



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# TESIS DOCTORAL

## EVALUACIÓN DE LAS NECESIDADES TERAPÉUTICAS EN PERSONAS CON TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Rosario del Pilar Fernández García-Salazar  
Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición

Directoras:

Dra. M<sup>a</sup> Isabel Esteva de Antonio y Dra. M<sup>a</sup> Isabel Lucena González

Doctorado de Farmacología y Terapéutica

Departamento de Farmacología

Málaga, 15 de septiembre, 2017



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# TESIS DOCTORAL

## EVALUACIÓN DE LAS NECESIDADES TERAPÉUTICAS EN PERSONAS CON TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Rosario del Pilar Fernández García-Salazar

Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición

Directoras:

Dra. M<sup>a</sup> Isabel Esteva de Antonio y Dra. M<sup>a</sup> Isabel Lucena González

Doctorado de Farmacología y Terapéutica

Departamento de Farmacología


Málaga, 15 de septiembre, 2017





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Rosario del Pilar Fernández García-Salazar

 <http://orcid.org/0000-0002-7985-8004>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Doña M<sup>a</sup> ISABEL ESTEVA DE ANTONIO y Doña M<sup>a</sup> ISABEL LUCENA GONZÁLEZ,  
Doctoras en Medicina y Cirugía

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta ROSARIO DEL PILAR FERNÁNDEZ GARCÍA-SALAZAR con el título “**Evaluación de las necesidades terapéuticas en personas con Trastornos de la Diferenciación Sexual**”, ha sido realizado bajo nuestra dirección, y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor y por tanto AUTORIZAMOS la lectura y defensa de dicha tesis.

Y para que así conste firmamos el presente certificado en Málaga a 22 de junio de 2017.

Director de la tesis:

Fdo. M<sup>a</sup> Isabel Esteva de Antonio

Director de la tesis:

Fdo. M<sup>a</sup> Isabel Lucena González



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Doña M<sup>a</sup> ISABEL LUCENA GONZÁLEZ, Catedrática del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga, y Doctora en Medicina y Cirugía.

CERTIFICA:

Que el trabajo que presenta ROSARIO DEL PILAR FERNÁNDEZ GARCÍA-SALAZAR, con el título

**“Evaluación de las necesidades terapéuticas en personas con Trastornos de la Diferenciación Sexual”** tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 22 de junio de 2017.

Tutora de la tesis

Fdo. Dra. M<sup>a</sup> Isabel Lucena González



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Yo, ROSARIO DEL PILAR FERNÁNDEZ GARCÍA-SALAZAR, declaro que soy autora del presente trabajo de investigación cuyo título es **“Evaluación de las necesidades terapéuticas en personas con Trastornos de la Diferenciación Sexual”**, que ha sido realizado bajo la dirección de la Dra. M<sup>a</sup> Isabel Esteva de Antonio y la Dra. M<sup>a</sup> Isabel Lucena González.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 26 de junio de 2017.

Fdo. Rosario del Pilar Fernández García-Salazar

## AGRADECIMIENTOS

Al finalizar este trabajo, quiero expresar mi gratitud a las personas que lo han respaldado, leyendo, opinando, corrigiendo, dando ánimo, acompañándome en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad.

Doy las gracias de manera especial y sincera a la Dra. Isabel Esteva, por la enseñanza que he recibido de ella, por las horas que ha dedicado a trabajar conmigo codo con codo, por su comprensión y por su calidad humana. Gracias por enseñarme todo lo necesario en mi iniciación como investigadora.

Quiero también expresar mi más sincero reconocimiento a la Dra. M<sup>a</sup> Isabel Lucena, por apoyar desde el primer momento el trabajo aquí presentado.

A ambas doctoras debo agradecer enormemente su aceptación para realizar este proyecto bajo su dirección.

Gracias también a mis compañeros, a mis tutores y jefes, por ser un ejemplo de equipo y de dedicación con su trabajo, en especial al Dr. Federico Soriguer por haberme inspirado y apoyado en la práctica clínica y en la investigación. Deseo mencionar la colaboración de otras especialidades y profesionales cuyo trabajo o el de algún miembro de su equipo ha sido imprescindible en la atención a las personas con TDS:

- Endocrinología Pediátrica:

- Hospital Regional Universitario de Málaga (Hospital Materno-Infantil): Dr. Juan Pedro López-Siguero y Dra. M<sup>a</sup> José Martínez Aedo.
- Hospital Universitario La Paz, Madrid: Dr. Ricardo Gracia.

- Laboratorio Genética:

- Hospital Regional Universitario de Málaga: Dr. Marceliano Herranz, Dra. Emilia del Castillo, Dra. Carmen Benito.
- Hospital Vall d'Hebron, Barcelona: Dra. Laura Audí.
- Hospital de Cruces, País Vasco: Dr. Luis Castaño.
- Hospital Gregorio Marañón, Madrid: Dra. Begoña Ezquieta.

- Anatomía Patológica:

- Hospital Regional Universitario de Málaga: Dr. Sebastián Luna.
- Hospital La Paz de Madrid: Dr. Manuel Nistal.

- Cirugía Plástica: Hospital Regional Universitario de Málaga: Dr. Francisco Giraldo, Dr. José Lara, Dr. Jesús Torres, Dr. Javier Collado.
- Urología: Hospital Regional Universitario de Málaga: Dr. Jorge Soler, Dr. Víctor Baena.
- Ginecología: Hospital Regional Universitario de Málaga (Hospital Materno-Infantil): Dra. Emilia Villegas y Dr. Luis Pérez Bryan.
- Cirugía Pediátrica: Hospital Regional Universitario de Málaga (Hospital Materno-Infantil): Dr. Miguélez y Dr. Maderna.
- Cirugía Endocrina: Hospital Regional Universitario de Málaga Dr. Luis Martínez Meseguer.
- Psicología: Hospital Regional Universitario de Málaga: Juana Martínez y Trinidad Bergero.
- A los miembros de Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología (GIDSEEN). Todos ellos en algún momento han contribuido a la atención de las personas sobre las que se ha realizado esta investigación y algunos como la Dra. Esther Gómez y el Dr. Federico Vázquez han asesorado generosamente en la presentación definitiva del documento.

A mis padres y hermana, por su comprensión en los momentos de máximo esfuerzo y por inculcarme el amor por las personas y por el trabajo.

A mi pareja, por apoyarme siempre en todo, por escucharme y poner su granito de arena al darme ánimos para que me esfuerce al máximo posible en la elaboración de esta tesis.

Gracias a todos.



# INDICE

<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. ANTECEDENTES DEL TEMA.....</b>	<b>17</b>
2.1. Definición e Historia de los TDS (s. XV-XXI) .....	17
2.1.1. Aspectos históricos de la intersexualidad.....	17
2.1.2. Consenso terminológico moderno.....	21
2.2 Clasificaciones, codificación y etiopatogenia.....	22
2.2.1 Clasificaciones:.....	22
a) Previas .....	22
b) Actuales (2006) .....	23
2.2.2 Codificaciones .....	27
a) Clasificación Internacional de Enfermedades (CIEs 9 y 10) .....	27
b) DSM-V .....	27
2.2.3. Fisiopatología/Etiopatogenia .....	28
Diferenciación sexual .....	28
Fases de la diferenciación sexual .....	31
Influencia hormonal en el desarrollo cerebral.....	40
Diferenciación sexual desde el punto de vista de la antropología:.....	41
Mecanismo fisiopatológico del TDS .....	42
1. Diferenciación sexual con anomalías de los cromosomas sexuales.....	42
2. Trastornos de la diferenciación sexual con cariotipo 46, XY .....	43
3. Trastornos de la diferenciación sexual con cariotipo 46, XX.....	48
2.3 Epidemiología .....	51
2.4 Perspectiva clínico-terapéutica .....	52
2.4.1. Formas de presentación.....	53
2.4.2. Sospecha y evaluación diagnóstica .....	55
2.4.3. Opciones terapéuticas.....	67
2.4.4. Comorbilidades somáticas .....	71
■ Especial atención al riesgo de neoplasias.....	71
2.5. Asignación e identidad sexual .....	78
2.5.1 Asignación sexual.....	78
Elección de sexo registral neonatal.....	78
Evaluación de la asignación en TDS durante el período infantil .....	80
Posibilidad de reasignación de sexo en edades más avanzadas .....	80
Reflexiones sobre la asignación sexual en el siglo XXI .....	81
2.5.2 Identidad y rol de género.....	82
Concepto identidad sexual .....	82
Mecanismos que intervienen en la construcción de la identidad de género .....	82
Disforia de Género (DG), definición y actitud: ¿Cómo se estudia la DG?.....	84

Rol sexual o de género.....	87
2.6. Bioética, legislación y modelos de atención .....	90
2.6.1. Bioética.....	90
2.6.2. Modelos de atención, grupos de trabajo de las sociedades científicas y asociaciones de afectados .....	93
<b>3. PROTOCOLO DE ATENCIÓN A TDS en la Unidad de Transexualidad e Identidad de Género de Andalucía (UTIG) .....</b>	<b>97</b>
<b>4. TRABAJO EXPERIMENTAL: Evaluación de las necesidades terapéuticas en personas con trastornos de la diferenciación sexual (TDS).....</b>	<b>104</b>
4.1. Introducción .....	104
4.2. Hipótesis .....	105
4.3. Objetivos .....	105
4.4. Muestra, metodología y plan de trabajo .....	106
4.4.1. Muestra:.....	106
4.4.2. Metodología:.....	106
A) <i>Definición de las variables</i> .....	107
A.1) Variables de clasificación (para ambas Muestras) .....	107
A.2) Variables cualitativas (sólo para Muestra 1) .....	107
A.3) Variables cuantitativas .....	111
A.4) Otras variables .....	111
B) Tipo de análisis estadístico.....	112
4.4.3. Diseño y plan de trabajo .....	112
4.5. Resultados .....	113
4.5.1. Globales: .....	113
4.5.2. Resultados para ambas Muestras, según diagnóstico etiológico:.....	121
4.5.3. Resultados para Muestra 1, referentes a la Identidad de Género.....	125
4.5.4. Resultados de la Muestra 1, en función del tipo de tratamiento previo y ofertado. ....	132
4.5.5. Resultados estudios genéticos para Muestra 1.....	137
4.6. Discusión .....	143
4.7. Conclusiones .....	160
<b>5. INDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS .....</b>	<b>162</b>
<b>6. ANEXOS .....</b>	<b>164</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>198</b>

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

ADS: Anomalías de la Diferenciación Sexual.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

CRS: Cirugía de Reasignación Sexual.

DHT: Dihidrotestosterona.

DG: Disforia de Género.

DGM: Disgenesia Gonadal Mixta.

DSD: Disorders Sexual Development.

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.

FSH: Hormona Folículoestimulante.

GnRH: Hormona Liberadora de Gonadotropina.

HAM: Hormona Antimulleriana.

HCG: Gonadotropina Coriónica Humana.

HSCC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica.

HSCV: Hiperplasia Suprarrenal Congénita Virilizante.

HSCNC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita No Clásica.

ISNA: Intersex Society of North America.

LH: Hormona Luteinizante.

MIF: Factor Inhibidor de los conductos de Müller (= HAM).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PIA: Resistencia androgénica parcial (Parcial Insensitivity Androgen).

PRS: Proceso de Reasignación Sexual.

SF1: Factor esteroideogénico 1.

SRY: Gen de la Región Sexual del cromosoma Y.

TCG: Tumor de células germinales.

TDS: Trastornos de la Diferenciación Sexual.

THC: Tratamiento hormonal cruzado.

TIA: Resistencia androgénica total (Total Insensitivity Androgen).

UTIG: Unidad de Transexualidad e Identidad de Género.

## 1. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La palabra intersexualidad es aplicada generalmente a la situación clínica de un recién nacido con genitales externos lo suficientemente ambiguos para que la asignación del sexo sea incierta.

Actualmente, se ha sustituido el término *intersexo* por el acrónimo *TDS*, “*Trastorno de la diferenciación sexual*”, o en idioma anglosajón *DSD* “*Disorders sexual development*”, que han sido definidos como “condiciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico”.

Los Trastornos de la Diferenciación Sexual son un grupo de entidades clínicas tan infrecuentes como heterogéneos. Su manifestación clínica va desde situaciones extremas incompatibles con la vida, hasta aquellas formas subclínicas que solo se diagnostican en la vida adulta o incluso en fases preclínicas en el curso de screening o cribados realizados bien sistemáticamente (en el período neonatal) o bien discrecionalmente, por ejemplo, en el curso de la investigación familiar de probandos afectos. Muchos de los TDS son de causa genética ya conocida y otros de causa congénita. Si bien en una importante proporción, la causa permanece aún desconocida. Hasta ahora en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se hacía a partir de la fenotipación clínica, aunque en el momento actual en algunos casos, el diagnóstico, como se ha comentado, puede ser ya preclínico lo que plantea nuevos problemas (sobre lo que se llama con cierta impropiedad “enfermo sano”, una situación hasta ahora desconocida). En todo caso hay al menos cuatro características comunes a todos los TDS:

1. Por un lado la heterogeneidad en la expresión clínica, lo que convierte a estos pacientes en un reto para la clínica.

2. En segundo lugar la complejidad de su etiopatogenia, pues los TDS se producen por múltiples y en muchos casos aún no suficientemente conocidas anomalías en algunos de los numerosos sistemas y cascadas enzimáticas que gobiernan la embriogénesis o la síntesis, producción o acción de los esteroides sexuales.

3. En tercer lugar su infrecuencia. De hecho, la mayoría de los TDS, deben ser incluidos en el capítulo de lo que en la actualidad se denominan

enfermedades raras (o también llamadas “poco frecuentes”). Esta infrecuencia, junto a su diversidad y complejidad hace que sea muy difícil que la mayoría de los médicos (incluidos los especialistas en endocrinología), que son quienes habitualmente junto a los pediatras suelen ver estos pacientes, adquieran la experiencia, los conocimientos y la destreza suficiente para poder atenderlos adecuadamente. Es bien conocido, desde una perspectiva bayesiana, que la capacidad y competencia de un acto clínico (competencia postprueba) es una función de la probabilidad preprueba (o prevalencia). Dada la baja frecuencia de la mayoría de los TDS la probabilidad de que un médico (incluido un especialista) vea a un número suficiente para que adquiera experiencia es muy baja. La única manera de resolver esta dificultad es concentrando la probabilidad preprueba, lo que se consigue con la creación de unidades específicas dentro de áreas de conocimiento, unidades que por la complejidad de estos pacientes no pueden ser sino multidisciplinarias. A las características epidemiológicas en cuanto a escasa frecuencia se añade la dificultad de clasificación y cuantificación de estas entidades clínicas; entidades que a veces son recodificadas según se va completando el estudio de cada caso. Es por ello opinión generalizada que no se disponen de datos fiables de incidencia y prevalencia de personas intersexuales en los equipos hospitalarios (ni siquiera los muy especializados).

4. La cuarta característica que define a los TDS es que por su propia naturaleza afectan a una de las cuestiones más sensibles de la estructura de la personalidad: la identificación de la naturaleza sexual y, además, desde etapas muy tempranas de la vida. Una cuestión a la que solo recientemente se está prestando la atención que merece. Como será comentado a lo largo de esta tesis, identidad de sexo y de género no es lo mismo, pero están estrechamente imbricados. Baste señalar en esta introducción que aquellos casos de TDS, con incorrecta asignación registral de sexo en el momento del nacimiento, han generado posteriormente una demanda de reasignación sexual que solucione la consecuente disforia de género. Una cuestión ésta de las relaciones entre diferenciación e identidad sexual que será motivo de parte de este trabajo.

Esta situación clínica ha requerido casi siempre la atención de especialistas en Endocrinología sobre todo en la edad pediátrica, sin embargo hay que recordar que, no toda situación congénita se manifiesta en el recién

nacido o en los primeros años de vida, sino que puede expresarse en la etapa puberal del individuo o incluso ser diagnosticada en edad adulta, es por esto por lo que los endocrinólogos de adultos deben familiarizarse con estos cuadros clínicos y abordar no sólo la evolución a largo plazo de los niños afectados sino los casos que van a manifestarse tardíamente.

La situación causal de este trastorno puede ser variada, anomalías del sexo cromosómico, en la síntesis o acción de las hormonas sexuales, en el desarrollo de la gónada y/o genitales externos y en la impregnación cerebral o periférica de hormonas exógenas o por bloqueo enzimático de la síntesis esteroidea.

Sea cual sea el mecanismo etiopatogénico del TDS la consecuencia será el desarrollo anómalo de las características sexuales primarias o secundarias, ya sea desde el período intrauterino o perinatal, ocasionando una ambigüedad genital, o manifestando una alteración posterior en el desarrollo puberal o sólo en la fertilidad en edades más avanzadas.

La necesidad de tratamiento precoz consensuado entre el equipo sanitario y la familia, a veces instaurado con premura y referido no sólo a aspectos médicos sino incluso para situaciones trascendentales como la asignación de sexo, no siempre ha facilitado las decisiones futuras del paciente sobre su identidad o su sexualidad. El tratamiento en la mayoría de las ocasiones no puede ser curativo sino sólo corrector y requerirá sucesivas intervenciones psicológicas, farmacológicas y quirúrgicas que supondrán una exposición continua de estos pacientes a situaciones estresantes y casi siempre a decisiones tomadas de forma poco explícita e incluso encubiertas con el objetivo de evitar mayores sufrimientos a estas personas.

Se ha señalado que el tratamiento médico de la intersexualidad se desarrolló como parte del intento de liberar a las personas de un dolor psíquico percibido; sin embargo, estos mismos logros médicos actualmente pueden ser interpretados como una imposición disciplinar sobre unos cuerpos que no se adecuan naturalmente a la clasificación binaria. Se ha alertado también que existen numerosas vías por las cuales un individuo con esta condición podría ser afectado en su equilibrio psicológico.

Tradicionalmente la naturaleza de la relación médico-paciente en los TDS se ha regido por una relación vertical y unidireccional, centrada en el médico, olvidando otras disciplinas y la opinión de los usuarios. Sin embargo, el paradigma actual de atención de salud ha cambiado totalmente por las corrientes actuales de ideología de género, autonomía de los pacientes y derechos sexuales.

Si bien la nueva aproximación, no sólo terminológica sino de atención integral y respeto a las decisiones del paciente, se ha asumido por la comunidad científica, familiares, pacientes, y activistas intersexuales; diferentes autores siguen opinando sobre el efecto pernicioso de considerar y definir la intersexualidad solo como cuestión exclusivamente sanitaria. Por ello, más allá de las taxonomías, nomenclaturas y definiciones, es preciso elaborar estrategias de análisis más flexibles que posibiliten comprender todas las maneras de ser humanos, sin que las variantes sexuales, corporales y de género, o sea, las identidades, queden capturadas rígidamente.

En este punto del texto sería oportuno aclarar que la redacción de este proyecto, aun intentando no emplear lenguaje sexista alguno, mantendrá para facilitar su lectura el uso de terminologías genéricas comúnmente aceptadas por la RAE sin que ello menoscabe nuestro respeto y asunción de la igualdad de los sexos.

Lo que se comunica a los padres de un recién nacido con genitales ambiguos en las primeras horas después del nacimiento deja huella en sus mentes, condicionando su comportamiento con el niño para los próximos años.

Poco se explicita en la literatura sobre la identidad sexual de estas personas, aunque en algunos TDS, hay situaciones clínicas que condicionan una identidad o rol poco definido o ambivalente ya desde la infancia y hay también cuadros clínicos que provocarán posteriormente una impregnación androgénica súbita en la pubertad con masculinización sobre un paciente a veces asignado en su infancia como niña, como será comentado más adelante.

Con objeto de evaluar los requerimientos sanitarios de las personas intersexuales, este trabajo sigue la estructura de **una revisión sistemática de**

**casos y un análisis descriptivo de los cuidados asistenciales que han demandado y que se les han ofrecido en una unidad especializada de adultos.**

Metodológicamente se ha utilizado el modelo de investigación cualitativa/etnográfica, aunque hay publicaciones en el ámbito psicosocial y antropológico, que serán comentadas más adelante, no tenemos constancia de equipos especializados ni de estudios similares en España desde el punto de vista biomédico y en el marco de la sanidad pública. La incidencia y prevalencia de estos diagnósticos en población intersexual y los modelos existentes de atención multidisciplinar en el sistema nacional de salud, apenas han sido reportadas, salvo en ámbitos muy concretos, por ejemplo, los estudios genéticos procedentes de laboratorios centralizados. Los reiterados intentos de registro de casos en edad adulta en España han sido infructuosos hasta ahora. No hay apenas mención bibliográfica en nuestro medio acerca de la percepción y consideración de la identidad de género de estas personas, ni sobre la necesidad o no de intensificar y consensuar las estrategias clínico- terapéuticas. La casuística aquí comentada pretende sensibilizar a todos los profesionales implicados y promover estudios más amplios y cohortes donde se armonicen actuaciones con las personas afectadas y se diseñen estrategias de trabajo en equipo que incorporen la interdisciplinariedad.

Este Proyecto de Investigación de Tesis Doctoral se ha desarrollado siguiendo las normas de Buena Práctica clínica y teniendo en cuenta los aspectos éticos señalados en la Declaración de Helsinki, Fortaleza 2013.



## **2. ANTECEDENTES DEL TEMA**

Clásicamente la bibliografía médica se centra en fases etiopatogénicas, epidemiológicas y clínico-terapéuticas de los estados intersexuales habiendo pocos trabajos publicados sobre las necesidades globales de esta población ni experiencias en atención coordinada entre niveles asistenciales y protocolos multi/interdisciplinares en el sistema sanitario público.

Desarrollaremos a continuación la forma disciplinar de abordar la atención desde el punto de vista cronológico y evolucionando en su complejidad hasta alcanzar fechas y modelos recientes de actuación.

En todo el texto se manejarán y reafirmarán los conceptos de sexo genético, sexo gonadal, sexo genital, sexo cerebral, sexo psicosocial e identitario.

### **2.1. Definición e Historia de los TDS (s. XV-XXI)**

#### **2.1.1. Aspectos históricos de la intersexualidad<sup>2,3</sup>**

El conocimiento biomédico acerca del “desarrollo” y de la “diferenciación” sexual es una de las esferas sociales y de saber que se apoyan en la clasificación de los seres humanos en base a categorías de sexo binarias. El término intersexualidad se atribuye al genetista **Richard Goldschmidt**<sup>4</sup> utilizado alrededor de 1920 para referirse a ambigüedades anatómicas diversas.

Los discursos y prácticas institucionalizadas y hegemónicas en torno al abordaje médico de la intersexualidad inicialmente se anclaron en los principios de **John Money**<sup>5,6</sup>. Sus trabajos, desarrollados principalmente desde 1950, se convirtieron rápidamente en el protocolo de tratamiento estándar para niños/as con “ambigüedad genital” en esa fecha. Los principios rectores de su perspectiva eran:

1) La identidad de género se desarrolla en un período crítico de tiempo, en los primeros dos años de vida, a partir de lo cual permanece estable.

2) Los genitales estéticamente “normales” son percibidos como esenciales para el desarrollo saludable de la identidad de género, si los genitales son ambiguos es recomendable “ajustarlos” al género asignado mediante la cirugía.

3) Los familiares deben saber sin ninguna duda si su hijo/a es varón o mujer.

Para Money<sup>5,6</sup> estos tres principios se derivan del más amplio “Si no es Adán, es Eva”, a partir del cual la “ambigüedad genital” constituye una expresión incompleta o errónea que debe ser corregida, de acuerdo al requisito de la dicotomía de los sexos. A su vez, el equipo médico estaría encargado de “completar” este desarrollo, por medio de cirugías y hormonas, hacia uno de los dos sexos posibles: varón o mujer. De esta forma, la intersexualidad no es solo disciplinada, sino también silenciada y hasta “desaparecida”, para que deje de constituir una amenaza para el binarismo de género y la adecuación corporal a esta dicotomía.

En este sentido y siguiendo otras reflexiones de Money<sup>7</sup>, la apariencia de los genitales tiene una importancia vital para el desarrollo de la identidad de género: para ser varón se requiere de un pene adecuado, referido a su tamaño y su función; por su parte, ser mujer implica poseer un clítoris lo suficientemente pequeño (también referido a la apariencia visual más que a su función erótica, aun cuando implique devaluar la dimensión del placer de la sexualidad), a la vez que requiere una vagina suficientemente grande de acuerdo a la medida del pene. En ambos casos, el parámetro de adecuación es impuesto en función del coito heterosexual y copulativo, en el que las expectativas sociales estandarizadas se colocan por encima de la sensibilidad, el desarrollo y el consentimiento de la propia persona intersex. Es necesario remarcar que estas prácticas médicas han derivado en que la mayoría de niños intersex sean sexuados como femeninos, principalmente por la mayor viabilidad y facilidad quirúrgica de “construir” una vagina (vaginoplastia), frente a la mayor complejidad de “construir” un pene (faloplastia). Por supuesto, la técnica y la ciencia no están fuera del contexto ni de las influencias éticas, políticas ó ideológicas. La idea de “construir tecnológicamente un pene” parece especialmente amenazante para la cultura falocéntrica: “Nunca asigne a un recién nacido el género masculino, no lo eduque como niño, ni le aplique una terapia hormonal o quirúrgica en cuanto niño si la estructura fálica en el nacimiento no tiene al menos el mismo tamaño que en los niños de su misma edad”<sup>7</sup>.

Si bien Money desarrolla conceptos que luego fueron centrales en el feminismo y en los estudios de género y sexualidad, tales como el propio “género” e “identidad o rol de género”, su trabajo estaba regido por el propósito de reproducir y afianzar el binarismo de género y la heteronormatividad. En este sentido, aunque sus teorizaciones son rompedoras en tanto que no colocan el sexo en la naturaleza inmutable, sino que conceptualizan el proceso de “asignación de sexo/género”, no cuestiona por el contrario el saber-poder del equipo biomédico y la idea de “cuerpos normales”.

A pesar de que ésta es la perspectiva que se mantiene hegemónica en las instituciones de formación y práctica sanitaria, han ido surgiendo nuevas aproximaciones incluso dentro del ámbito de la medicina. Un ejemplo es el de **Milton Diamond y Keith Sigmundson**<sup>8,9</sup>, que elaboraron un protocolo de atención alternativo en la década de 1990, en diálogo con la perspectiva de **ISNA (Intersex Society of North America)**<sup>10</sup>. Al contrario de la propuesta de Money<sup>5,6</sup>, Diamond y Sigmundson se oponen a la realización de cirugías basadas solo en razones cosméticas y proponen que, en caso de cirugía, ésta debe ser pospuesta hasta que la persona pueda entender sus motivos y consecuencias y dé su consentimiento informado. También, a diferencia de Money, estos expertos otorgan un alto valor a la sensibilidad y la funcionalidad por encima de la apariencia de los genitales. A su vez, conciben un desarrollo más amplio y fluido del género y la sexualidad, al tiempo que consideran que “varón” y “mujer” son solo las opciones sociales elegibles en la actualidad. Estos autores aconsejan el acompañamiento y asesoramiento para padres y madres, con el fin de que comprendan a la intersexualidad como una “variedad natural” y no como un error.

Sin embargo, la propuesta de Diamond y Sigmundson<sup>8,9</sup> no deja de estar atravesada por un determinismo, en tanto sugiere la existencia de un “sexo verdadero”, basado en una cierta tendencia genética y prenatal, que deberá ser descubierto por la persona durante la infancia y especialmente la pubertad<sup>11</sup>.

**Foucault**<sup>12</sup> se preguntaba: “¿Verdaderamente tenemos necesidad de un sexo verdadero?” como disparador para reflexionar en torno a la insistencia y centralidad del mundo occidental moderno en la categorización de las personas

en dos grupos mutuamente excluyentes: varón o mujer. El “sexo verdadero” sería justamente la base para esa categorización.

Por su parte, **Thomas Laqueur** en 1994<sup>13</sup> data la emergencia del sexo como categoría clasificadora entre los siglos XVII y XVIII, en el pasaje del modelo de sexo único (que interpreta las diferencias de los cuerpos femeninos y masculinos como parte de un continuo, aunque colocando a lo “femenino” como una versión “imperfecta” de lo “masculino”), al modelo de dos sexos o “dimorfismo sexual”: “durante buena parte del siglo XVII, ser hombre o mujer era ostentar un rango social, asumir un rol cultural, y no pertenecer orgánicamente a uno u otro de los dos sexos. El sexo era todavía una categoría sociológica y no ontológica”.

Recientemente, en el año 2006, en la Conferencia Internacional del Consenso sobre Intersexualidad se adoptó el término “Trastornos del desarrollo sexual” (Disorders of Sex Development–DSD)<sup>1</sup>, en reemplazo del término “intersex”, para referirse a condiciones congénitas en las que el desarrollo de los cromosomas, las gónadas o la anatomía sexual es considerado atípico. A su vez, se elaboró el Protocolo médico para su tratamiento en la infancia (*ver ANEXO 1*). Sin embargo, tuvo una recepción muy crítica por parte del activismo intersex puesto que otorga mayores poderes de decisión a los efectores de la salud (reforzando su autoridad) y a padres y madres sobre los cuerpos de sus bebés intersexuales. En este mismo sentido, grupos como la Organización Internacional Intersex (OII)<sup>14</sup> señalaron que no hubo proceso de consulta que les involucrara en su diseño y reflexiones (sobre todo fuera de Estados Unidos). Por otra parte, el término “trastorno” en dicho texto implica y mantiene el concepto de “patología”, mientras que, para los activistas, las condiciones intersexuales no constituyen una enfermedad en sí, sino que, podrían ser consideradas como una variación respecto de los promedios corporales femeninos y masculinos.

La constatación progresiva de rechazo hacia la terminología médica por parte de personas con *DSD* ha provocado un replanteamiento progresivo de los términos médicos, de forma que actualmente se están abandonando los términos que pudieran indicar la presencia de “anomalías” para identificarlas como de “variantes” o “diferentes”. La semántica actual aboga por “*Different Sex*

*Development (DSD)*”, en castellano “Desarrollo Sexual Diferente (DSD)”. Es probable que en un futuro próximo los profesionales del campo médico utilicen términos distintos a los comúnmente utilizados en la práctica clínica habitual para hablar de las variantes/cambios acontecidos en las personas con DSD. Esto puede provocar una cierta discordancia en el lenguaje médico con respecto a todo el resto de sistemas/órganos alterados a cuyo diagnóstico, prevención y posible tratamiento dedican la biomedicina su formación y práctica profesional. Por decirlo de forma sencilla, puede que se hablen dos lenguajes médicos distintos; ¿cómo se distinguirán y aplicarán? en el futuro se irá viendo. Está actualmente en marcha la discusión y elaboración por parte de profesionales de la endocrinología europea y americana de nuevos consensos relativos a todos los aspectos de terminología, diagnóstico y terapias relativas a los DSD. Si llega a buen puerto sustituirá al llamado Consenso de Chicago; desconocemos cuándo estará disponible<sup>15</sup>.

### **2.1.2. Consenso terminológico moderno**

Como se ha mencionado previamente, la palabra intersexualidad es aplicada generalmente a la situación clínica de un recién nacido con genitales externos lo suficientemente ambiguos para que la asignación del sexo sea incierta.

Actualmente, se ha sustituido el término intersexo por el acrónimo **TDS**, “**Trastorno de la diferenciación sexual**”, o en idioma anglosajón **DSD** “**Disorders sexual development**”<sup>1</sup> que han sido definidos como <<condiciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico>>.

La claridad de la terminología es fundamental para la comprensión y el tratamiento de los TDS. Esto no solo se aplica a los profesionales sanitarios, sino también a los pacientes y sus familias.

## **2.2 Clasificaciones, codificación y etiopatogenia.**

### **2.2.1 Clasificaciones:**

#### **a) *Previas:***

La continua modificación de las clasificaciones que definen los estadios intersexuales trata de mitigar la estigmatización que clásicamente ha supuesto esta situación clínica y por tanto contemplar otras posibilidades terminológicas que no ocasionen daño alguno a los que la padecen.

En la medicina occidental, la historia de la intersexualidad es descrita en tres grandes fases o “eras”: las de las gónadas, la quirúrgica y la del consenso<sup>16</sup>.

Inicialmente, en la era de las gónadas y quirúrgica, que va desde el final del siglo XIX hasta los años de la década de 1920, todos los casos se consideraron Hermafroditismos: (Verdadero el que poseía las 2 gónadas) y Pseudohermafroditismos masculinos o femeninos, basándose en el Cariotipo 46, XY o 46, XX y, que presentaban anomalías en sus genitales externos o internos con distintos grados de malformación, según la clasificación de estadios de diferenciación sexual de Prader<sup>9,17,18</sup>

Han sido incorporados después, las anomalías cromosómicas del tipo 45, XO (Síndrome de Turner), poliX (47, XXY o Síndrome de Klinefelter), varones 46, XX y pacientes con cariotipos mixtos o en mosaico 46, XX/46, XY, 45, XO/46, XY etc. denominando a estos últimos Disgenesias Gonadales mixtas (DGM).

Posteriormente, a partir de los 90, se inicia la era de consenso, donde se toma conciencia de que las clasificaciones se fundamentaron en el conocimiento de las diferentes etapas del proceso de diferenciación sexual, agrupando la patología según la afectación fuese predominantemente gonadal o de genitales externos y utilizando diagnósticos descriptivos de la patología más llamativa<sup>19,20</sup>.

Con estos criterios, se ha manejado la práctica clínica convencional y, estas aproximaciones, junto a las repercusiones en el fenotipo, el psiquismo o la conducta social, aún tienen vigencia como entidades descriptivas clínico-fisiopatológicas de gran complejidad para el equipo sanitario, el paciente y su familia.

Sin embargo, la amplitud de los conocimientos genéticos, hormonales y de la embriología, acompañado de la evolución social de la medicina y de la aceptación de la diversidad socio-sexual, ha derivado en un nuevo enfoque de esta condición clínica con visión multidisciplinar y que será expuesto a continuación.

La palabra intersexualidad ha estado en uso por algún tiempo, pero no es un término agradable para muchas familias con hijos con genitales ambiguos, ya que sienten el término como peyorativo. Tal situación no se puede ignorar, por lo que se han hecho periódicas revisiones de consenso para su nominación y manejo<sup>21,22</sup>. La más reciente y asumida por la comunidad internacional en este momento, como ya se ha comentado será la empleada en este trabajo<sup>1</sup>.

Todavía estas nuevas clasificaciones son a menudo cuestionadas no sólo por los grupos de expertos sino por las asociaciones de afectados, al remarcar características del sujeto que, impresas en los informes médicos para toda la vida del paciente, incorporan a veces más carga de sufrimiento de lo que la propia malformación genital ocasiona<sup>23-25</sup>.

#### **b) Actuales (2006):**

Como ya se ha referido, la terminología para definir los distintos escenarios (hermafroditismo, pseudohermafroditismo, intersexo) ha sido y es en la actualidad cuestionada y percibida como confusa y estigmatizante para padres y pacientes. Debido a ello, en 2005 se reunió una Comisión de Expertos designada por Sociedades de Endocrinología Pediátrica Europea (*European Society for Paediatric Endocrinology ESPE*) y Americana (*Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society LWES*) para discutir y consensuar directrices comunes en cuanto a terminologías de los diagnósticos para TDS y aspectos clínicos y psicosociales controvertidos, entre ellos la elección del sexo civil, los criterios para intervenciones quirúrgicas, el manejo psicológico, los riesgos de malignización gonadal según los diagnósticos, etc., aconsejando la elaboración de guías terapéuticas e identificando y priorizando cuestiones que necesitan seguimiento e investigación futura adicional.

En la **Tabla 1** se describen de forma general los cambios propuestos en dicho Consenso<sup>1</sup>, frente a la terminología clásica:

**Tabla 1. Nomenclatura previa y actual de los TDS<sup>23</sup>**

Previous	Proposed
Intersex	Disorders of sex development (DSDs)
Male pseudohermaphrodite	46,XY DSD
Undervirilization of an XY male	
Undermasculinization of an XY male	
Female pseudohermaphrodite	46,XX DSD
Overvirilization of an XX female	
Masculinization of an XX female	
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male	46,XX testicular DSD
or XX sex reversal	
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

La clasificación no se establece ahora en base a las gónadas presentes sino en función de la fórmula cromosómica inicial u otras mutaciones o disfunciones encontradas tras clasificar el cariotipo: así se distinguen 3 subcategorías, como se puede ver en la **Tabla 2**.



**Tabla 2. Categorías diagnósticas de los TDS según etiología<sup>23</sup>**

Sex chromosome DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
A: 47,XXY (Klinefelter syndrome and variants)	A: Disorders of gonadal (testicular) development	A: Disorders of gonadal (ovarian) development
B: 45,X (Turner syndrome and variants)	1. Complete or partial gonadal dysgenesis (e.g. SRY, SOX9, SFI, WT1, DHH etc)	1. Gonadal dysgenesis
C: 45,X/46,XY (mixed gonadal dysgenesis)	2. Ovotesticular DSD	2. Ovotesticular DSD
D: 46,XX/46,XY (chimerism)	3. Testis regression	3. Testicular DSD (e.g. SRY+, dup SOX9, RSP01)
	B: Disorders in androgen synthesis or action	B: Androgen excess
	1. Disorders of androgen synthesis	1. Fetal
	a. LH receptor mutations	a. 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 (HSD3B2)
	b. Smith-Lemli-Opitz syndrome	b. 21-hydroxylase (CYP21A2)
	c. Steroidogenic acute regulatory protein mutations	c. P450 oxidoreductase (POR)
	d. Cholesterol side-chain cleavage (CYP11A1)	d. 11 $\beta$ -hydroxylase (CYP11B1)
	e. 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 (HSD3B2)	e. Glucocorticoid receptor mutations
	f. 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD17B3)	2. Fetoplacental
	g. 5 $\alpha$ -reductase 2 (SRD5A2)	a. Aromatase deficiency (CYP19)
	2. Disorders of androgen action	b. Oxidoreductase deficiency (POR)
	a. Androgen insensitivity syndrome	3. Maternal
	b. Drugs and environmental modulators	a. Maternal virilizing tumours (e.g. luteomas)
		b. androgenic drugs
	C: Other	C: Other
	1. Syndromic associations of male genital development (e.g. cloacal anomalies, Robinow, Aarskog, Hand-Foot-Genital, popliteal pterygium)	1. Syndromic associations (e.g. cloacal anomalies)
	2. Persistent Müllerian duct syndrome	2. Müllerian agenesis/hypoplasia (e.g. MURCS)
	3. Vanishing testis syndrome	3. Uterine abnormalities (e.g. MODY5)
	4. Isolated hypospadias (CXorf6)	4. Vaginal atresia (e.g. KcKusick-Kaufman)
	5. Congenital hypogonadotropic hypogonadism	5. Labial adhesions
	6. Cryptorchidism (INSL3, GREAT)	
	7. Environmental influences	

Como se ve en la **Tabla 2**, existen tres categorías principales de diagnóstico del TDS (**Anomalías de los cromosomas sexuales; Trastornos de diferenciación en personas 46, XY y en 46, XX**) . A su vez estas tres categorías tienen numerosas subvariantes con importantes diferencias etiológicas y de manejo entre sí. Por ello el diagnóstico de las subvariantes es de suma importancia<sup>21</sup>. Este consenso incorpora también en el apartado de “otros” algunas anomalías de desarrollo genital como la agenesia vaginal, la criptorquidia, extrofia cloacal, etc.

Los principales cambios en cuanto a la terminología consisten en eliminar los términos “hermafroditismo” y “pseudohermafroditismo” (tanto femenino como masculino) y se antepone el cariotipo en la clasificación.

El nuevo consenso considera también nuevas formas de evaluar y determinar ciertas características del desarrollo genital externo reflejando las medidas poblacionales del tamaño testicular, peneano y clitoroideo, en algunos casos incluso desde el período intrauterino, y a diferentes edades (recién nacidos, niños y adultos) para, a partir de aquí, manejar los conceptos de micropene, hipoplasia testicular o hipertrofia de clítoris (ver **Tabla 3**). Esta nueva clasificación remarca, por ejemplo, que el concepto de micropene en varones a término se aplicará, en población occidental, siempre con tamaños por debajo de 3 cm o que la hipertrofia de clítoris se aplicará con medidas mayores de 1,9 x 0,5 cm.

**Tabla 3. Medidas antropométricas de los Genitales Externos<sup>1</sup>**

Sex	Population	Age	Stretched Penile Length, Mean $\pm$ SD, cm (Males), or Clitoral Length, Mean $\pm$ SD, mm (Females)	Penile Width, Mean $\pm$ SD, cm (Males), or Clitoral Width, Mean $\pm$ SD, mm (Females)	Mean Testicular Volume, mL (Males), or Perineum Length, Mean $\pm$ SD, mm (Females)	Ref No.
M	United States	30 wk GA	2.5 $\pm$ 0.4			26
M	United States	Term	3.5 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.1	0.52 (median)	26 and 27
M	Japan	Term to 14 y	2.9 $\pm$ 0.4 – 8.3 $\pm$ 0.8			28
M	Australia	24–36 wk GA	2.27 + (0.16 GA)			29
M	China	Term	3.1 $\pm$ 0.3	1.07 $\pm$ 0.09		30
M	India	Term	3.6 $\pm$ 0.4	1.14 $\pm$ 0.07		30
M	North America	Term	3.4 $\pm$ 0.3	1.13 $\pm$ 0.08		30
M	Europe	10 years	6.4 $\pm$ 0.4		0.95–1.20	27 and 31
M	Europe	Adult	13.3 $\pm$ 1.6		16.5–18.2	27 and 31
F	United States	Term	4.0 $\pm$ 1.24	3.32 $\pm$ 0.78		32
F	United States	Adult nulliparous	15.4 $\pm$ 4.3			33
F	United States	Adult	19.1 $\pm$ 8.7	5.5 $\pm$ 1.7	31.3 $\pm$ 8.5	34

M = Masculino; F = Femenino; GA= Edad gestacional, wk= semana

## 2.2.2 Codificaciones

### **a) Clasificación Internacional de Enfermedades (CIEs 9 y 10)<sup>26,27</sup>**

La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) es, como su nombre indica, una compilación de las diferentes enfermedades y problemas de salud contemplados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El CIE-9 es el acrónimo de la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición, publicada en 1977 por la Organización Mundial de la Salud -OMS- y cuyo fin es clasificar las enfermedades, afecciones y causas externas de enfermedades y traumatismos, con objeto de recopilar información sanitaria útil relacionada con defunciones, enfermedades y traumatismos (mortalidad y morbilidad).

