (T).

Los artículos que han generado polémica a lo largo de los dos últimos años⁽⁹⁻¹¹⁾ se refieren a 2 casos excepcionales de niños 46XY nacidos normalmente virilizados y que sufrieron la pérdida traumática del pene. Quizás en estos casos puede parecer lógico intentar mantener el sexo masculino, puesto que el desarrollo sexual fetal e inmediato postnatal fueron normales y existen unos testículos normales que permiten predecir una fertilidad normal. Es por ello que quizás, en la medida de lo posible, debe promoverse una cirugía reparadora de los genitales masculinos. Distinta es la situación de los recién nacidos con genitales ambiguos. Y aquí creemos necesario insistir en la necesidad de diagnosticar precozmente los casos de PSHF por HSC y asignarles un sexo femenino, puesto que preservan, en principio, una función reproductora normal. En cambio, los casos de DG, HV y PSHM deben ser muy cuidadosamente evaluados, ya que, además de que la secreción o la función de los andrógenos fetales ya no fueron completamente normales, las gónadas presentan con una elevada frecuencia anomalías estructurales y funcionales que aumentan el potencial de malignización y reducen o impiden la fertilidad. Por lo tanto, en la mayoría de estos casos se recomienda la ablación quirúrgica de las gónadas. Concomitantemente, deberá valorarse el potencial funcional de los cuerpos cavernosos, de forma que seguimos creyendo que si se considera dificultosa o imposible una perfecta reconstrucción de los genitales masculinos, opinamos que la elección que con mayor probabilidad va a permitir un buen ajuste psicosexual va a ser la asignación de un sexo femenino.

En resumen, la polémica sigue abierta y lo seguirá, porque se trata de un tema en el que los conocimientos son escasos y difíciles de obtener por medios científicos, porque está sometido a una enorme diversidad y complejidad que forman parte del comportamiento humano y éste depende de la interacción de influencias genéticas, bioquímicas, sociales y culturales. Así, la integración social de un individuo con alguna/s anomalía/s de desarrollo genital, sobre todo si comporta una infertilidad, difiere diametralmente en distintas culturas, como pueden ser, por ejemplo, las culturas llamadas occidentales y las musulmanas⁽¹⁹⁾. Por lo tanto, en las decisiones a tomar para asignar, en un caso

de estado intersexual, un sexo civil y su adaptación quirúrgica deberá tenerse además en cuenta la elección que mejor pueda adaptarse al entorno familiar y cultural.

Bibliografía

- 1 Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Rec Progr Horm Res* 1953; **8**:379-382.
- 2 Audí L. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (Eds). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. EDIMSA, Madrid, 1995. pp. 615-632.
- 3 Capel B. Sex in the 90s: SRY and the switch to the male pathway. *Annu Rev Physiol* 1998; **60**:497-523.
- 4 Greenfield A. Genes, cells and organs: recent developments in the molecular genetics of mammalian sex determination. *Mammalian Genome* 1998; **9**:683-687.
- 5 Migeon CJ, Wisniewski AB. Sexual differentiation: from genes to gender. *Horm Res* 1998; **50**:245-251.
- 6 Vilain E, McCabe RB. Mammalian sex determination: from gonads to brain. *Mol Genet Metab* 1998; **65**:74-84.
- 7 Money J, Ehrhardt AA. Man and Woman, Boy and Girl: the Differentiation and Dimorphism of Gender Identity from Conception to Maturity. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1972.
- 8 Money J. Sex Errors of the Body and Related Syndromes: A Guide to Counselling Children, Adolescents, and Their Families. 2nd Ed. Baltimore, Md: PH Brookes Publishing Co; 1994.
- 9 Reiner W. To be male or female- That is the question. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; **151**:224-225.
- 10 Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; **151**:298-304.
- 11 Bradley SJ, Oliver GD, Chernik AB, Zucker KJ. Experiment of nurture: ablatio penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics* 1998; **102**:e9.
- 12 Audí L. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Pombo M, Argemí J, Audí L, Borrajo E, Bueno M, Casado E, Diéguez C, Ferrández A, Molina JA, Moya M, Peña J, Sáez JM, Tojo R (Eds). Tratado de Endocrinología Pediátrica. Díaz de Santos, Madrid, 1997. pp. 785-815.
- 13 Warne GL, Zajac JD. Disorders of sexual differentiation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; **27**:945-967.
- 14 Swaab DF, Hofman MA. Sexual differentiation of the human hypothalamus: ontogeny of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Develop Brain Res* 1988; **44**:314-318.
- 15 McCarthy MM. Molecular aspects of sexual differentiation of the rodent brain. *Psychoneuroendocrinology* 1994; **19**:415-427.
- 16 Meyer-Bahlburg HFL. Gender identity development in intersex patients. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1993; **2**:501-512.
- 17 Slijper FME, Drop SLS, Molenaar JC, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Long-term psychological evaluation of intersex children. *Arch Sex Behav* 1998; **27**:125-144.
- 18 Hines M. Abnormal sexual development and psychosexual issues. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **12**:173-189.
- 19 Meyer-Bahlburg HFL. Gender assignment in intersexuality. *J Psychol Hum Sexual* 1998; **10**:1-21.
- 20 Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Strula E. Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5 α -reductase deficiency. *N Engl J Med* 1979; **300**:1233-1237.