Aunque la versión vigente es la décima edición, CIE-10, la CIE-9 se sigue usando en algunos países entre ellos España para diversos usos como dar listas de causas de muerte y en el análisis de las enfermedades causantes de las bajas temporales por incapacidad.

El Centro nacional para la estadística de la salud de EE. UU añadió una sección de códigos del procedimiento (Ver ICD-10-PCS) con lo cual se creó la versión denominada "ICD-9-CM" o CIE-9-MC, en la cual CM o MC corresponde a la descripción de "modificación clínica".

La clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10) que es la más ampliamente usada en nuestro país para realizar el diagnóstico o codificar enfermedades, no recoge de manera adecuada todos los diagnósticos de los TDS, ya que sus codificaciones diagnósticas, no incluyen categorías como: Síndrome de Turner, Disgenesia gonadal mixta, Quimerismo o Hermafroditismo verdadero (TDS ovotesticular), Síndrome de Regresión testicular o Trastornos en la síntesis de andrógenos (Ver **ANEXO 2**).

### **b) DSM-V**

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría ha sido utilizado principalmente en esta tesis como instrumento de clasificación de la identidad sexual y para homogeneizar la categorización de la disforia de género siempre que haya

existido. Es controvertido en la actualidad el uso de este manual como será comentado con posterioridad.

Este manual al igual que el CIE, es un instrumento utilizado como guía para realizar el diagnóstico previo a ninguna intervención terapéutica. Hasta la versión del DSM V<sup>28</sup> la situación de intersexualidad con identidad sexual no acorde al sexo asignado se catalogaba como “Disforia de Género no especificada “; en las últimas ediciones hay que especificar si la Disforia de Género está insertada en un TDS (ver **ANEXO 3**).

### **2.2.3. Fisiopatología/Etiopatogenia:**

La investigación y el tratamiento de las personas con TDS requieren una comprensión de la embriología del sistema urogenital y del mecanismo de la producción y acción normales de las hormonas. Muchos avances en la identificación de los genes clave participantes en la determinación sexual y en la diferenciación sexual, han emanado de la evaluación clínico-patológica de los casos representativos. La aplicación de técnicas como las micromatrices específicas de tejido y la exploración del genoma completo proporcionarán nuevos caminos para la comprensión de estos desórdenes actualmente inexplicados<sup>29</sup>.

Los TDS son trastornos congénitos o adquiridos que provocan una discordancia en la **Diferenciación sexual**. Esta tiene lugar en la vida fetal y comporta tres niveles que siguen un **proceso secuencial** detallado a continuación<sup>30-32</sup>:

1. Sexo genético o cromosómico: viene dado por la estructura de los cromosomas y queda establecido en el momento de la fecundación.

2. Sexo gonadal: las gónadas bipotenciales evolucionan a ovario o testículo a partir de las seis semanas de gestación, tras la migración de las células germinales desde el endodermo del saco vitelino, si las células germinales no alcanzan la gónada se produce una agenesia de las mismas y en consecuencia aparece una gónada rudimentaria.

3. Sexo genital: se establece tras la diferenciación de los genitales internos y externos, los primeros se diferencian a partir de los conductos mesonéfricos o de Wolff en el varón o de los conductos paramesonéfricos o de Müller en la mujer. La diferenciación de los genitales externos se produce a partir del seno urogenital.

Además de estos niveles existen otros 3 niveles más en el desarrollo sexual del individuo:

4. Sexo fenotípico (caracteres sexuales secundarios)

5. Sexo psicosexual

6. Sexo social (será comentado más adelante por separado)

Las etapas, su regulación génica y las proteínas y esteroides implicados en la diferenciación sexual han sido descritos progresivamente (Ver **Figuras 1 y 2**). Cada etapa está sujeta a posibles alteraciones que condicionan anomalías en todos o en alguno de los tres niveles de diferenciación sexual: el cromosómico, el gonadal o el genital, dando lugar a los ya mencionados TDS<sup>33</sup>

Figura 1: Esquema de los niveles de diferenciación sexual durante la vida fetal, cariotipos, genes y estructuras implicados<sup>34</sup>

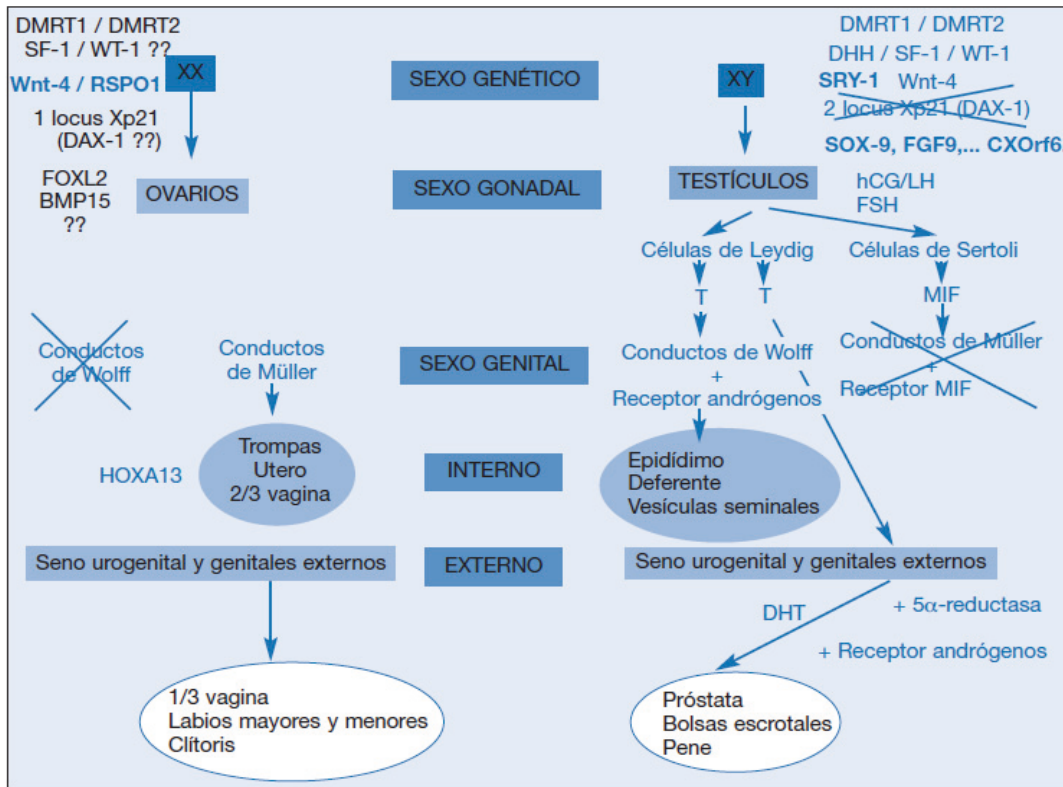
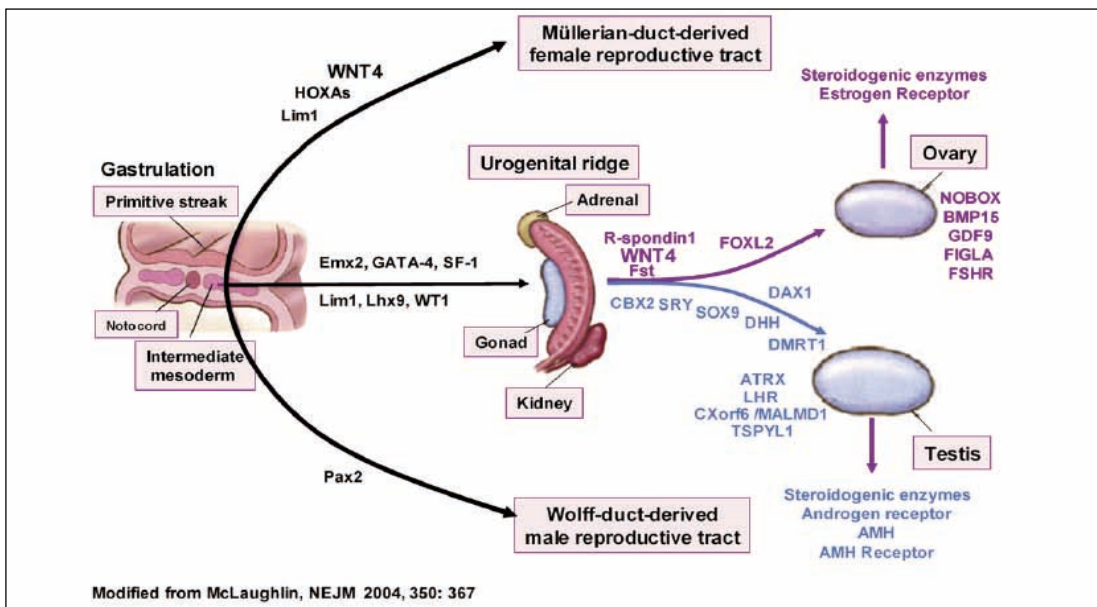


Figura 2: Cascada de la Diferenciación sexual<sup>35</sup>



Modified from McLaughlin, NEJM 2004, 350: 367

La primera etapa con posibles anomalías es la del sexo genético o cromosómico. Su consecuencia serán anomalías en la segunda etapa de la diferenciación sexual, la gonadal, acompañadas o no de alteraciones en la tercera etapa de la diferenciación sexual, la genital interna o externa.

Las **Fases de diferenciación sexual** son complejas en su organización y no fáciles de esquematizar, la descripción utilizada a continuación es la que nos ha parecido más pedagógica<sup>35,36</sup>

### **1. Fase cromosómica o genética**<sup>37-40</sup>

La dotación cromosómica humana se caracteriza por 44 autosomas y 2 cromosomas sexuales, XX en la mujer (46, XX) y XY en el varón (46, XY).

Desde el mismo momento de la fecundación el cigoto puede ser masculino (46, XY) o femenino (46, XX), según sea el ovocito (23, X) fecundado por un espermatozoide 23, Y o 23, X respectivamente. Lo mismo ocurre en todos los mamíferos.

En los mamíferos, el cromosoma Y posee un Factor Determinante del desarrollo Testicular (TDF) que se ha localizado en su brazo corto y se concreta en el gen de la región sexual del cromosoma Y (SRY). Las mutaciones del gen SRY son responsables de algunas disgenesias gonadales 46, XY y su traslocación puede ser causa de tejido testicular en individuos 46, XX.

Pero realmente la diferenciación gonadal se relaciona con una actuación en cascada de una diversidad de genes. Primero interviene el gen supresor del tumor de Wilms (WT1) y el factor esteroideogénico 1 (SF1) para el desarrollo de la gónada primordial diferenciada; luego actúa el gen SRY como gen principal en la diferenciación testicular, junto a otros genes como el SOX9.

Las mutaciones del gen SF1 causan agónadismo, hipoplasia adrenal e hipogonadismo hipogonadotrofo. Las mutaciones del gen WT1 se relacionan con el desarrollo renal y gonadal, y pueden originar síndromes característicos como el de Frasier entre otros. Las mutaciones del gen SOX9 acompañarán a la displasia campomiélica, con displasias esqueléticas y gonadales<sup>41</sup>.

Para la diferenciación ovárica se necesita la ausencia del gen SRY, pero probablemente también intervienen genes de forma positiva como el Respondina 1, que junto con el gen DAX1 parece antagonizar el desarrollo testicular. Las mutaciones del DAX1 originan hipoplasia adrenal e hipogonadismo hipogonadotropo en individuos 46, XY sin alteraciones genitales. La disrupción del gen RSPO1 se acompaña de disgenesia gonadal en individuos 46, XX junto a fenotipo masculino en ausencia de testículos e hiperqueratosis palmoplantar con predisposición a carcinoma de células escamosas de la piel<sup>38,39</sup>.

La ausencia del cromosoma Y con su gen SRY, condiciona la no producción del MIF y la ausencia de desarrollo testicular. Se necesitan los dos cromosomas X para que el ovario no sea atrófico, como ocurre con el cariotipo 45, X0. El cariotipo 45, 0Y es inviable.

Las alteraciones cromosómicas del tipo de aneuploidía (alteración del número de cromosomas), la presencia de dos o más líneas celulares (mosaicismo o quimerismo), las traslocaciones de genes, las duplicaciones, etc., pueden conducir a alteraciones varias en la diferenciación sexual.

Aparte de los genes mencionados probablemente intervengan otros genes observados en animales, pero no en humanos, que puedan explicar muchas alteraciones de la diferenciación traducidas en disgenesias gonadales, resistencia a los andrógenos, etc. y, que indudablemente contribuirán al conocimiento de la diferenciación sexual en la especie humana.

## **2. Fase gonadal**<sup>36</sup>:

En la 4ª semana embrionaria existe la cresta urogenital a cada lado del mesenterio dorsal. De la zona medioventral en cada una de ellas, se forma en la 5ª semana la gónada primordial indiferenciada, que se separa de los esbozos suprarrenales, lo que explica a veces la transferencia de células adrenales a las gónadas. Consta de dos elementos celulares germinales y somáticos.

Las células germinales primordiales o gonocitos primarios son indiferenciados. Se individualizan en la 3ª semana, en el blastocisto de 45 días,



en el endodermo dorsal del saco vitelino, y se distinguen por su tinción y por dar la reacción de la fosfatasa alcalina.

Emigran activamente con movimientos ameboides, en la 4ª y 5ª semana, hacia el intestino caudal y luego por el mesenterio dorsal hasta la cresta genital junto al mesonefros (cresta urogenital).

Durante la migración se multiplican, con lo que pasan de 30-50 células a 450-1300 y luego siguen multiplicándose en la cresta genital, llegando a 600.000 en la fase de gónada indiferenciada. Las que se desvían durante la migración se atrofian. Se piensa que en la migración interviene un factor quimiotáctico positivo, facilitado por el enrollamiento ventral de la extremidad posterior del embrión y la adhesión a las células de Sertoli en el testículo, o de la granulosa del ovario, gracias a los receptores de membrana tipo *stem cell factor* (SCF).

El tejido somático está formado por epitelio celómico, varias capas de células mesenquimales y elementos del mesonefros.

En la 5ª semana llegan a la cresta las células germinales, que penetran entre las capas somáticas, formándose así la gónada primordial indiferenciada unida a la pared dorsal por un meso y persiste la indiferenciación hasta la 7ª u 8ª semana si se trata del testículo o hasta la 8ª-12ª si es el ovario.

Esas semanas constituyen un tiempo crítico para la diferenciación gonadal

En el testículo entre la 6ª y 7ª semana, lo primero en diferenciarse son las células de Sertoli. Luego, de la lámina conjuntiva periférica (albugínea) se proyectan tabiques hacia dentro delimitando lobulillos y rodeando a los cordones sexuales primarios que se van transformando en túbulos seminíferos.

En el 5º mes se distinguen las espermatogonias formadas a partir de los gonocitos.

Las células mesenquimales se sitúan entre los cordones y dan lugar a las células de Sertoli que se organizan junto a los cordones sexuales y a las células de Leydig, que permanecen fuera de los túbulos. Diversos genes y factores intervienen en el desarrollo testicular como los genes DHH, ARX y ATRX para las células de Leydig y el gen DMRT1 para las células de Sertoli (ver **Figura 2**).

Las células germinales dejan de proliferar y su diferenciación se detiene en la fase de espermatogonias primitivas.

Las células de Leydig forman testosterona a partir de la 8ª-9ª semana, antes aún de que aparezcan receptores para la gonadotropina coriónica (hCG)/hormona luteinizante (LH). Luego el número de células de Leydig aumenta rápidamente hasta alcanzar un máximo entre el 3º y 4º mes intraútero, coincidiendo con el pico de hCG, con una producción de testosterona y niveles plasmáticos semejantes a los del adulto (200-600 ng/dL), fundamental para la diferenciación de los genitales masculinos. Ese número de células de Leydig desciende en el 5º mes, de forma similar al descenso de hCG, y luego su aspecto se torna indiferenciado hasta la pubertad. La LH fetal sustituye a la hCG a partir de la 20ª semana; interviene en el crecimiento y en el descenso testicular junto a otros factores como el *insulin-like-3* (INSL-3).

Los ovarios se diferencian entre la 8ª y 12ª semana. El número de gonocitos se multiplica hasta el 4º o el 5º mes, originando de 6 a 7 millones, número fijo de por vida, a la vez que se transforman en ovogonias y éstas en ovocitos, proceso en el que muchos ovocitos se atrofian, de forma que en el nacimiento sólo quedan 1-2 millones. Las células mesenquimales proliferan y rodean a la ovogonias, que se transforman bajo el influjo de la hormona foliculoestimulante fetal (FSH) en células foliculares para formar folículos primordiales en la 21ª semana. También se forman a partir de las células mesenquimales, células intersticiales y otras para integrar el estroma ovárico. Las ovogonias inician la meiosis, por acción del factor inductor de la meiosis, pero la meiosis se detiene en el estadio de profase tardía de la primera división meiótica y se completará la meiosis ya en la mujer adulta, justo antes de la ovulación. Aunque el feto está expuesto a niveles altos de estrógenos, estos no provienen del ovario, sino de la placenta. En el desarrollo ovárico el factor principal es la ausencia del *gen SRY*, pero luego intervienen otros factores y genes como el *FIGα*, *Dazl*, *Fox12* y otros.

### **3. Fase de los genitales internos**

Los tubos mesonéfricos están conectados al seno urogenital con dos tipos de conductos: de Wolf y de Müller.

En el varón se atrofian los de Müller y se desarrollan los de Wolf en la 9ª semana de la gestación, para diferenciarse en cada lado el epidídimo, el conducto deferente, la vesícula seminal y el conducto eyaculador.

En la mujer se atrofia el Wolf bilateral y se desarrollan los conductos de Müller entre la 9ª y 13ª semana, para diferenciar las trompas, el útero y el tercio superior de la vagina.

Esta diferenciación se debe a la acción de la hormona antimülleriana (HAM o MIF), glucoproteína de la superfamilia del factor de crecimiento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), controlada por un gen del cromosoma 19 y segregada por las células de Sertoli. La HAM posee una acción unilateral, típica paracrina y se une al receptor AMH2R para inducir apoptosis de las estructuras müllerianas.

La testosterona actúa complementariamente al MIF para desarrollar y estabilizar los conductos de Wolf. No lo hace vía dihidrotestosterona (DHT) porque el Wolf carece de 5 $\alpha$ -reductasa.

La falta de testículos, por lo tanto, sin HAM ni testosterona, sea con ovarios o sin ellos, conduce al desarrollo de los conductos de Müller, que se diferenciarán en genitales internos femeninos. Las mutaciones del MIF o de su receptor impedirán, asimismo, la regresión del Müller. También se ha descrito agenesia mülleriana en una mujer con mutación del gen *Wnt-4*<sup>42,43</sup>.

Para el desarrollo del útero se requieren además factores de acción positiva como *Pax-2*, *Lim1* y otros para su diferenciación como los *Hoxa 10*, *11* y *13*, junto a receptores para estrógenos y progesterona.

El carácter unilateral de este proceso es una paracrinia con necesidad de niveles hormonales altos a nivel local; ya mucho antes de conocerse la HAM fue demostrado experimentalmente en conejos por Jost<sup>44</sup>, mediante castraciones unilaterales o bilaterales e implantaciones de los cristales de testosterona.

En los ovarios se detecta HAM a las 36 semanas y es producida por las células de la granulosa y los folículos.

#### **4. Fase de los genitales externos**<sup>45</sup>

La diferenciación masculina de los genitales externos tiene lugar a partir de la 8ª semana, bajo la acción de la DHT, hormona originada a partir de la testosterona testicular por la acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 (5 $\alpha$ -R), cuya concentración es muy abundante en el tejido perineal. Su acción es bilateral a través de su distribución sanguínea y la unión al receptor androgénico, común para la testosterona y la DHT.

La ausencia de DHT condiciona la diferenciación femenina de los genitales externos, existan o no ovarios y estrógenos.

El tiempo entre la 8ª y 12ª semana constituye un periodo crítico para el desarrollo fisiológico de los genitales externos. Después de la 12ª semana la falta de desarrollo masculino no podría revertirse, aunque se añadiera DHT, y sólo se conseguiría cierta hipertrofia de órgano eréctil.

El descenso testicular se realiza en varias fases; se inicia en la 12ª semana por influencia del propio testículo con la contracción y el engrosamiento del ligamento gubernacular. Luego intervienen factores como INSL-3 y otros. Finalmente, en la fase de salida del abdomen a las bolsas influye la acción androgénica estimulada por la LH.

#### **5. Fase de diferenciación hipotalámica.**

Las neuronas secretoras de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se forman a partir de la placoda olfativa nasal a partir de la 6ª semana de gestación para desarrollar el bulbo olfatorio de la base cerebral y luego emigrar hasta la región mediobasal del hipotálamo alrededor de la semana 14ª, localizándose en el núcleo arcuato. La pulsatilidad de la GnRH se establece en el segundo trimestre. La síntesis de FSH y LH fetales empieza hacia la 14ª semana, con un máximo en la 20ª-22ª semana.

Experimentalmente en ratas recién nacidas la administración de testosterona induce diferenciación masculina, con ausencia posterior de actividad cíclica de FSH y LH. Alrededor del nacimiento, la testosterona fetal actúa a nivel hipotalámico e induce la regresión del área preóptica, previa

transformación local en estradiol (E2), de forma que la inducción masculina también puede realizarse con E2, pero no con DHT. Si la experiencia se realiza entre los días 10 y 20 posteriores al nacimiento, se necesitan mayores dosis de testosterona y si se realiza con posterioridad, el efecto no se produce.

En la especie humana, basándose en observaciones clínicas, se cree que el periodo crítico ocurre en el feto poco antes del nacimiento.

La diferenciación masculina consiste en una regresión del área preóptica y una activación de la región arcuata del hipotálamo, lo que condicionará en el futuro la secreción continua (en pulsos) de FSH y LH. En la mujer, las áreas preóptica y supraquiasmática quedan activadas, lo que significará, después de la pubertad, una secreción cíclica de FSH y LH, características del ciclo ovárico.

## **6. Fase de la diferenciación hormonal y fenotípica de la pubertad**<sup>46, 47</sup>

Al llegar la pubertad tiene lugar una serie de cambios gonadales y hormonales junto con la aparición y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

De acuerdo con la diferenciación gonadal ya mencionada, los varones experimentan aumento testicular con incremento progresivo de la producción de testosterona y desarrollo de los túbulos seminíferos formándose espermatozoides maduros en cantidad adecuada para la fecundación. Simultáneamente se van desarrollando los caracteres sexuales secundarios, la barba y el vello corporal, el cambio de voz, el desarrollo muscular y el predominio de la cintura escapular.

En la mujer aumenta el tamaño ovárico, la secreción de estrógenos, progresa el desarrollo mamario y aparecen los ciclos ováricos con las menstruaciones y las ovulaciones, así como una distinta distribución de la grasa con predominio de la cintura pelviana.

Las hormonas características masculinas son la testosterona y la DHT, mientras que en la mujer son el estradiol y la progesterona.

## **7. Fase de la diferenciación psicosexual vs identidad sexual**

En la especie humana esta diferenciación se considera muy compleja y con muchos aspectos desconocidos aún. Los factores contribuyentes a esta diferenciación según los autores y su formación disciplinar<sup>48,49</sup> se pueden enmarcar en hipótesis psicosociales, hipótesis biológicas o una mezcla de ambas. La construcción de la identidad y su diversidad de expresión ha sido una de los objetos de reflexión del equipo donde se ha desarrollado este trabajo de investigación<sup>18,50,51</sup>.

Habitualmente la identidad y la conducta sexual que se desprende de las fases del desarrollo sexual suelen ir en sentido masculino o femenino, según el desarrollo fisiológico de las gónadas, los genitales, el hipotálamo, el cerebro, la pubertad y el psiquismo. Pero el ser humano es muy complejo y conviene mencionar algunos aspectos conceptuales, que serán desarrollados posteriormente de manera más amplia, por ser uno de los objetos de esta tesis.

- **Identidad de género o identidad sexual:** se corresponde con la consideración que tiene uno mismo de su género o sexo en general, pero no siempre, como masculino o femenino o ambivalente.
- **Rol social sexual o de género:** se refiere a la conducta o comportamiento dimórfico masculino o femenino en la actividad diaria ya desde la infancia.
- **Orientación sexual o atracción sexual:** se refiere a la elección de pareja que ocasiona atracción erótica, clásicamente se ha descrito como hacia el sexo opuesto (heterosexual), al mismo sexo (homosexual), bisexual o asexuada pero preferimos la categorización de andrófila, ginéfila, androginéfila o nula.

La medicina continúa su búsqueda en relación con la etiología de los conflictos de la identidad sexual yendo actualmente encaminada a la existencia de una diferencia en la anatomía de los núcleos del cerebro<sup>52</sup>. Esta línea de investigación ha sido acogida con entusiasmo por la comunidad médica, ya que significaría que las variantes de género pasarían a considerarse casi definitivamente una entidad biológica<sup>50</sup>.

Se han realizado muchas experiencias en animales tratando de elucidar los mecanismos de identidad y rol sexual<sup>53-55</sup>. Desde hace muchos años se conoce que las ratas hembras tratadas con testosterona muestran alteraciones ováricas con quistes foliculares y desarrollan conducta masculina frente a otras hembras<sup>56,57</sup>.

Más recientemente en ratones transgénicos con ausencia o presencia del gen SRY se puede apreciar diferencias neuroanatómicas cerebrales entre los ratones XY y XX independientes del desarrollo gonadal o de los niveles hormonales.

Hasta ahora, los estudios de las áreas cerebrales no han demostrado de forma inequívoca, diferencias entre heterosexuales, homosexuales y transexuales<sup>58,59</sup>. Tampoco de forma categórica se ha demostrado influencia genética en la formación de la identidad sexual<sup>60</sup>, aunque recientemente hay estudios que han demostrado la existencia de polimorfismos de los genes para los receptores de estrógenos alfa y beta y para la aromatasa que concluyen un riesgo incrementado de desarrollo de transexualidad<sup>61</sup>. No obstante, como se verá más adelante, hay una gran variedad de factores que pueden conducir a problemas de identidad de género.

Sin embargo, hay que reconocer que las fases descritas en el desarrollo sexual son componentes separados a la hora de considerar el desarrollo psicosexual y que la diversidad de expresiones de género no se puede predecir en base al cariotipo, las gónadas, los genitales y las hormonas.

En los niños, desde la infancia, aún mucho antes de la pubertad, es posible distinguir conductas diferentes entre niños y niñas, pero también pueden observarse influencias educacionales, familiares y sociales, que pueden modificar la tendencia natural.

En conjunto, la diferenciación psicosexual en la especie humana está influenciada por múltiples factores: cromosomas sexuales, genes, hormonas, exposición prenatal a los andrógenos, anatomía cerebral, ambiente familiar y social, educación, religión, factores culturales, fertilidad, perspectivas de empleo

e independencia económica. Por lo tanto, aún desconocemos factores neurobiológicos y el mecanismo de acción explicativo de esta complejidad.

### ***Influencia hormonal en el desarrollo cerebral***<sup>34</sup>

Los andrógenos han sido descritos clásicamente como influyentes en la diferenciación sexual del cerebro y en el comportamiento de los mamíferos. Durante ciertos períodos críticos en el desarrollo prenatal, actúan directamente en el desarrollo de regiones neurales que contienen los correspondientes receptores de esteroides<sup>62</sup>.

Como resultado, la estructura y la función de estas regiones se altera, así como el comportamiento conductual del individuo que controlan. En humanos, los andrógenos tienen influencia en actividades después de la pubertad como la libido. La influencia de los andrógenos en el Sistema Nervioso Central (SNC) ha sido estudiada en modelos no solo en ratones<sup>63</sup> sino también en humanos<sup>64</sup>.

Según diversos autores<sup>65</sup>, el comportamiento típico masculino es el resultado de las altas concentraciones de andrógenos prenatales. Por el contrario, el comportamiento típico femenino se debería a la ausencia de andrógenos<sup>66</sup>.

En 1959, Phoenix y sus colaboradores<sup>67</sup>, demostraron que las ratas hembras expuestas a los andrógenos durante la gestación tuvieron un comportamiento menos femenino (lordosis). Se planteó la hipótesis de que la exposición a andrógenos podría alterar permanentemente la red neural en desarrollo, resultando en un comportamiento masculinizado en el animal adulto. Estos efectos duraderos en la organización de las hormonas se producen durante los períodos críticos del desarrollo neuronal. Se han realizado otros estudios para dilucidar los efectos hormonales sobre el comportamiento reproductivo.

También se ha demostrado que las redes neurales androgenizadas se alteran de forma permanente a pesar de los tratamientos hormonales posteriores con estrógenos, en un intento de inducir un comportamiento hembra<sup>68,69</sup>.

En contraste, los estrógenos no parecen ser necesarios para el desarrollo neural o de organización de comportamiento típico del sexo femenino<sup>70</sup>.



A pesar de la ausencia de andrógenos que conlleven al comportamiento de la mujer, se encontró que el tratamiento con estrógenos parece ser aún más eficaz que el tratamiento con andrógenos en ratones hembra recién nacidas en la producción del comportamiento masculino. Se cree que estos efectos son secundarios a la conversión de testosterona a los estrógenos a través de la aromatasa<sup>71</sup>.

### ***Diferenciación sexual desde el punto de vista de la antropología:***

La antropología social trata de determinar los criterios básicos de diferenciación entre los sexos, las especificidades de las representaciones que orientan los comportamientos sexuales y cómo esas representaciones son vividas por los actores sociales en situaciones y contextos socioculturales siempre concretos. Tiene además en cuenta el protagonismo individual y la capacidad de decisión de cada sujeto a la hora de aceptar o rechazar los constreñimientos socioculturales del momento histórico en que vive, así como de desarrollar diferentes estrategias respecto a ellos<sup>50, 72</sup>.

La tendencia al binarismo, dividiendo a los seres humanos en masculino y femenino, y excluyendo otras posibilidades de identidad de género, condiciona en gran medida nuestra percepción de en qué consiste la esencia humana. Otra aportación importante de la Antropología Social es la revisión de nuestro modelo que da por supuestas la inmutabilidad y la estabilidad de la identidad de género, así como su esencialidad, ideas asociadas al modelo que propone la existencia diferenciada de los géneros masculino y femenino. Lo que una persona «es» se refiere no sólo a lo biológico, sino que también «es» el resultado de los sucesivos roles que desempeña en la vida cotidiana y que irán cambiando a lo largo de su trayectoria vital. Desde esta perspectiva la identidad es un proceso y no una estructura y sólo puede entenderse en términos históricos<sup>18</sup>.

Otros modelos a considerar desde la antropología surgen de la reinterpretación de los conceptos de género y sexo basados en el paradigma del dimorfismo sexual. Las categorías hombre o mujer según criterios anatómicos, no son del todo universales y tampoco son conceptos siempre válidos para un sistema de clasificación de género.

El tema es complejo y hay que asumir posiciones que tengan en cuenta al hablar de identidad sexual con hipótesis no sólo biológicas sino de origen

psicológico, social y contextual. El entorno social, los valores con relación a lo masculino y femenino en una sociedad determinada, condicionan en gran medida nuestra conducta y nuestras actitudes, indican un modelo determinado a seguir, pautando entre otras medidas estándar de estatura, peso, longitud del pene, tamaño del clítoris además de características y manifestaciones emocionales propias de uno u otro sexo. **Olga Viñuales** dice que “los y las protagonistas de las disidencias sexuales, pecaron primero, enfermaron después y son hoy en día, consumidores de diferencia”<sup>73</sup>.

Una vez descritas las diferentes fases de la diferenciación sexual, será resumido a continuación el **Mecanismo fisiopatológico de cada TDS** dentro de la clasificación actual<sup>30</sup>:

## 1. Diferenciación sexual con anomalías de los cromosomas sexuales

### Síndrome de Klinefelter

Supone la causa congénita más frecuente de hipogonadismo primario en el varón, afectando a 1 de cada 500-1.000 recién nacidos varones vivos. La no disyunción de cromosomas sexuales paternos o maternos durante la meiosis, da lugar a la presencia de al menos un cromosoma X extra, siendo el cariotipo más frecuente 47, XXY, aunque en un 20% encontramos mosaicismos 46, XY/47, XXY u otras aneuploidías (48, XXYY, 48, XXXY o 49, XXXXY).

### Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es la causa más frecuente de hipogonadismo primario femenino. Se origina por la ausencia total o parcial del segundo cromosoma X, originada por las fórmulas cromosómicas 45, X0 (monosomía X), 46, Xi (Xq) (isocromosoma por duplicación del brazo largo del cromosoma X) o por mosaicismos 46, XX/45, X0 u otros menos frecuentes. Se caracteriza por hipogonadismo primario debido a la disgenesia gonadal, acompañado habitualmente de talla baja y otras anomalías somáticas características. Aparece en aproximadamente una de cada 2.000-3.000 niñas nacidas vivas.

### ADS ovotesticular

Se caracteriza por la presencia de tejido testicular con túbulos seminíferos y tejido ovárico con folículos primarios, en un mismo individuo. Presentan cariotipo 46, XX en el 80% de los casos, 46, XY en el 10% o bien, mosaicismos. El ovoteste es la gónada que se presenta con más frecuencia, generalmente bilateral, aunque puede presentarse un ovoteste en un lado y testículo u ovario en el otro. También puede haber una gónada con tejido testicular en un lado y tejido ovárico en el otro, en cualquier caso, siempre son gónadas disgenéticas.

Existe una gran variabilidad en las estructuras genitales internas y externas sin relación con el cariotipo que depende de la función endocrina de las gónadas adyacentes.

### Disgenesia gonadal mixta

El desarrollo gonadal es asimétrico y puede existir una mezcla de derivados müllerianos y wolffianos. El cariotipo más frecuente es 45, X/46, XY y raras veces 46, XY. Existe una gran variabilidad clínica, aunque es frecuente encontrar en un lado un testículo disgenético, con desarrollo de los conductos de Wolff e involución de los conductos de Müller total o parcial según la cantidad de testosterona que produzca el testículo disgenético. En el lado contralateral la gónada es atrésica, puede existir una cintilla fibrosa y hay desarrollo de los conductos de Müller presentando: trompa, hemiútero, e incluso el tercio superior de la vagina, los genitales externos son ambiguos y el grado de ambigüedad depende del grado de afectación de la gónada disgenética. La disgenesia gonadal mixta es la segunda causa más frecuente de ambigüedad sexual. El principal diagnóstico diferencial se establece con la TDS ovotesticular.

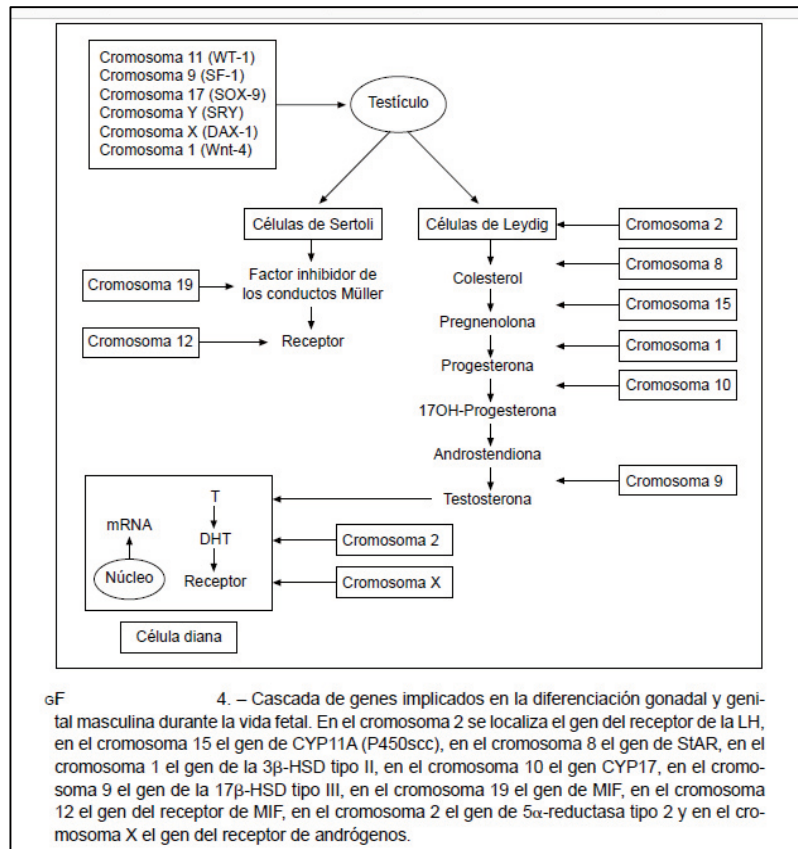
## **2. Trastornos de la diferenciación sexual con cariotipo 46, XY<sup>74</sup>**

### Disgenesia gonadal completa o parcial

Se caracteriza por la falta de desarrollo testicular que conduce a la aparición de genitales externos e internos femeninos o parcialmente virilizados. Es una situación poco frecuente y se asocia a alteraciones de diferentes genes que intervienen en la diferenciación testicular: duplicación del gen DAX1 situado en el cromosoma X, mutaciones inactivadoras en los genes SRY en el

cromosoma Y (disgenesia gonadal pura o Síndrome de Swyer), SF1 en el cromosoma 9, SOX9 en el cromosoma 17 (displasia campomélica), WT1 en el cromosoma 11 (síndrome de Denys-Drash y de Frasier), y gen WNT4 en el cromosoma 1 (ver **Figura 3**)

**Figura 3: Genes implicados en la diferenciación gonadal y genital masculina<sup>75</sup>.**



La disgenesia gonadal completa o Síndrome de Swyer se caracteriza por falta de desarrollo testicular y la presencia de cintillas fibrosas con genitales externos e internos femeninos. El diagnóstico se efectúa en la pubertad debido a amenorrea primaria y falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La presencia de vagina, útero y trompas de Falopio normales se produce debido a falta de MIF en el medio ambiente fetal temprano; esta ausencia de MIF distingue el síndrome de Swyer del síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos.

### Anomalías de la síntesis o acción de los andrógenos. Errores en la síntesis de testosterona.

Los defectos totales o parciales en la síntesis de testosterona pueden presentarse en cualquiera de los pasos que conducen a la producción de testosterona y los defectos anatómicos resultantes pueden variar desde una ausencia leve de virilización hasta una feminización completa. Algunas de las enzimas que intervienen en la síntesis de testosterona son comunes a la suprarrenal y al testículo por lo que su déficit cursa como una hiperplasia suprarrenal congénita (ver **Figura 4**). Las deficiencias enzimáticas comprenden:

-Mutaciones del gen 7-dehidro-colesterol desmolasa (síndrome de Smith-Lemli-Opitz):

-Déficit de la proteína StAR: las mutaciones en este gen provocan una hiperplasia lipoidea y un déficit de hormonas esteroideas suprarrenales y gonadales. El aspecto externo de los genitales es totalmente femenino.

-Déficit de 20-22 desmolasa (P450 scc): es el más raro de todos los déficits, provoca un bloqueo en la síntesis de cortisol, aldosterona y andrógenos dando lugar a una insuficiente virilización en el feto masculino. Cursa con un síndrome de pérdida salina y los valores de testosterona son bajos sin aumento de metabolitos intermedios.

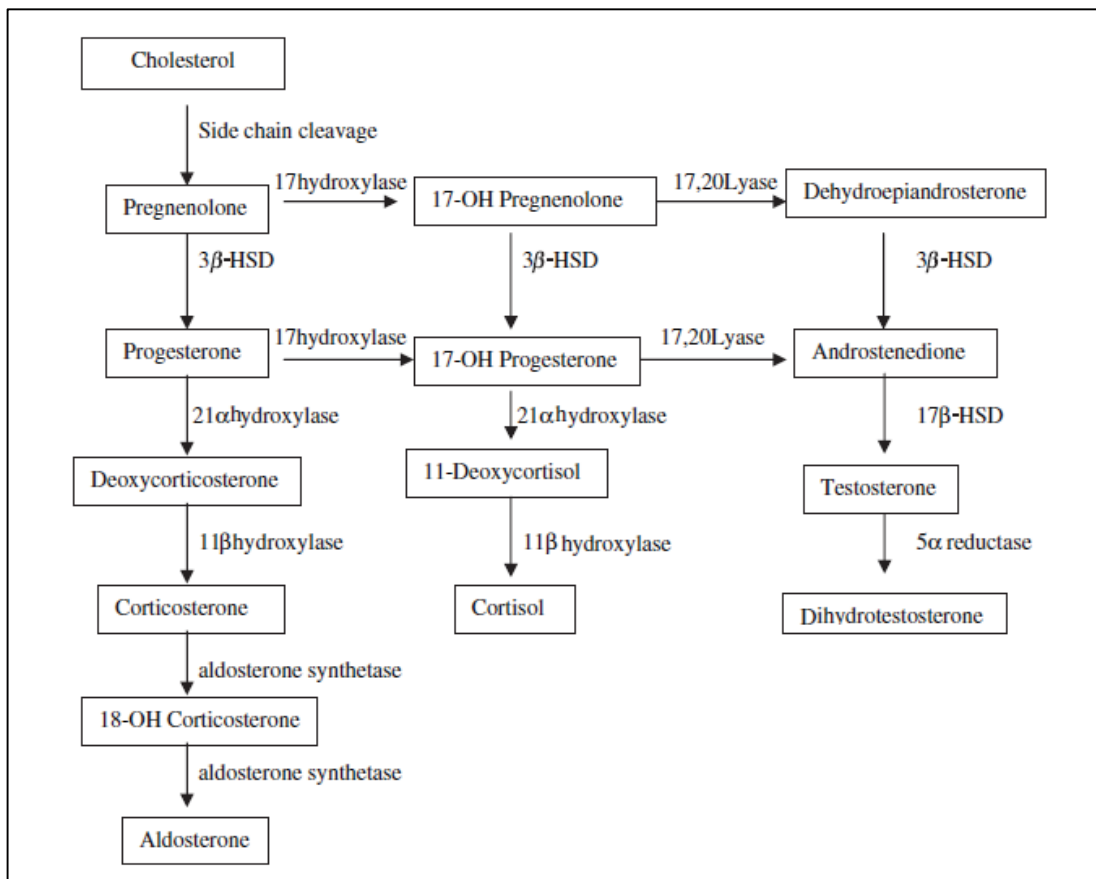
-Déficit de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa: transforma la pregnenolona en progesterona y DHEA en androstendiona. Provoca una hiperplasia suprarrenal congénita y un déficit de esteroides suprarrenales y gonadales y consecuentemente una falta de virilización en el feto masculino.

-Déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 17-20 desmolasa o liasa (P450-C17): transforma la progesterona en 17-OH-progesterona y ésta en androstendiona, y la pregnenolona en 17-OH-pregnenolona y ésta en DHEA. Las dos actividades enzimáticas son realizadas por una sola proteína P450-C17 y codificadas por el gen CYP17. Si el defecto es completo la síntesis de cortisol, andrógenos y estrógenos no puede ser realizada. Sólo se forman corticoides no 17 hidroxilados, DOC y corticosterona. Puede haber hipertensión e hipopotasemia con genitales femeninos, e hipogonadismo hipergonadotropo en pubertad.

-Déficit de P450 óxido-reductasa: presenta características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de  $17\alpha$ -hidroxilasa / 17-20 desmolasa o liasa. No suele presentar pérdida salina y se puede asociar a craneosinostosis: síndrome de Antley-Bixler.

-Déficit de  $17\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa ( $17$ -ceto-reductasa): es el déficit enzimático testicular más frecuente y no afecta a la biosíntesis suprarrenal porque solo se expresa en el tejido testicular. Afecta el último paso en la biosíntesis de testosterona y provoca un déficit de testosterona con aumento de androstendiona. Se produce virilización parcial en pubertad.

**Figura 4: Esteroidogénesis adrenal**<sup>76</sup>



Insensibilidad total o parcial a los andrógenos

También llamado síndrome de resistencia a los andrógenos representa la primera causa de ADS 46, XY. Fue descrito por Morris en 1953. Se debe a mutaciones en el gen de receptor de andrógenos localizado en el cromosoma X.

Presenta dos variantes: Forma completa anteriormente llamado “síndrome de feminización testicular” o “síndrome de Morris”. La hormona antimülleriana que produce el testículo fetal explica la falta de genitales internos femeninos, pero la insensibilidad de los tejidos diana determina la falta total de virilización de los genitales externos, presentando genitales externos femeninos completamente normales, con una vagina que termina en un fondo de saco ciego (*Total Insensitivity Androgen -TIA-*) o diferentes grados de ambigüedad genital en la insensibilidad parcial (*Parcial Insensitivity Androgen -PIA-*). Los niveles de testosterona están normales o elevados tanto basal como tras estímulo con hCG.

Los valores de DHT también son normales. En ocasiones se pueden palpar gónadas en labios mayores, otras veces puede ocurrir la presencia de hernia inguinal uni o bilateral, cuyo contenido es la gónada. La forma parcial representa un grado variable de ambigüedad de los genitales externos debido a una respuesta parcial del receptor<sup>11</sup>. La presentación clínica varía de una falta casi completa de virilización hasta una masculinización fenotípica prácticamente completa: “Síndrome de Reifenstein” (PIA) que son varones con hipospadias que desarrollan ginecomastia en pubertad por aromatización periférica de testosterona. El diagnóstico diferencial de las formas parciales presenta más dificultad, pero en ambas formas el estudio molecular de la mutación o deleción responsable, nos permite confirmar la etiología y ofrecer estudios familiares.

#### Déficit de 5 $\alpha$ - reductasa

Las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa tipo2 (SRD5A2) hacen que la conversión de testosterona en su metabolito dihidrotestosterona (DHT) no se produzca. En estos pacientes el conducto de Wolff se viriliza normalmente pero el seno urogenital y el tubérculo genital persisten como estructuras femeninas. Las estructuras dependientes de testosterona están presentes: vesículas seminales, conductos eyaculadores, epidídimo y conducto deferente. Sin embargo, las estructuras dependientes de la DHT como los genitales externos, uretra y próstata no se desarrollan con un patrón masculino. Los derivados de los conductos de Müller están ausentes. Si no se establece un diagnóstico precoz estos individuos suelen ser criados como mujeres hasta que se produce cierta masculinización de los genitales en

pubertad y aparecen caracteres sexuales secundarios masculinos excepto el vello facial que depende de la DHT. Estos pacientes a diferencia del síndrome de resistencia parcial a los andrógenos no desarrollan ginecomastia.

#### Aplasia o hipoplasia de células de Leydig

Las mutaciones del gen del receptor de LH/hCG provocan una ausencia total o parcial de células de Leydig y en consecuencia de testosterona. Los genitales internos son masculinos pues no existen restos müllerianos y los genitales externos pueden variar desde completamente femeninos, hasta un varón con micropene o incluso puede no existir ambigüedad genital y manifestarse como hipogonadismo hipergonadotropo.

#### ADS 46 XY interno

Son varones normales con restos de útero, tercio superior de vagina o trompas de Falopio intraabdominales o ubicados en un saco herniario inguinal. (situación también conocida como Hernia uterina en el varón). Ocurre durante el desarrollo embrionario debido a una alteración de la síntesis, liberación o acción del factor inhibidor mülleriano, (mutación del gen AMH o AMHR) no ocurre la involución de los conductos de Müller y generalmente se produce un descenso testicular anormal.

### **3. Trastornos de la diferenciación sexual con cariotipo 46, XX**

#### Hiperplasia suprarrenal congénita

Este trastorno es el resultado de la deficiencia de las enzimas corticosuprarrenales que intervienen en la síntesis del cortisol (ver **Figura 5**). Se hereda en forma autosómica recesiva. Existen formas leves llamadas *no clásicas* que no se expresa al nacimiento, sino en edades más avanzadas de la vida y con menor sintomatología.

- Deficiencia de 21-hidroxilasa (P450c21): es la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita (95%). Puede cursar como forma completa con pérdida salina o sin pérdida salina según el déficit enzimático se exprese en la capa fasciculada (glucocorticoides) y glomerulosa (mineralcorticoides) o sólo en la capa fasciculada.



En todas puede haber diferente grado de virilización e hiperpigmentación. Los niveles elevados de 17-OH-progesterona confirman el diagnóstico. En la actualidad los estudios moleculares han permitido distinguir varios tipos de mutaciones o deleciones que afectan al gen codificador de la 21-hidroxilasa, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en la región 6p21.3.

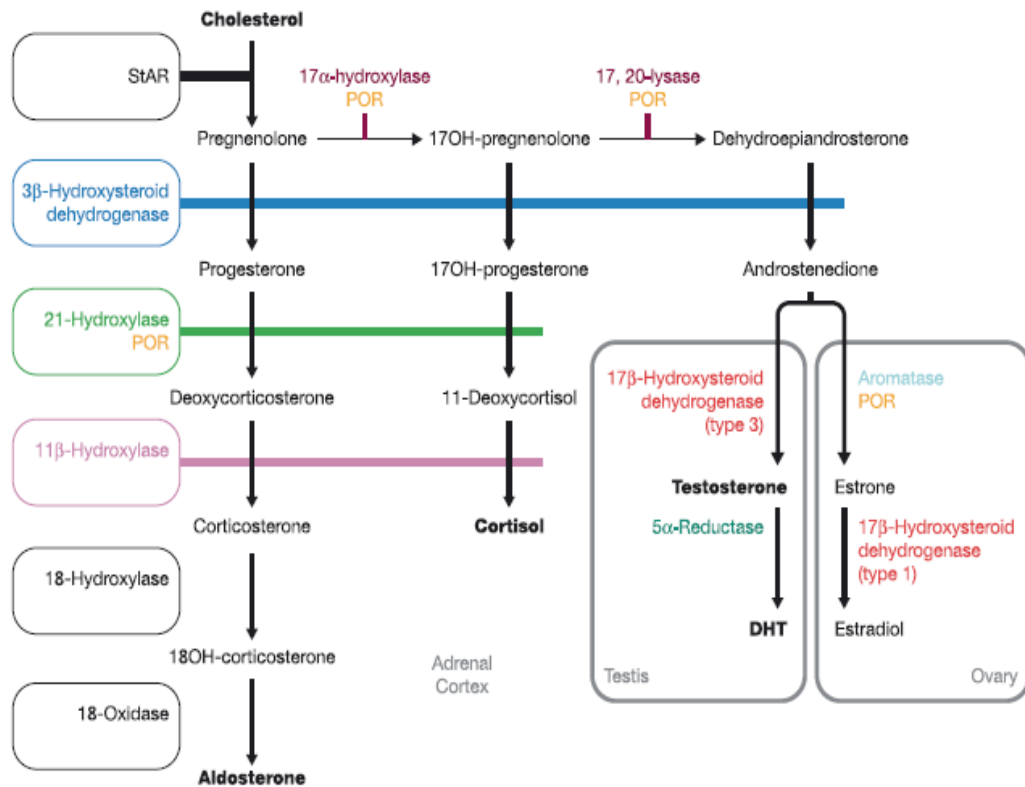
- Deficiencia de 11 $\beta$ -hidroxilasa (P450c11): el 11 desoxicortisol (DOC) no se convierte en corticosterona. El bloqueo se asocia con hipertensión e hipopotasemia inducido por el DOC aumentado y con renina y aldosterona reducidas. La producción de andrógenos está aumentada por lo que se aprecia una virilización de los fetos femeninos.

- Deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxiesteroides hidrogenasa: Es la forma menos común de hiperplasia suprarrenal congénita. Afecta la corteza suprarrenal, ovario y testículo. La síntesis de corticoides, andrógenos y estrógenos está disminuida. Se asocia con una virilización más leve pero la forma completa produce insuficiencia suprarrenal grave.

#### Déficit de aromatasa (p450-arom)

La enzima aromatasa interviene en la síntesis de estrona y estradiol que tiene lugar en la placenta a partir de dehidroepiandrosterona (DHEA) y de androstendiona. Alteraciones en el gen que codifica esta enzima (CYP 19) producen virilización del feto femenino. El déficit de aromatasa debe ser considerado ante la ausencia de hiperplasia suprarrenal congénita y/o tumores maternos secretores de andrógenos.

**Figura 5: Esteroidogénesis adrenal y gonadal<sup>77</sup>**



**Fig. 4.** Diagrammatic representation of steroidogenesis pathway. The colors of the enzymes correspond to colors within the text and with Table 1. POR, P450 oxoreductase. Abbreviations: s – serum; N – normal; Viril – virilization; 17OHPro – 17-hydroxyprogesterone; 17OHPreg – 17-hydroxypregnenolone; DHEA – dehydroepiandrosterone; DHT – dihydrotestosterone; 11-deoxy – 11-deoxycortisol; Andro – androstenedione; Testo – testosterone; cortico – corticosterone; DHT – dihydrotestosterone; AR – androgen receptor; HTN – hypertension; ACTHS – ACTH stimulation test

### Tumores maternos o fetales virilizantes

En raras ocasiones puede aparecer durante el embarazo un tumor ovárico o suprarrenal virilizante. Más frecuente es la hipersecreción de hCG por luteinización hiperplásica benigna de la teca (luteoma), en ambos casos se viriliza la madre y el feto femenino. Los tumores fetales virilizantes, carcinomas y adenomas suprarrenales congénitos son muy poco frecuentes.

### Varón 46, XX o 46, XX Testicular TDS

El síndrome del varón con cariotipo 46 XX, descrito por De la Chapelle et al en 1964, aparece en uno de cada 20.000-25.000 recién nacidos varones. Clásicamente se han descrito tres grupos según el fenotipo: varones con fenotipo masculino normal, varones con genitales ambiguos y hermafroditas verdaderos. La mayoría presentan fenotipo masculino, testículos pequeños y azoospermia.

Pueden asociar ginecomastia en un tercio de los casos y, menos frecuentemente, talla baja, criptorquidia e hipospadias. El diagnóstico se basa en el cariotipo, en el que se identifica incongruencia entre el sexo cromosómico y el fenotípico y gonadal.

La causa más frecuente es la traslocación de un fragmento del cromosoma Y (gen SRY) a un cromosoma X o a un autosoma (SRY +). Además, actualmente, se describen algunas otras causas.

### **2.3 Epidemiología**

Aunque los TDS son considerados enfermedades raras (por su prevalencia  $<1/2.500$  habitantes y con una incidencia global de  $1/5.500$ )<sup>22</sup>, hay que considerar para la epidemiología cada diagnóstico por separado ya que la incidencia puede ser tan variada como  $1/1.000$  para el S. de Klinefelter a  $1/130.000$  para las resistencias parciales androgénicas, como se puede ver en la **Tabla 4**.

La revisión sistemática de este grupo de pacientes ha incluido diagnósticos muy pocos prevalentes con otros que, aunque son considerados no raros (por ejemplo, casos 47, XXY), en el contexto de este trabajo han tenido un fenotipo poco habitual en clínica.

La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la causa más común de ambigüedad genital, constituyendo aproximadamente el 50% de todas las causas de intersexualidad en el recién nacido. La incidencia media de HSC en el mundo es  $1:13.000$ , pero varía entre las diferentes poblaciones. Sin considerar las anomalías cromosómicas, la Disgenesia gonadal mixta (DGM) se considera la segunda causa más común de TDS, con una incidencia aproximada de  $1:10.000$ <sup>1</sup>, aunque otros autores no concretan la frecuencia de esta situación, probablemente por ser la casuística muy escasa en la literatura<sup>78</sup> (ver **Tabla 4**).

Los expertos alertan sobre la infraestimación de casos diagnosticados y la necesidad de equipos multidisciplinares específicos para detectar y abordar estas patologías. Es por ello, por lo que mientras se asume definitivamente la terminología, se debería continuar profundizando en el conocimiento de estas

situaciones clínicas, para aportar calidad en la atención, coordinar actuaciones y aminorar el sufrimiento que el TDS provoca en los pacientes.

**Tabla 4: Prevalencia TDS** adaptado de 78

- Not XX and not XY	<b>1/ 1,666 births</b>
- <b>Klinefelter (XXY)</b>	<b>1/ 1,000 births</b>
- <b>Androgen insensitivity syndrome</b>	<b>1/ 13,000 births</b>
- Partial androgen insensitivity syndrome	1/ 130,000 births
- <b>Classical congenital adrenal hyperplasia</b>	<b>1/ 13,000 births</b>
- <b>Late onset adrenal hyperplasia</b>	<b>1/ 66 individuals</b>
- <b>Vaginal agenesis</b>	<b>1/ 6,000 births</b>
- Ovotestes	1/ 83,000 births
- Idiopathic (no discernable medical cause)	1/ 110,000 births
- Iatrogenic (caused by medical treatment, for instance progestin administered to pregnant mother)	no estimate
- 5 alpha reductase deficiency	no estimate
- <b>Mixed gonadal dysgenesis</b>	<b>no estimate</b>
- Complete gonadal dysgenesis	1/ 150,000 births
- Hypospadias (urethral opening in perineum or along penile shaft)	1/ 2,000 births
- Hypospadias (urethral opening between corona and tip of glans penis)	1/ 770 births
<b>Total number of people whose bodies differ from standard male or female</b>	<b>1/ 100 births</b>
<b>Total number of people receiving surgery to “normalize” genital appearance</b>	<b>1-2/ 1,000 births</b>

## **2.4 Perspectiva clínico-terapéutica**<sup>79-84</sup>

Ante una ambigüedad de los genitales externos en recién nacidos o una discordancia entre la morfología de éstos y la exploración de las gónadas o el sexo genético incluso en adultos, es prioritario establecer el diagnóstico etiológico correcto. Ello es imprescindible en periodo neonatal sobre todo para decidir, entre todo el equipo y la familia, la elección inicial de sexo registral, para: 1) emprender el tratamiento correspondiente (quirúrgico durante la infancia o después; y hormonal, inmediato si afecta a la esteroidogénesis suprarrenal o, de lo contrario a partir de la edad puberal)<sup>85</sup>, 2) para poder dar un consejo genético

y 3) para realizar un diagnóstico prenatal en algunos casos. El estudio y el tratamiento de los TDS requieren la intervención multidisciplinaria del pediatra endocrinólogo, el endocrinólogo de adultos, radiólogo, patólogo, analista hormonal y molecular, psicólogo y equipo quirúrgico (cirujano pediátrico, urólogo, ginecólogo, cirujano plástico) dependiente de la experiencia y composición de los equipos en cada centro hospitalario.

La llegada de un niño con genitales considerados como ambiguos es valorada en la endocrinología pediátrica actual como una emergencia social y clínica que debe resolverse a la mayor brevedad. Sin embargo, el enfoque clínico actual ante los TSD, las consecuencias a largo plazo de las intervenciones, la política y la evidencia que los sustenta, está siendo sometido a intensa revisión y detallado escrutinio desde varias perspectivas, y numerosos son los temas que han emergido (médicos, éticos, legales) que retan el proceso de atención a personas consideradas con esta condición.

Desde el punto de vista práctico, existen diferentes aproximaciones para realizar la evaluación diagnóstica, según la edad de detección del TDS ya sea al nacimiento, en la adolescencia, o en la edad adulta.

Es primordial recordar que el diagnóstico etiológico de los TDS precisa exploraciones clínicas (antecedentes personales y familiares, exploración clínica), citogenéticas, bioquímicas, de imagen, anatomo-patológicas y finalmente moleculares cuando la información obtenida ha permitido la orientación hacia un gen candidato.

#### **2.4.1. Formas de presentación**

Si la sospecha de TDS es antenatal, el diagnóstico se realiza en el cribado neonatal haciendo amniocentesis o bien, si hay discordancia entre fenotipo (ecografía)/genotipo (cariotipo).

Al nacimiento, se deben evaluar los recién nacidos con las siguientes características clínicas:

- Micropene con testes no palpables a nivel bilateral.

- Micropene definido como la longitud del pene estirado inferior a 2.5 cm en recién nacidos a término.
- Clitoromegalia definida como la longitud del clítoris superior a 9 mm o clítoris con anchura superior a 6 mm en recién nacidos a término.
- Genitales de apariencia femenina acompañados de masa inguinal o labial.
- Hipospadias con teste unilateral no palpable.
- Hipospadias con penescrotal o perinescrotal con testículos no descendidos de fusión labial posterior.
- Genitales discordantes a cariotipo.

En la infancia y adolescencia, se sospecha el diagnóstico de TDS si se produce falta del desarrollo puberal, amenorrea primaria o virilización súbita en una persona criada como niña.

A continuación, se muestra un resumen de las características principales de presentación según la edad de inicio del TDS (ver **Tabla 5**):

**Tabla 5: Principales características de los TDS según la edad de presentación**<sup>86</sup>

Presentation	Prenatal	Birth	Infant	Child	Adolescent	Adult
<i>Prevalent</i>						
Ambiguous genitalia	(+)	+	(+)			
Amenorrhea (+/- pubertal development)					+	
<i>Less prevalent</i>						
Karyotype/phenotype discordance	+	+				
Bilateral undescended testes		+	+			
Hypospadias/small penis	(+)	+	+	+		
Adrenal failure		+	+	+		
Inguinal herniae in a girl		+	+	+		
Premature sex development			+	+		
Hypertension			+	+	+	+
Other features (e.g. fits, Wilms' tumor)		+	+	+	+	
Androgenization in puberty					+	
Gonadal tumour				(+)	+	+
Infertility					(+)	+

## 2.4.2. Sospecha y evaluación diagnóstica

La evaluación diagnóstica debe incluir una detallada historia clínica y exploración, así como exámenes de laboratorio y pruebas de imagen

### Anamnesis:

Incluirá una recogida de los siguientes datos del paciente:

- Historia previa del embarazo materno.
- Uso de drogas durante el embarazo que conlleven exposición fetal a alguna fuente de andrógenos y consiguiente virilización del feto femenino.
- Virilización materna que sugiriese exceso de producción androgénica (por tumor adrenal u ovárico productor de andrógenos).
- Resultados de test prenatales, por ejemplo, estudios genéticos/cromosómicos, niveles de estriol séricos y ecografía prenatal.
- Historia de consanguinidad de los padres (ya que aumenta el riesgo de enfermedades autosómicas recesivas como HSC).
- Historia de anomalías genitales o urológicas como genitales ambiguos.
- Historia de infertilidad y amenorrea.
- Muertes neonatales (por los posibles casos de Síndrome pierde sal en varones no diagnosticados).

### Exploración física:

- Examen general:
  - o Valorar la presencia de rasgos dismórficos o malformaciones que pueden sugerir la presencia de un síndrome genético subyacente (por ejemplo, síndrome de Smith-Lemli-Opitz [SLO]).
  - o Valorar la presencia de defectos de la línea media como el labio leporino/paladar hendido que sugieran una causa de hipogonadismo hipotálamo-hipofisario

- Evaluar el estado de hidratación y la presión arterial para considerar una posible HSC. Los defectos en la biosíntesis de esteroides adrenal pueden asociarse con pérdida de sal, genitales ambiguos, o hipertensión.
- Valorar la presencia de hiperbilirrubinemia, que puede ser un indicio de hipotiroidismo o déficit de cortisol.
- Examen de los genitales externos:
  - Objetivar el desarrollo del tubérculo genital (que forma el pene en los varones y el clítoris en las mujeres) y los pliegues genitales (que forman el escroto en el hombre y los labios mayores en la mujer).
  - Evaluar el tamaño y la ubicación de las gónadas. Es importante buscar gónadas palpables en los pliegues labioescrotales o región inguinal (habitualmente suelen ser testículos, pero también podrían ser ovotestes)
  - Medir longitud y anchura fálica. Si la longitud del pene estirado es de menos de 2,5 cm se considera micropene.
  - Describir la existencia de hipospadias y corda.
  - Evaluar la presencia de seno urogenital, localización del meato uretral y la apertura vaginal.
  - Describir el grado de fusión labioescroteal y la pigmentación de la piel genital, así como la rugosidad de los genitales externos.
  - Explorar la presencia de clitoromegalia.

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para caracterizar la apariencia de los genitales externos, siendo el más usado el Sistema de Prader que incluye 5 estadios, dependiendo del grado de virilización que presente (ver **Figuras 6 y 7**).



## Figuras 6 y 7: Estadios de Prader<sup>87</sup>

Figura 6

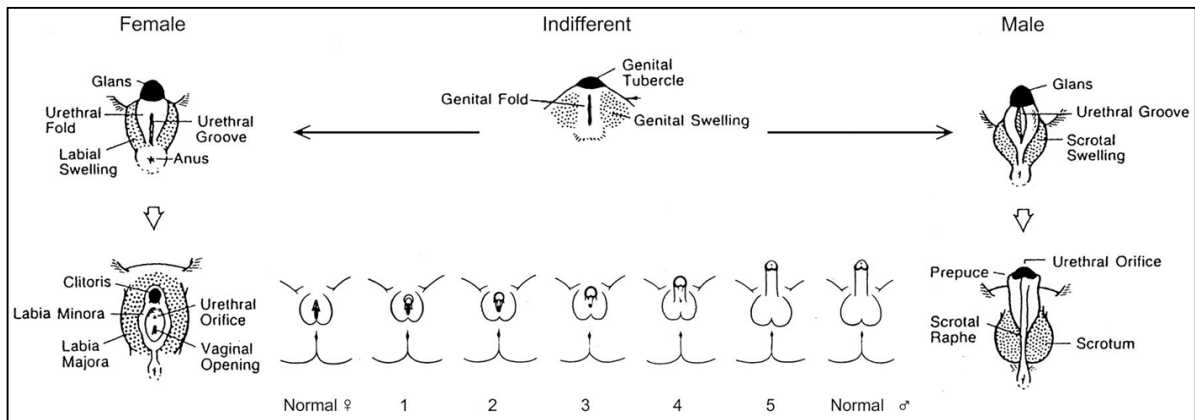
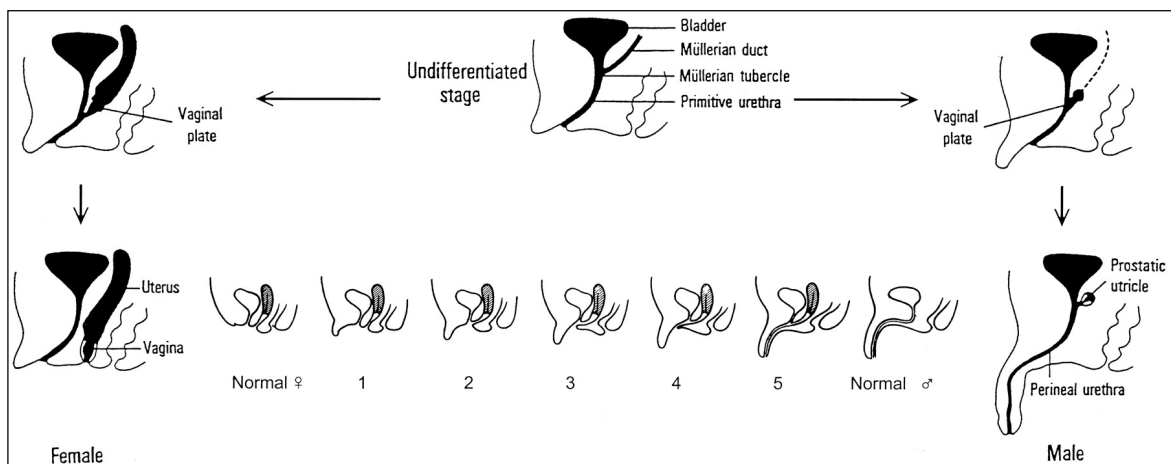


Figura 7:



### Estudios Complementarios:

- Estudios genéticos:

#### Análisis cromosómico y cariotipo.

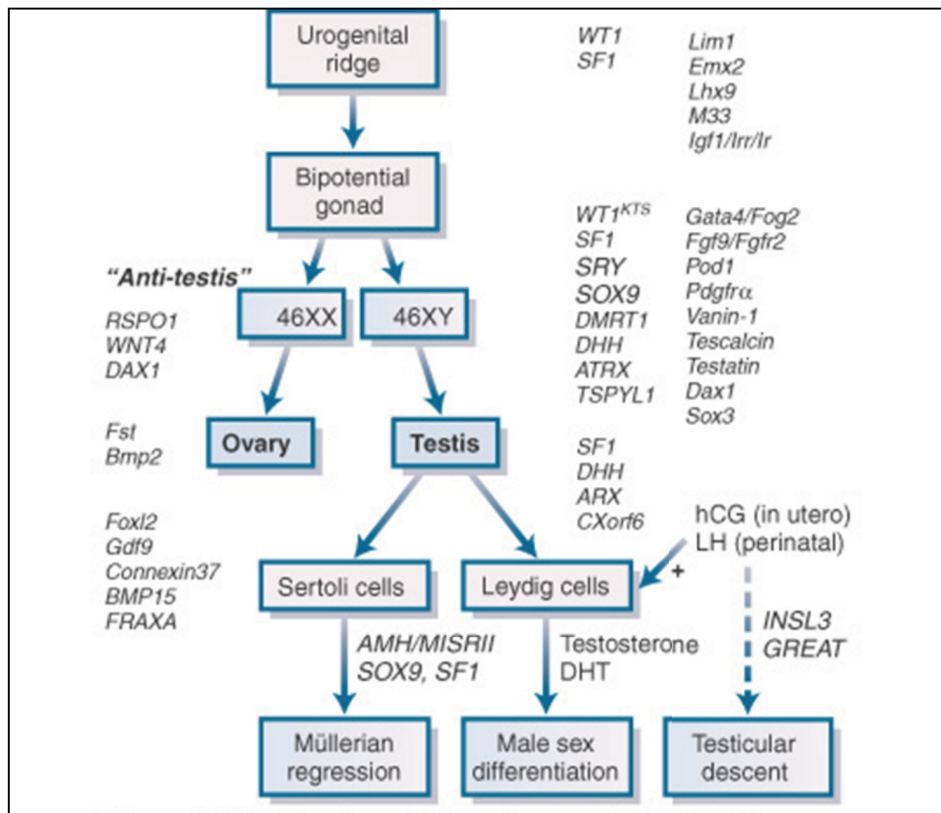
- Ante un TDS es imprescindible conocer el cariotipo con la máxima urgencia posible. El hallazgo de anomalías en los gonosomas (aneuploidías, anomalías estructurales y mosaicismos) establece el diagnóstico entre las anomalías de los cromosomas sexuales.

- El cariotipo 46, XX orienta hacia un TDS 46, XX, siendo el más frecuente la hiperplasia suprarrenal congénita. El cariotipo 46, XY orienta hacia un TDS 46, XY con todas las etiologías que han sido comentadas en el apartado de mecanismos fisiopatogénicos de los TDS. Sin embargo, ambos cariotipos no descartan otros posibles diagnósticos, como la DGM (Disgenesia Gonadal Mixta) y la quimera ovotesticular donde el diagnóstico de confirmación sólo se realiza por la biopsia gonadal.
- La existencia de líneas celulares con distinta dotación cromosómica (mosaicos) puede ser detectada en sangre periférica; pero en las disgenesias gonadales, en la DGM y en la quimera ovotesticular, es interesante el estudio del cariotipo en células procedentes de las gónadas, siempre que sea posible.
- Estudio de microarrays, indicado para detectar un mosaicismo de los cromosomas sexuales en ciertas condiciones, pequeñas deleciones o duplicaciones, como la supresión del gen SRY, que no se detectan con el análisis cromosómico de rutina.

#### Estudio de mutaciones puntuales:

Los estudios genéticos practicados se deben realizar considerando los principales eventos participantes en la determinación del sexo y de la diferenciación gonadal (ver **Figura 8**).

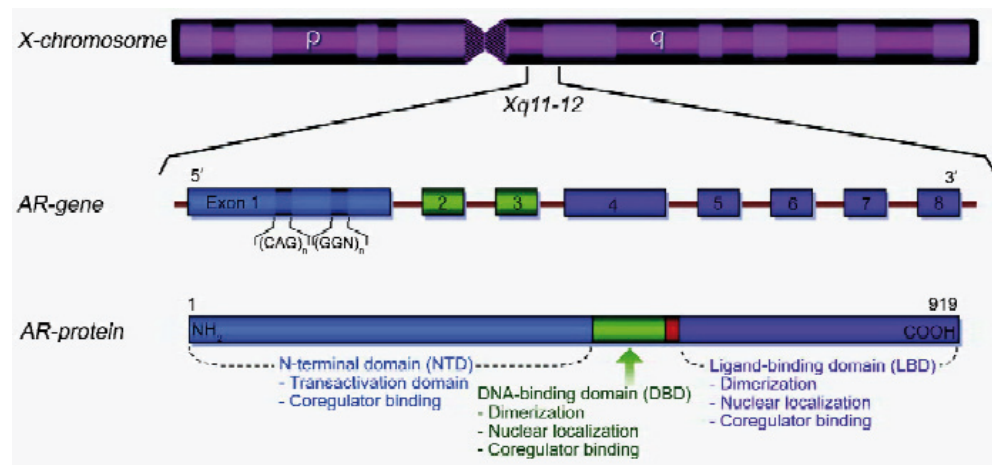
**Figura 8: Principales genes implicados en los principales eventos de la diferenciación gonadal<sup>29</sup>**



La genotipación debe realizarse de manera escalonada, según la sospecha diagnóstica. Los principales genes alterados, causantes de TDS y por tanto motivo de estudio son:

- **Gen SRY (brazo corto del cromosoma Y)** para estudio de Disgenesia gonadal XY y varones XX.
- **Gen SF1 (situado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33))** para estudio de Disgenesia Gonadal XY).
- **Gen AR (en brazo largo del cromosoma X (Xq11-q12))** para estudio de Insensibilidad Androgénica, cuya imagen y localización se muestra en Fig.9:

Figura 9: Gen AR<sup>88</sup>



- **Gen SRD5A2 (brazo corto del cromosoma 2 (2p23))** para estudio de déficit de 5alfa reductasa.
- **Gen CYP21A2** (cromosoma 6p21.1), **gen HSD17B2** (cromosoma 16q2), **gen HSD17B3** (cromosoma 9q22), **gen 3HSD tipo I y 3HSD tipo II** (región p11-13 del cromosoma 1), **gen CYP17A1** (cromosoma 10q24-25), para estudio de hiperplasia suprarrenal congénita<sup>89</sup>. Como se puede observar las mutaciones más frecuentes que producen bloqueo enzimático por afectación del CYP21A2 se reflejan en la **Tabla 6**<sup>90</sup>. En función del grado de actividad enzimática residual que quede tras la mutación se desarrollará una forma clínica u otra.
- **Gen LHGCR** (cromosoma 2p16.3) para estudio de hipoplasia de Células de Leydig.

**Tabla 6: Mutaciones más frecuentes del CYP21A2 en función de la actividad enzimática<sup>90</sup>**

<i>Forma clínica</i>	<i>Actividad enzimática</i>	<i>Mutaciones CYP21A2</i>	<i>Localización</i>
Pérdida salina	0%	Deleción de 8pb	Exón 3
		Ile-Val-Met/Asn-Glu-Lys	Exón 6
		Phe306insT	Exón 7
		Gln318Stop	Exón 8
		Arg356Trp	Exón 8
		Deleción	
	<1%	Conversión 655A o C-G	Intrón 2
Virilizante simple	<10%	Ile172Asn	Exón 4
No clásica	20-60%	Pro30Leu	Exón 1
		Val281Leu	Exón 7
		Pro453Ser	Exón 10

Debido a la gran cantidad de genes candidatos implicados en los ADS/DSD, muchos laboratorios de diagnóstico o de investigación están ya utilizando técnicas de *secuenciación masiva (NGS)* que permiten la secuenciación simultánea de un número variable de genes; mediante este procedimiento se puede acelerar, con un menor coste, la posibilidad de detectar la causa genética. Cuando no existe un claro gen candidato y/o el/los panel/es de genes candidatos proporcionan resultados normales o, en el marco de estudios orientados a la detección de nuevos genes candidatos, se puede analizar el exoma completo (WES de *Whole Exome Sequencing*) o el genoma completo. Estas técnicas proporcionan mucha información y se deben utilizar en el marco de estrictos protocolos técnicos y éticos.

- Estudio hormonal:
  - Evaluación de HSC: niveles de 17-hidroxiprogesterona (elevada en caso de HSC por déficit de 21hidroxilasa)
  - Evaluación de hiponatremia o hiperpotasemia que pueden sugerir HSC.

- Determinación de niveles de 17-hidroprogesterona tras Test de estímulo con ACTH si los niveles basales ( $\leq 2-3$  ng/ml), no son concluyentes o están en el límite y hay alta sospecha de HSC.
- Niveles basales de LH y FSH.
- Niveles basales de testosterona y estrógenos.
- Niveles de Inhibinas: B en varón, A y B en mujer.
- Niveles de hormona HAM: La concentración sérica de esta hormona es un indicador fiable de la presencia y la función de las células de Sertoli. Niveles indetectables indican la ausencia de tejido testicular, mientras que los niveles normales o altos pueden ser indicativos de un defecto de la síntesis o el receptor de los andrógenos.
- Test de hCG: Consiste en la estimulación de las células de Leydig con gonadotropina coriónica humana (hCG), de estructura similar a la LH. Nos permitirá diferenciar si un hipogonadismo es de origen testicular o no, saber si existe tejido testicular en caso de criptorquidia bilateral o, en caso de criptorquidia unilateral, comprobar la función testicular e incluso tratarla. Existen distintos protocolos de realización<sup>91</sup>.
- Pruebas de imagen:
  - Ecografía y/o RMN abdominopélvica para evaluar la anatomía y posición de las gónadas.
  - Ya no se suele hacer genitografía aunque sí exploración bajo anestesia de cistoscopia/vaginoscopia.
- Anatomía patológica<sup>92</sup>:
  - Para comprender mejor los diferentes hallazgos que el patólogo puede observar, es muy útil tener presente que de la gónada indiferenciada se pueden formar diferentes patrones histológicos. Si la diferenciación es hacia ovario: cintilla fibrosa constituida sólo

por estroma gonadal, cintilla fibrosa con folículos ováricos o un ovario hipoplásico. Si la diferenciación es hacia testículo: cintilla fibrosa con cordones epiteliales, testículo con desarrollo anormal de la albugínea y testículo disgenético. Si la gónada presenta una incompleta diferenciación en ambas direcciones, sin llegar a formar un ovoteste, dará lugar a una cintilla-testículo (*streak-testis*). También puede ocurrir que la gónada indiferenciada desaparezca.

La cintilla fibrosa, macroscópica e independientemente de si la gónada expresa diferenciación hacia ovario o testículo, es una formación alargada de aspecto fibroso y nacarado, localizada en el lugar anatómico del ovario normal. En el adulto suele medir entre 2 y 3 cm de longitud por 0.5 cm de anchura. Puede tener rete y células hiliares.

La cintilla fibrosa sólo con estroma gonadal es la gónada clásica de la disgenesia gonadal 45, XO o Síndrome de Turner.

La cintilla fibrosa con folículos ováricos se observa en la disgenesia gonadal pura 46, XX y en el Síndrome de Turner con mosaicos.

El ovario hipoplásico es característico de la disgenesia gonadal pura 46, XX y de algunos cuadros de Ovotesticular TDS.

La cintilla fibrosa con cordones epiteliales es la gónada característica de la disgenesia gonadal pura 46, XY o Síndrome de Swyer.

El testículo con desarrollo anormal de albugínea es una gónada frecuentemente criptorquídica, de pequeño tamaño. Muestra una parte central compacta con tubos seminíferos con o sin células germinales y una zona periférica que, en lugar de mostrar albugínea bien colagenizada como correspondería a un testículo, presenta un estroma ovárico surcado o no por cordones seminíferos malformados. Entre los dos componentes puede existir un estroma laxo. Corresponde con el cuadro descrito por Jirasek como “disgenesia testicular”.

El testículo-cinta (*streak-testis*) es una gónada formada por dos partes íntimamente unidas.

El testículo disgenético presenta una arquitectura bien establecida, con una albugínea bien colagenizada, con una disposición de las células y las fibras paralelas a la superficie y una buena delimitación entre la albugínea y el parénquima. La celularidad de los tubos seminíferos y del intersticio es anormal. El testículo disgenético por definición debería quedar excluido de las disgenesias gonadales, pero se ha descrito en algunas disgenesias gonadales puras 46, XY. Se ha de tener presente la heterogeneidad de lesiones que se pueden agrupar bajo el término de testículo disgenético.

A modo de resumen, en la **Tabla 7** se detallan de forma global los TDS de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas<sup>30</sup>:



**Tabla 7: TDS de causa monogénica<sup>29</sup>**

ANOMALÍA	GEN	OMIM <sup>5</sup>	ÚTERO	AFECTACIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
<b>Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX por anomalías del desarrollo ovárico</b>						
Translocación SRY	<i>SRY</i>	480000	+/-	-	-	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
Duplicación SOX9	<i>SOX9</i>	114290	+/-	-	-	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
Hiperqueratosis palmoplantar en hombres 46,XX	<i>RSP01</i>	610644	+/-	-	Hiperqueratosis palmoplantar carcinomas	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
<b>Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos</b>						
Déficit 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	<i>HSD3B2</i>	201810	+	+	Virilización parcial por conversión periférica de DHEA	↑ ACTH ↑ cociente Δ <sub>5</sub> /Δ <sub>4</sub> Déficit mineralocorticoides +/-
Déficit de 21-hidroxilasa	<i>CYP21A2</i>	201910	+	+	Virilización precoz	↑ ACTH, ↑ 17-OHP Déficit mineralocorticoides +/-
Déficit de 11-β-hidroxilasa	<i>CYP11B1</i>	202010	+	+	Virilización precoz, hipertensión por ↑ DOCA, pero normotensión o pérdida de sal en el lactante	↑ ACTH, ↑ DOCA, ↑ 11-desoxicortisol
Déficit de P450-oxido-reductasa	<i>POR</i>	124015	+	+	Síndrome de Antley-Bixler, craniosinostosis (+/-)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de aromatasa	<i>CYP19</i>	107910	+	-	Virilización materna, ausencia desarrollo mamario, ovarios poliquísticos, retardo maduración ósea	↑ Δ <sub>4</sub> , ↑ T ↓ Estrógenos ↑ FSH/LH
Resistencia a glucocorticoides	<i>GRα (NR3C1)</i>	138040	+	-	Hipertensión	↑ ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos No supresión por dexametasona
<b>Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo mosaico 46,X/46,XY</b>						
Disgenesia gonadal mixta	-		+/-	-	Características de síndrome de Turner (+/-)	-
<b>Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)</b>						
WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier	<i>WT1</i>	607102	+/-	-	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales	Proteinuria
Steroidogenic factor 1	<i>NR5A1</i>	184757	+/-	+/-	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial (+/-)	Déficit de biosíntesis de andrógenos, déficit de biosíntesis suprarrenal (+/-)
SRY	<i>SRY</i>	480000	+/-	-	-	-
SOX9	<i>SOX9</i>	114290	+/-	-	Displasia campomélica	-

ANOMALÍA	GEN	OMIM <sup>5</sup>	ÚTERO	AFECCIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
<b>Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos</b>						
Déficit de 17β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa tipo 3 (17-ceto-reductasa)	<i>HSD17B3</i>	605573	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↓ cociente testosterona/Δ <sup>4</sup> (< 0,6)
Déficit de 5α-reductasa tipo 2	<i>SRD5A2</i>	607306	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↑ cociente testosterona/DHT (> 20, test hCG)
Resistencia a andrógenos	<i>AR</i>	313700	–	–	–	Aumento variable de testosterona y LH/FSH
<b>Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller u hormona anti-Mülleriana</b>						
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	<i>AMH</i> o <i>MIF</i>	600957	+	–	Criptorquidia	↓ AMH
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	<i>AMHR</i>	600956	+	–	Criptorquidia	↑ AMH

### 2.4.3. Opciones terapéuticas

Se ha producido un cambio importante en el modelo de atención a las personas con TDS; los familiares y el individuo afectado con edad apropiada deben participar en la toma de decisiones de acuerdo a un proceso que conlleve información proporcional al desarrollo cognitivo y psicológico evolutivo.

La transmisión de la información al paciente y a sus familiares es mejor conceptualizarla como un proceso a largo plazo, a partir de la edad preescolar, de manera progresiva y acompañando a los eventos médicos significativos, tales como la iniciación de la pubertad con el tratamiento hormonal o la necesidad de cirugía genital en la adolescencia<sup>1,24,25</sup>.

Desde el momento del diagnóstico, el proceso de divulgación se planifica como un diálogo permanente sobre lo que se puede decir y cuándo. La información temprana tiene el problema de que todavía no existe una maduración cognitiva suficiente. La revelación tardía puede conducir a la desconfianza a largo plazo del sujeto poniendo en peligro la relación médico-paciente<sup>1,25</sup>.

El proceso debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar especializado en TDS. Debe estar integrado por un psicólogo o psiquiatra con formación en sexología, un ginecólogo, un urólogo, un endocrinólogo, un cirujano plástico, un cirujano general, personal de enfermería y un trabajador social, es aconsejable también la colaboración activa de miembros de colectivos o afectados.

- **Tratamiento hormonal<sup>85</sup>:**

El tratamiento farmacológico a elegir depende de la situación diagnóstica y etiopatogénica así como de la edad del individuo. Se recomienda emplear hormonas sexuales femeninas en aquellos casos en los que se haya decidido **asignar (o reasignar) sexo femenino** (*se comentará con más detalle el proceso de asignación/reasignación e identidad de género en el siguiente capítulo del texto*). La terapia a plantear es diferente si la persona tiene útero/restos de Müller o no. En el primer caso, es necesario asociar estrógenos más progestágenos

(para evitar la hiperplasia endometrial) y en el segundo sólo se requiere estrogenoterapia.

El tratamiento con estrógenos, sobre todo para inducir pubertad o feminización, debe iniciarse a dosis bajas e ir aumentando paulatinamente. Existen diversas pautas de administración y diferentes preparados recomendados: orales, transdérmicos, siendo la dosis muy variada según la edad de la paciente en el momento de la decisión terapéutica y la presencia o no de características sexuales secundarias. La disponibilidad y financiación de los preparados estrogénicos es cambiante, en la actualidad sólo se disponen de los reflejados en la **Tabla 8**. Las presentaciones combinadas de Estrógeno más Progestágeno varían en sus preparados en general Etinilestradiol o Valerato de estradiol y diversos progestágenos (algunos con actividad antiandrogénica como el acetato de ciproterona) (ver **ANEXO 4**)<sup>93</sup>

**Tabla 8. Estrógenos recomendados**

PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN
17 Beta ESTRADIOL	- V. Oral: Comprimidos de 1-2 mg - Parches: “25”, “50”, “100” µg

Cuando la **asignación/reasignación sexual es masculina**, el tratamiento se realiza con andrógenos, habitualmente con inyecciones intramusculares de ésteres de testosterona, también a dosis progresivamente crecientes, pero han surgido en los últimos años presentaciones de testosterona en forma de gel y parches, que permiten una dosificación más adecuada para iniciar la androgenización progresiva. Los pacientes con PIA requieren dosis suprafisiológicas para intentar un efecto óptimo (ver **Tabla 9 y ANEXO 4**).

**Tabla 9. Andrógenos recomendados**

TIPO DE TESTOSTERONA	PRESENTACIÓN
Cipionato	Intramuscular: ampolla 100-250 mg
Propionato	Intramuscular: ampolla 25 mg
Undecanoato (no financiado actualmente)	Intramuscular: ampolla 1 g
Testosterona	Gel: 50 mg

En el grupo de pacientes **adolescentes**, tomar la decisión conjunta con ellos en el momento de la inducción de la pubertad es una oportunidad ideal para la educación sobre los efectos de las hormonas, la sexualidad y posibilidades de reproducción y, para discutir sus expectativas sobre los resultados del tratamiento.

En el caso de la **Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante** el objetivo del tratamiento es sustituir las hormonas deficitarias (cortisol, aldosterona) y evitar el exceso de andrógenos y los efectos metabólicos adversos de exceso de corticoesteroides. Iniciada lo antes posible puede revertir la virilización y evitar la necesidad de cirugías reconstructivas complejas. El manejo es diferente según la edad del paciente y las formas clínicas. Analíticamente, los iones y el equilibrio ácido-base deben ser normales, y es muy importante no disminuir excesivamente los niveles de 17-OHP. Intentar normalizarlos implica un exceso de dosis de glucocorticoides. La testosterona plasmática es útil para valorar la eficacia del tratamiento en mujeres y en varones prepuberales, debiéndose mantener en rango medio-alto de normalidad, así como la androstenediona y sulfato-dehidroepiandrosterona (DHEAs). Conviene mantener la ARP también en rango medio-alto de normalidad. En la adolescencia y la edad adulta es igualmente importante un tratamiento óptimo, aunque los problemas están más

relacionados con la obesidad, las irregularidades menstruales, el hirsutismo, la posible infertilidad y la prevención de la osteoporosis<sup>94</sup>

- **Tratamiento quirúrgico:**

La cirugía de los TDS continúa planteando preguntas y dilemas no resueltos sobre las indicaciones, el momento y los procedimientos en las diversas categorías de TDS<sup>95</sup>

La cirugía de los TDS se basa en 4 puntos:

- Cirugía del tubérculo genital que puede ser reducida en tamaño (clitoroplastia) o reconstruida (reparación de hipospadias o faloplastia).
- Cirugía de los restos de Müller (vagina y útero), que incluye la conexión de la cavidad vaginal al piso pélvico, la sustitución vaginal y dilatación de la cúpula vaginal (vaginoplastia) o la retirada de restos Müllerianos
- Cirugía de las gónadas, que implica descenso (orquidopexia), eliminación (riesgo de tumor/virilización tardía) o biopsia para anatomía patología o la preservación para la reproducción.
- Reparación del perineo (perineoplastia).

La cirugía contempla una reconstrucción genital y no genital lo más cercana posible al sexo de identificación, es necesario remarcar que entre las cirugías masculinizantes la mastectomía subcutánea, obtiene resultados adecuados pero la genitoplastias del tipo metaidoioplastias, faloplastias y las cirugías uretrales (hipospadias ó micropenes) son mucho más problemáticas en cuanto a apariencia y funcionalidad. Estas cirugías pueden necesitar ser acompañadas de extirpación de gónada intraabdominal y obligan al paciente a ser intervenido en varias etapas y actos quirúrgicos diferentes a lo largo de su vida. En el caso de cirugías feminizantes la más frecuente es la realización de vaginoplastia ya sea por agenesia vaginal o por identidad femenina constatada en pacientes con genitales ambiguos o masculinos a veces asignados previamente como varones.

## La indicación de cirugía genital.

En cuanto a las decisiones quirúrgicas también se está cambiando con respecto a los plazos y a las técnicas. Es esencial evaluar los efectos de la cirugía precoz frente a la diferida, reconociendo las dificultades de la práctica y el seguimiento clínico con estos pacientes.

Se debe considerar la oportunidad más adecuada para la reconstrucción genital garantizando en lo posible una identificación fenotípica acorde con el sexo de identificación y de asignación<sup>19,25,96</sup>.

En general dependiendo del cuadro etiológico y de la severidad de la ambigüedad genital se valorarán todas las posibilidades terapéuticas desde la de mayor complejidad, mencionadas arriba, hasta los cuadros clínicos que pueden solventarse sólo con tratamientos hormonales adecuados, p.e. HSCV tratada desde el período intrauterino o neonatal y agenesias gonadales u otros hipogonadismos diagnosticados y tratados precozmente<sup>20-22</sup>.

- **Tratamiento psicológico:**

La recepción de las personas y sus familiares, el tipo de información a transmitir, la dinámica a seguir y el protocolo de actuación debe ir acompañado de apoyo psicoterapéutico y asesoramiento de acuerdo a sus demandas, características y edad.

### 2.2.4. Comorbilidades somáticas

- Especial atención al riesgo de neoplasias:<sup>97, 98</sup>

Determinados grupos de pacientes con TDS tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores originados en las células germinales, conocidos como **tumores de células germinales (TCGs)**. Dentro de éstos, se han identificado varias entidades que se caracterizan por la edad en la presentación clínica, histología, comportamiento clínico y genético. En base a estos parámetros, se ha propuesto en 2007 un nuevo sistema de clasificación en el que se distinguen cinco tipos de GCT (ver **Tabla 10**),

**Tabla 10. Sistema de clasificación de los tumores de células germinales (TCGs)<sup>97</sup>**

Type	Histology	Cell of origin	Anatomical site
I	TE/YST	Embryonic GC <sup>a</sup>	Midline
II	SE/N	PGC/gonocyte <sup>b</sup>	Midline <sup>d</sup>
III	SS	Primary spermatocyte <sup>c</sup>	Testis
IV	DC	Parthogenote	Ovary
V	HM	Androgenote	Uterus

TE, teratoma; YST, yolk-sac tumor; SE, seminomatous GCT (seminoma of the testis, dysgerminoma of the ovary and dysgenetic gonad and germinoma of the brain); N, non-seminoma (can be composed of embryonal carcinoma, choriocarcinoma); SS, spermatocytic seminoma; DC, dermoid cyst; HM, hydatidiform mole; GC, germ cell; PGC, primordial germ cell.

<sup>a</sup> Not proven in all cases.  
<sup>b</sup> Erased pattern of genomic imprinting.  
<sup>c</sup> Paternal pattern of genomic imprinting.  
<sup>d</sup> Predominantly the male gonad.

En el contexto de los TDS los TCG de tipo II son los más prevalentes y son del tipo seminomatoso y no seminomatoso. En el testículo adulto, estos tumores son la neoplasia maligna más frecuente en varones caucásicos del grupo de edad de 15-45 años, y están mostrando una incidencia creciente.

Se sugiere que la disgenesia gonadal es la razón subyacente para el desarrollo de este tipo de tumor testicular. Esta disgenesia se asocia a diversas situaciones clínicas, tales como criptorquidia y un mayor riesgo de cáncer. El mecanismo subyacente está relacionado con un desarrollo testicular subóptimo, con factores ambientales (como xeno-estrógenos y antiandrógenos), y posiblemente con factores genéticos.

Para comprender el desarrollo de los tumores germinales, es imprescindible conocer el desarrollo normal de la célula germinal, donde éstas se someten a etapas de maduración específicas reconocibles por la morfología y perfil de expresión de genes y proteínas, así como el estado del imprinting genómico, siendo el marcador principal el **OCT3/4** (marcador de células germinales/gonocitos primordiales), el cual interviene como uno de los elementos reguladores de las células madre embrionarias. Aunque también interviene en la maduración de células primordiales germinales y gonocitos y en sus contrapartidas malignas. En ausencia de expresión del gen SRY, las células germinales formarán oocitos, por lo que se pierde la expresión del gen OCT3/4.



El precursor del TCG de tipo II del testículo se conoce como **carcinoma in situ (CIS)/neoplasia de células germinales intratubulares no clasificadas (ITGCNU)**, inicialmente vinculado al desarrollo de TCG tipo II invasivo. También se conoce como neoplasia intratubular testicular (TIN). Actualmente, OCT3/4 es el marcador de diagnóstico más informativo para CIS/ITGCNU, gonadoblastoma, seminoma y carcinoma embrionario en tumores testiculares de adultos. Sin embargo, la aplicación de este marcador en las gónadas prepúberes con posible retraso en la maduración de las células germinales tiene que ser interpretada con precaución, como se verá más adelante.

En las **gónadas de pacientes con TDS**, el precursor del cáncer podría ser CIS/ITGCNU o gonadoblastoma, dependiendo del nivel de diferenciación testicular. El gonadoblastoma es una lesión compuesta por una mezcla de células germinales en diferentes etapas de maduración y de células de apoyo pre-Sertoli/granulosa. Al menos algunas de las células germinales son positivas para OCT3/4, al igual que todas las células invasoras tempranas del seminoma (denominado disgerminoma en las gónadas disgenéticas). Estas observaciones apoyan el modelo generalmente aceptado de que las células precursoras de los TCG de tipo II, tanto en los testículos como en las gónadas de pacientes con TDS, son células germinales bloqueadas en las primeras etapas de desarrollo, es decir, células primordiales germinales/gonocitos.

En base a la extrapolación de datos epidemiológicos, se espera que todos los pacientes con CIS/ITGCNU, y un 50% de los pacientes con gonadoblastoma, eventualmente desarrollarán TCS invasivos de tipo II.

Teniendo en cuenta de que la lesión precursora más frecuente de los TCG de tipo II es CIS/ITGCNU (que consiste en células germinales bloqueadas en su proceso fisiológico de maduración y situadas en una localización anormal) y que actualmente no existen marcadores específicos que distingan retraso de maduración de células germinales de las que sufren transformación maligna, nos encontramos ante un problema clínico de limitación de uso de marcadores y de indicación de cirugía en exceso de gonadoblastoma (ya que esto podría resultar en un diagnóstico incorrecto de CIS/ITGCNU y gonadoblastoma, lo que resulta

en un exceso de tratamiento por gonadectomía, especialmente en pacientes jóvenes).

No obstante, existen una serie de parámetros que se usan para diagnosticar la posibilidad de malignidad en gónadas de pacientes hipovirilizados (ver **Tabla 11**).

**Tabla 11. Criterios para el diagnóstico de retraso de maduración y CIS/ITGCNU en pacientes con hipovirilización<sup>97</sup>**

	Maturation delay	Transition	CIS
Patient age	< 1 year	Prepubertal	> 1 year
Position of OCT3/4 <sup>+</sup> cells within the seminiferous tubule	Luminally	Luminally and on the basal lamina	On the basal lamina
Position of OCT3/4 <sup>+</sup> cells throughout the gonad	Widespread	Confined to a specific region; the rest of the gonad is free of positive cells or displays characteristics of maturation delay	Confined to a specific region; the rest of the gonad is free of positive cells or displays characteristics of maturation delay

La identificación de un nuevo marcador que permita una distinción inequívoca entre las células germinales malignas y las células germinales retrasadas en su maduración podría, en última instancia, dar lugar a una mejor comprensión del riesgo individual de desarrollar una TCG de tipo II y en definitiva, para el tratamiento de pacientes con TDS. Simultáneamente al desarrollo de esta tesis se están llevando a cabo algunos estudios para identificar dicho marcador, en particular, el papel del cromosoma Y ya que, en el desarrollo normal y maligno, su papel es altamente relevante.

Los estudios realizados en pacientes con gonadoblastoma o tumor invasivo, identifican material cromosómico Y en estudios moleculares y concluyen que una región específica del cromosoma Y, la región alrededor del centrómero del cromosoma Y - conocida como la región GBY, es crucial para el desarrollo de este tipo de tumores. Algunos genes candidatos se encuentran en este fragmento cromosómico, uno de ellos el **TSPY**, (proteína específica de testículo en el cromosoma Y) que se expresa en grandes cantidades en las células del CIS/ITGCNU y en las células del gonadoblastoma.

## **Riesgo de tumor en los diferentes grupos de TDS.**

Aunque los pacientes con TDS en general, como ha sido comentado, tienen un mayor riesgo de desarrollar tumor de células germinales (TCG) de tipo II, este riesgo es significativamente diferente en los subgrupos clínicos.

Como se ha mencionado previamente, la prevalencia de tumores de células germinales se incrementa en pacientes con TDS que contienen material cromosómico Y en su cariotipo y probablemente esté relacionada con la presencia del gen TSPY. La posición ectópica del testículo (disgenético) se suma a este riesgo porque la prevalencia de tumores de células germinales en la criptorquidia simple se estima entre 4 y 10 veces la prevalencia normal de 6-11 por 100.000<sup>99</sup>

Cabe mencionar, que existen 3 categorías de TDS con mayor riesgo de tumores como son:

- Disgenesia gonadal
- Síndromes de hipervirilización en pacientes TDS 46, XX expuestos a andrógenos.
- Síndromes de hipomasculinización en pacientes TDS 46, XY con incompleta virilización/androgenización por errores de la síntesis o acción de la testosterona o secundaria a exposición /contaminación estrogénica).

El riesgo de desarrollar tumores se divide en 4 niveles: alto, intermedio, bajo y desconocido, como se puede observar en la siguiente tabla:

**Tabla 12. Riesgo de TCGs según categoría de TDS<sup>97</sup>**

Risk group	Disorder	Malignancy risk (%)	Recommended action	Studies (n)	Patients (n)
High	GD <sup>a</sup> (+Y) <sup>b</sup> intra-abdominal	15–35	Gonadectomy <sup>c</sup>	12	>350
	PAIS non-scrotal	50	Gonadectomy <sup>c</sup>	2	24
	Frasier	60	Gonadectomy <sup>c</sup>	1	15
	Denys–Drash (+Y)	40	Gonadectomy <sup>c</sup>	1	5
Intermediate	Turner (+Y)	12	Gonadectomy <sup>c</sup>	11	43
	17 $\beta$ -HSD	28	Monitor	2	7
	GD (+Y) <sup>c</sup>	Unknown	Biopsy <sup>d</sup> and irradiation?	0	0
	PAIS scrotal gonad	Unknown	Biopsy <sup>d</sup> and irradiation?	0	0
Low	CAIS	2	Biopsy <sup>d</sup> and ???	2	55
	Ovotestis DSD	3	Testis tissue removal?	3	426
	Turner (– Y)	1	None	11	557
No (?)	5 $\alpha$ -reductase	0	Unresolved	1	3
	Leydig cell hypoplasia	0	Unresolved	2	

CAIS, complete androgen insensitivity syndrome; 17 $\beta$ -HSD, 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency; PAIS, partial androgen insensitivity syndrome.

<sup>a</sup> Gonadal dysgenesis (including not further specified, 46XY, 46X/46XY, mixed, partial, complete).

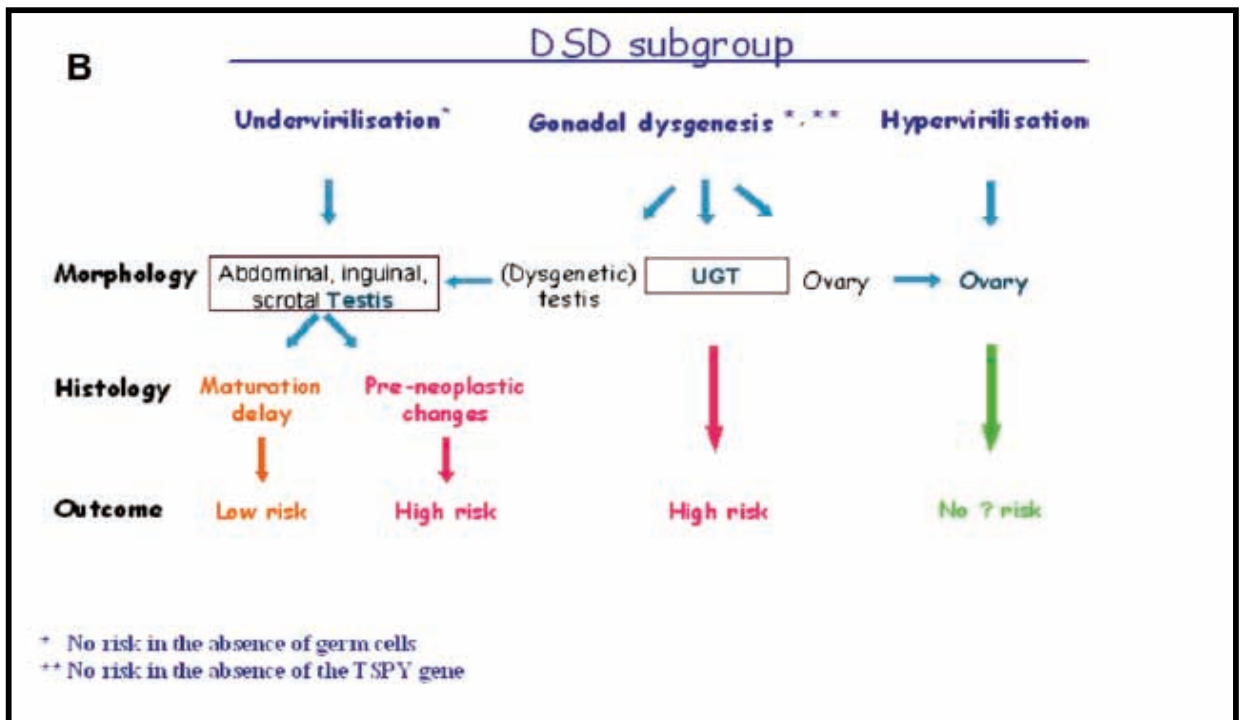
<sup>b</sup> GBY region positive, including the *TSPY* gene.

<sup>c</sup> At time of diagnosis.

<sup>d</sup> At puberty, allowing investigation of at least 30 seminiferous tubules, with diagnosis preferably based on OCT3/4 immunohistochemistry.

Utilizando los datos antes mencionados, así como la caracterización de las células pre-malignas de TCG de tipo II, se ha propuesto un modelo para predecir el riesgo de transformación maligna en pacientes con TDS. Esto se presenta esquemáticamente en la **Figura 10**

Figura 10. Riesgo de transformación maligna según categoría TDS<sup>97</sup>



Además de los tumores de células germinales, podemos encontrarnos otros tipos de tumores en pacientes con TDS como el **tumor de células hiliares ováricas**<sup>100-102</sup> que es un tipo de tumor productor de andrógenos que hemos encontrado en una paciente con Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (ver publicación propia en **ANEXO 8**).

## **2.5. Asignación e identidad sexual**

### **Desarrollo psicosexual**

Como se expuso inicialmente, para la evaluación del desarrollo psicosexual y de la Identidad de género de los afectados, es necesario conocer y diferenciar adecuadamente los componentes que intervienen en la construcción del género, que son como se ha expuesto previamente<sup>103-105</sup>:

- **Asignación**
- **Identidad sexual**
- **Orientación sexual**
- **Rol de género o rol sexual**

Es importante también mencionar que con frecuencia nuestro modelo occidental de conceptualización binaria de la identidad, utiliza indistintamente el término de “sexo” y “género”, pero en realidad el primero se refiere a los aspectos biológicos y el segundo a los aspectos psicosociales y conductuales.

A continuación, se explica de forma detallada cada uno de estos componentes y su implicación en los TDS.

#### **2.5.1 Asignación sexual**

El desarrollo psicosexual es un complejo proceso en el que influyen múltiples factores como la exposición intraútero a los andrógenos, los genes de los cromosomas sexuales y la estructura del cerebro, así como las circunstancias sociales y la dinámica familiar<sup>25</sup>.

En el proceso de asignación de sexo, además de estos factores es imprescindible tener en cuenta el diagnóstico o sospecha diagnóstica del TDS, la apariencia genital, las distintas opciones quirúrgicas, la necesidad de terapia hormonal de por vida y las posibilidades de fertilidad<sup>25</sup>.

#### **Elección de sexo registral neonatal**

Cuando se hace necesario asignar un sexo, en particular en el recién nacido, el objetivo es elegir aquel sexo que permita la mejor adaptación funcional

futura y que más concuerde con el sexo biológico. La decisión puede ser difícil y controvertida, porque en ocasiones ninguna solución es buena.

El desarrollo de la identidad de género se supone el resultado de una compleja interacción entre genes y medio ambiente. Es imposible predecir con total confianza el género con el que cualquier niño eventualmente llegará a identificarse. Como al resto de los recién nacidos, a los niños con TSD se les realiza una asignación inicial como niños o niñas. Pero los miembros del equipo deben ser conscientes e informar a los padres que algunos casos de TSD tienen más probabilidades que el resto de población de sentir que la asignación ha sido incorrecta.

La asignación de género es un proceso social y legal que no requiere la intervención médica o quirúrgica. El papel de los profesionales de la salud en este momento es obtener y ayudar a interpretar los resultados de las pruebas relativas a la etiología y el pronóstico del TSD y sobre la condición de la anatomía y la fisiología del niño, a fin de transmitir y compartir esta información para la decisión de los padres acerca de la asignación de género.

El psiquiatra o psicólogo en el equipo debe participar también en estas etapas iniciales y valorar la capacidad de comprensión de los padres ante el TSD y asesorarlos en cuanto a su educación, capacidad cognitiva, habilidades de afrontamiento. Recordemos que uno de los principios de la atención centrada en el paciente para las personas con TSD es que lo normal para un paciente puede no serlo para otros<sup>106</sup>. Por ejemplo, un comportamiento atípico de género o no normativo no es una razón para alentar el cambio de sexo en ausencia de un deseo explícito del paciente para este cambio. La flexibilidad es clave para que los pacientes y los padres se sientan valorados y aceptados; es la clave para reducir la sensación de estigma. Los padres no deben ser culpados cuando los niños expresan un comportamiento atípico por su asignación de género. Hay que reforzarles que cada niño es único y admirable en su propio derecho<sup>107</sup>.

Desde el punto de vista de la antropología, autores como Nuria Gregori, hacen una denuncia al esencialismo. Según ella, es la base para argumentar la intersexualidad y propone nuevos espacios en cuanto a las clásicas asunciones y modelos de género y sexualidad<sup>108</sup>.

## Evaluación de la asignación en TDS durante el período infantil

Es necesario realizar una evaluación psicológica una vez que el niño está suficientemente preparado para ello. La identidad de género se desarrolla antes de los 3 años, edades más tempranas para evaluarla no están aún bien definidas. La idea de que los 18 meses es la edad límite para replantear una reasignación debe ser tratada con cautela, según algunos autores<sup>23</sup>.

En los casos de afectados que presenten una evidente incongruencia de género o disforia de género (DG), es necesaria la evaluación psicológica adecuada, y remitir al paciente a un equipo especializado donde se evaluará la identidad de acuerdo a recomendaciones internacionales<sup>103,106</sup> (Ver criterios de Disforia de Género en Infancia según DSM V en **ANEXO 3**),

Otros expertos como Diamond y Sigmundson<sup>9</sup> han dado orientaciones generales sobre asignación sexual, como se ve en la **Tabla 13** pero siempre advirtiendo sobre la evolución psicosexual en cada caso.

**Tabla 13. Recomendaciones asignación sexual según tipo de TDS<sup>9</sup>.**

Recomiendan asignar SEXO MASCULINO en	Recomiendan asignar SEXO FEMENINO en
<ul style="list-style-type: none"><li>- Pérdida de pene traumática o agenesis peneana</li><li>- Micropene</li><li>- PIA (Prader 2 y 3)</li><li>- Hipospadias</li><li>- Déficit de 5-alfa reductasa y Déficit de 17-betaOHesteroide deshidrogenasa</li><li>- Síndrome de Klinefelter</li><li>- XX con HSCV, Prader IV-V</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- XY con TIA</li><li>- HSCV sólo con hipertrofia de clítoris</li><li>- XX y XY con Disgenesia Gonadal y Síndrome de Turner</li></ul>

## Posibilidad de reasignación de sexo en edades más avanzadas

Deben ser clarificados los determinantes de la identidad de género en los TDS, con muestras representativas y considerando que la identidad puede cambiar en la edad adulta. En el aspecto psicológico es necesario evaluar la efectividad de la información, los plazos de ésta y su contenido<sup>25</sup>.



## Reflexiones sobre la asignación sexual en el siglo XXI

Las recomendaciones sobre asignación sexual desde el punto de vista biomédico se basan en los siguientes puntos<sup>1</sup>:

1) En el diagnóstico del TDS, muy útil porque la evolución de la alteración depende parcialmente de la etiología, y se basará en la experiencia del equipo o por las publicaciones científicas.

2) En el desarrollo de los genitales externos y su función sexual futura.

3) En las posibilidades de las correcciones quirúrgicas.

4) En el desarrollo de los genitales internos y el potencial de fertilidad.

5) En la aceptación de los padres.

6) En la evaluación psicológica de los padres y la familia cercana.

En los casos con diagnóstico específico, las **recomendaciones de la asignación de sexo** se basan en datos publicados previamente como los de Migeon y Wisniewski<sup>96</sup>:

Más del 90% de las 46, XX HSCV (Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante) y todas las Resistencias totales androgénicas (TIA) asignadas como niñas, tienen identidad femenina<sup>109</sup>.

El 60% de los 5-reductasa (5RD2) asignados como niñas en la infancia, viven como hombres<sup>110</sup>.

Los autores indican que, en general en los 5RD2, con diagnóstico en la infancia, es necesario discutir mucho sobre la asignación de sexo.

En pacientes con Insensibilidad Parcial a los andrógenos (PIA), defectos en la síntesis de TST y ciertas disgenesias gonadales, hay insatisfacción con el sexo asignado en más del 25% de los casos, tanto en hombres como mujeres<sup>110,111</sup>.

## 2.5.2 Identidad y rol de género

### Concepto identidad sexual

La identidad sexual es la consideración que tiene uno mismo de su género o sexo en general, pero no siempre, como masculino o femenino o ambivalente.

Cuando existe una discordancia entre el sentimiento de ser hombre o mujer y la apariencia sexual nos encontramos ante un individuo que presenta Disforia de Género (DG) que se comentará a continuación.

### Mecanismos que intervienen en la construcción de la identidad de género

El desarrollo de la identidad de género es una interacción compleja entre factores hormonales pre y postnatales, así como las influencias genéticas, ambientales y las experiencias psicosociales.

En las últimas 3 décadas, ha habido una creciente evidencia del papel de los factores genéticos y prenatales para influir en la identidad de género definitiva de un individuo. El efecto potencial de los niveles de hormonas masculinas durante el desarrollo fetal y su influencia en el desarrollo del sistema nervioso central sigue siendo un factor importante<sup>46-72</sup>

Algunos autores piensan que el pensamiento dualista en forma de oposiciones binarias (hombre/mujer) es una de las mayores trabas no sólo para la construcción de identidades y roles de género alternativos, sino también para cumplir el delicado cometido del proceso diagnóstico especificado como una de las tareas más importantes del profesional de salud mental en los protocolos internacionales<sup>112-114</sup>

Lejos de pensar que la identidad se funda solamente en la biología debemos de tener en cuenta que los mecanismos que intervienen en la construcción de la identidad sexual según **Liao Lih-Mei y Laura Audí** se basan en 3 teorías<sup>115</sup>:

- El rol del cerebro en la identidad de género: esta teoría se basa en la premisa de que después de la determinación y diferenciación de las gónadas, el entorno prenatal y perinatal resultante de las hormonas sexuales determina la diferenciación sexual del cerebro. Concretamente, las investigaciones

recientes destacan el papel fundamental de la relación entre el grado de la exposición fetal a los andrógenos y el comportamiento masculino posterior

- El rol de la socialización: La conformación de la identidad de las personas como hombres o mujeres forma parte de un proceso cotidiano de reafirmación, negación o discusión de una identidad en la que el cuerpo constituye un aspecto fundamental y en el que influyen de gran manera los modelos presentados como ideales en un momento histórico determinado a través de la publicidad, los medios de comunicación, el mundo del deporte, de la cultura, del arte, de la música, etc<sup>116</sup>. En las últimas 2 décadas, las investigaciones se han centrado en desvelar la relación de la identidad con el contexto social y el desarrollo cognitivo. El impacto de la tipificación de género por los padres constituye otra línea de investigación<sup>117</sup>. Esta dependerá de las creencias y estereotipos que tengan acerca del género y que esta actitud no es inmutable, sino que puede modificarse como sucede en algunos padres tras el nacimiento de su primer hijo hacia actitudes más tradicionales con respecto a los roles de género<sup>118</sup>. Por tanto, hay que tener en cuenta según esta teoría que el sexo de crianza es un fuerte determinante para la identidad de género adulta.
- El desarrollo multidimensional del género: esta teoría sostiene que la evidencia científica actual sugiere que el desarrollo de género de un individuo se construye en base a la interacción social. En esta construcción del esquema de identidad de género del individuo intervienen varias formulaciones, no es unifacético. Para **Egan y Perry**, estos factores que constituyen el esquema individual de la identidad de género son: la tipicidad de género, la satisfacción con el género y la presión que el propio individuo se ejerce sobre sí mismo u otros para conformarse las normas de género que puede tener<sup>119</sup>. Estos factores pueden tener resultados psicosociales positivos (cuando la tipicidad de género es sentida y la sensación de género es esperada, por ejemplo porque conlleva a mayor autoestima y mayor aceptación social entre pares) y resultados psicosociales negativos (cuando el individuo se ejerce una presión interna sentida por la conformidad de género, es decir, sentir que el sexo es atípico o estar insatisfecho con el género asignado sólo provoca angustia si el individuo también se siente

presionado para rechazar otra conducta de género.). Este enfoque de la identidad desde el punto de vista del desarrollo multidimensional del género puede tener potencial para investigar las relaciones entre la identidad corporal y el bienestar psicológico.

### **Disforia de Género (DG), definición y actitud: ¿Cómo se estudia la DG?**<sup>113,114</sup>

Como hemos comentado previamente, existen diversos determinantes de la identidad de género, lo que supone que, ante una discordante identidad de género, la valoración sea un proceso prolongado y complejo, controlada de manera rigurosa, y realizada de forma extensiva y utilizando todo el tiempo necesario.

Se define **Disforia de género (DG)** como la experiencia de la discordancia entre la apariencia sexual, y el sentimiento personal de ser hombre o mujer.

Existen 2 manuales internacionales utilizados por los profesionales clínicos en los que constan los criterios que se deben cumplir para diagnosticar la DG: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)* y el *Código Internacional de Enfermedades (CIE-10)* (ver **ANEXOS 2 y 3**). Ambos incluyen en el apartado de problemas mentales las alteraciones de la identidad de género, siendo en la actualidad controvertida esta inclusión para el caso de las personas transexuales, ya que la mayoría, aunque manifiesta una dificultad adaptativa y por tanto gran sufrimiento por su condición de transexual, sin padecer otra patología mental específica. Los TDS se encuadran dentro de los Trastornos misceláneos no especificados de la identidad de género.

No obstante, la DG puede ir acompañada de problemas psicológicos o psiquiátricos. Por tanto, será responsabilidad del profesional de salud mental (PSM) el diagnóstico de la DG

Los **diagnósticos diferenciales** que plantea la Disforia de Género son:

- **La inconformidad de los roles de género.** La disforia de género debe distinguirse de la simple disconformidad con el comportamiento estereotipado del rol de género mediante el fuerte deseo de ser de otro género que el asignado y por la extensión y generalización de las

actividades e intereses de género contrario. El diagnóstico no pretende describir simplemente la no conformidad de los roles de género estereotipados de comportamiento (por ejemplo, el comportamiento llamado "tom boy" en las niñas, el comportamiento "sissy girl" en los niños, el ocasional travestismo en los hombres adultos). Dado el aumento de la apertura de las diferentes variabilidades de género que existen, es importante que el diagnóstico clínico se limitará a aquellos individuos cuya angustia y deterioro cumplan con los criterios especificados.

- **Trastorno travestista.** El trastorno travestista ocurre en adolescentes y adultos varones heterosexuales (o bisexuales) (rara vez en mujeres) para quienes el comportamiento travestista genera excitación sexual y causa angustia y/o deterioro sin estar su género asignado en tela de juicio. En ocasiones es acompañado de disforia de género. Un individuo con un trastorno travestista que también tiene una disforia de género clínicamente significativa puede ser diagnosticado de ambos diagnósticos. En muchos casos de inicio tardío de disforia de género en hombres ginefílicos de nacimiento, los comportamientos travestistas con excitación sexual son precursores.
- **El trastorno dismórfico corporal (dismorfofobia):** persona que se centra en la alteración o la eliminación de una parte específica del cuerpo, ya que lo percibe como de forma anormal, no porque represente un género asignado repudiado. Cuando se presenta un individuo que cumple criterios tanto para la disforia de género como para la dismorfofobia, ambos diagnósticos se pueden asociar.
- **Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.** En la esquizofrenia, rara vez puede haber delirios de pertenecer a algún otro género. En ausencia de síntomas psicóticos, la insistencia de un individuo con disforia de género de que él o ella es de otro género no es considerado un delirio. La esquizofrenia (u otros trastornos psicóticos) y la disforia de género pueden concurrir.
- **Otras presentaciones clínicas.** Algunos individuos con un deseo de masculinización que desarrollan una identidad de género alternativa no-

hombre/no-mujer tienen una presentación que cumple con los criterios de disforia de género. Sin embargo, algunos hombres buscan la castración o una penectomía por razones estéticas o para eliminar los efectos psicológicos de los andrógenos, sin cambiar la identidad masculina, en estos casos, no se cumplen los criterios de disforia de género.

Los **Test diagnósticos/criterios** más utilizados para evaluar la DG son:

- Zucker's Modified Questionnaire<sup>120</sup>
- Sexual Behavior Assessment Schedule<sup>121</sup>
- Gender Dysphoria Identification Questionnaire<sup>122</sup>
- Rosenberg Self-Esteem Scale and Masculine Gender Identity Score<sup>123</sup>
- Bem Sex-Role Inventory<sup>124</sup>

Todos ellos son cuestionarios específicos de disforia, pero hay que tener en cuenta, que otra fuente usada para el diagnóstico de disforia es el actual DSM-V (ver **ANEXO 3 Y 5**). En versiones anteriores al V la disforia de género no incluía a las personas intersexuales.

La disforia de género suele afectar entre el 8,5 y el 20% de las personas con TDS, dependiendo del tipo de TDS<sup>125-127</sup>.

La mayoría de las series que estudian la DG en TDS revela que entre las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tipo virilizante simple el 10% en estadio Prader IV-V presentan DG. Los pacientes con deficiencias de 5 $\alpha$ -reductasa 2 (5 $\alpha$ -RD2) y 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 3 (17 $\beta$ -HSD3) presentan las mayores tasas de disforia de género (incidencia de hasta el 63% dependiendo de la serie estudiada). Las tasas de DG en otros casos de TDS también 46, XY son 20% para PIA, 5% para TIA, 39% para extrofia cloacal y 100% para agenesia peneana y 44% para otros diagnósticos TDS como el Ovotesticular y la Disgenesia Gonadal Mixta; estos últimos son relativamente raros y difíciles de evaluar de manera concluyente<sup>128-130</sup>.

La mayoría de intersexos que desarrollan disforia de género han sido más complejos desde su inicio, planteando ya dudas sobre la asignación desde su

nacimiento. Algunos TDS se han asociado a comportamientos cruzados de género desde la primera infancia, sin embargo, en la mayoría de los casos, esto no ha conducido a la disforia de género. El grado de disforia de género y la transición solicitada puede variar considerablemente en función del tipo de TDS, su fenotipo genital y la contribución de la impregnación cerebral de los esteroides sexuales a la construcción de la identidad sexual<sup>80,126</sup>.

En esta fase y a lo largo del **proceso de cambio de sexo o de reasignación sexual (PRS)**, se recomienda evaluación periódica y coordinada del caso por todo el equipo y psicoterapia y terapia familiar si se considera necesaria.

### **Rol sexual o de género**

Las categorías de género, sexo y sexualidad se han abordado tradicionalmente desde dos enfoques teóricos: el esencialista y el construccionista. La postura esencialista parte del supuesto de que todos los procesos del género y el sexo, así como los psicológicos, son biológicos<sup>131</sup>. Por lo tanto, existen características de los individuos que son independientes de la cultura e influyen en las identidades y en la construcción del cuerpo.

El otro punto de vista es el construccionista<sup>132,133</sup>. Los defensores de este marco sostienen que las personas tienen un rol activo en la construcción de su realidad. El género va a depender del intercambio social de las personas, que están situadas a su vez en un tiempo y en un espacio particular.

La antropología<sup>134</sup> denomina "la construcción cultural del sexo" a las prácticas que en el marco general de los diversos tipos de intervención cultural sobre el cuerpo que se producen en distintos momentos del proceso de enculturación. Esto sucede, por ejemplo, en la circuncisión, practicada por innumerables pueblos en todas las épocas y latitudes.

Se puede englobar la cirugía de reasignación sexual contemporánea en un marco más amplio de acciones que incluiría desde el punto de vista antropológico, además de la circuncisión, la clitoroidectomía, y la amplia variedad de escultidos culturales que las distintas sociedades realizan con los órganos sexuales masculinos y femeninos como materia prima. Estas acciones

forman parte de inscripciones culturales varias que son practicadas en otras partes del cuerpo (mutilaciones, escarificaciones, tatuajes, pinturas, cortes, variedades de peinado y de vestido) de una secuencia de ritos de paso que se inicia, al nacer, con el reconocimiento cultural del neonato "natural" como miembro de la sociedad, y de la "humanidad" que con ella se confunde. Esa incorporación inaugural a la sociedad, junto a sucesivos roles sociales por medio de distintos ritos de paso (por ejemplo, el matrimonio entre ellos), conlleva una definición y delimitación de la persona que accede a esos roles distintivos y de las prácticas que le están permitidas y prohibidas<sup>135</sup>.

La antropología<sup>134</sup> considera la sexualidad no como lo que un ser humano es -desde un punto de vista genético, fisiológico y/o anatómico- sino lo que hace con sus órganos sexuales, sean éstos un producto natural o cultural.

Lo importante es que la sexualidad de un individuo no es su sexo ni su "orientación sexual" supuestamente fija o determinada para siempre, sino su **conducta sexual**, incluida la representación simbólica que se hace de sus prácticas sexuales y de su propio sexo biológico.

Otras posiciones esencialistas<sup>131</sup> han llevado a algunos científicos al desvarío ideológico de investigar en la búsqueda del gen de la homosexualidad, a pesar de que hay un sinnúmero de culturas que ven con absoluta normalidad que un mismo individuo tenga a lo largo de su vida, en distintos momentos y situaciones, tanto prácticas homosexuales como heterosexuales.

Asociado al ya de por sí debilitado argumento del dimorfismo sexual, en nuestra cultura se sigue insistiendo en la construcción de dos géneros que se corresponden con esos dos sexos: varón y mujer: "lo masculino", como el conjunto de rasgos psicológicos, pautas conductuales, valores, derechos y deberes, roles sociales, etc. propio de los hombres, espontáneamente varoniles y "lo femenino" como el conjunto análogo propio de las mujeres, espontáneamente femeninas.

Los estudios etnográficos han mostrado, a partir del análisis pionero de **Margaret Mead**<sup>136</sup>, la relatividad cultural de las definiciones de "lo masculino" y "lo femenino" y la variable combinación de los rasgos que nosotros entendemos



como determinantes de esa doble identidad de "género" con la respectiva identidad de sexo. Lo que de tales estudios se deduce es que, aun si aceptáramos el dimorfismo sexual, lo cual es muy discutible, los modos culturales en que un macho se convierte en varón y una hembra en mujer varían extraordinariamente en las diferentes sociedades con diferentes culturas y por lo tanto ideologías de "género". Una de las características de las distintas ideologías de "género" es la asignación a cada uno de los sexos que reconocen (sean dos o tres) de distintas actividades y papeles sexuales, reproductores, económicos (división sexual del trabajo), políticos y rituales.

En Occidente, por ejemplo, se asigna a varones y a mujeres, como rol sexual definitorio de su "género" respectivo (masculino o femenino), la condición heterosexual exclusiva. Sin embargo, en Mombasa, por ejemplo, una ciudad árabe de la costa este de África con una abundante población homosexual, es el sexo biológico únicamente el que determina el género, que no se ve alterado en modo alguno por las distintas prácticas sexuales. En Mombasa "un macho es siempre un varón y una hembra es siempre una mujer", tanto si mantienen un estilo de vida heterosexual como si mantienen de forma permanente hábitos homosexuales, lo cual hace que cerca de un 10% de la población, alternan a lo largo de su vida entre prácticas homosexuales y prácticas heterosexuales. Algo semejante ocurría en la antigua Grecia, entre los Azande y en las numerosísimas culturas que no han elevado, como la nuestra, las prácticas heterosexuales a criterio definitorio de la identidad de género<sup>134</sup>.

Distinto parece ser el caso de la cultura de diversos grupos indígenas de Norteamérica que reconoce, junto a varones y mujeres, un **tercer género**: los berdaches, hombres homosexuales que asumen roles de género femenino y que disfrutan de un estatus social específico culturalmente reconocido que no se les asimila a ninguno de los otros dos géneros.

Otros grupos históricos y antropológicos considerados de un tercer género culturalmente categorizado como tal y que gozan de reconocimiento social son los berdaches, los eunucos de Bizancio, la casta de los hijras en la India, los transexuales contemporáneos, etc...

Estos defensores del tercer género distinguen al menos tres grupos<sup>134</sup>:

1. Los que consideran sin duda un tercer sexo tanto genético como fenotípico (intersexuales clásicos);

2. Los que, como los eunucos y los transexuales, son un tercer sexo anatómico culturalmente creado por intervención técnica

3. Los que, como los berdaches y demás formas de homosexualidad institucionalizada son un tercer sexo cultural.

Imprescindibles para entender la diversidad son también los trabajos de **P.B Preciado**<sup>137</sup>, en su primer libro, *Manifiesto Contra-sexual* (2002), inspirado en las tesis de Michel Foucault, reflexiona sobre la construcción social y política del sexo. Persona experta en filosofía, y activista alternativa, defiende una revolución contra las normas que determinan políticamente el sexo, el género, y los modos de buscar y obtener placer.

Para **Caridad Blázquez**<sup>134</sup> es importante resaltar que la diversidad sexual humana forma parte de la diversidad social y cultural de los pueblos, siendo necesario eliminar prejuicios propios de nuestra cultura hegemónica. Para ella desde el paradigma constructivista es necesario un desplazamiento ideológico hacia posturas más respetuosas con la diferencia y más compensadoras con respecto a la desigualdad; es posible un mundo que englobe muchos otros mundos donde nadie se sienta reprogramado ni física, ni psicológicamente para ser encajado en un estrecho habitáculo vital de solo dos opciones.

## **2.6. Bioética, legislación y modelos de atención**

### **2.6.1. Bioética**<sup>138</sup>

A través de los procesos históricos de medicalización se ha producido un corpus de saberes particulares y de intervenciones específicas desde una perspectiva disciplinar, determinando que el modelo médico hegemónico haya sido identificado como la única forma de saber legitimada<sup>139</sup>. Sobre la base de la concepción binaria de los sexos y los géneros, que exige desde el nacimiento mismo una identidad genérica masculina o femenina definida e inmutable, la biomedicina clásicamente ha creado un modelo de verdad y conocimiento respecto del cuerpo humano, determinando las decisiones y formas de tratamiento en la actualidad. Se reconoce que, en su esfuerzo por estudiar la

variación intersexual, la medicina objetiviza a las personas, transformando la diversidad en enfermedad y en aspectos clínicos. Sin embargo, es una realidad que más allá de la institución sanitaria, el dilema pertenece al ámbito de la cultura, porque es la sociedad en su conjunto con sus construcciones simbólicas, sus representaciones, discursos y prácticas la que se encuentra involucrada. Desde los supuestos mencionados se hace necesario comprender la experiencia de vida de individuos que nacieron con una apariencia genital diferente al promedio masculino o femenino, y que fueron médicamente asignados a una categoría de varón o mujer; y más específicamente, la experiencia derivada de las interacciones con los servicios de salud, y los significados otorgados a la relación médico-paciente<sup>138</sup>.

Algunos de los supuestos éticos que se vulneran durante el proceso de tratamiento y diagnóstico de la persona intersexual son el derecho a consentir la **autonomía, y el principio de beneficencia**<sup>140,141</sup>. Los profesionales de la salud prácticamente jerarquizan los valores éticos, en los que unos valores van a predominar sobre otros. Algunos entienden que deben garantizar el bienestar físico, emocional a sus pacientes y, por estos valores, muchas veces sacrifican el valor de la honestidad<sup>142</sup>. Según Cóté<sup>143</sup>, estos profesionales no comparten con su paciente la información completa sobre el tratamiento, ya que la persona puede negarse a recibir el mismo y por lo tanto arriesgar su salud. De esta manera se estaría vulnerando el principio de autonomía. Se parte de la premisa de que aquello que altera la normalidad de los supuestos del género y el sexo, particularmente lo que tiene que ver con la genitalidad, es un tema muy delicado, ocasionando con ello miedo al tratamiento “correctivo” y no consentimiento del mismo<sup>143,144</sup>. Esto se traduce a su vez en que no siempre se ha considerado requisito para el profesional de la salud pedir el consentimiento de los niños o jóvenes para llevar a cabo estos procedimientos, violando a su vez, en nombre del bienestar (o principio de beneficencia), el derecho de estas personas a decidir lo que se va a hacer con sus cuerpos.

El asunto del consentimiento levanta otras controversias con relación a la capacidad del menor de consentir<sup>145</sup>. Generalmente, a los niños no se les considera capaces de entender la información médica, porque no poseen las destrezas cognitivas para comprender la complejidad de estos procedimientos,

mientras que a los jóvenes tradicionalmente se les considera inestables emocionalmente y por lo tanto carentes de firmeza para tomar decisiones según Preeves<sup>145</sup>. A partir de estas construcciones, las decisiones en el área de la salud recaen principalmente en los padres o tutores<sup>140,143</sup>.

En caso de ocultar información-, el profesional tiene que justificarlo, además de desarrollar un protocolo de revelación de diagnóstico. Sin embargo, en la literatura encontramos que muchos profesionales de la salud, así como psicólogos que colaboran con estos, han sacrificado este valor por el principio de beneficencia<sup>146,147</sup>. Incluso, muchas veces no existe un proceso de revelación de diagnóstico. Generalmente, las personas descubren que son intersexuales por exámenes médicos rutinarios o porque sus familiares les dicen la verdad<sup>148,145</sup>. Estas personas a su vez experimentan sentimientos de vergüenza y de rencor hacia estos<sup>147,145-150</sup>.

El asunto se complica si las personas afectadas en su proceso de desarrollo quieren asumir un género y un cuerpo distinto al asignado, y consideran los procedimientos quirúrgicos de la niñez y la adolescencia como un error por parte de sus tutores y profesionales de la salud.

En respuesta a estos cuestionamientos éticos, algunas organizaciones que agrupan a personas intersexuales, así como médicos y psicólogos que colaboran con éstas, entienden que se debe garantizar el derecho del menor a asentir estos procedimientos quirúrgicos, así como los tratamientos hormonales<sup>151,152</sup>. Estos colectivos sugieren que se desarrollen estrategias visuales o lingüísticas para informar a los menores acerca de todo lo relacionado sobre el tema de la intersexualidad, los tratamientos y las consecuencias de las cirugías, así como para verificar que entendieron la información. Además, abogan para que exista un proceso de revelación de diagnóstico con un menor que haya sido sometido a algún tipo de tratamiento cuando era bebé o cuando tenía muy poca edad para asentir un procedimiento<sup>150,153,154</sup>. Por otro lado, defienden que no sea requisito llevar a cabo cirugías para asignar un género<sup>151,155</sup>. Parten de la política de que es importante que a los TDS se les críe bajo uno de los dos géneros, hombre o mujer, pero esto no debe implicar una

cirugía irreversible para eliminar un pene pequeño o para disminuir un clítoris alargado.

Los importantes avances científico-técnicos de los que se nutre la sociedad en que vivimos, han generado una creciente preocupación en las sociedades avanzadas por la naturaleza y trascendencia de los cambios. Esta preocupación ha llevado al reconocimiento de que los científicos (y técnicos) deben tener en cuenta los aspectos sociales y éticos de su trabajo <sup>156</sup>.

### **2.6.2. Modelos de atención, grupos de trabajo de las sociedades científicas y asociaciones de afectados**

En nuestro país, se ha utilizado la terminología “Anomalías de la Diferenciación Sexual” o su equivalente “Anomalías del Desarrollo Sexual” ya incorporadas en los tratados y Libros de consenso de Endocrinología Pediátrica de la SEEP (Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica) desde el año 2015.

Actualmente para remedar el acrónimo DSD, se está utilizando en España el término de “Desarrollo Sexual Diferente” acuñado por la SEEP (grupo ADGG –Grupo de Trabajo sobre Anomalías del Desarrollo Gonado-Genital), aunque hay otras opciones como “Diferencias del Desarrollo Sexual” propuestas por activistas o profesionales del ámbito de la psicología y antropología <sup>157</sup>.

Desde el punto de vista de las sociedades científicas, el tratamiento ético del problema que aquí se analiza, va a fundamentarse sobre todo en la ética de la responsabilidad, examinando cuál es la aproximación más adecuada: utilitarista o consecuencialista.

La ética utilitarista, que prevé que la felicidad de todos es el bien deseable siempre que no dañe a los demás, parece excesivamente utópica y condicionada para efectuar análisis concretos y específicos en este problema de TDS.

De acuerdo con estas consideraciones, parece más apropiado someter el análisis ético del problema de la intersexualidad, y su posible relación con la práctica médica, desde una lógica consecuencialista. Esta lógica permite aplicar el análisis caso por caso, favorece la aproximación del análisis riesgo/beneficio

desde una visión holística, integrada, en la que se valoren las repercusiones a título individual y de carácter más social o de amplio espectro.

Por ello algunos grupos de trabajo sobre CRS y ética se plantean las siguientes acciones y reflexiones<sup>156</sup>:

a) Valorar los derechos de los individuos con la atención puesta en algunos de los siguientes extremos:

- Se hace evidente que el reconocimiento de la capacidad de decisión del individuo en los cuidados de salud no significa que se vaya contra el principio de "indisponibilidad del cuerpo propio" en relación con su comercialización o con acciones contrarias a la dignidad.

- Hay que tener en cuenta, también, los daños que se podrían producir en los individuos que sufren este trastorno: falta de integración, insatisfacción o marginación. En resumen, una muy baja calidad de vida, que podría tener consecuencias irreversibles: profundas alteraciones psíquicas o, incluso, el suicidio.

No hay que confundir el modelo con la realidad de cada caso o cada situación clínica, como afirman Bergero y cols<sup>50,51</sup>, ya que los modelos que utilizamos para analizar cualquier situación, son construcciones de redes ideológicas que cazan, ordenan, organizan y otorgan significado a lo que ocurre "ahí fuera" y "aquí dentro" y conceptos como sexo y género son construcciones, que no son universales ni ahistóricas.

La transmisión de la información al paciente y a sus familiares es mejor conceptualizarla como un proceso a largo plazo, a partir de la edad preescolar, de manera progresiva, de preferencia acompañando a los eventos médicos significativos, tales como la iniciación de la pubertad con el tratamiento hormonal o la necesidad de cirugía genital en la adolescencia<sup>1,24,25</sup>.

Desde el momento del diagnóstico, el proceso de divulgación debe ser planificado a través de un diálogo permanente con respecto a lo que se puede decir y cuándo. La información temprana tiene el problema de que todavía no existe una maduración cognitiva suficiente. La revelación tardía puede conducir

a la desconfianza a largo plazo del sujeto poniendo en peligro la relación médico-paciente como se ha comentado anteriormente<sup>1,24</sup>.

El Documento de Consenso de 2006 marcó un antes y un después para la atención de los TDS. A nivel mundial están creciendo las asociaciones y grupos de apoyo para esta población, lo que ha supuesto mayor información, documental y mediática, accesible a individuos de todos los niveles sociales.

En España, recientemente (finales del 2016), se ha planteado en el seno del Ministerio de Sanidad, la necesidad de acreditar algunos CSUR (Centro, Servicio, Unidad de Referencia) dedicados a ciertas enfermedades endocrinológicas, tal como ya existen para otras patologías de baja prevalencia y que requieren equipos y tecnologías específicas (hasta la fecha hay un mínimo de 52 CSUR funcionando). Representantes de las Sociedades de Endocrinología Pediátrica y de Adultos (SEEP y SEEN) y la Asociación Española de Pediatría (AEP), han presentado una primera lista de fichas correspondientes a varias patologías, entre ellas una ficha correspondiente a los TDS. En el caso de los TDS, los representantes del Ministerio comunicaron que existe ya una solicitud previa para diagnósticos similares por parte de Cirugía, lo cual podría retrasar su discusión, ya que se esperaría para hacerla conjunta.

En Europa es convocada también en 2016 la creación de Redes de Centros de Referencia Europeos para Enfermedades Raras (European Reference Networks for Rare Diseases, ERN). Entre las creadas para enfermedades de la endocrinología (Rare Endocrine Diseases Reference Network, EndoERN), una es dedicada a los TDS. La primera reunión fundacional tuvo lugar a finales de marzo del 2017. Su funcionamiento permitirá aglutinar el conocimiento biomédico con el trabajo de las asociaciones de pacientes y articular la relación con los medios de comunicación.

A nivel europeo en la actualidad se están desarrollando varios Proyectos relacionados con TSD/DSD:

- Proyecto DSD-Life (<https://www.dsd-life.eu/>) (2012-2017) reúne 14 países europeos (España no colabora) con el objetivo de evaluar y mejorar la atención en cooperación con las asociaciones de personas afectadas.

- Proyecto COST (*European Cooperation in Science and Technology*) BM1303, DSD-net "A systematic elucidation on Differences of Sex Development" (<http://www.dsdnet.eu/>) del Programa Horizon 2020 (2013-2017). Está integrado por Grupos de 22 países europeos (entre ellos España), 2 países vecinos (Egipto y Rusia) y 7 Grupos internacionales (3 australianos, 2 japoneses, 1 indonesio y un norteamericano). Funcionan 5 Grupos de Trabajo: Grupo 1 "Armonización y estandarización del fenotipado clínico y del tratamiento"; Grupo 2 "Biología y Genética"; Grupo 3 "Armonización de la exploración de laboratorio"; Grupo 4 "Experiencias y Percepciones de la Investigación"; Grupo 5 "Diseminación y capacitación". En algunos Grupos de Trabajo (4 y 5) se han incorporado personas afectadas y padres procedentes de Grupos de Apoyo.
- Red colaborativa de estudios psicosociales sobre DSD: "*European Network for Psychosocial Studies in Intersex/Diverse Sex Development*" EuroPSI (<http://www.europsi.org/>). Fue creada por psicólogos y proveedores de servicios y su objetivo es avanzar en el bienestar psicosocial relacionado con el desarrollo sexual atípico.

En España existen varias asociaciones de usuarios o familiares, entre las cuales se encuentran: **AMAR – Apoyo a Mujeres para la Aceptación del Síndrome de Rokitansky**: (<http://www.amar-mrkh.org/>; <http://www.amar-mrkh.org/p/sobre-amar.html>); **GrApSIA – Grupo de Apoyo a las personas afectadas por el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos y condiciones relacionadas** (<http://grapsia.org/>) y **Asociación española de HSC (Hiperplasia suprarrenal congénita)** (<http://hiperplasiasuprarrenalcongenita.org/>).



### **3. PROTOCOLO DE ATENCIÓN A TDS en la Unidad de Transexualidad e Identidad de Género de Andalucía (UTIG)**

La Unidad de Transexualidad e Identidad de Género (UTIG) se constituye en 1999, a instancia de la Consejería de Salud en el Hospital Regional Universitario Carlos Haya, tras aprobación parlamentaria del tratamiento integral de personas con Disforia de Género. Hasta la fecha de inclusión de casos en esta tesis (2016), el número de solicitantes en la UTIG, para evaluar situaciones de identidad cruzada, ha sido de 1800. Esta atención multidisciplinar ha implicado desde su origen la participación de profesionales de la psicología para la fase de evaluación diagnóstica y aportando psicoterapia en el seguimiento de estas personas cuando así lo han solicitado. Los miembros, dentro del equipo, del Servicio de Endocrinología realizan la evaluación clínica y el tratamiento hormonal cruzado y los Servicios de Cirugía Plástica, Ginecología y en ocasiones de Urología, aportan los diversos procedimientos quirúrgicos de reasignación sexual.

La situación de Disforia de Género no se ha presentado sólo en personas transexuales sino que a esta Unidad han sido derivados pacientes con conflictos de identidad sexual secundarios a un proceso de Intersexualidad o TDS (hasta la actualidad el 5% de la serie estudiada en la UTIG, ver muestra en trabajo experimental).

Las recomendaciones internacionales de atención a estos trastornos, CIE 10 y el recientemente publicado DSM V recomiendan clasificar por separado las causas de identidad cruzada en situación de Transexualidad frente a situaciones como la Intersexualidad, pero los procedimientos diagnósticos del conflicto de identidad, los tratamientos hormonales que se requieren y las técnicas quirúrgicas que se aplican, en especial para cirugía genital reconstructiva son similares entre ambos grupos de pacientes.

El objetivo de este trabajo de investigación será por tanto una aproximación a la complejidad de los pacientes con TDS en los que no ha sido resuelto su problema clínico en la infancia o éste se ha manifestado en la edad adulta. Otro objetivo será el detectar el grado de información que presenta el paciente, sus expectativas y la coordinación llevada a cabo en su atención

clínico-quirúrgica. Un tercer objetivo contemplará la evaluación de cualquier conflicto de identidad o rol de género asociado (ver más adelante).

Para una atención adecuada de las personas con TDS, se requiere un equipo multidisciplinar con experiencia en diferenciación sexual, psicología evolutiva e identidad de género. Los recursos variarán en función del tipo de situación clínica y edad del paciente, que en el caso de este proyecto estará centrado en personas de edad ya puberal o adulta. Es recomendable que este equipo se concentre en centros de atención terciaria como el nuestro y esté formado por endocrinólogos, psicólogos, urólogos, ginecólogos, cirujanos plásticos, genetistas, radiólogos, patólogos, trabajadores sociales y ampliación interdisciplinar para el ámbito educativo y judicial.

### **Evaluación psicológica y psicoterapia**

Resulta fundamental la comunicación clara y fluida con el paciente y sus familiares, mantener estricta confidencialidad y respeto a la intimidad. El manejo adecuado de la ansiedad y el sufrimiento del afectado, padres y familiares, es una cuestión importante a la que se debe enfrentar el equipo.

Las asociaciones de usuarios inicialmente sobre todo en USA han debatido ampliamente sus necesidades y las exponen periódicamente en el ámbito de las reuniones congresuales de expertos<sup>10</sup>. El papel del psicólogo en esta fase inicial en la UTIG ha consistido en evaluar no sólo la carga de angustia e inadaptación que haya presentado el caso sino evidenciar la identidad (ver **ANEXO 5**), orientación y rol psicosexual del afectado, para proceder a posteriori a tomar decisiones conjuntas con el paciente, su familia y el resto de profesionales implicados.

- En el seno de sesiones clínicas conjuntas del equipo la evaluación de la identidad y rol de género, ha tenido en cuenta las siguientes cuestiones: asignación sexual inicial, el sexo de identificación del paciente, la evolución psicosocial y la posibilidad de reasignación del sexo, ya sea mediante tratamiento hormonal, quirúrgico o ambos.

- Presencia de comorbilidad psicosocial asociada (según clasificación de DSM-V):
  - ❖ Trastorno de ansiedad generalizada 300.02 (F41.1)
  - ❖ Trastorno de pánico 300.01 (F41.0)
  - ❖ Trastorno de fobia social 300.23 (F40.10)
  - ❖ Trastorno depresivo 300.4 (F34.1)
  - ❖ Trastornos de la personalidad: **grupo A** (301.0 (F60.0); 301.20 (F60.1); 301.22 (F21)), **grupo B** (301.7 (F60.2); 301.83 (F60.3); 301.50 (F60.4); 301.81 (F60.81)), **grupo C** (301.82 (F60.6); 301.6 (F60.7); 301.4 (F60.5)) y **Otros** (310.1 (F07.0); 301.89 (F60.89); 301.9 (F60.9))
  - ❖ Trastorno psicótico 298.8 (F23)

### **Evaluación del endocrinólogo de la Unidad:**

Según la historia de cada caso, el especialista de endocrinología inicia una aproximación diagnóstica que incluye: antecedentes personales, historia familiar (haciendo referencia a consanguinidad de los padres, antecedentes de familiares afectados o recién nacidos fallecidos en las primeras semanas de vida por causas no claras, así como la existencia de mujeres en la familia con amenorrea primaria o virilización), historia gestacional materna (que incluya exposición a esteroides sexuales por ejemplo medicamentos antiabortivos o con efecto androgenizante, exposición a contaminantes ambientales o indagación de si la madre sufrió algún grado de virilización).

Tras realizar la anamnesis, se procede a la exploración física, que incluye un examen general por aparatos e incide en la presencia de rasgos dismórficos, fenotipo, hiperpigmentación de la piel y exploración de caracteres sexuales secundarios y genitales externos (con atención a simetría, forma y tamaño del órgano eréctil, posición del meato urinario, presencia de hernias inguinales, rugosidad de los pliegues labio-escrotales), ya que de visu se obtendrá gran información acerca de la posible etiología.

La elección de pruebas necesarias para establecer el diagnóstico puede ser específica de cada centro, y no se recomienda un protocolo único de

evaluación para todas las circunstancias. Los métodos moleculares tienen ahora un papel importante para contribuir al diagnóstico definitivo del TDS.

En la UTIG, las determinaciones iniciales que se realizan son:

- Antropometría:
  - Peso (Kg), Talla (cm), IMC:  $\text{Peso/Talla}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ), Índice cintura/cadera (cm). Impedanciometría (Tanita®): Masa grasa (%), Masa magra (kg).
- Tensión arterial (mmHg) y Frecuencia cardíaca (latidos/minuto).
- Exploración general de: Cabeza y Cuello: características faciales, exploración tiroidea. Exploración mamaria: presencia o ausencia de tejido mamario, nodulaciones, ganglios axilares. Auscultación cardiorrespiratoria: tonos cardíacos, murmullo vesicular, ruidos sobreañadidos. Exploración abdominal: palpación de masas y megalias. Genitales externos (según Tanner y Prader<sup>158-159</sup>). Exploración de miembros inferiores: búsqueda de signos de Trombosis Venosa Profunda (TVP) o edemas.
- Estudio hormonal: eje gonadal, adrenal y tiroideo completo:

TSH (mUI/L), T3L (pmol/L), T4L (pmol/L), FSH (mUI/L), LH (mUI/L), PRL (ng/ml), Testosterona (ng/ml), Dihidrotestosterona, Estradiol (pg/ml), ACTH (pg/ml), Cortisol (mcg/dl), 17hidroxiprogesterona (ng/mL), DHEA (ng/ml), Androstendiona (ng/ml), Hormona antimulleriana (MIF). Hormona transportadora de globulinas sexuales (SHBG) (nmol/L).
- Cariotipo.
- Pruebas de imagen: ecografía y resonancia magnética abdomino-pélvica.
- Densitometría ósea

Se solicita interconsulta con otros especialistas: Psicología (la evaluación psicosocial es realizada por psicólogas ya dentro de la propia unidad, como ha sido comentado arriba), Ginecología, Urología, Cirugía Plástica, Genética y todo especialista que se considere necesario.

El análisis integral de estos datos clínicos y complementarios permite la aproximación a las necesidades de tratamiento hormonal, orienta sobre la necesidad de tratamiento quirúrgico reconstructivo genitoplástico, e intenta dar la información adecuada para el desarrollo de una vida acorde al género pertinente.

### **Tratamiento hormonal**

El tratamiento farmacológico a elegir dependerá de la situación diagnóstica y etiopatogénica así como de la edad del individuo (ver **ANEXO 4**).

En el caso de la Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante el tratamiento a elegir en general, es la sustitución gluco y mineralocorticoidea adecuada. Iniciada lo antes posible puede revertir la virilización en ciertos casos y evitar cirugías reconstructivas complejas; en otras situaciones perinatales son necesarias cirugías funcionales o parcialmente reconstructivas.

Se emplearán hormonas sexuales femeninas en aquellos casos en los que se haya decidido asignar, reasignar o mantener el sexo femenino. La terapia a plantear es diferente si la persona tiene útero/restos de Müller o no. En el primer caso, es necesario asociar estrógenos más progestágenos (para evitar la hiperplasia endometrial) y en el segundo sólo se requiere estrógenoterapia. El tratamiento con estrógenos, para inducir pubertad o feminización, debe iniciarse a dosis bajas e ir aumentando paulatinamente. La inducción<sup>158</sup> consiste en una fase inicial de estrogenización, similar a lo que ocurre de forma natural en el inicio puberal, de entre 24 y 36 meses de duración. Una vez alcanzado el desarrollo mamario (S4) y tamaño uterino deseado (por ecografía pélvica de >34-40 mm con línea endometrial visible), o bien si existe sangrado vaginal recidivante, se asociará tratamiento con progestágenos. La dosis inicial suele ser 0.1 µg/kg de Estradiol y 200 µg de Progestágenos micronizados.

Existen diversas pautas de administración y diferentes preparados recomendados: orales, transdérmicos, siendo la dosis muy variada según la edad de la paciente en el momento de la decisión terapéutica y la presencia o no de características sexuales secundarias. En la actualidad se disponen de pocos preparados financiados que contengan sólo estrógenos, estando limitada la

posibilidad de prescripción a los parches de estradiol si se requiere estrogenoterapia aislada. Si se necesitan estrógenos más progestágenos sí se disponen de más principios activos con cobertura sanitaria.

Cuando la asignación/reasignación sexual es masculina, el tratamiento se realiza con andrógenos, habitualmente con inyecciones intramusculares de ésteres de testosterona, también a dosis progresivamente crecientes, pero han surgido en los últimos años presentaciones de testosterona en forma de gel y parches, que permiten una dosificación más adecuada para iniciar la androgenización progresiva. Los pacientes con resistencias androgénicas requieren dosis suprafisiológicas para intentar un efecto óptimo. La disponibilidad actual de preparados financiados también está siendo difícil para algunas presentaciones, especialmente parches y algunas testosteronas inyectables.

En el grupo de pacientes adolescentes, tomar la decisión conjunta con ellos en el momento de la inducción de la pubertad es una oportunidad ideal para la información sobre los efectos de las hormonas, la sexualidad y posibilidades de reproducción y, para discutir sus expectativas sobre los resultados del tratamiento.

### **Tratamiento quirúrgico:**

La cirugía contempla una reconstrucción genital y no genital lo más cercana posible al sexo de identificación, es necesario remarcar que entre las cirugías masculinizantes en personas adultas, la mastectomía subcutánea, obtiene resultados adecuados pero la genitoplastias del tipo metaidoioplastias, faloplastias y las cirugías uretrales (hipospadias o micropenes) son mucho más problemáticas en cuanto a apariencia y funcionalidad. Estas cirugías suelen ir acompañadas de extirpación de gónadas intraabdominales y obligan al paciente a ser intervenido en varias etapas. En el caso de cirugías feminizantes la más frecuente es la realización de vaginoplastia/uretroplastia ya sea por agenesia vaginal o por genitales ambiguos en personas con identidad femenina (aunque hayan sido asignadas previamente como varones).

Cualquier paciente con TDS evaluado en la UTIG contempla unos criterios de inclusión o exclusión para tratamiento hormonal y/o para reasignación quirúrgica de acuerdo a los estándares internacionales sobre identidad de género. En ellos se considera la necesidad de un cociente intelectual adecuado para evaluar su identidad y la ausencia de comorbilidad física o psiquiátrica severa que contraindique el uso de hormonas o la decisión quirúrgica. La no definición identitaria, la inestabilidad en esta identidad o la mala adherencia al equipo de la unidad también son criterios que diferirán o cuestionarán la decisión terapéutica.

## **4. TRABAJO EXPERIMENTAL: Evaluación de las necesidades terapéuticas en personas con trastornos de la diferenciación sexual (TDS)**

### **4.1. Introducción**

Este trabajo tiene la intención de compartir la experiencia clínica de la UTIG de Málaga con la comunidad académica en términos de la población TDS que ha requerido atención en ella. **No es esta una tesis experimental sino descriptiva.** Experimento y experiencia tienen la misma raíz, pero aun significando cosas distintas no están tan alejadas. De hecho, los experimentos surgen como una necesidad de poner a prueba la experiencia, pero es difícil que se diseñe adecuadamente un experimento sobre algo sin que quien lo diseña no tenga la suficiente experiencia previa sobre ese algo. En los comienzos la ciencia fue fundamentalmente descriptiva. La taxonomía ocupaba buena parte del quehacer científico. Había que poner nombre a las cosas antes de experimentar sobre estas mismas cosas. La clínica sigue siendo el arte de la fenotipación adecuada. Es el paso previo a toda investigación biomédica. Sin un adecuado diagnóstico clínico, sin una adecuada fenotipación, todo el resto de la investigación, experimental o no, estará sometida al sesgo de la fenotipación.

En esta tesis se realiza **una revisión sistemática** de una serie de casos catalogados como TDS complejos en la UTIG de Andalucía desde su inicio. A su vez y de forma paralela al trabajo experimental, se realiza en 2014 una búsqueda sistemática durante 6 meses en todas las consultas generales de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Endocrinología del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRU), al que pertenece la UTIG, con el único fin de conocer la casuística de pacientes que fueron clasificados/codificados como TDS por el resto de endocrinólogos.

Se analizan las dificultades diagnósticas y terapéuticas, así como las interrelaciones entre TDS y Disforia de Género, una cuestión muy escasamente abordada en la literatura científica. La reflexión sobre la construcción de la identidad sexual y los condicionantes en el desarrollo psicosocial de estas



personas ha sido poco abordado de forma disciplinar en la bibliografía, probablemente por la escasa prevalencia. Este trabajo asume la necesidad de un modelo asistencial en torno a equipos especializados en los que se concentre la casuística de situaciones clínicas poco frecuentes

#### **4.2. Hipótesis**

- a. Los pacientes TDS que acuden a las Unidades de Endocrinología con experiencia en Identidad y Reasignación sexual, son más complejos en su manejo diagnóstico y toma de decisiones.
- b. Las demandas clínicas son principalmente desde el punto de vista psicosexual, especialmente relativas a la identidad de Género.
- c. El tratamiento no coordinado de cada caso, desde su inicio, empeora el pronóstico de estas personas, lo que conlleva que tratadas de forma integral definan mejor su identidad y necesidades.

#### **4.3. Objetivos**

##### General:

- Evaluar la situación clínica de los pacientes con TDS atendidos en una Unidad especializada (UTIG) en el periodo 2000-2016 y las necesidades terapéuticas que requieren.

##### Específicos:

- Describir las demandas asistenciales planteadas y las recibidas previamente por cada caso.
- Detallar la atención multidisciplinar ofertada de forma personalizada en la Unidad.
- Valorar la Identidad de Género de estos pacientes.

## Secundario:

- Estimar la prevalencia de población TDS atendida en la UGC de Endocrinología y Nutrición del HR a partir del registro durante 6 meses en 2014.

### **4.4. Muestra, metodología y plan de trabajo**

#### 4.4.1. Muestra:

El estudio se ha realizado sobre 152 casos de TDS subdivididos de la siguiente manera:

**Muestra 1: 69 casos** atendidos en la UTIG con diversidad de TDS. Edad comprendida entre los 11-64 años. Procedencia: todo el ámbito de Andalucía y otras Comunidades Autónomas (CCAA) remitidos, desde estas últimas, mediante el Sistema de Información del Fondo de Cohesión sanitaria (SIFCO). Las solicitudes han sido enviadas desde sus áreas de atención primaria, especializada e incluso solicitantes de motu proprio que posteriormente han aportado los documentos de citación adecuados.

**Muestra 2: 83 casos** correspondientes a la casuística recogida durante un semestre de 2014 en las consultas generales de la UGC de Endocrinología y Nutrición. Estos casos han procedido del área sanitaria correspondiente el Hospital Regional de Universitario de Málaga (HRU).

#### 4.4.2. Metodología:

1) Estudio observacional descriptivo con muestreo no probabilístico de la **Muestra 1** atendida en el período de tiempo de 2000-2016 en la UTIG. Los 69 TDS han sido incorporados al programa conjunto de la UTIG añadiendo en cada caso las exploraciones complementarias necesarias según juicio clínico. Esta evaluación clínica y fisiopatológica de cada sujeto, mediante los datos de la historia, tanto clínicos como radiológicos y analíticos, previos y actuales, ha sido realizada por las endocrinólogas y psicólogas de la unidad. Tras el análisis integral ha sido recomendado el tratamiento hormonal, psicoterapia y/o la

intervención quirúrgica adecuada a cada situación clínica. Otros especialistas han sido consultados siempre que el procedimiento lo ha requerido.

En la revisión de la historia clínica previa, cuando se ha podido acceder a ella, se ha prestado especial atención a las variables fenotípicas desde la infancia, la identidad sexual de estos pacientes, la historia anterior de tratamientos médicos y actos quirúrgicos, la comorbilidad psicosocial y los motivos de derivación a la UTIG.

A modo de facilitar el registro de datos aportados en cada paciente, se ha elaborado una plantilla de recogida de información, como se puede ver en el **ANEXO 6** de esta tesis.

2) Estudio descriptivo transversal de la **Muestra 2**, los **83 casos** han sido obtenidos mediante búsqueda directa diaria en las consultas de la UGC durante el 2º semestre del 2014. La descripción se ha limitado a la codificación diagnóstica reflejada en la historia digital de acuerdo a CIE-9/10, que incluía el sistema de registro informático del hospital en dicha fecha. En este registro se han seleccionado sólo aquellos casos que disponían de informe o datos concluyentes para ser considerados como TDS (ver **ANEXO 2**).

#### **A) Definición de las variables:**

##### A.1) Variables de clasificación (para ambas Muestras):

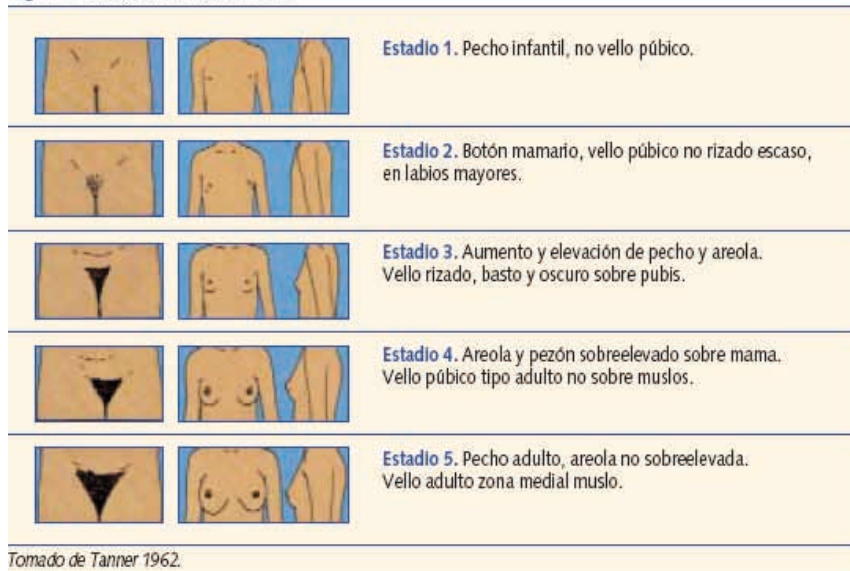
- Tipo de TDS (según la clasificación recogida en Pediatrics 2006)<sup>1</sup>

##### A. 2) Variables cualitativas (sólo para Muestra 1):

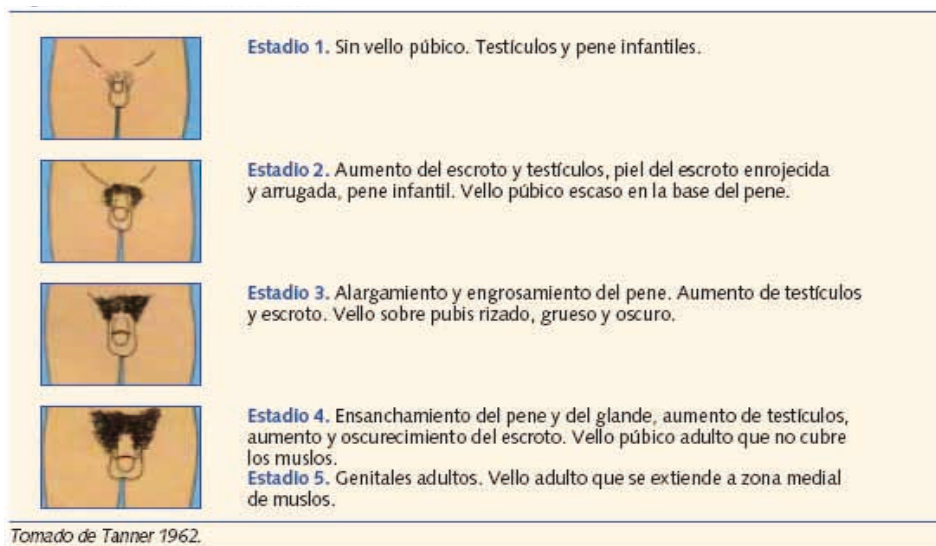
- Motivo de derivación a UTIG
- Especialidad que deriva al paciente a UTIG
- Diagnóstico de presunción
- Fenotipo: Hábito femenino, masculino, ambiguo.
- Exploración física general (ya mencionada en protocolo UTIG), caracteres sexuales secundarios y exploración genital mediante escala de Tanner<sup>159</sup> (ver **Figuras 11a-11 b y 12a-12b**) y Prader<sup>160</sup> (Ver **Figura**

13). Las fotos que se exponen a lo largo del trabajo experimental se muestran con consentimiento de los pacientes.

**Figura 11 a: Escalas de Tanner en niñas<sup>159</sup>**



**Figura 11 b: Escalas de Tanner en niños<sup>159</sup>**



La clasificación de este estadio puede también evidenciarse de acuerdo a las fotografías de Fig 12 a y b:

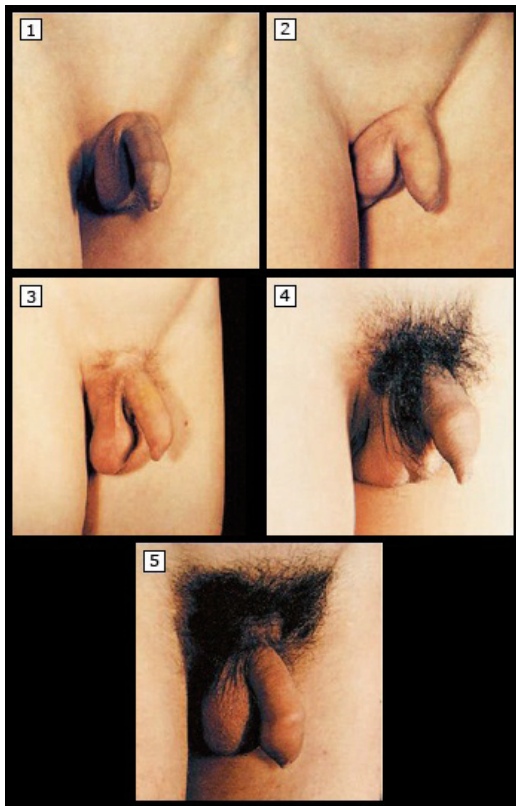


Figura 12a<sup>159</sup>

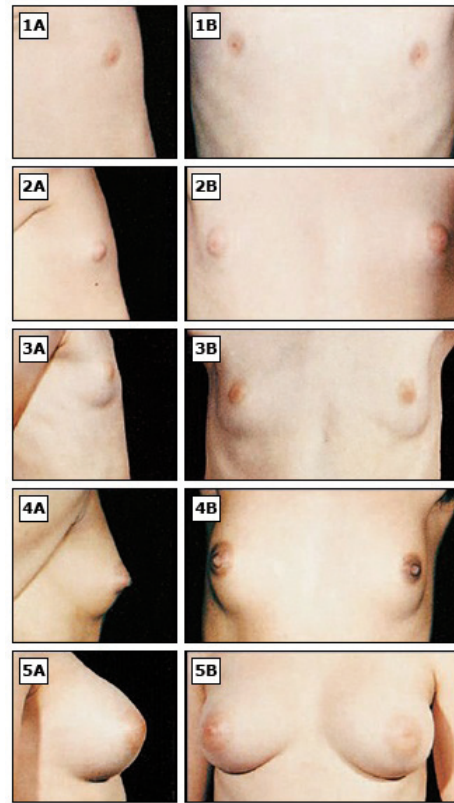
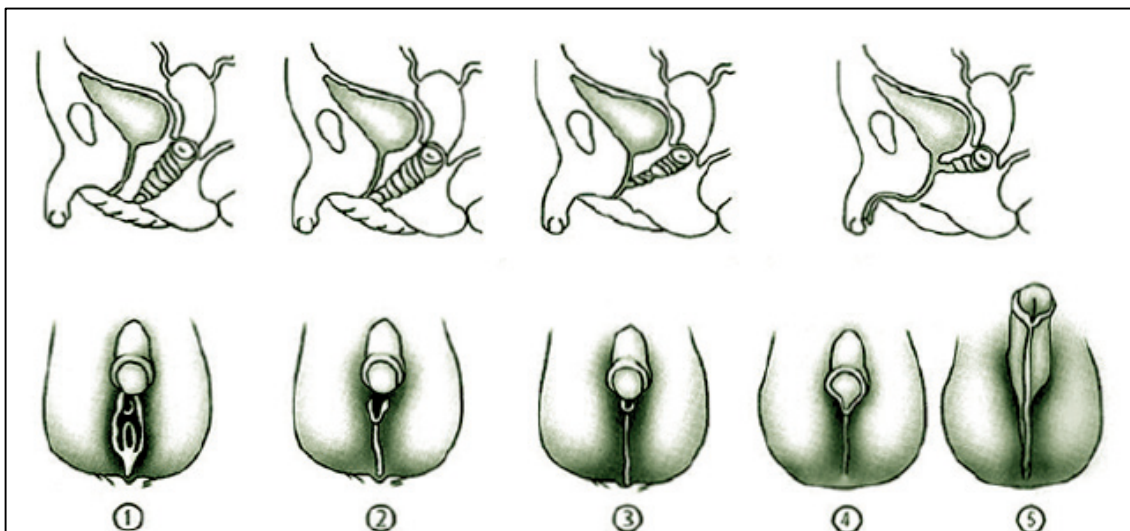


Figura 12 b<sup>159</sup>

Figura 13: Estadios de Prader<sup>160</sup>



Prader tipo 1: Hipertrofia simple del clítoris (actualmente órgano eréctil). Vulva pequeña.

Prader tipo 2: Hipertrofia del clítoris, mínima fusión de labios menores.

Prader tipo 3: Hipertrofia de clítoris, fusión de labios, un solo orificio en el periné (seno urogenital único).

Prader tipo 4: Hipertrofia de clítoris con apariencia de micropene, fusión total de labios mayores con apariencia escrotal, hipospadias penescrotal.

Prader tipo 5: Gran hipertrofia de clítoris, con meato uretral en la punta del clítoris, Apariencia completa de genitales masculinos. Sin testículos en bolsas.

- Antecedentes familiares de patología similar
- Procedimientos **médico-quirúrgicos** practicados en la infancia y ofertados en la UTIG.
  - Tratamientos previos a la valoración en UTIG (hormonales y/o quirúrgicos).
  - Tratamientos prescritos en UTIG:
    - ❖ Hormonales: Estrógenos, Estrógenos + Progesterona, Antiandrógenos, Testosterona, Corticoides y mineralocorticoides. Autotratamientos.
    - ❖ Quirúrgicos: clitoroplastia, vaginoplastia, faloplastia, metaidoioplastia, histerectomía, mastectomía, mamoplastia, cirugía de extirpación de tumores gonadales/restos de Müller y gonadectomía.
    - ❖ Psicoterapia
- Asignación registral previa, Identidad y Orientación sexual actual.
  - Asignación registral: masculina, femenina.
  - Identidad sexual: femenina, masculina, ambigua. Valorada de acuerdo a varias consultas con las psicólogas del equipo y utilizando las entrevistas semiestructuradas que se adjuntan como **ANEXO 5.**

- Orientación sexual: andrógina, ginéfila, andro-ginéfila y nula.
- Presencia de diagnósticos diferenciales con la Disforia de Género, grado de apoyo familiar y la comorbilidad psiquiátrica (ver **ANEXO 3 y 5**).

#### A.3) Variables cuantitativas:

- Edad de consulta a la llegada del paciente a la Unidad.
- Edad de manifestación del TDS.
- Número de procedimientos quirúrgicos (previos y actuales).

#### A.4) Otras variables:

- Cariotipo (realizado en el HRU Málaga mediante el método FISH-*Hibridación Fluorescente in situ*-, en muestra de sangre periférica como mínimo de 20 metafases, cultivada 72 horas con medios convencionales y aplicación de bandas G y C para la determinación del número de cromosomas, su estructura y dotación sexual.
- Estudios genéticos: Los estudios genéticos practicados a nuestros pacientes se han realizado considerando los principales eventos participantes en la determinación del sexo y de la diferenciación sexual y han sido solicitados y estudiados, de forma escalonada, en función de la sospecha clínica de la UTIG y tras decisión conjunta con el centro receptor de la muestra del DNA:
  - Gen SRY (laboratorio Reference)
  - Estudio de Resistencia androgénica total o parcial (gen AR)
  - Estudio de Disgenesia Gonadal (gen del SF1)
  - Estudio de Hiperplasia suprarrenal congénita (estudio del gen CYP21A2 o genes implicados en esteroidogénesis, según sospecha clínica).
  - Hormona antimülleriana (HAM).
  - Déficit de 5 alfa reductasa (SRD5A2)

Estos estudios genéticos han sido remitidos y realizados en el Hospital de Cruces (Barakaldo, Dr. Luis Castaño, principalmente los referidos a Disgenesia gonadal), Hospital Valle de Hebrón (Barcelona, Dra. Laura Audí, las sospechas de resistencia androgénica total o parcial y déficit de 5 alfa reductasa) y al Hospital Gregorio Marañón (Madrid, Dra. Begoña Ezquieta, los estudios de Hiperplasia Suprarrenal Congénita).

- Estudios patológicos e inmunohistoquímica: la anatomía patológica específica se ha realizado en todos los casos sometidos a gonadectomía (diferentes patólogos según el lugar y época de la cirugía en las sospechas de resistencia androgénica, disgenesia gonadal, Ovotesticular TDS y a todos los pacientes intervenidos por cualquier motivo (cirugía genitoplástica, extirpación de restos de Müller, y/o cirugía de tumores gonadales).

### ***B) Tipo de análisis estadístico***

Para el análisis de datos de esta investigación, al tratarse de un estudio descriptivo, los datos se presentan como medias para variables continuas y frecuencias absolutas o relativas para variables cualitativas. Dado el escaso tamaño muestral de los subgrupos diagnósticos obtenidos no se ha considerado procedente test estadísticos comparativos.

#### 4.4.3. Diseño y plan de trabajo

1ª etapa: Diseño del trabajo y análisis preliminar de la Muestra 1 durante el periodo 2000-2010 (Suficiencia Investigadora en el Departamento de Farmacología y Terapéutica de esta universidad).

2ª etapa (2011-2016): ampliación de la Muestra 1 en la UTIG, análisis de las necesidades asistenciales, planteamiento clínico-terapéutico de los casos sucesivos incluidos, estudio de la identidad sexual. Estudio descriptivo transversal de la Muestra 2 durante un semestre de 2014.



## **4.5. Resultados**

En este apartado se describirán inicialmente los datos globales con respecto a frecuencia y tipo de TDS de acuerdo a etiopatogenia, para ambas muestras (serie total de 152 sujetos: Muestra 1 -69 casos- y Muestra 2 -83 casos).

### **4.5.1. Globales:**

La **Muestra 1** de este proyecto consta de 69 casos. 1800 personas han sido estudiadas entre 2000-2016 en la UTIG, siendo los TDS el 4% de los solicitantes. Los diagnósticos iniciales de presunción y sus frecuencias han sido:

**13 HSC (12 HSCC (pierde sal + virilizante simple) y 1 HSCV simple)**

**13 Disgenesias Gonadales (5 mixtas y 8 puras 46, XY)**

**10 Resistencias androgénicas (4 TIA y 6 PIA)**

**9 Agencias Vaginales**

**8 Síndrome de Klinefelter y sus variantes**

**4 Hipoandrogenismos**

**4 Síndrome de Turner y sus variantes**

**2 Extrofias cloacales XY**

**2 Ovoteste XY**

**2 TDS Testicular 46, XX (varones XX)**

**1 MURCS (Müllerian aplasia, Renal aplasia, Cervicothoracic Somite dysplasia)**

**1 Disgenesia Gonadal XX**

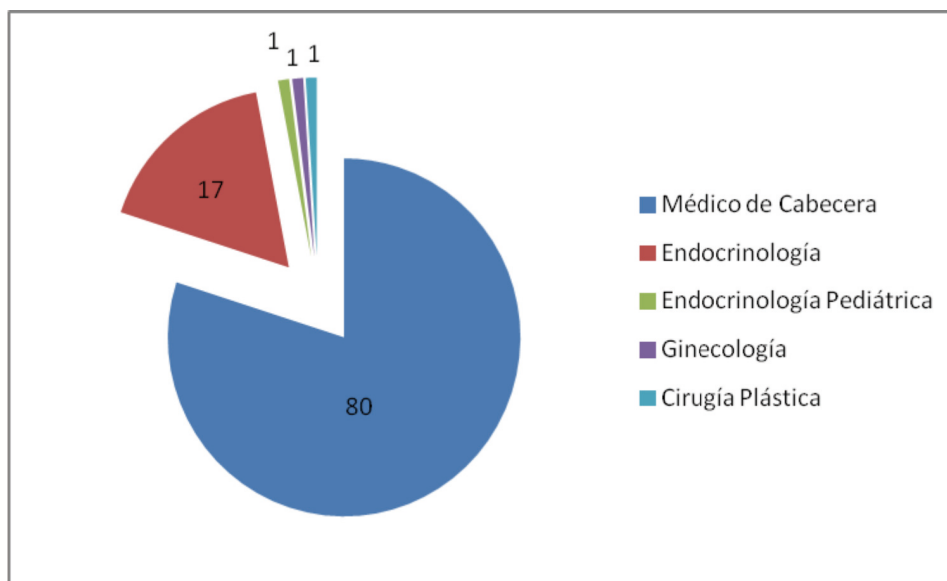
Los motivos de consulta, las formas de presentación clínica, las demandas de cada usuario, las intervenciones previas y la presencia o no de conflicto de identidad sexual serán desglosados a continuación y de acuerdo a las variables clasificadoras de este proyecto de investigación. La principal característica de este grupo de pacientes ha sido la diversidad y la complejidad clínica. Se han evidenciado los múltiples fenotipos que pueden adoptar por ejemplo las disgenesias gonadales (DG) y la variabilidad en la expresión de género de estas personas. Han sido sometidos a varias cirugías genitales sobre todo las HSC y las disgenesias. La mayoría de los tumores de estirpe gonadal han sido detectados en DG a edades tempranas. La mayor queja de estas personas ha sido la multiderivación a especialistas, sin clara contribución de estos profesionales a su bienestar. A lo largo de su vida, ha sido poco considerado su desarrollo psicosexual y se ha hecho un mimetismo erróneo entre rol de género, orientación sexual y comportamientos sexuales sin profundizar en las dificultades de construcción de la identidad de estos pacientes.

La **edad media** de los 69 pacientes con TDS atendidos en la UTIG, en la primera consulta fue de 26 años (rango 11-64).

Con respecto a la **edad de manifestación** del TDS, la mitad de los casos se diagnosticó al nacimiento, y el resto entre los 5 y 20 años, siendo el grupo etario más frecuente el de 14 años.

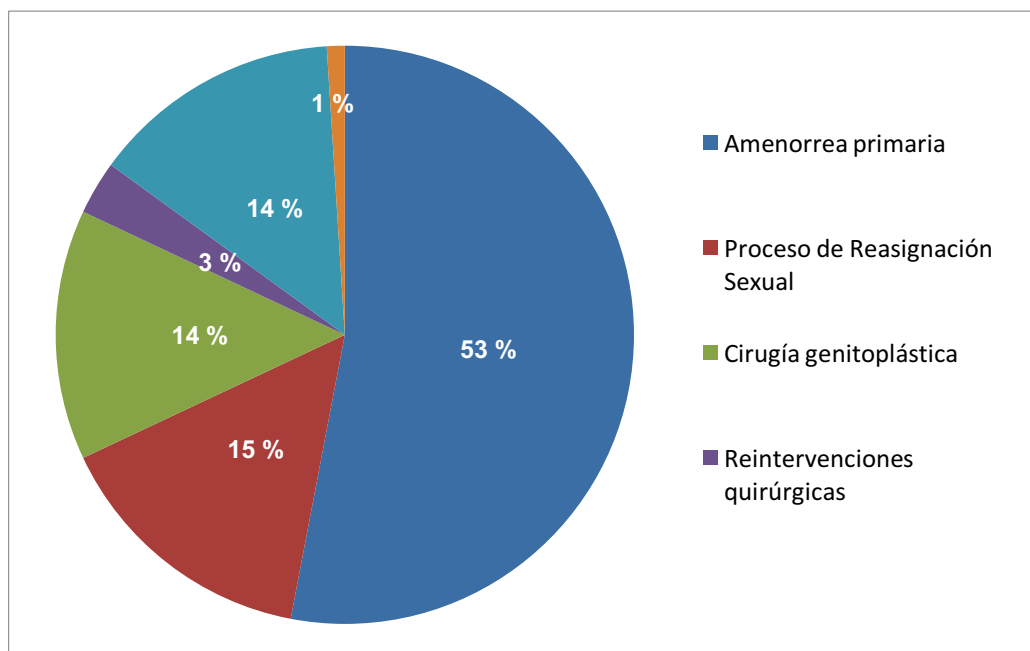
Los pacientes acudieron a la UTIG **derivados** en su gran mayoría por su médico de cabecera (80 %), aunque también fueron remitidos por otros especialistas: endocrinología (17 %), pediatría (1 %), ginecología (1 %) y cirugía plástica (1 %) (ver **Gráfico 1**).

**Gráfico 1: Porcentaje de pacientes de la Muestra 1 derivados por las distintas especialidades**



Los **motivos de consulta** fueron variados: el 53 % de estas personas acudía de novo para estudio de amenorrea primaria (sin datos clínicos previos ni exploraciones complementarias e independientemente del diagnóstico posterior), seguido de conflictos entre la identidad de género y el sexo asignado (15 %), solicitud de cirugía genital como primera cirugía reconstructiva (14 %) o para reintervenciones quirúrgicas de diversos tipos (3 %). Otros motivos de consulta de estos casos complejos, fueron: ampliación del estudio, segunda opinión o reevaluación del TDS (14 %) y transición de Endocrinología Pediátrica a Endocrinología de Adultos (1 %) (ver **Gráfico 2**).

**Gráfico 2: Motivos de consulta de los casos de la Muestra 1 atendidos en UTIG**



La disgenesia 46, XX consultó en la UTIG por amenorrea primaria; se evidenció en la Unidad cintilla ovárica e hipogonadismo primario y tras tratamiento estrógeno-progestágeno planteó deseo de fertilidad que se logró con donante de óvulo y FIV a la paciente.

Las agenesias vaginales consultaron en su mayoría para completar estudio y tratamiento quirúrgico. En 1 caso la identidad de género era masculina y en otro se detectaron polimalformaciones tipo MURCS.

De los dos varones XX uno consultó en la UTIG por hipogonadismo primario y tras estudio completo inició tratamiento androgénico y el segundo consultó por infertilidad no aceptando seguimiento en la Unidad.

En el grupo de TDS con cromosomas sexuales, los 8 con Síndrome de Klinefelter o variantes solicitaron atención en la UTIG por identidad femenina; los 5 pacientes con Disgenesia gonadal mixta fueron atendidos para completar diagnóstico y 2 de éstos por disforia de género con identidad contraria al sexo de asignación. Los 4 pacientes tenían Síndrome de Turner solicitaron cambios terapéuticos, consejo genético e incluso hubo conflicto de identidad en un caso.

De acuerdo a la clasificación internacional de 2006<sup>1</sup>, la **frecuencia de TDS** en la Muestra 1 es la siguiente, según lo descrito en la Tabla 14: **15** pacientes eran **TDS de cromosomas sexuales** (8 Síndrome de Klinefelter, 3 Disgenesias gonadales mixtas y 4 Síndrome de Turner), **26 TDS 46, XY** (10 Síndromes de Resistencia Androgénica -6 TIA y 4 PIA-, 8 Disgenesias Gonadales XY y el resto eran 4 pacientes con Hipoandrogenismo/micropene, 2 Extrofias Cloacales y 2 pacientes con Ovoteste TDS) y **26 TDS 46, XX** (13 HSCV, 9 Agencias Vaginales, 1 paciente con MURCS, 1 Disgenesia Gonadal 46, XX y 2 TDS testicular 46, XX). Durante la fase final de recogida de casos de esta tesis se han incluido 2 pacientes más, uno de ellos aporta 45, X0/46, XY como cariotipo conocido y el otro aporta 45, X0 en este último hay hallazgo, al completar el estudio de 45, X0/46, XY en mosaico, por tanto, la serie de Disgenesia Gonadal Mixta aumenta a 5 casos.

Casi un 20% de los casos presentaba **antecedentes familiares** de patología similar, sobre todo en familiares de primer grado: 1 caso de Disgenesia gonadal mixta, 2 casos de Disgenesia XY -de los cuales uno de ellos tenía una hermana con transexualidad hombre-a-mujer (THM)-, 3 casos de Resistencia Androgénica (1 TIA y 2 PIA) y 5 de las 13 HSCV.

El **grado de apoyo familiar y social** fue variable: casi el 60 % de los casos tuvo respaldo familiar suficiente; un 15 % no tuvo soporte alguno, el 5 % había sufrido un gran trauma por su situación y el restante 20% tenía contacto familiar no continuado.

Las **comorbilidades generales** más frecuentes fueron: obesidad e hipertensión arterial (25 % de los casos). Dos de las pacientes atendidas en la UTIG habían sido trasplantadas de riñón por insuficiencia renal terminal (una de ellas con Disgenesia Gonadal XY (Síndrome de Frasier y otra persona con HSCV). Hubo 5 pacientes con tumor gonadal asociado a TDS (2 Disgenesias gonadales mixtas, 2 Disgenesias Gonadales XY y 1 caso de HSCV con Tumor ovárico productor de andrógenos (*ver **Tabla 20 y ANEXO 8***).

El 14 % presentó **comorbilidad psiquiátrica** asociada, la mayoría por trastornos depresivos, ideación suicida o intento autolítico, trastorno de personalidad y/o déficit de cociente intelectual. El grupo más prevalente para

esta comorbilidad fue el de TDS cromosómicos (especialmente Síndrome de Klinefelter, 5 de los 8 casos)

Con respecto a los resultados obtenidos en el análisis global del **desarrollo psicosexual**, 73 % de los pacientes atendidos en la UTIG fueron asignados al nacer como mujeres y 27 % como varones. No obstante, el porcentaje de pacientes con Disforia de Género ha sido del 29 %.

En cuanto a los **tratamientos hormonales** recibidos, se ha considerado indicada su prescripción en la UTIG en un 67 % de los casos. Se han realizado **cirugías** en la Unidad en un 40 % de la muestra tras valoración de los casos.

La **Tabla 14**, muestra los resultados globales de la Muestra 1.

**Tabla 14: Resumen de las características globales de Muestra 1**

Características Muestra 1	UTIG (n=69)	
	<i>M</i>	<i>Rango</i>
Edad de la primera visita	26	11-64
Edad media de manifestación TDS	14	0-20
	<i>N</i>	<i>(%)</i>
<b>Derivación</b>		
Médico de cabecera	55	(80 %)
Endocrinología	11	(17 %)
Pediatría	1	(1 %)
Ginecología	1	(1 %)
Cirugía plàstica	1	(1 %)

<b>Motivo de consulta</b>		
Amenorrea primaria	35	(53 %)
Conflictos de identidad	11	(15 %)
Cirugía genitoplastica	10	(14 %)
Reintervenciones quirúrgicas	2	(3 %)
Ampliación de estudio, 2ª opinión o reevaluación	10	(14 %)
Transición de Pediatría	1	(1 %)
<b>Diagnósticos</b>		
TDS Cromosomas sexuales	17	(25 %)
TDS 46, XY	26	(37.5 %)
TDS 46, XX	26	(37.5 %)
<b>Antecedentes familiares</b>	14	(20 %)
<b>Grado de apoyo familiar</b>		
Suficiente	41	(60 %)
Deficiente	28	(40 %)
<b>Comorbilidad</b>		
Obesidad e hipertensión	17	(25 %)
Trasplante Renal	2	(2.8 %)
Tumor gonadal asociado a TDS	5	(7.2 %)
Problemas psiquiátricos	10	(14 %)
<b>Desarrollo psicosexual</b>		
Asignación femenina	50	(73 %)
Asignación masculina	19	(27 %)
<b>Disforia de genero</b>	20	(29 %)
<b>Tratamientos</b>		
Hormonal	48	(67 %)
Quirúrgico	28	(40 %)

Con respecto a la **Muestra 2**, se ha recogido un número total de 83 casos durante un semestre del año 2014. De los cuales, siguiendo la clasificación actual<sup>1</sup>, el 35 % correspondían a TDS cromosómicos, el 20 % a TDS 46, XY y el 45 % 46, XX. Por subgrupos **30** pacientes eran **TDS de cromosomas sexuales** (10 Síndrome de Klinefelter y 20 Síndrome de Turner), **18 TDS 46, XY** (11 hipoandrogenismos, 4 Hiperplasias suprarrenales congénitas 46, XY, 2 Anorquias congénitas + 1 Resistencia androgénica) y **35 TDS 46, XX** (34 HSC y 1 Agenesia Vaginal). Como se ha comentado y según se observa, por tanto, en la UGC de Endocrinología el grupo codificado con más frecuencia ha sido el de TDS 46, XX a expensas de HSC.



#### 4.5.2. Resultados para ambas Muestras, según diagnóstico etiológico:

En la **Muestra 1** el porcentaje de TDS 46, XY y 46, XX ha sido similar, 26 pacientes en ambos grupos, los otros 17 casos corresponden al grupo de TDS de los cromosomas sexuales (incluyendo a los 2 más recientes), ver **Tabla 15**.

Entre los **TDS 46, XY (n=26)**, el grupo más numeroso ha sido el de Resistencias Androgénicas (n=10), de las cuales 6 eran PIA y 4 TIA. El grupo siguiente en frecuencia es el de Disgenesias gonadales XY (8 casos), Hipoandrogenismos/micropene (n= 4), Ovoteste TDS, 46, XY (n= 2) y por último Extrofia cloacal 46, XY (n= 2). En la muestra de Resistencia androgénica, uno de los pacientes clasificado inicialmente como PIA es diagnosticado años después de afectación en el gen del receptor de la LH, ante la mutación encontrada en su hermana durante un estudio por infertilidad. De los pacientes remitidos por micropene, hubo un caso que tras la exploración clínica no se ratificó este diagnóstico en la Unidad. En los otros 3 casos de micropene se asoció en 2 de ellos hipoplasia testicular sin alteración cromosómica alguna ni evidencia etiológica, salvo bioquímica de hipogonadismo primario y oligo/azoospermia.

El siguiente grupo que iguala en frecuencia al anterior, fue el de **TDS 46, XX, con 26 pacientes**, donde la categoría mayoritaria fue la de Hiperplasia suprarrenal congénita (n= 13), seguido de Agenesia vaginal (n= 9), TDS testicular, XX (n = 2), Síndrome de MURCS (*Müllerian aplasia, Renal aplasia, Cervicothoracic Somite dysplasia*) (n= 1) y una paciente con Disgenesia gonadal 46, XX. El grupo de pacientes con HSC incluía un caso en el que durante este estudio no se confirmó el diagnóstico sospechado desde la infancia. El total de las HSC atendidas en la unidad han sido de 13 HSCV, 1 de ellas virilizante simple y las otras 11 formas clásicas (pierde sal + virilizantes); 1 de ellas tenían más de 2 intervenciones previas desde la infancia, 2 casos no habían sido remitidas a cirugía e incluso una de ellas nunca estudiada de forma disciplinar a pesar de gran hipertrofia de órgano eréctil y de haber consultado a diversos especialistas por este motivo (ver **Foto 1 y 2**):



Foto 1



Foto 2

Por último, el grupo de pacientes con **TDS cromosómicos** ha incluido **17** pacientes, de los cuales 8 son Síndrome de Klinefelter o variantes, 5 pacientes Disgenesia gonadal y 4 Síndrome de Turner.

**Tabla 15. Categorías diagnósticas de la Muestra 1 en la UTIG de Andalucía (2000-2016)**

<b>TDS de los cromosomas sexuales (n = 17)</b>	<b>TDS 46, XY (n = 26)</b>	<b>TDS 46, XX (n = 26)</b>
<p>S.Klinefelter y variantes (n = 8):            47, XXY (n=6)            47, XXY/46, XY (n=1)            47, XXY/48, XYYY (n=1)</p> <p>Disgenesia gonadal mixta (DGM) 45, X0/46, XY (n=5)</p> <p>S.Turner y variantes (n=4)</p>	<p>S.Resistencia androgénica (n= 10):            TIA (n=4)            PIA (n=6)</p> <p>Disgenesia gonadal XY (n=8)</p> <p>Otros:            Hipoandrogenismo/            micropene = 4            Extrofia cloacal (n=2)            Ovoteste TDS (n=2)</p>	<p>Disgenesia gonadal XX (n=1)</p> <p>HSCV (n= 13)</p> <p>Agenesia vaginal (n=9)</p> <p>MURCS (n=1)</p> <p>Varones XX (n = 2)</p>

De los pacientes atendidos en **la Muestra 2**, el número total de casos registrado en la UGC de Endocrinología durante un semestre de 2014 fue 83. El registro inicial ha constatado la terminología clasificatoria empleada por el profesional durante su evaluación. Como ya ha sido mencionado, se han excluido los casos de los que no se disponía de estudios mínimos para una posible codificación. El grupo mayoritario fue el de TDS 46, XX seguido de TDS 46, XY y por último los TDS cromosómicos (ver **Tabla 16**).

Dentro de los **TDS 46, XX** el grupo más numeroso fue el de HSC (n= 34), seguido de Síndrome de Rokitansky en 1 paciente.

En el grupo de **TDS 46, XY** los diagnósticos fueron más variados. El más frecuente fue micropene, la mayoría secundarios a hipogonadismo hipogonadotropo congénito y/o hipoandrogenismo no filiado (n=11), seguido de HSC 46, XY (n=4), Anorquia congénita (n=2) y Resistencia Androgénica Total (n=1).

Por último, el grupo de **TDS de los cromosomas sexuales** en seguimiento en las consultas generales estaba compuesto por pacientes con Síndrome de Klinefelter (n= 10) y Síndrome de Turner (n= 20). No hubo ningún caso detectado en 2014 de pacientes con Disgenesia gonadal mixta en el Servicio de Endocrinología.

**Tabla 16. Categorías diagnósticas de la Muestra 2 en la UGC**

<b>TDS de los cromosomas sexuales (n = 30)</b>	<b>TDS 46, XY (n = 18)</b>	<b>TDS 46, XX (n = 35)</b>
<p>Síndrome de Klinefelter y variantes (n = 10)</p> <p>Síndrome de Turner (n= 20)</p>	<p>Hipoandrogenismos/ micropene (n= 11)</p> <p>HSC 46, XY (n= 4)</p> <p>Anorquia congénita (n= 2)</p> <p>Resistencia Androgénica (n=1)</p>	<p>HSC (n= 34)</p> <p>Agenesia vaginal (n=1)</p>

#### 4.5.3. Resultados para Muestra 1, referentes a la Identidad de Género.

De acuerdo a las categorías diagnósticas establecidas en el Consenso Internacional<sup>1</sup> y atendiendo a la identidad sexual en este estudio se objetiva:

El 73 % de los pacientes atendidos en la UTIG fueron asignados al nacer como mujeres (n = 50) y el 27 % como varones (n = 19). Durante la evaluación se ratifica la asignación inicial en el 71 % (n= 49) mientras que 20 casos presentan identidad cruzada (29%).

La concordancia entre sexo asignado e identitario queda reflejada en las **Tablas 17, 18 y 19**. Se ha reasignado registralmente a 9 pacientes, 2 más están en proceso en la actualidad y el resto o no ha deseado completar el proceso registral (a pesar de mantener un rol sexual contrario al sexo de asignación (n=3) o no se ha recomendado en la UTIG la inclusión en el proceso completo de reasignación por criterios del protocolo (la mayoría por disminución del cociente intelectual (n=6).

El grupo que menos presentó problemas de identidad fue el de pacientes con TDS 46, XX (84.6 % identidad acorde al sexo asignado; n= 22) (ver **Tabla 17**), seguido del grupo de TDS 46, XY (80.7 % identidad congruente con el sexo asignado; n= 21) (ver **Tabla 18**); mientras que el de mayor conflicto de identidad fue el de TDS cromosómicos donde sólo hubo concordancia entre sexo asignado e identitario en un 35% de los casos (n = 6). Esta disforia se manifestó principalmente en los pacientes con Síndrome de Klinefelter (100% asignación masculina e identidad sexual actual femenina) seguido de las disgenesias gonadales mixtas (donde la asignación de todos los casos había sido femenina y el 60% de los mismos presentaba, tras valoración en la Unidad, identidad acorde a sexo asignado) (ver **Tabla 19 y foto 3**).

**Tabla 17: TDS 46, XX (Muestra 1)**

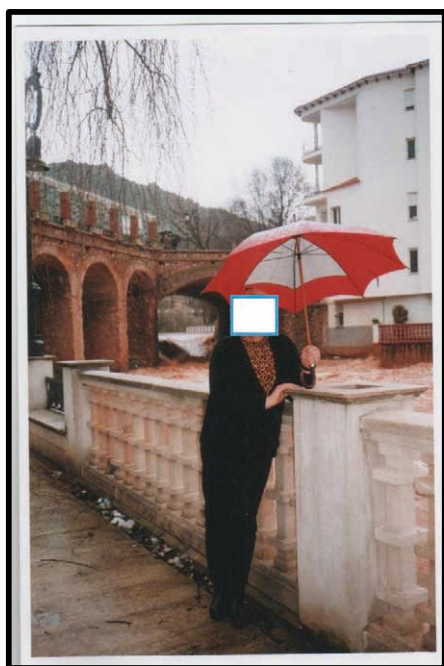
<b>Diagnóstico TDS n = 26</b>	<b>Sexo asignado RN</b>	<b>Identidad sexual</b>	<b>Acorde Identidad/ Asignación %</b>
<b>HSC</b> (n=13)	Femenino (n=11) Masculino (n=2)	Femenina (n=11) Masculina (n=1) No definida (n=1)	84.61
<b>Agenesia vaginal</b> (n=9)	Femenino (n=9)	Femenino (n=7) Masculino (n=2)	77.7
<b>MURCS</b> (n=1)	Femenino (n=1)	Femenino (n=1)	100
<b>Disgenesia gonadal XX</b> (n=1)	Femenino (n=1)	Femenino (n=1)	100
<b>Testicular TDS</b> (n=2)	Masculino (n=2)	Masculino (n=2)	100

**Tabla 18: TDS 46, XY (Muestra 1)**

<b>Diagnóstico TDS n = 26</b>	<b>Sexo asignado RN</b>	<b>Identidad sexual</b>	<b>Acorde Identidad/ Asignación %</b>
<b>Síndrome de Resistencia androgénica</b> (n= 10): TIA (n=4) PIA (n=6)	TIA: Femenino (n = 4)	TIA: Femenina (n= 3) Masculina (n = 1)	90
	PIA: Masculino (n = 4) Femenino (n = 2)	PIA: Masculina (n = 4) Femenina (n = 2)	
<b>Disgenesia gonadal XY</b> (n=8)	Femenino (n = 7) Masculino (n =1)	Femenina (n = 5) Masculina (n = 2) Ambigua (n = 1)	75
Otros: <b>Micropene</b> (n =2)	Micropene: Masculino (n = 2)	Micropene: Masculina (n = 2)	100
	<b>Hipoandrogenismo</b> (n=2)	Hipoandrogenismo: Masculino (n = 2)	Hipoandrogenismo : Masculina (n = 1) Femenina (n = 1)
<b>Extrofia cloacal</b> (n=2)	Extrofia cloacal: Femenino (n = 2)	Extrofia cloacal: Femenina (n = 1) Masculina (n = 1)	50
<b>Ovoteste TDS</b> (n=2)	Ovoteste TDS = Femenino (n = 1) Masculino (n = 1)	Ovoteste TDS = Femenina (n = 1) Masculina (n = 1)	100

**Tabla 19: TDS cromosómicos (Muestra 1)**

<b>Diagnóstico TDS n= 17</b>	<b>Sexo asignado RN</b>	<b>Identidad sexual</b>	<b>Acorde Identidad/ Asignación %</b>
<b>S. Klinefelter y variantes</b> (n=8)	Masculino (n = 8)	Femenina (n = 8)	0
<b>S.Turner y variantes</b> (n=4)	Femenino (n = 4)	Femenina (n=3) Masculina (n = 1)	75
<b>Disgenesia Gonadal Mixta</b> (n=5)	Femenino (n = 5)	Femenina (n = 3) Masculina (n = 1) No definida (n= 1)	60



**Foto 3 (S. de Klinefelter + PRS)**



Atendiendo al subanálisis de los diferentes grupos de TDS, se observa que dentro de la categoría de **TDS 46, XX**, de los 4 casos con compromiso de la identidad sexual, los dos con agenesia vaginal e identidad masculina están ya en tratamiento hormonal cruzado con andrógenos y se les ha practicado cirugías de reasignación sexual (mastectomía e histerooforectomía). La decisión de genitoplastia masculinizante se adecuará a la evolución de cartera de servicios de la UTIG en cuanto a estas prestaciones. En los otros dos casos de TDS 46, XX con Disforia de Género y pertenecientes al grupo HSCV, uno se asignó al nacer sexo masculino, pero fue rectificado en los primeros meses de vida. Ambos fueron intervenidos de clitoroplastia reductora y vaginoplastia en la infancia, incluso en más de una ocasión (ver adelante). Uno de ellos insiste en su identidad masculina desde la infancia de forma permanente con orientación sexual ginéfila. Lamenta que se rectificara la asignación masculina asignada al nacer. Se ha solicitado en él mastectomía e histerooforectomía ante la no posibilidad de masculinización genital dadas las condiciones anatómicas que presenta tras las cirugías de la niñez (*ver Historias de vida en ANEXO 7*). El otro caso ha realizado psicoterapia durante su atención en la UTIG, por la confusión entre identidad y orientación que atribuye a la virilización sufrida durante tiempo prolongado. Este segundo caso también ha sido sometido a múltiples intervenciones en la infancia para reconstrucción genital y acude a la UTIG para considerar una última respuesta a su reconstrucción genital. En la valoración de la unidad, se detectan signos de hiperandrogenismo extremo que se corroboran con analítica, con valores de testosterona sérica marcadamente elevados. En pruebas de imagen se detecta ovario izquierdo con aumento de tamaño y aspecto neoplásico. Se deriva a Ginecología de la UTIG para valoración quirúrgica ante la sospecha de tumor productor de andrógenos y finalmente se confirma la presencia de un tumor ovárico de células hiliares (*Ver ANEXO 8*).

La paciente referida como Síndrome de MURCS presentaba agenesia vaginal, hemiagenesia de útero y fístula traqueo esofágica. No planteó ningún conflicto de identidad de género, pero solicita segunda opinión sobre las cirugías a completar, añadidas a las múltiples que ha sufrido desde la infancia. El resto del grupo 46, XX que tampoco presentó conflicto, sólo ha planteado soluciones

quirúrgicas y/o tratamientos hormonales o reproductivos, como será comentado más adelante.

La serie aquí estudiada de acuerdo al grupo de **TDS 46, XY** engloba a 26 sujetos con diversos diagnósticos de los cuales 5 casos han presentado identidad cruzada al sexo de asignación (19.3%). Dentro de ellos, el grupo que ha presentado mayores conflictos de identidad de género ha sido el de las Disgenesias Gonadales XY (n= 2), seguido de extrofias cloacales (n= 1) y micropene (n= 1) como se puede observar en la **Tabla 19**.

Entre las disgenesias XY, uno de los casos con identidad cruzada masculina decidió no finalizar su estudio ni aceptó el tratamiento quirúrgico de una masa abdominal encontrada en la UTIG, a pesar de insistir el equipo de especialistas de la Unidad en la sospecha clínica de neoplasia gonadal. El otro caso con identidad ambigua abandonó el seguimiento.

En las extrofias cloacales, ambos casos habían iniciado tratamiento inductor de la pubertad femenina con estrógenos, pero durante el estudio en la UTIG uno de ellos manifiesta identidad masculina, motivo por el cual tras evaluación psicológica experta se cambia el tratamiento hormonal a andrógenos.

En el grupo confirmado de hipoandrogenismo/micropenes se detectaron criterios de inclusión para reasignación sexual en un caso de hipoandrogenismo en edad tardía. Hubo un caso en el que tras la exploración clínica no se ratificó este diagnóstico en la Unidad y requirió psicoterapia prolongada para aclarar su confusión entre identidad y orientación sexual.

Dentro del grupo de los **TDS cromosómicos**, el porcentaje de identidad cruzada fue del 65 % (n= 11), a expensas del grupo de Síndrome de Klinefelter y sus variantes, donde el 100% de los sujetos se asignó al nacimiento como varón y actualmente presentan identidad femenina (n= 8).

Otro caso destacable en esta serie de cromosopatías es la identidad masculina observada en dos personas con Turner o variantes, una de ellas de 14 años, que rechazó el tratamiento estrogénico por negativa a desarrollar caracteres sexuales femeninos. Durante el periodo de evaluación de su identidad sexual abandona el seguimiento con lo cual desconocemos la situación actual.

La otra persona ha persistido en identidad masculina, realiza tratamiento hormonal cruzado y se le ha practicado gonadectomía e histerectomía.

Entre las 5 disgenesias gonadales mixtas, 3 de ellas han mantenido acorde la identidad actual con el sexo asignado. En los otros 2 casos, a pesar de haber sido asignadas como mujeres, uno de ellos no tiene identidad definida actualmente y el otro presenta identidad masculina. El caso con indefinición psicosexual podría ser considerado en situación de transgenerismo ya que oscila en su rol e identidad sexual, se asocia a retraso intelectual y no se ha podido tomar decisión terapéutica alguna por rechazo familiar. El otro paciente con identidad masculina tuvo asignación y sexo de crianza femenino, varias intervenciones reconstructivas de genitales ambiguos en primera infancia con clara disforia de género desde la niñez, en pubertad presenta virilización espontánea y acude a la UTIG solicitando principalmente cambio registral de sexo. Durante su estudio en la Unidad se diagnostica de tumor gonadal tipo gonadoblastoma y seminoma y se interviene en dos tiempos para extirpación tumoral y de restos de Müller y para alargamiento del pene residual (*ver Historias de Vida en ANEXO 7*). De estos 5 pacientes, los dos últimos diagnosticados muy recientes han recibido asignación y crianza en femenino, mostrando acorde su identidad actual.

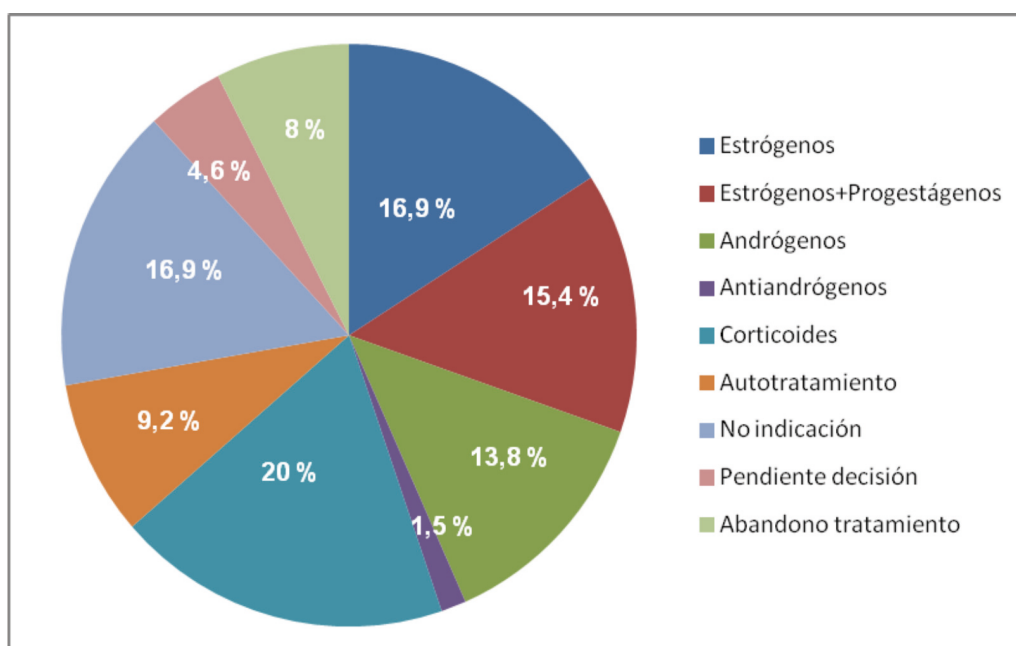
#### 4.5.4. Resultados de la Muestra 1, en función del tipo de tratamiento previo y ofertado

El **tratamiento hormonal** recibido y el elegido en la UTIG ha sido diferente según la categoría diagnóstica que tuviera el paciente. La mayoría de los casos (67%) había recibido tratamiento hormonal antes de su atención en la UTIG, frente a 33% (n = 23) que acudió sin ninguna terapia hormonal. De los casos tratados previamente, el grupo más frecuente fue el de los TDS cromosómicos (88 %; n = 15) seguido en idéntica frecuencia de los TDS 46, XX (54 %; n = 14) y los TDS 46, XY (54 %; n = 14).

De estos casos que habían empezado tratamientos hormonales con anterioridad, la mayoría pertenecían, curiosamente, al grupo de Síndrome de Klinefelter y todos solicitaron en la UTIG inversión de este tratamiento androgénico a estrogenoterapia. Entre las disgenesias mixtas, también hubo que prescribir tratamiento hormonal cruzado diferente al previo en uno de los 5 casos. Para las HSCV se había iniciado prácticamente en todos los casos tratamiento gluco y/o mineralocorticoides a su diagnóstico al nacimiento y se asoció posteriormente testosterona en 1 caso con identidad masculina.

Tras ratificar diagnósticos y estudiar la identidad sexual en la UTIG, se ha considerado indicada la prescripción global de tratamiento hormonal en el **67.6 %** de los casos: Estrógenos (16,9 %), Estrógenos+Progestágenos (15,4 %), Andrógenos (13,8 %), Antiandrógenos (1,5 %), Corticoides (20 %). Del **32.4 %** restante, a pesar de no estar prescrito, el 9.2 % ha realizado autotratamiento, el 16.9 % no tiene indicación de realizarlo, un 8 % lo ha abandonado y un 4.6 % está pendiente de decisión (ver **Figura 14**).

**Figura 14: Tratamiento hormonal prescrito en UTIG (Muestra 1)**



Del total de la serie, el 29 % (n = 20) ha manifestado o ha sido derivado para evaluar su inclusión en Proceso de Reasignación Sexual (PRS), en 11 de ellos se decidió en la Unidad THC (55%). Teniendo en cuenta el número total de pacientes evaluados de la Muestra 1 (69 casos), el porcentaje de prescripción de THC para PRS sería del 16%.

Hay en la actualidad casi un 6 % del total de pacientes (n = 4) pendientes de decisión del tratamiento hormonal a elegir: 2 casos de Síndrome de Klinefelter con identidad femenina en evaluación y 2 DGM en fases iniciales de atención en la unidad.

En otros dos casos no ha sido posible completar la indicación terapéutica por abandono del seguimiento (1 Disgenesia gonadal mixta y 1 Síndrome de Turner con identidad masculina).

En 16 personas (23%) no ha estado indicada ninguna terapia hormonal por el tipo de TDS o por no cumplir criterios de elegibilidad para THC. Sin embargo 4 de estos pacientes realizan autotratamiento sin control alguno (los 4 son Síndrome de Klinefelter excluidos del protocolo de reasignación sexual de la UTIG).

La historia previa de cirugías practicadas y las **necesidades quirúrgicas** planteadas en la Unidad por los casos de la Muestra 1, han sido las siguientes:

Han sido intervenidas de algún tipo de cirugía genital, ya sea reconstructiva o para gonadectomía 50 casos (76%). De éstos, 38 personas se habían sometido a una media de 1,4 cirugías (rango 1-6) previas a su consulta en la UTIG, y las 12 personas restantes lo hicieron por primera vez ya en la Unidad. El número medio de actos quirúrgicos por persona es de 2, entre cirugías previas y actuales (rango 0-6). Casi la mitad de los 38 casos intervenidos previamente fueron reintervenidos en UTIG en este periodo de tiempo (n=16).

En 5 sujetos se practicaron más de 3-4 cirugías previas a su atención en la Unidad, una paciente con HSCV fue remitida a la UTIG para una sexta intervención quirúrgica genitoplástica (*ver publicación propia en ANEXO 8*) y otro caso de TDS 46, XY se sometió a 6 intervenciones reconstructivas genitales previas (*ver Historias de Vida en ANEXO 7*).

El tipo de cirugía previa a la que se habían sometido de forma mayoritaria los 38 casos era principalmente gonadectomías en disgenesias gonadales y cirugías reconstructivas iniciales en HSC. El 40 % de la Muestra 1 (n = 28) intervenida en la Unidad se compone de 16 reintervenciones especialmente para HSC y disgenesias XY y 12 primeras cirugías a personas con agenesia vaginal, HSC naive (*ver Foto 4*), disgenesias de nuevo diagnóstico y cromosopatías con identidad cruzada (10 genitoplastias feminizantes, 2 CRS parciales masculinizantes). En la actualidad todavía hay 3 personas en lista de espera para cirugía (2 CRS masculinizantes en agenesias vaginales y una DGM reciente en espera actual de gonadectomía). Hay 1 mastectomía e histerooforectomía también actualmente en lista de espera con identidad masculina (agenesia vaginal).



**Foto 4 (HSC)**

El mayor número de demandas de PRS suspendidas hasta hoy ha sido en el grupo de Síndrome de Klinefelter, 6 casos (2 por bajo cociente intelectual que ha dificultado la evaluación psicológica de la identidad, 2 por criterios de travestismo y otros 2 en seguimiento prolongado).

Ha sido considerada la imposibilidad de cirugía genital masculinizante por el equipo de cirujanos y urólogos en 3 casos de PIA, 2 micropenes y un CRS en HSC con identidad masculina y resección de órgano eréctil perinatal (*Ver Historias de Vida en ANEXO 7*). A fecha de la lectura de esta tesis se han excluido de la cartera de servicios de la Unidad las genitoplastias masculinizantes por lo cual los 2 casos de agenesia vaginal con identidad masculina no serán intervenidos.

3 casos de TIA han realizado extirpación gonadal y en dos de ellos se ha incluido además cirugía vaginal, otra de las pacientes ha rechazado la cirugía genital y ha consultado para orientación farmacológica y estudio genético familiar, las 3 tienen identidad femenina acorde con el sexo asignado al nacimiento. El cuarto caso de TIA (de origen árabe) al conocer su diagnóstico ha manifestado deseo de masculinización sin completar el estudio adecuado de su disforia e incluso oscilando ésta al informarle sobre los escasos resultados funcionales de las genitoplastias masculinizantes (*ver Fotos 5, 6*)



**Foto 5 y 6** (TIA intervenida)

Las disgenesias puras XY (8 casos) presentaron variedad fenotípica y distintas necesidades. Como se refleja en una de las **Historias de Vida**, uno de los casos había sido intervenido varias veces en período neonatal y planteaba reintervención genital masculinizante y reajuste hormonal. Los otros 7 casos conocieron su diagnóstico en período peripuberal y aceptaron extirpación gonadal a edad menor de 18 años, con hallazgo de tumor gonadal en 3 de ellos. Otro caso se negó a intervención a pesar de experimentar una clara virilización puberal que ratificó la identidad cruzada que presentaba desde la infancia y con alta sospecha de tumor virilizante, sospecha que no pudo confirmarse por abandono del seguimiento en la UTIG.

Se ha detectado asimismo **tumoración maligna** en la gónada tras estudio protocolizado en otros 3 pacientes (*ver **Tabla 28***), 2 disgenesias gonadales mixtas y 1 caso con HSCV (*ver Anexo 8*).



**Tabla 20: Tumores en Muestra 1 detectados en la UTIG**

<b>Tipo de TDS</b>	<b>Edad de detección tumoral</b>	<b>Tipo Cirugía Practicada</b>	<b>Anatomía Patológica</b>
<b>Disgenesia gonadal mixta</b>	18 años	Gonadectomía izquierda + Hernioplastia	Gonadoblastoma
<b>Disgenesia gonadal mixta</b>	64 años	No practicada por negativa familiar (tutelada, bajo CI)	No practicada
<b>Disgenesia gonadal XY</b>	15 años	Gonadectomía izquierda	Gonadoblastoma
<b>Disgenesia gonadal XY</b>	16 años	Gonadectomía bilateral	Gonadoblastoma bilateral
<b>Disgenesia gonadal XY</b>	20-34 años	Gonadectomía a los 19 años. Negativa a cirugía de tumoración a los 34 a.	Gonadectomía tejido fibroso. Tumor en gónada contralateral: no cirugía
<b>HSCV</b>	37 años	Anexectomía izquierda	Tumor hiliar de c. Leydig. <i>C. Reinke (-)</i> .

#### 4.5.5 Resultados estudios genéticos para Muestra 1

La determinación de **estudios cariotípicos** se ha realizado en todos los casos y se han solicitado **análisis moleculares complementarios** en el 40% de éstos (27 pacientes).

La solicitud de estos análisis ha sido secuencial, es decir, no se ha realizado toda la secuenciación completa de genes, sino que se ha sugerido por prioridad de frecuencia según sospecha clínica. En función de la negatividad o no confirmación inicial se ha ampliado el estudio genético.

Obviamente los cariotipos han sido confirmatorios en los TDS cromosómicos (Síndrome de Klinefelter, Turner y mosaicismos para el diagnóstico de DGM –Disgenesia Gonadal Mixta-) en el 100% de los casos. Los estudios moleculares realizados han sido estudios del gen SRY, del gen SF1, gen WT1, mutaciones del gen del Receptor Androgénico, gen que codifica la 5 - alfa-reductasa y el estudio de mutaciones para bloqueo enzimático de la 21-hidroxilasa. En este último caso, el análisis biomolecular se ha completado en todas las pacientes y sus familiares de primer grado.

Se ha analizado la presencia de la hormona antimülleriana en pacientes XY con útero y anejos en pruebas de imagen, sobre todo en Disgenesias gonadales.

Por subgrupos de TDS la mayoría de los estudios genéticos moleculares se han realizado a los pacientes con Disgenesia Gonadal 46, XY, sospecha de Resistencia androgénica y a todas las HSCV.

A continuación, se representa en las Tabla 21 todos los estudios practicados según el tipo de TDS.

**Tabla 21: Estudios cariotípicos y genéticos practicados en Muestra 1**

**Tabla 21.1: TDS cromosómicos**

<b>Tipo de TDS</b>	<b>Cariotipo/Estudio genético</b>
<b>TDS cromosómicos</b>	<p>Síndrome de Klinefelter: (n=8)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 47 XXY (n = 6)</li> <li>- 47 XXY/46XY (n = 1)</li> <li>- 47 XXY/48 XXYY (n = 1)</li> </ul> <p>Síndrome de Turner: (n=4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46X, del (X)(q12→qter) /45X0/46X m+ (se realizó estudio molecular de restos de cromosoma Y que resultó <b>negativo</b>) (n = 1)</li> <li>- 46XX/45X0 (n = 3)</li> </ul> <p>Disgenesia gonadal mixta: (n= 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46XY/45X0 (n =3)</li> <li>- 45X0/46XY/47XXY+ (<i>FISH positivo para Y</i>), (n = 1)</li> <li>- 45X0/46X+ (<i>FISH positivo para Y</i>), (n=1)</li> </ul>

**Tabla 21: Estudios cariotípicos y genéticos practicados en Muestra 1**

**Tabla 21.2: TDS 46, XY**

Tipo de TDS	Cariotipo/Estudio genético
TDS 46, XY	<p><b>Sospechas de Disgenesia Gonadal XY: (n=8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XY (n = 8) → 2 no autorizan</li> </ul> <p>Estudios moleculares (n = 6, algunos más de 2-3 estudios/caso):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mutación gen SF1: <b>positiva</b> (n =3, una de novo).</li> <li>○ Mutación WT1 <b>positiva</b> (n= 1)</li> <li>○ Mutación gen SRY: <b>positiva</b> (n = 3)</li> <li>○ Mutación gen HAR: <b>negativa</b> (n = 2)</li> <li>○ 1 caso, batería genética negativa.</li> <li>○ 2 pendientes para SF1 Y SRY</li> </ul> <p><b>Sospechas de Resistencia Androgénica: (n=10)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PIA: 46, XY (n =6) → Estudios moleculares (n = 6): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mutación gen HAR: <b>positivas</b> (n = 4); <b>pendiente</b> (n = 1), <b>negativas</b> (n=1)</li> <li>○ Mutación gen 5 alfareductasa: <b>negativo</b> (n = 2)</li> <li>○ Mutación gen receptor de LH: <b>positivo</b> (n = 1)</li> </ul> </li> <li>- TIA: 46, XY (n = 4) → Estudios moleculares (n = 4): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mutación gen HAR: <b>positiva</b> (n =3), <b>negativa</b> (n=1)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Micropene (n = 2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XY → 1 negativo para AR y DG, 1 no otros estudios.</li> </ul> <p><b>Hipoandrogenismo (n=2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XY → No otros estudios moleculares</li> </ul> <p><b>Extrofia cloacal (n=2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XY → No estudios moleculares</li> </ul> <p><b>Ovoteste TDS (n=2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XY → Estudios moleculares negativos (salvo SRY +)</li> </ul>

**Tabla 21: Estudios cariotípicos y genéticos practicados en Muestra 1**

**Tabla 21.3: TDS 46, XX**

<b>Tipo de TDS</b>	<b>Cariotipo/Estudio genético</b>
<b>TDS 46, XX</b>	<p><b>HSCV</b> (n= 13)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XX → Estudios moleculares para déficit de 21 Hidroxilasa (n = 13) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mutación Ile172Asn: (n = 2)</li> <li>○ Mutación Val281Leu: (n = 4)</li> <li>○ Mutación del procesamiento mRNA mensajero del intrón 2 (c.293-13A&gt;C&gt;G: (n= 1)</li> <li>○ Mutación 655G intron2/ Pro30Leu exón 1 (n = 5)</li> <li>○ Delección/Conversión grande (n = 1)</li> <li>○ 1 estudio molecular dudoso en otro hospital (negativo al repetir en UTIG).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Agenesia vaginal</b> (n=9)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XX → No estudios moleculares</li> </ul> <p><b>MURCS</b> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XX → No estudios moleculares</li> </ul> <p><b>Disgenesia gonadal XX</b> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XX → No estudios moleculares</li> </ul> <p><b>Testicular TDS 46 XX</b> (n = 2)→ estudio Gen SRY</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 46, XX → Gen SRY (n = 2 positivos)</li> </ul>

Como se puede observar tras analizar estas tablas, el número global de estudios genéticos ha sido superior al número de casos por subgrupo de TDS, ya que en algunos de los pacientes se ha realizado más de un estudio molecular cuando se ha considerado necesario porque los resultados de la batería genética hayan sido negativos para confirmación diagnóstica.

No se ha podido obtener estudio genético confirmatorio en el 7 % de los pacientes (4 micropenes y 1 sospecha de Disgenesia Gonadal 46, XY).

#### **4.6. Discusión**

El principal motivo de demanda y de derivación de las personas que componen la Muestra 1 ha sido la evaluación global del TDS y para considerar el proceso de reasignación sexual. La gran mayoría de los pacientes durante su atención integral en la UTIG ha recibido tratamiento hormonal adecuándose al tipo de TDS y a su identidad sexual (siempre que no haya habido criterios de contraindicación del THC o de exclusión del PRS). Otra de las necesidades planteadas en muchos pacientes ha sido la cirugía genitoplástica que se ha completado casi en el 100 % de los casos derivados por este motivo. Por último, se ha ofrecido evaluación psicológica del TDS en todos los casos que acudieron con identidad cruzada, para proceso de reasignación sexual y asesoramiento en aquellos con problemas psicológicos que necesitaban la ayuda de un profesional de Salud Mental.

Antes de contrastar las hipótesis planteadas y comparar con los datos bibliográficos, se harán algunas reflexiones sobre las dificultades encontradas durante el trabajo de campo de esta investigación. En la Muestra 1, ha sido complicado recoger las historias clínicas retrospectivas, la ausencia de informes médicos adecuados es notable y cuando los ha habido la forma de describir la situación del paciente y sus procedimientos ha rozado en ocasiones los límites éticos de confidencialidad. Estas observaciones han sido también publicadas por otros equipos especializados con sensibilidades comunes a las nuestras<sup>20</sup>. Salvo excepciones, en los casos remitidos de otros centros hospitalarios o regiones sanitarias, no se ha podido evidenciar un responsable o coordinador del proceso seguido por cada caso; en sus vidas hay una miriada de derivaciones y de profesionales interviniendo de forma puntual (casi sobrevolando) en situaciones a veces extremadamente delicadas.

Es escueta la oferta explicitada, al paciente y a su familia, especialmente respecto a la inclusión y participación activa de profesionales de la psicología dentro de los equipos sanitarios. Algunos casos han descubierto su situación etiopatogénica, con información dramatizada sobre los resultados analíticos (especialmente cariotípicos), sufriendo en ese instante el impacto de lo que significa magnificar la presencia o ausencia de algún gonosoma para su vida como hombre, mujer o ente ambigüo. Esta información ha sido un ejemplo claro

de transferencia de la ideología del profesional sobre su concepto de masculinidad, feminidad, y por ende del sexo y género.

Algunas familias (especialmente las madres) y algunos casos han recibido esta información en situación de excesivo secretismo, con cierto sentimiento de culpa por no haber detectado antes signos de alerta sobre su propio cuerpo o el de sus hijos/as sobre todo en cuanto a su genitalidad, anatomía, desarrollo puberal e identidad sexual. A partir de este momento las personas afectadas o sus tutores han entrado en depresión reactiva y han iniciado un duelo por el ser perdido sin acompañamiento específico de profesionales especializados. Algunos pacientes TDS se han empezado a plantear en el instante de esta información cuestiones identitarias que han trabajado de forma exhaustiva en la Unidad y otros han encontrado una respuesta relajada y conciliadora con su identidad previa al conocer que su situación etiopatogénica justificaba o ponía nombre a lo que les estaba ocurriendo.

Es necesario resaltar que la literatura disponible en la actualidad es escasa en artículos de cuantificación, necesidades, guías clínicas y seguimiento hasta la edad adulta de personas con TDS<sup>88,127</sup>. No es fácil comparar las cifras de TDS de esta tesis como ocurre con las de otros autores<sup>20,25</sup>, porque la casuística agrupa a los pacientes no siempre desde el mismo punto de vista (en ocasiones se hace por identidad, otras por tipo de TDS, etc). Poco se menciona sobre la adaptación psicosexual de estas personas y poco también sobre la construcción de su identidad de género.

En el estudio aquí presentado todas las variables han sido validadas mediante la entrevista clínica, el análisis de las historias clínicas y la información de las pruebas complementarias.



**La primera hipótesis** que desarrolla esta tesis, hace referencia a la dificultad en general de estos pacientes y el grado de complejidad de los TDS que acuden a las Unidades especializadas de Endocrinología.

De forma global, el grupo 46, XX, como se ha comentado anteriormente, fue el que presentó menos problemas de identidad. En este trabajo los diagnósticos han sido sobre todo de HSCV y agenesias vaginales. La asignación de la mayoría de estas personas fue femenina, manteniéndose así en más del 80 % de los casos en la edad adulta. Esta hipótesis queda sustentada por otros autores<sup>82, 86, 105</sup>. Los expertos recomiendan la crianza de niñas con Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (HSCV) como mujeres, pero no pueden indicar con total certeza si esta asignación será siempre la adecuada cuando están extremadamente virilizadas, ya que no hay suficiente evidencia para ello<sup>103,109</sup>. La serie de esta tesis contempla un caso en esta situación con clara identidad masculina y gran estrés postraumático por las técnicas practicadas en la infancia y otro más con situación de identidad no bien definida quizás relacionada con la virilización progresiva objetivada<sup>110</sup>. La evidencia ha demostrado también y sobre todo para las HSC, que la adherencia al tratamiento corticoideo no ha sido siempre imprescindible para mantener una vida aceptable, ha primado la preocupación por la identidad cruzada e incluso la necesidad de impregnarse de hormona masculina en uno de estos casos y en otro se ha desplazado a segundo plano esta adscripción terapéutica al aparecer problemas prioritarios de salud (insuficiencia renal). Está descrito también que la supervivencia de estas personas con insuficiencia suprarrenal, no tratada durante largas temporadas, depende también de la mutación encontrada y de la reserva enzimática de cada caso<sup>89</sup>.

Por el contrario, el grupo de pacientes con mayor complejidad en su manejo y mayor conflicto de identidad fue el de TDS cromosómicos en concreto las Disgenesias gonadales mixtas y los pacientes con Síndrome de Klinefelter<sup>161-166</sup>. Aunque el número de casos con Síndrome de Klinefelter en esta serie no es alto (n=8), hay que tener en cuenta que en la literatura la casuística publicada más amplia con identidad sexual cruzada es solo de 11 casos<sup>167,168</sup>.

La insatisfacción general con respecto a la identidad de género, en individuos con TDS, es más frecuente que en el resto de la población, pero es difícil predecir cómo se va a comportar esta identidad sólo por el cariotipo, la exposición prenatal a andrógenos, el grado de virilización genital o el sexo de asignación<sup>1,110</sup>.

La exposición prenatal a los andrógenos influye sobre todo en el rol de género, pero la evidencia actual no es tan categórica para la identidad de género<sup>169-170</sup>. Algunos autores refieren que en pacientes intersexuales, el sexo de asignación parece ser un buen predictor de la identidad adulta<sup>169</sup>, otros sin embargo no comparten totalmente esta asunción<sup>170</sup>. En la serie aquí publicada este sexo asignado y de crianza ha discrepado en el 29% de casos.

Los roles de género atípicos, que se dan sobre todo en el periodo infantil independientemente del tipo de TDS que exista, no siempre son indicativos de la necesidad de reasignación de sexo<sup>25</sup>, por ejemplo en las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (HCSV) se asume que practican a menudo juegos de fuerza, su hábito externo puede ser más propio de niño e incluso algunos profesionales sanitarios se permiten opinar sobre su orientación sexual, olvidando que su identidad habitualmente es femenina y que no hay que confundir las terminologías ya definidas arriba (identidad, orientación y rol de género).

Peggy Cohen<sup>110</sup> objetiva cambios identitarios en el 56-63% de los casos con déficit de 5 alfa-reductasa y en el 39-64% de los déficits de 17 Beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa que fueron asignadas como niñas. Estos cambios ocurrieron en la adolescencia y adultos jóvenes y no correlacionaron con el grado de virilización genital en el nacimiento. Ningún caso de este tipo de TDS ha sido incluido en este trabajo ya que no se han detectado anomalías de la esteroidogénesis adrenal distintas a la HSC por bloqueo 21OHLasa y alguna sospecha de déficit de 5 alfa reductasa no ha sido confirmada en el estudio genético realizado.

No se ha encontrado en la literatura ningún caso publicado con agenesia vaginal e identidad masculina (al contrario que sucede en dos de los pacientes atendidos en la unidad)<sup>127</sup>.

Otro aspecto relacionado con las necesidades de atención de estas personas, no solo se refiere a la esfera psicosexual, sino a la dificultad de realizar el diagnóstico y la elección del tipo de tratamiento que precisan. Como se ha comentado al inicio de esta discusión, es difícil recoger a veces una historia clínica adecuada con los datos necesarios de estas personas que permitan emitir un juicio diagnóstico e incluso que expliquen alguna toma de decisiones u opciones terapéuticas que han sido elegidas previamente por los profesionales sanitarios a lo largo de la vida de estos pacientes.

Si tenemos en cuenta además las vivencias narradas por estas personas en relación a su proceso de salud, muchas de ellas no relatan nada acerca del apoyo que tienen en su entorno social e incluso no tienen sustento por parte de su núcleo familiar, ya que en nuestra casuística hubo un 15 % sin soporte alguno, el 5 % había sufrido un gran trauma por su situación y el resto tenía apoyo parcial o no contacto familiar continuado. Este hecho dificulta aún más que las personas con TDS realicen un seguimiento asiduo en las consultas y que asuman el profundo impacto del secreto y el silencio parental que han percibido en sus experiencias vitales.

Tampoco ofrece facilidad terminológica de los pacientes la nueva clasificación diagnóstica de 2006 que, aunque sí es más didáctica a la hora de clasificar u orientar el estudio por etiopatogenias, no mejora, con respecto a las nomenclaturas previas, la situación de estigmatización que supone la redacción del diagnóstico en los informes clínicos.

Desde la perspectiva antropológica, Nuria Gregori<sup>108</sup> considera que los protocolos y tipos de actuaciones que tiene la medicina actual en las personas con TDS se relacionan directamente con el grado de ajuste socio-sexual. Ella considera estas formas de proceder como “presupuestos médicos” sobre sexo, género y sexualidad. En su artículo *Los cuerpos ficticios de la biomedicina*, argumenta que “la biomedicina, así como los profesionales médicos que trabajan en ella, se constituyen como el brazo ejecutor de unos mandatos socioculturales que en nuestra sociedad naturalizan la diferencia sexual, focalizándola y definiéndola por sus órganos y funciones reproductoras” y reclama la necesidad de construir y redefinir los conceptos que abarca la intersexualidad. Propone

retomar los clásicos debates sobre la dualidad y conceptos como cuerpo/mente, sexo/género, naturaleza/cultura, genética/ambiente o innato/adquirido, los cuales presuponen una “esencia” detrás de cualquier determinante cultural. Asumiendo la autora de esta tesis varias de las consideraciones anteriores, hay que tener en cuenta que detrás de cada reflexión hay uno o varios profesionales sanitarios implicados en dar una respuesta individual y personalizada a las demandas de cada paciente y que la actitud de la sociedad ante la diversidad sexual y de género, no depende exclusivamente de los criterios biomédicos<sup>171</sup>.

A partir de fechas recientes (ley 8 Julio de 2014) se ha considerado en Andalucía que la identidad sexual no requiere de profesionales vinculados a la psicología para su evaluación y se teme que en el futuro será difícil disponer de cohortes de TDS como la aquí presentada y de profesionales especializados que asuman e integren la construcción de la identidad de género dentro de las dimensiones a tener en cuenta en la adaptación psicosexual de estas personas.

El análisis global descriptivo, la evaluación de las historias clínicas en la Muestra 1 y el respaldo bibliográfico permite deducir que los casos atendidos en unidades multidisciplinarias como la UTIG suelen ser más complejos en su manejo diagnóstico y en la toma de decisiones. Este hallazgo es a su vez un sesgo derivado de las características de la propia Unidad que puede actuar con efecto llamada por la experiencia ofertada. La concentración de casos, sus demandas y sus características ha ratificado la necesidad de centrar la atención en entornos especializado similares.

La **segunda hipótesis** planteada en este trabajo postula que las demandas clínicas son principalmente desde el punto de vista psicosexual (especialmente referentes a la identidad sexual). Esta hipótesis queda refrendada tras recoger el motivo por el que cada paciente consultó o se derivó a la UTIG, ya que este análisis revela que el principal motivo ha sido para la evaluación de su identidad sexual y para cirugías genitales. En la Muestra 1, el 14 % de los casos acudió para cirugía genitoplástica y el 15 % para otras fases del proceso de reasignación sexual.

Una de las cuestiones más importantes de los recién nacidos con genitales ambiguos es el sexo de asignación<sup>86</sup>. La decisión que se tome conllevará

importantes cuestiones psicosociales y psicosexuales para el niño y sus padres, incluyendo tratamientos médicos intensivos tales como intervenciones quirúrgicas complejas y tratamientos hormonales que producirán cambios permanentes durante toda la vida.

Tradicionalmente, para esta asignación, se ha tenido en cuenta como factor determinante la necesidad de crear unos genitales quirúrgicamente funcionales, hoy en día la toma de decisiones es multifacética, ya que se tienen en cuenta otras cuestiones como la etiología y la identidad de género.

Actualmente está en debate el momento de la cirugía genitoplástica o de reasignación sexual. Las preguntas sobre la cirugía para "normalizar" la apariencia genital y la función pueden surgir poco después del nacimiento. Los cirujanos tienen la responsabilidad de describir a las familias las opciones quirúrgicas posibles y el rango de consecuencias de éstas desde la infancia hasta la edad adulta. Debido a que la cirugía genital se asocia con algunos riesgos para los tejidos sexuales sobre todo en cuanto a sensibilidad y funcionalidad, se ha debatido que la cirugía debe retrasarse hasta que el niño tenga la edad suficiente para dar su consentimiento informado. Los cirujanos afirman que a pesar de que las técnicas han mejorado, es necesario que pasen años postcirugía para valorar los datos acerca del funcionamiento sexual.

Los niños con genitales ambiguos no operados tampoco están exentos de riesgo de una atención inadecuada y de estigmatización, según la experiencia de los expertos<sup>8</sup>. Por otra parte, en ausencia de suficiente vida sexual y vivencias propias, incluso un adulto mayor, adolescente o joven no siempre tiene claro el momento de elección para la fecha quirúrgica. El retraso en esta decisión, manteniendo la ambigüedad genital, tampoco posibilita el inicio de la sexualidad.

Aunque parece haber consenso en algunos tipos de cirugía genital (por ejemplo, cirugía neonatal en caso de virilización severa en niñas HSCV o gonadectomía en pubertad en niños criados como mujeres por TIA)<sup>172</sup>, existen algunas controversias actuales respecto a los tipos de cirugía y su momento que aún siguen sin resolverse<sup>173</sup>. En algunos casos la toma de decisiones es más fácil, por ejemplo, en pacientes diagnosticadas a edades tardías como es en el caso del Síndrome de Rokitansky o en las TIA<sup>174</sup>, donde las niñas

mayores/mujeres necesitan decidir si van a optar por cirugía vaginal o no, pero tienen la posibilidad en tiempo de una preparación psicológica previa a su elección. Cuando no exista evidencia suficiente, la decisión dependerá de las características individuales y entrevistas detalladas con el paciente (y, según corresponda, los padres) con respecto a las percepciones de las ventajas y desventajas de las diversas opciones<sup>103</sup>.

Por lo tanto, actualmente no hay consenso sobre la cuestión de la cirugía genital temprana, excepto para decir que los casos leves de ambigüedad genital son menos propensos a ser operados hoy en día que hace una o dos décadas. Todo ello reafirma el que, según los expertos, la cirugía genital debe limitarse a los centros de TDS con experiencia<sup>1,103</sup>.

Desde la perspectiva psicológica, la cirugía genital se ha considerado más oportuna en la infancia, cuando el asesoramiento para el niño no se convierte en problema. Cuando el niño crece, debe tener la capacidad de decidir la intervención y la elección del momento. En la adolescencia, la maduración cognitiva y el grado de autonomía facilitan este proceso.

En el contexto de no haberse intervenido, es muy importante para el paciente y su familia, el asesoramiento psicológico en cuanto a los beneficios que les van a reportar la terapia conductual, el desarrollo de habilidades para el afrontamiento, y otras técnicas para hacer frente a la hospitalización y los procedimientos médicos para adaptarse a la cirugía genital.

En todo este debate, hay que tener en cuenta los indicadores predictivos de identidad sexual (ya mencionados previamente) porque a veces se provocan cambios irreversibles (físicos y psicológicos) para toda la vida de la persona si la cirugía de asignación se ha realizado demasiado temprana y sin consolidar y evidenciar la identidad sexual de la persona.

Conviene recordar en este punto que la serie aquí descrita no corresponde sólo a TDS de manifestación y diagnóstico certero en infancia, ya que la edad media de los 69 pacientes atendidos en la UTIG, en la primera consulta ha sido de 26 años (rango 11-64). Se han englobado los casos nunca diagnosticados antes con aquellos otros que han esperado, ellos o sus padres, a edades

consideradas como vitales en su desarrollo para demandar atención al equipo sanitario.

Con respecto a la edad media de manifestación del TDS, la mitad de los casos se diagnosticó al nacimiento. El 48 % ya había sido intervenido en la primera infancia o adolescencia con una media de cirugías de 1,4 (rango 1-6). Esto podría reflejar que, hasta la fecha, la actitud de los diferentes médicos que ha atendido a estas personas, ha seguido el modelo clásico de toma de decisiones quirúrgicas. El resto de los casos (52 %) se diagnosticó entre los 5 y 20 años, siendo el grupo etario más frecuente el de 14 años.

El 40 % de la Muestra 1 (n = 28) intervenida en la Unidad se compone de 16 reintervenciones especialmente para HSC y disgenesias XY y 12 primeras cirugías a personas con agenesia vaginal, HSC naive, disgenesias de nuevo diagnóstico y cromosopatías con identidad cruzada (10 genitoplastias feminizantes, 2 CRS parciales masculinizantes). Al igual que sucede con otros trabajos, el grupo más frecuente que se intervino de reconstrucción genital fue el de HSC (12 casos) <sup>175</sup>.

Otra cuestión abordada dentro de la atención integral ha sido el manejo o despistaje de los tumores en esta serie de TDS. En nuestra casuística se ha constatado la presencia de 5 casos con tumores: de ellos, 4 gonadoblastomas a edades menores de 18 años, 1 lesión inguinal con diagnóstico tardío y no intervenida por rechazo familiar y 1 tumor productor de andrógenos en ovario a los 36 años, probablemente de larga evolución, dada las características clínicas (Tumor de células hiliares). El momento de la cirugía de estas neoplasias debe depender de la naturaleza del TDS y del riesgo reportado de malignidad (comentado previamente) <sup>97,98</sup>.

Otras decisiones quirúrgicas de carácter irreversible, sean genitoplásticas o no, deben basarse en la evidencia y ser tomadas en el seno del equipo multidisciplinar.

Similares resultados en cuanto a la demanda clínica han sido publicados en otras series de pacientes <sup>79</sup>.

Al igual que para la primera y segunda hipótesis, se confirma también para **la tercera** lo esperado, las personas con TDS tratadas tempranamente y de forma integral tienen menos problemas clínicos y psicosociales. Aquellos que ya habían recibido algún tipo de tratamiento han presentado menos conflictos adaptativos, mayor apoyo familiar y menores crisis de identidad en edad adulta.

Hemos de recordar que aquellos sujetos y familiares informados y protegidos por el entorno sanitario y acompañados en su evolución clínica, han sido más adherentes a los equipos y han asumido las propuestas terapéuticas ofertadas. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, los casos con menor participación y mayor secretismo en su entorno, ya fuera familiar o sanitario, han rechazado el seguimiento y manejo clínico propuesto.

Referente a la identidad sexual y considerando que el tipo de TDS es uno de los datos más contribuyentes a ésta, hemos constatado en casi el 30% de algunos bloques diagnósticos conflictos de identidad, por ejemplo, disgenesia gonadal XY y algunos TDS cromosómicos. De este 30%, se ha realizado reasignación sexual completa en la UTIG al 10%. El 15% restante ha sido o temporalmente diferido para el PRS por situación de transgenerismo o rol de género cruzado sin disforia estable y el 5% excluido por protocolo (en general psicopatología severa). Estas cifras son algo menores de las descritas por Sharon Sytma<sup>176</sup>, y que asume como secundarias a la forma de atención de los TDS en el pasado: adultos actuales que experimentaron intervenciones tempranas en su infancia y han desarrollado problemas psicológicos, especialmente disforia de género, depresión y problemas funcionales debido a los tratamientos quirúrgicos precoces. Quizás las diferencias con respecto a esta tesis se deban a la edad media de diagnóstico en nuestra serie, algo tardía, y a actitudes terapéuticas ya tomadas de forma más acorde a los consensos actuales.

En la adolescencia, la transferencia del cuidado a los servicios de adultos equivalentes, se considera esencial en TDS, sobre todo para asegurar el tratamiento de sustitución hormonal, pero también para el soporte psicológico necesario en esta etapa de transición y ante la posibilidad de reintervenciones quirúrgicas genitales. Algunos adolescentes comunican a esta edad disforia de



género significativa y la reasignación de sexo debe ser contemplada. Es prioritario conocer los datos evolutivos del paciente para consolidar o refutar las decisiones tomadas en la primera infancia de acuerdo a la opinión y vivencias del sujeto actualmente.

En un estudio<sup>177</sup> realizado a 60 adolescentes de Alemania de entre 13-16 años con un TDS se objetivó la necesidad de discutir abiertamente con el adolescente todas las cuestiones del tratamiento. No es posible en ellos adoptar recomendaciones generales ya que los casos son, al igual que en nuestra serie, muy heterogéneos, tanto en gravedad, momento del diagnóstico ó necesidad de apoyo frente a la estigmatización.

El mismo grupo de trabajo que realizó el anterior estudio, hizo una evaluación clínica, sin duda la más completa hasta ahora realizada en este campo, en personas con TDS sobre la calidad de vida, el desarrollo psicosexual y la satisfacción con el tratamiento recibido<sup>178</sup>.

En nuestra serie, el porcentaje de conflictos de identidad detectados de forma global en la UTIG es del 29 % (aunque como ya ha sido explicado no en todo este porcentaje se debe ofertar reasignación sexual e incluso en un 5% de casos se ha contraindicado el proceso).

El modelo que se ha empleado en general ante la intersexualidad, para la asignación de sexo y el seguimiento de la identidad, constituye una manera de simplificar la diversidad y hacerla más manejable. Comparto las reflexiones de T. Bergero<sup>51</sup> en cuanto a que es más fácil ejercer el control social a través de la uniformidad que de la diversidad. La diversidad implica conflicto, negociación, desorden. Al ser subjetiva, toda identidad es plural. Al ser heterogénea, los límites no son nítidos. Desde esta perspectiva se entienden los altos niveles de angustia que produce situarse fuera del modelo dicotómico cuando desde el punto de vista genético, hormonal y morfoanatómico se pertenece a un sexo y desde el punto de vista psicológico y social a otro<sup>18</sup>.

Ser varón o ser mujer siguen siendo identidades demasiado cerradas al cambio<sup>49,50</sup>. Decir: «soy mujer, soy hombre», sentirse un miembro de un grupo

predeterminado socialmente, tranquiliza, ayuda a vivir sin dudas ni ansiedades<sup>50,51</sup>.

Las personas con TDS plantean frente a esto cuestiones importantes y a veces incluso contradictorias, por un lado, ellas y ciertas corrientes de pensamiento, sobre todo desde la psicología social y desde la antropología, cuestionan el sistema dicotómico, lo ponen en tela de juicio, pero, por otro lado, estas personas anhelan convertirse y ser reconocidos como hombres o como mujeres. El cuerpo y el aspecto externo son la primera tarjeta de presentación y juegan un papel muy importante en la relación con el entorno.

Con respecto a esta tercera hipótesis, el tratamiento no coordinado de estos pacientes desde que manifiestan su disforia empeora el pronóstico, se ve también confirmada a la hora de analizar exhaustivamente cada historia. El problema que supone la falta de comunicación entre profesionales (realización de pruebas y pruebas, derivación del paciente de un especialista a otro, tiempos de espera, dificultad de coordinación para cirugía unificada de manera programada) merma las capacidades del individuo a la hora de desenvolverse y le crea inseguridad y desconfianza en los profesionales sanitarios. El contacto con algunos colectivos durante este proyecto ha confirmado que estos pacientes no solo piden a los profesionales sanitarios claridad, precisión y certezas en sus actitudes sino respeto y empatía ante las dudas y demandas de los afectados.

Hay que considerar ciertas **limitaciones** que han surgido **a lo largo del estudio**:

- Representatividad de la muestra:

Las conclusiones de este trabajo no se pueden extrapolar completamente a poblaciones similares por el número no muy alto de casos y por la diversidad de entidades clínicas que impide una “n” suficiente para cada diagnóstico.

El tamaño muestral global del que se dispone y la diversidad esperada de diagnósticos permite sin embargo una panorámica de la situación de estos pacientes.

La muestra tampoco debe considerarse representativa de todos los casos con TDS que consultan en servicios hospitalarios ya que un porcentaje elevado de éstos no presenta tantas dificultades terapéuticas o adaptativas y son asistidos, como se ha comentado con anterioridad, de forma rutinaria en los servicios de endocrinología (Síndrome de Turner, Klinefelter, HSC no virilizadas y Disgenesias gonadales sin problemas de sucesivas cirugías reconstructivas o conflictos de identidad de género).

En esta tesis sin embargo no se ha podido cuantificar realmente la prevalencia de TDS en las consultas de Endocrinología general, por las limitaciones ya descritas de los sistemas de registro informatizado y porque se sospecha que estas personas tienden a ser inadherentes en los servicios de salud, quizás por los significados atribuidos a los conceptos de salud, enfermedad y tabúes referentes al sexo/género. Es decir, aunque consideren tener una enfermedad, subjetivamente no se perciben enfermos, ni con síntomas que les clasifiquen como tales y dudan de las posibilidades de ayuda de los profesionales de la salud en cuanto a su problema psicosexual. Esto se deduce de muchas historias de vida en la UTIG, relatando que lo que para ellos definía la enfermedad provenía sobre todo del referente corporal, de la visión interiorizada de una corporalidad "incompleta", sustentada a lo largo de su vida por el discurso o el silencio médico y parental.

- Consistencia de datos médicos:

Se objetiva dificultad a la hora de entrevistar a estas personas e importantes temores de su familia: la mayoría de los pacientes ha respondido con naturalidad durante la entrevista, pero algunos casos, sobre todo los más jóvenes ha mostrado cierta reticencia en el interrogatorio en presencia de sus padres o incluso de otros miembros del equipo.

Ha sido necesaria una entrevista muy cuidadosa para no herir la sensibilidad de los pacientes durante el acto clínico: las palabras deben seleccionarse con cuidado, evitar malos entendidos e interpretaciones ofensivas. Es aconsejable interrumpir con frecuencia las explicaciones para preguntar a los pacientes y a sus padres qué van entendiendo y que lo expliquen utilizando sus

propias palabras. Resulta fundamental la comunicación clara, como así también una estricta confidencialidad y respeto a la privacidad.

La exploración física ha requerido más sutileza y respeto si cabe que en cualquier otro paciente, estas personas han sufrido demasiadas veces exploraciones reiteradas, a veces en presencia de numerosos profesionales y sienten que son objeto de exposición y asombro continuo incluso entre el personal sanitario. Algunos pacientes han diferido el permiso de la exploración completa para posteriores visitas, una vez que han percibido un clima de confianza.

En determinados campos como Anatomía patológica, Radiología o Genética, los resultados de biopsias, pruebas de imagen y estudios moleculares, no siempre han sido concluyentes. Esto ratificaría también la necesidad de experiencia acumulada en pacientes con estas patologías.

- Pérdida de pacientes:

La pérdida de casos durante el estudio ha sido del 10 %. Los motivos han sido diversos: abandono del seguimiento, negativa familiar, patología psiquiátrica y rechazo explícito a completar exploraciones quirúrgicas. Como ya ha sido comentado, se ha constatado inadherencia al tratamiento en algunos casos (autotratamiento a pesar de no estar indicado en la unidad, subida de dosis por cuenta propia, suspensión de tratamiento, negativa a exploraciones diagnósticas o terapéuticas...).

Probablemente el número de casos de TDS existentes en nuestra área sanitaria sea superior a los que son registrados porque las personas que tienen estos problemas no todas acuden a consulta (por temor a ser juzgadas...).

Los **puntos fuertes** sobre el tema tras la revisión son:

- a. El determinismo biomédico hasta la actualidad, ha condicionado la toma de decisiones en cuanto a asignación sexual, terapias hormonales y cirugías más o menos irreversibles en estas personas.
- b. Los avances en genética, etiopatología y terapias han sido más lentos que las necesidades y demandas de los pacientes.

- c. La epidemiología, los registros de casuística y las series clínicas publicadas de casos son escasas y difíciles de clasificar/codificar.
- d. La atención especializada, cohesionada e integral se hace necesaria para las situaciones clínicas complejas como estas, poco prevalentes y que afectan a todas las esferas del individuo y muy en especial a su vida afectivo-sexual.

Con respecto a **perspectivas futuras** cabe mencionar:

Los estudios moleculares tienen ahora un papel fundamental en el intento de establecer un diagnóstico definitivo de un TDS, aunque el porcentaje de pacientes en los que se confirman mutaciones u otras anomalías sigue siendo decepcionantemente bajo ( a veces incluso menor del 50%<sup>179</sup>, sobre todo en los TDS 46, XY). Aun así se deben solicitar más estudios genéticos en estos pacientes.

Las nuevas tecnologías de secuenciación masiva (paneles de genes candidatos y secuenciación de exoma y genoma completos) van a poder esclarecer un mayor número de casos.

Sería interesante incluir en el protocolo de peticiones analíticas la determinación hormonal del MIF (Hormona antimülleriana) en pacientes con S. Rokitansky y TDS especialmente 46, XY prepuberales con restos de Müller presentes.

La participación activa de los comités de Bioética en el momento del nacimiento de un recién nacido con ambigüedad genital, la incorporación de profesionales de la Antropología, Sociología y representantes de colectivos de afectados en comisiones de trabajo abiertos a la ciudadanía, sería un reto abordar de cara a una atención cada vez más digna de las personas con TDS.

Otra idea sugerente sería formar equipos interdisciplinarios y potenciar, como se ha mencionado en el apartado 2.6 los registros y estudios cohesionados nacionales e internacionales de cohortes que evalúen factores contribuyentes sobre la calidad de la atención y su valoración integral. A este respecto, se ha creado un Registro Español de DSD-HSC integrado dentro del Registro de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en Madrid

(<https://registoraras.isciii.es>). Estos registros son, en su mayoría, de personas ciudadanas identificadas y autoincluidas. Sin embargo, en el caso de registros de DSD-HSC se han programado 3 posibilidades: (1) puede registrarse directamente una persona afectada que se ponga en contacto con dicho Registro y que mande el consentimiento informado (CI) de la Institución; (2) un médico responsable de la asistencia a una persona afectada que solicite su Registro después de haberla informado sobre el interés y las características de dicho Registro, y, en caso de aceptar, esta persona entraría en él con identificación personal para el cual firmará el correspondiente CI del Registro; (3) en caso de rechazar una identificación personal, el médico registrante debe obtener un código de anonimización (número GUID, *Global Unique Identifier*) que sólo le permite a él identificar a la persona. Sin embargo, a día de hoy (junio del 2017), el funcionamiento de la web del Registro todavía no permite realizar este registro anonimizado.

El actual Registro Internacional (International DSD Registry: I-DSD Registry) (<https://www.i-dsd.org/>) con sede en Glasgow, tuvo sus inicios como DSD Scottish Registry, fue ampliado durante los años 2006-2008 con el apoyo estratégico de la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) para transformarse en European DSD Registry, se constituyó como una de las bases de trabajo del Proyecto Europeo FP7-201444 "Investigation of the molecular pathogenesis and pathophysiology of Disorders of Sex Development (DSD)" durante los años 2008-2012 y pasó a denominarse International DSD Registry en el 2012. El I-DSD Registry está aprobado por el *National Research Ethics Service* del Reino Unido. Cualquier clínico del mundo, afiliado a una sociedad profesional médica o científica, puede registrarse e introducir información. Se requiere primero un registro como usuario del Registro que tiene que ser aprobado por el Comité Gestor del Registry (Steering Committee). Está al servicio de edades pediátricas y adultas. Se requiere que exista un Consentimiento Informado firmado por la persona afectada o por los padres/tutores de un menor de acuerdo con el tipo de información que se desee compartir (el propio centro de trabajo, el país, la Unión Europea o a nivel internacional global). El registro es totalmente anonimizado. Sólo el médico registrante puede conocer la correspondencia entre la identidad de la persona

registrada y el código que el Registro genera. Al alcanzar los 16 años, el menor deberá confirmar su voluntad de continuar en el Registro. También la persona registrada puede solicitar tener acceso a los datos de su registro. Existen módulos distintos para DSD y HSC. La Hoja de Información para adolescentes de 12 a 16 años y el modelo de CI españoles se encuentran en la web del Registro, junto con los modelos aprobados por diversos países (20 a fecha de hoy). Este Registro ha permitido la realización de trabajos colaborativos, tanto a nivel clínico como molecular. En la web se detallan los trabajos de investigación realizados y en curso utilizando la base de datos del I-DSD Registry.

### **Reflexiones finales**

Los datos obtenidos en el estudio de esta tesis ponen en evidencia una serie de cuestiones sobre las necesidades y estrategias para la evaluación y atención de las personas con TDS:

1. El trabajo desarrollado hasta este momento, para someterlo a su evaluación como tesis doctoral a este tribunal ha ayudado, o eso creo, al servicio de endocrinología del HRU y a la UTIG de Málaga a sistematizar la rica experiencia acumulada en los últimos años sobre una entidad clínica, los trastornos de diferenciación sexual -TDS-, rara, heterogénea y compleja. Un trabajo de sistematización que puede ser útil para el futuro.
2. El unificar todos los casos en una unidad especializada evidencia las necesidades no cubiertas. Podría deducirse de los resultados que, los casos más insatisfechos y complejos son los que más demandan atención en la UTIG y serían una minoría. Esta oferta unificada es la demandada en la actualidad por colectivos de TDS, quizás nuestra unidad haya provocado un efecto llamada entre los afectados, pero la estimación epidemiológica en muchas unidades internacionales similares nos alertan de que las cifras en nuestro medio pueden estar infraestimadas.
3. Se espera, también, que con las publicaciones que en este momento hay en preparación, el trabajo pueda contribuir a la reflexión sobre el gran problema clínico, científico y antropológico que supone las personas con TDS.

#### 4.7. Conclusiones

1. La realización del presente trabajo me ha permitido adquirir una gran experiencia y con ella una competencia responsable, sobre uno de los problemas clínicos más complejos a los que se enfrenta la endocrinología desde siempre. Esta competencia y experiencia es invaluable, pero quiero dejar constancia de ella en el primer punto de estas conclusiones.
2. La principal característica del grupo de 69 pacientes estudiado ha sido la diversidad y la dificultad de su atención. Se han recogido los múltiples fenotipos que pueden adoptar por ejemplo las disgenesias gonadales (DG) y la variabilidad en la expresión de género de estas personas.
3. En el 29% de la serie investigada se ha constatado Disforia de Género en la Unidad, habiendo sido poco considerado su desarrollo psicosexual previo. Se ha evidenciado un mimetismo erróneo entre rol de género, orientación sexual y comportamientos sexuales sin profundizar en las dificultades de construcción de la identidad de estos pacientes.
4. La certeza diagnóstica no ha sido posible en el 7% de la serie. Disponer de la etiopatogenia exacta tiene implicaciones importantes, para la decisión de la asignación sexual, la evaluación de comorbilidades, el riesgo de tumorigénesis y la predicción de la respuesta al tratamiento elegido.
5. La mayoría de los tumores de estirpe gonadal en esta serie han sido detectados a edades tempranas.
6. Más de 2/3 de la Muestra 1 han sido sometidos a tratamientos hormonales personalizados y a varias cirugías genitales sobre todo las HSC y las disgenesias 46, XY. Se ha iniciado tratamiento hormonal cruzado (THC) dentro del proceso de reasignación sexual (PRS) en el 16% de la serie.
7. La estimación de la prevalencia realizada con la Muestra 2 (en las consultas generales de Endocrinología) y los sistemas de registro empleados, se han demostrado poco útiles para conocer la epidemiología de estas entidades clínicas.



8. Es necesario resaltar la conveniencia de equipos multi e interdisciplinarios y participar activamente en sistemas de registros y grupos de trabajo que incluyan profesionales y colectivos.

## **5. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

<b>NUMERO</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>PÁGINAS</b>
<b>Tabla 1</b>	Nomenclatura previa y actual de los TDS	23
<b>Tabla 2</b>	Categorías diagnósticas de los TDS según etiología	24
<b>Tabla 3</b>	Medidas antropométricas de los Genitales Externos	25
<b>Tabla 4</b>	Prevalencia TDS	51
<b>Tabla 5</b>	Principales características de los TDS según la edad de presentación	53
<b>Tabla 6</b>	Mutaciones más frecuentes del CYP21A2 en función de la actividad enzimática	60
<b>Tabla 7</b>	TDS de causa monogénica	64-65
<b>Tabla 8</b>	Estrógenos recomendados	67
<b>Tabla 9</b>	Andrógenos recomendados	68
<b>Tabla 10</b>	Sistema de clasificación de los tumores de células germinales (GCTs)	71
<b>Tabla 11</b>	Criterios para el diagnóstico de retraso de maduración y CIS/ITGCNU en pacientes con hipovirilización	73
<b>Tabla 12</b>	Riesgo de TCGs según categoría de TDS	75
<b>Tabla 13</b>	Recomendaciones asignación sexual según tipo de TDS	79
<b>Tabla 14</b>	Descripción de TDS de la UTIG de Andalucía (2000-2016)	118
<b>Tabla 14</b>	Resumen de las características globales de Muestra 1	117-118
<b>Tabla 15</b>	Categorías diagnósticas de la Muestra 1 en la UTIG de Andalucía (2000-2016)	121
<b>Tabla 16</b>	Categorías diagnósticas de la Muestra 2 en la UGC	123
<b>Tabla 17</b>	TDS 46, XX (Muestra 1)	125
<b>Tabla 18</b>	TDS 46, XY (Muestra 1)	126
<b>Tabla 19</b>	TDS cromosómicos (Muestra 1)	127
<b>Tabla 20</b>	Tumores en Muestra 1 detectados en la UTIG	136
<b>Tablas 21 (1, 2 y 3)</b>	Estudios cariotípicos y genéticos practicados en Muestra 1	138-140

<b>NUMERO</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>PAGINA</b>
<b>Figura 1</b>	Esquema de los niveles de diferenciación sexual durante la vida fetal, cariotipos, genes y estructuras implicados	29
<b>Figura 2</b>	Cascada de la Diferenciación sexual	29
<b>Figura 3</b>	Genes implicados en la diferenciación gonadal y genital masculina	43
<b>Figura 4</b>	Esteroidogénesis adrenal	45
<b>Figura 5</b>	Esteroidogénesis adrenal y gonadal	49
<b>Figura 6 y 7</b>	Estadios de Prader	56
<b>Figura 8</b>	Principales genes implicados en los principales eventos de la diferenciación gonadal	58
<b>Figura 9</b>	Gen AR	59
<b>Figura 10</b>	Riesgo de transformación maligna según categoría TDS	76
<b>Figura 11 (a, b)</b>	Escala de Tanner en niñas y niños	107
<b>Figura 12 (a, b)</b>	Escala de Tanner en niñas y niños	108
<b>Figura 13</b>	Estadios de Prader	108
<b>Figura 14</b>	Tratamiento hormonal prescrito en UTIG (Muestra 1)	132

## 6. ANEXOS

# PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

## Consensus Statement on Management of Intersex Disorders

Peter A. Lee, Christopher P. Houk, S. Faisal Ahmed, Ieuan A. Hughes and in collaboration with the participants in the International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology

*Pediatrics* 2006;118:e488-e500

DOI: 10.1542/peds.2006-0738

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/2/e488>

PEDIATRICS is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1948. PEDIATRICS is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2006 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



Downloaded from [www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org) by on October 11, 2009

## ANEXO 2: CIE 9 y CIE 10

Codificaciones incluidas en el CIE 9 y 10 para TDS y la tabla donde se incluirían estos diagnósticos según la Clasificación actual<sup>1</sup>:

### CIE 9-10

255.2: Enfermedad adrenogenital

256: Disfunción ovárica

257: Disfunción de testículo

257.9: Criptorquidia

259.5: Síndrome insensibilidad androgénica (+)

259.50: Insensibilidad androgénica Neom

259.51: Síndrome insensibilidad androgénica

259.52: Insensibilidad androgénica parcial

752.31: Agenesia de útero

752.4: Anomalía congénita de cérvix, vagina y genital externo (+)

752.43: Agenesia de cérvix

752.45: Agenesia de vagina

752.51: Criptorquidia

752.61: Hipospadia

752.64: Micropene

752.7: Sexo indeterminado y pseudohermafroditismo

758.6: Disgenesia gonadal

758.7: Síndrome de Klinefelter

758.81: Otras anomalías debidas a anomalías de los cromosomas sexuales

### CIE 9-10 adaptado para Consenso actual de 2006

TDS CROMOSÓMICOS	TDS 46 XY	TDS 46 XX
758.7: Síndrome de Klinefelter	758.6: Disgenesia gonadal	758.6: Disgenesia gonadal
758.81: Otras anomalías debidas a anomalías de los cromosomas sexuales	752.7: Sexo indeterminado y pseudohermafroditismo  259.5: Síndrome insensibilidad androgénica (+)  259.50: Insensibilidad androgénica Neom 259.51: Síndrome insensibilidad androgénica 259.52: Insensibilidad androgénica parcial	255.2: Enfermedad adrenogenital
	257.9: Criptorquidia 752.51: Criptorquidia	752.31: Agenesia de útero 752.4: Anomalia congénita de cérvix, vagina y genital externo (+) 752.43: Agenesia de cérvix 752.45: Agenesia de vagina
	752.61: Hipospadia	
	752.64: Micropene	

ANEXO 3: DSM V





## Disforia de género

### Criterios diagnósticos

#### Disforia de género en niños

302.6 (F64.2)

- A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de seis de las características siguientes (una de las cuales debe ser el Criterio A1):
1. Un poderoso deseo de ser del otro sexo o una insistencia de que él o ella es del sexo opuesto (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
  2. En los chicos (sexo asignado), una fuerte preferencia por el travestismo o por simular el atuendo femenino; en las chicas (sexo asignado), una fuerte preferencia por vestir solamente ropas típicamente masculinas y una fuerte resistencia a vestir ropas típicamente femeninas.
  3. Preferencias marcadas y persistentes por el papel del otro sexo o fantasías referentes a pertenecer al otro sexo.
  4. Una marcada preferencia por los juguetes, juegos o actividades habitualmente utilizados o practicados por el sexo opuesto.
  5. Una marcada preferencia por compañeros de juego del sexo opuesto.
  6. En los chicos (sexo asignado), un fuerte rechazo a los juguetes, juegos y actividades típicamente masculinos, así como una marcada evitación de los juegos bruscos; en las chicas (sexo asignado), un fuerte rechazo a los juguetes, juegos y actividades típicamente femeninos.
  7. Un marcado disgusto con la propia anatomía sexual.
  8. Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo que se siente.
- B. El problema va asociado a un malestar clínicamente significativo o a un deterioro en lo social, escolar u otras áreas importantes del funcionamiento.

*Especificar si:*

Con un trastorno de desarrollo sexual (p. ej., un trastorno adrenogenital congénito como 255.2 [E25.0] hiperplasia adrenal congénita o 259.50 [E34.50] síndrome de insensibilidad androgénica).

Nota de codificación: Codificar el trastorno del desarrollo sexual y la disforia de género.

#### Disforia de género en adolescentes y adultos

302.85 (F64.1)

- A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de dos de las características siguientes:
1. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y sus caracteres sexuales primarios o secundarios (o en los adolescentes jóvenes, los caracteres sexuales secundarios previstos).
  2. Un fuerte deseo por desprenderse de los caracteres sexuales propios primarios o secundarios, a causa de una marcada incongruencia con el sexo que se siente o se expresa (o en adolescentes jóvenes, un deseo de impedir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios previstos).
  3. Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo opuesto.
  4. Un fuerte deseo de ser del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
  5. Un fuerte deseo de ser tratado como del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
  6. Una fuerte convicción de que uno tiene los sentimientos y reacciones típicos del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).

## ANEXO 4: Tratamiento hormonal empleado en TDS

### Presentaciones estrogénicas aisladas o en combinación

Estrógeno aislado	Estrógeno en combinación
Valerato de Estradiol 1 mg (oral)*	Estradiol 1 mg / Noretisterona 500 µg (oral)
Valerato de Estradiol 2 mg (oral)*	Estradiol 2 mg / Acetato de Ciproterona 1 mg (oral)
Estrógenos equinos 0.625 mg (orales)*	Estradiol 2 mg / Dienogest 2 mg (oral)
Estradiol 25, 50, 75, 100 µg (transdérmico)*	Estradiol 2 mg / Medroxiprogesterona 10 mg (oral)
Estradiol 600 µg (gel)	Estradiol 2 mg / Norgestrel 500 µg (oral)
	Estradiol 50 µg / Noretisterona 250 µg (transdérmico)

\*No financiado o no disponible en la actualidad

### Presentaciones de testosterona

Tipo de testosterona
Cipionato/Propionato 100 mg, 250 mg (viales)*
Testosterona 50 mg (gel)
Testosterona 1.2, 2.5 y 5 mg (transdémicos)*

\*No financiado o no disponible en la actualidad

## ANEXO 5: Entrevista estructurada sobre Identidad de género

U. de Transsexualidad e Identidad de Género. Complejo Hospitalario Carlos Haya Cuestionario TI6.  
CÓDIGO Fecha Cumplimentación \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### 1-ENTREVISTA ESTRUCTURADA SOBRE IDENTIDAD DE GÉNERO

1. ¿Alguna vez en su vida ha **PENSADO** con intensidad (todos los días durante dos semanas o más) que pertenecía/querría pertenecer al sexo opuesto a su sexo asignado?

1. Sí 2. No

2. ¿Se estableció en algún momento de su vida, de forma permanente, este pensamiento?

1. Sí 2. No

3. ¿Qué grado de preocupación o angustia le produjeron esos pensamientos entonces?

4. Mucha preocupación/angustia 3. Bastante 2. Un poco 1. Nada

4. ¿Alguna vez en su vida ha **SENTIDO** con intensidad (todos los días durante dos semanas o más) que pertenecía al sexo opuesto a su sexo asignado?

1. Sí 2. No

5. ¿Se estableció en algún momento de su vida, de forma permanente, este sentimiento?

1. Sí 2. No

6. ¿Qué grado de preocupación o angustia le produjeron esos sentimientos entonces?

4. Mucha preocupación/angustia 3. Bastante 2. Un poco 1. Nada

7. ¿Alguna vez en su vida ha **DESEADO** con intensidad (todos los días durante dos semanas o más) **VIVIR** como miembro del sexo opuesto a su sexo asignado?

1. Sí 2. No

8. ¿A qué edad sintió esto por primera vez? \_\_\_\_ Edad

9. ¿Se estableció en algún momento, de forma permanente, de su vida este sentimiento?

1. Sí 2. No

10. ¿Qué grado de preocupación o angustia le produjeron esos deseos entonces?

4. Mucha preocupación/angustia 3. Bastante 2. Un poco 1. Nada

11. ¿Alguna vez en su vida ha **DESEADO** con intensidad (todos los días durante dos semanas o más) **ADOPTAR EL PAPEL SOCIAL (SER CONSIDERADO/A POR LA SOCIEDAD)** del sexo opuesto a su sexo asignado?

1. Sí 2. No

--	--	--	--	--

12. *¿Se estableció en algún momento de su vida, de forma permanente, este sentimiento?*  
1. Sí 2. No
13. *¿Qué grado de preocupación o angustia le produjeron esos deseos entonces?*  
4. Mucha preocupación/angustia 3. Bastante 2. Un poco 1. Nada
14. *¿Alguna vez en su vida ha DESEADO con intensidad (todos los días durante dos semanas o más) ADQUIRIR EL ASPECTO FÍSICO del sexo opuesto a su sexo asignado?*  
1. Sí 2. No
15. *¿A qué edad sintió esto por primera vez? \_\_\_\_\_ Edad*
16. *¿Se estableció en algún momento de su vida, de forma permanente, este sentimiento?*  
1. Sí 2. No
17. *¿A qué edad se estableció este sentimiento? \_\_\_\_\_ Edad*
18. *¿Qué grado de preocupación o angustia le produjeron esos deseos entonces?*  
4. Mucha preocupación/angustia 3. Bastante 2. Un poco 1. Nada
19. *¿Alguna vez en su vida ha ADOPTADO (todos los días durante dos semanas o más) el comportamiento (forma de vestir, maneras, roles etc.) de las personas del sexo opuesto a su sexo asignado, EN LA INTIMIDAD?*  
1. Sí 2. No
20. *¿Qué grado de preocupación o angustia le produjeron ese comportamiento entonces?*  
4. Mucha preocupación/angustia 3. Bastante 2. Un poco 1. Nada
21. *¿Se estableció en algún momento de su vida, de forma permanente, este comportamiento?*  
1. Sí 2. No
22. *¿Alguna vez en su vida ha ADOPTADO (todos los días durante dos semanas o más) el comportamiento (forma de vestir, maneras, roles etc.) de las personas del sexo opuesto a su sexo asignado, EN TRE SUS AMIGOS, FAMILIARES O PÚBLICO EN GENERAL PERO NO EN EL TRABAJO?*  
1. Sí 2. No
23. *¿Qué grado de preocupación o angustia le produjo ese comportamiento entonces?*  
4. Mucha preocupación/angustia 3. Bastante 2. Un poco 1. Nada

CÓDIGO

Fecha Cumplimentación \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

24. *¿Se estableció en algún momento de su vida, de forma permanente, este comportamiento?*  
1. Sí 2. No
25. *¿Alguna vez en su vida ha ADOPTADO (todos los días durante dos semanas o más) el comportamiento (forma de vestir, maneras, roles etc.) de las personas del sexo opuesto a su sexo asignado, EN EL AMBIENTE LABORAL?*  
1. Sí 2. No
26. *¿Qué grado de preocupación o angustia le produjo ese comportamiento entonces?*  
4. Mucha preocupación/angustia 3. Bastante 2. Un poco 1. Nada
27. *¿Se estableció en algún momento de su vida, de forma permanente, este comportamiento?*  
1. Sí 2. No
28. *¿Se siente incómodo/a o se enfada si se le considera como miembro de su sexo asignado?*  
1. Sí 2. No
29. *¿Rechaza usted sus genitales?*  
1. Sí 2. No
30. *¿A qué edad ocurrió esto por primera vez? \_\_\_\_ Edad*
31. *¿Ha buscado ayuda activamente para el cambio de sexo (hormonal/quirúrgico)?*  
1. Sí 2. No
32. *¿A qué edad ocurrió esto por primera vez? \_\_\_\_ Edad*
33. *¿Se ha sometido a TRATAMIENTO NO HORMONAL ó NO QUIRURGICO para adoptar la apariencia externa de las personas del sexo opuesto a su sexo asignado?*  
1. Sí 2. No
34. *¿A qué edad fue la primera vez? \_\_\_\_ edad*
35. *¿Se ha sometido a TRATAMIENTO HORMONAL POR SU CUENTA para adoptar la apariencia externa de las personas del sexo opuesto a su sexo asignado?*  
1. Sí 2. No
36. *¿Se ha sometido a TRATAMIENTO HORMONAL Y/O QUIRURGICO PREVIO POR PARTE DE PROFESIONALES para adoptar la apariencia externa de las personas del sexo opuesto a su sexo asignado?*  
1. Sí 2. No



## 2. SITUACIONES ESTRESANTES EN RELACION A SU APARIENCIA ó A SU IDENTIDAD DE GENERO.

Le voy a leer una lista de situaciones que le hayan podido /puedan preocupar, me gustaría que las valorara entre 0 y 10. Siendo 0 ninguna preocupación y 10 máxima preocupación.

Situación	Grado de preocupación
1. Búsqueda de empleo	
2. Crecimiento del vello facial	
3. Comunicación a la familia de su condición	
4. Complimentación de trámites legales	
5. Relaciones conflictivas con la familia	
6. Periodo de lavado hormonal	
7. Que su tono de voz no sea el que Usted desea	
8. Iniciar relaciones de pareja	
9. Pérdida de relaciones sociales	
10. Esperar a la intervención quirúrgica	
11. Que su estructura física no sea la deseada (cara, musculatura, etc.)	
12. Presentar documentación en persona (cartilla, DNI)	
13. Relaciones con compañeros de clase - laboral	
14. Experiencia de agresiones en la calle	
15. Inicio del test de la vida real	
16. Hablar en público por el tono de voz/aspecto/	
17. Situaciones en las que accidentalmente se descubra su sexo biológico	
18. Exploraciones médicas	
19. Comunicación a la pareja de su condición	
20. Relación con el propio cuerpo: ducharse, vestirse.	
21. Dudar de los resultados de la intervención.	

--	--	--	--	--

**3. TRATAMIENTOS Y CONSULTAS PREVIAS**1. *¿Ha consultado antes a un profesional de la salud para que le ayudara?*

1. No, nunca                      2. Sí

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Fetichismo, Travestismo fetichista, de doble rol)**1. *¿Ha tenido alguna vez por un periodo de seis meses o mas fantasías sexuales o impulsos sexuales altamente excitantes cuando se viste con ropa del otro sexo?*

1. Sí                      2. No → *pasar a la pregunta 3*  
2. No                      *pasar a la pregunta 5*

4. *¿Esta situación le ha provocado malestar o dificultades laborales o en sus relaciones con otras personas?*

1. Sí                      2. No

2. *¿Estas fantasías e impulsos sexuales le han provocado malestar o dificultades laborales o en sus relaciones con otras personas?*

1. Sí                      2. No

3. *¿En alguna ocasión se ha masturbado o ha tenido fantasías sexuales mientras tocaba, sostenía u oía la ropa interior femenina?*

1. Sí                      →

5. *¿En alguna ocasión se ha vestido con ropas diferentes a las que utiliza usualmente para pasar por miembro del otro sexo, de manera ocasional (solo por la noche o durante el día)? Por ejemplo, ¿va usted vestido de hombre/mujer durante el día y de mujer/hombre durante la noche?*

1. Sí                      2. No (no hacer la pregunta 6)

6. *¿Esta situación le ha provocado malestar o dificultades laborales o en sus relaciones con otras personas?*

1. Sí                      2. No



**EXPECTATIVAS DEL TRATAMIENTO Y APOYOS RECIBIDOS****1. ¿Qué tipo de cambios espera?**

1. Tratamiento Hormonal
2. Mastectomía (solo)
3. Reconstrucción mamas (solo)
4. Cirugía Genitales
5. Vello
6. Musculatura
7. Otro tipo de cirugía cambios: cara, caderas, etc. \_\_\_\_\_ especificar

**2. ¿En todo este proceso (hasta llegar a Carlos Haya), quién le ha ayudado más?**

1. Padre
2. Madre
3. Familiares (otros, hermanos)
4. Compañero/a
5. Amigos
6. Sanitarios
7. Yo mismo/a
8. Otros \_\_\_\_\_ (especificar)

**3. ¿En todo este proceso (hasta llegar a Carlos Haya), qué le ha ayudado más?**

1. Saber que en el Hospital se ofrecía ayuda
2. Que otras personas que conoce lo han intentado y están satisfechas
3. Que se sentía al límite
4. apoyos familiares, amigos, etc
5. apoyo de los sanitarios (de otros centros)
6. apoyo sanitarios (de este centro)
7. Otros \_\_\_\_\_

---

---

**ANEXO 6: Modelo de recogida de datos de pacientes con tds derivados a UTIG**

**MODELO DE DERIVACIÓN DE  
TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (TDS) DE ANDALUCIA, SAEN  
UTIG, HRU CARLOS HAYA, Pab.C, MALAGA**

HOSPITAL DE REFERENCIA  
SERVICIO:

**DATOS IDENTIFICATIVOS PACIENTE:**

Iniciales/Nombre y Apellidos

Nº NUSSA

Edad

Sexo asignado

M  F

Identidad sexual actual

M  F  No definida

Edad al diagnóstico:

RN  Edad Puberal  Edad Adulta

Carotipo:

46XY  46XX  45X0  47XXY  46XY/X0

**DIAGNOSTICO DE PRESUNCIÓN:**

**TDS CROMOSÓMICOS**

- TDS 45 XO o mosaicos
- Klinefelter (47XXY y variantes)
- Disgenesia Gonadal Mixta (DGM)

**TDS 46 XY :**

- Total Insensibilidad Androgénica (TIA)
- Parcial Insensibilidad Androgénica (PIA)
- Disgenesia Gonadal Parcial
- Disgenesia Gonadal Pura (DGP)
- Hipospadias
- Micropene
- Ovoteste (Hermatroditismo verdadero, HV)
- Regresión Testicular, Anorquia
- Extrofia cloacal
- Alteración síntesis Testosterona
- Otros

**TDS 46 XX :**

- Hiperplasia suprarrenal Congénita (HSC)
- Agenesia vaginal
- Ovoteste (Hermatroditismo verdadero, HV)
- Disgenesia ovárica
- Varón XX
- Otros

- RESULTADOS ESTUDIO GENETICO :
- CIRUGIAS PREVIAS
- TRATAMIENTO MEDICO
- MOTIVO DEL ENVIO :
  - Solo REGISTRO CASO
  - CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA
  - Valoración IDENTIDAD SEXUAL CRUZADA
  - REASIGNACIÓN SEXUAL
  - Estudio/Consejo GENETICO

## ANEXO 7: Historias de vida

“Los registros de la historia social de la medicina son usualmente realizados por quienes la practican, por trabajadores sociales o por investigadores. Sus víctimas o quienes reciben tratamiento dejan pocas crónicas.

Los enfermos, como los pobres, dejan pocos archivos tras de sí”.

*Donald Bateman*

“Cuando nace un niño con sexo incierto; calamidad y aflicción se apoderan del lugar, y el señor de la casa nunca será feliz”.

*Proverbio babilónico (1700 a.C).*

## HISTORIA 1:

*Paciente que acude a la Unidad con 18 años (mayo 2003), nacido con genitales ambiguos, se optó por asignar sexo femenino y realizar clitoroplastia reductora a los 21 meses de edad (no se menciona si se hizo gonadectomía en la infancia).*

*Aporta de su área Cariotipo 46 XY. El paciente refiere desde siempre rol e identidad masculina agradeciendo que en la pubertad (sobre los 13-14 años) le aparecieran espontáneamente los tan deseados caracteres sexuales secundarios masculinos (Ver **Fotos 7-12**).*



**Foto 7**



**Foto 8**



**Foto 9**

*El motivo de consulta inicial en nuestra Unidad, es la solicitud de cambio registral de nombre y sexo y la posibilidad de cirugía reconstructiva genital masculinizante.*

*En la exploración basal en la UTIG (18 años) se detecta una masa inguinal derecha, de aproximadamente 3 cm, con calcificaciones (confirmadas por técnicas de imagen: TC, RNM y ecografía) que pudiera corresponder a gonada.*

*Ya en esta primera visita se le entrega informe clínico para acudir al Registro Civil de su área donde rectifica el sexo registral y nombre (sólo se requería en ese momento informe clínico de Intersexualidad y aportación del cariotipo con presencia del cromosoma Y).*

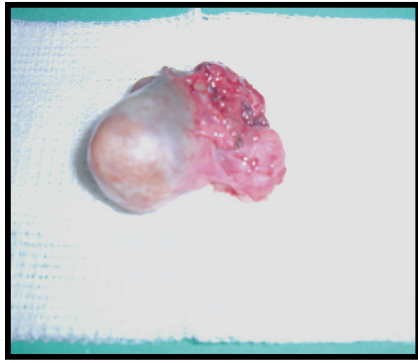
*Ingresa para estudio hormonal completo y extirpación quirúrgica de posibles testes disgenéticos.*

*En el ingreso, los resultados de las analíticas son: hormonas basales: 17-OH-Progesterona: 3.80 ng/ml DHEA-S: 1119 ng/ml, FSH: 34.79  $\mu$ U/ml, LH: 18.01  $\mu$ U/ml, TST (testosterona): 3.26 ng/ml; Test de estímulo con HCG: TST tras HCG: 6.64 ng/ml.*

*Se interviene en Urología de la UTIG (octubre 2003) de extirpación de gonada derecha correspondiente a Teste disgenético con hallazgo de Seminoma + Gonadoblastoma en su interior (ver imagen). No se encuentra gonada izquierda. Durante la intervención se toma muestra de glándula para estudio de fibroblastos, se repite cariotipo en la gonada y se confirma la presencia de restos de Müller. (Ver **Fotos 10-12**).*



**Foto 10**



**Foto 11**



**Foto 12**

*El cariotipo repetido en gonada objetiva 46XY/45XO (en 10% de las metafases analizadas).*

*El paciente inicia tratamiento con testosterona a dosis sustitutivas por Endocrinología de la Unidad. Durante el seguimiento en ésta es reintervenido para extirpación de restos de Müller en 2010 y cirugía del hipospadias y alargamiento de pene en 2012 con muy buena adherencia clínica.*

**JUICIO CLINICO: TDS CROMOSOMICO tipo DISGENESIA GONADAL MIXTA 46XY/45XO**

## HISTORIA 2

*Paciente de 24 años, remitido a la UTIG en febrero de 2012 desde psicología de su área para reasignación de sexo. El paciente refiere Identidad sexual cruzada desde la infancia (identidad masculina). En la entrevista lo primero que verbaliza es que lamenta que le rectificaran el sexo de asignación al nacer (masculino) por el femenino a los pocos a los pocos días, tras conocer el cariotipo 46 XX y la sospecha clínica de Hiperplasia suprarrenal congénita. Admite inadherencia a los tratamientos corticoideos prescritos por desear masculinizarse. Le han prescrito junto con los corticoides, estrógenos hasta los 14 años por amenorrea intermitente.*

*Al nacimiento genitales ambiguos por Hiperplasia Suprarrenal Congénita Virilizante (HSCV), intervenido a los 4 años de vida para reconstrucción genital (clitoroplastia reductora), (ver **Foto 13 y 14**).*



**Foto 13**



**Foto 14**



*Presenta identidad masculina desde la infancia de forma permanente. Orientación ginéfila. Seguimiento clínico problemático por varios traslados de domicilio, falta a citas y escasa adherencia al tratamiento). Desde el año 2004 hasta la actualidad, el paciente no ha llevado seguimiento ni tratamiento médico sustitutivo. No refiere clínica de déficit corticoideo ni ha precisado ingresos hospitalarios. Amenorrea secundaria. Nunca autotratamiento con andrógenos.*

*Se ha evaluado la Identidad de Género con psicología de la UTIG y se le aporta informe de Elegibilidad para iniciar tratamiento hormonal cruzado con andrógenos con el objetivo de hacer acorde su identidad masculina a su fenotipo (se le informa de la dificultad de respuesta a la testosterona en el área genital). El paciente hace cambio registral de DNI y acepta tratamiento combinado con TST y Corticoides.*

*El estudio genético confirma mutación del procesamiento del RNA mensajero del intrón 2 (c.293-13A>C, antes 655G) en hemi/homocigosis.*

**JUICIO CLINICO: TDS 46 XX tipo HIPERPLASIA SUPRARRENAL  
CONGENITA CLASICA**

### **HISTORIA 3**

*Paciente de 56 años remitida a la UTIG a petición de su hermana, transexual de hombre a mujer, para evaluar un posible “hermafroditismo”.*

*La paciente ASC es asignada como mujer al nacer y refiere desde siempre identidad femenina con orientación andrógila. A los 14 años es casada por rito gitano. En ese momento refiere escaso vello púbico, escasa telarquia y amenorrea sin alteraciones miccionales. Su marido aprecia órgano eréctil aumentado de tamaño con introito vaginal estrecho por lo que se trasladan a Düsseldorf donde es intervenida para reconstrucción genital. Se prescribe tratamiento hormonal, aparentemente estrogénico, con adherencia irregular.*

*Posteriormente mantiene relaciones sexuales vaginales sin problemas. Se somete a repetidas intervenciones de feminización facial, mamoplastia de aumento y labio-comisuroplastia. En ninguno de los contactos con profesionales médicos es sometida a pruebas diagnósticas, incluida una estancia prolongada hospitalaria para reconstrucción de necrosis glútea y póstero-lateral de ambos muslos secundaria a auto-inyección de aceite de parafina con fines estéticos.*

*A su llegada a la UTIG en 2011, la exploración física muestra hábito externo femenino, mamoplastia grado V, vello púbico escaso, genitales externos con labios mayores de aspecto rugoso, clítoris oculto, orificio uretral normal, introito vaginal acorde con la edad y pérdida de masa glútea y muslo bilateral (ver **Foto 15 y 16**). En las pruebas complementarias solicitadas se observa un patrón de gonadotropinas normales, testosterona en rango de mujer y resto de perfil hormonal normal. Cariotipo 46, XY. Ecografía y TAC abdomino-pélvico ausencia de gonadas, no próstata ni restos müllerianos. DMO con osteoporosis franca.*

*La paciente plantea en la UTIG diversos diagnósticos diferenciales complicados de discernir dada la dificultad para la anamnesis retrospectiva. La ausencia del informe de la cirugía genital y la edad peripuberal de esta intervención dificulta aún más el juicio clínico al no conocer cómo hubiera sido su evolución puberal espontánea.*

*Se presenta una persona con ambigüedad genital, asignada como niña, con identidad y rol de género femenino. Genitales externos con órgano eréctil hipertrófico y dificultad para la vida sexual copulativa, no ginecomastia en pubertad.*

*Es sometida a Gonadectomía y genitoplastia feminizante a los 16 años y realiza tratamiento hormonal cruzado con estrógenos desde esa edad.*

*Sorprende la decisión tomada a edad temprana para ser intervenida genitalmente sin un juicio clínico evidente que lo soporte.*

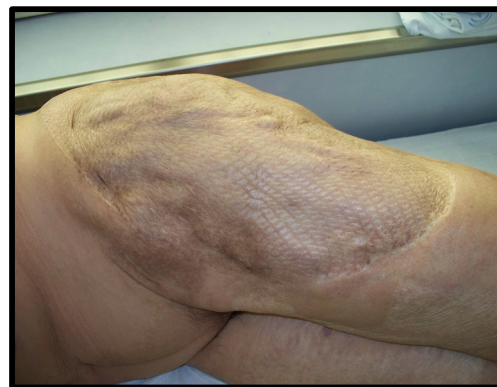
*Los estudios genéticos practicados no han aportado información concluyente, siendo negativos para Disgenesia Gonadal, Resistencia androgénica y déficit de 5 alfa reductasa.*

*La gonadectomía y la ausencia de informes escritos imposibilita la confirmación diagnóstica.*

**Juicio Clínico: TDS 46 XY sin filiar. Disforia de Género con identidad femenina.**



**Foto 15**



**Foto 16**

#### HISTORIA 4:

Paciente de 38 años de edad derivado a la UTIG en 2012 desde Urología por micropene e hipospadias perineal y criptorquidia intervenido previamente. Es remitido para estudio y diagnóstico. Refiere identidad masculina y orientación ginéfila. Aporta informes desde su infancia describiendo:

- Al nacimiento: Hipospadias perineal, pene incurvado con capuchón dorsal sumergido en pubis, escroto bífido atrófico, gónadas palpables al parecer a esta edad.

- A los 2 años: Cariotipo 46 XY. 1ª Biopsia testicular: tejido testicular sin alteraciones. Laparotomía exploradora: No hay restos de Müller.

- A los 3-4 años: Pielografía descendente: Receso pequeño diverticular en la pared posterior del uréter proximal que se interviene. Resto sin alteraciones.

- 6 a 10 años: Intervención hipospadias. Pene 2,6 cm. Teste derecho en bolsa e izq en canal inguinal que baja a bolsa. Intervención fístula peneana de 0,2 cm. Analítica: esteroides en orina normales, TST tras HCG: 0,2-1,3 ng/ml. Se inicia tratamiento con 250 mg TST crema aumentando tamaño penenano hasta 3,5 cm.

- 11 a 14 años: Inicio pubarquia hasta grado III-IV. Pene 5 cm. Testes en escroto de 2 cc. Analítica: FSH 55, LH 15, TST 1,8 tras HCG 3,5 ng/ml. ACTH, cortisol y 17OHPg normales.

- 14 a 16 años: FSH 55 LH 20 TST 2,9. Pubarquia IV-V. Axilarquia. Acné. Pene 6 cm. Testes 3cc. Edad ósea = edad cronológica. Máxima velocidad de crecimiento 6,6 cm/año (14 años). Test LHRH: FSH 39 a 72, LH 11 a 137, TST 1,4 a 5. VC 1,1 cm/año. Testes de 2cc en garganta escrotal. Próstata presente. Se inicia de nuevo TST 125 mg/ 3 sem IM durante 6 meses. Informe em historia clínica sugiriendo **Hipoplasia de células de Sertoli**

- 17 años: **2ª Biopsia testicular: Ausencia de células germinales con discreta fibrosis membrana basal tubular e hiperplasia de células Leydig.**

- 24-26 años: Intervención de criptorquidia. Tratamiento sustitutivo con TST. Solicita alargamiento de pene. Pasa a lista de espera pero pierde la revisión.

- 28 años: Lipoaspirado de 500 ml acúmulo púbico de grasa

- 31 años (2004): Reaparece de nuevo en Urología para solicitar tratamiento

*micropene. Ha suspendido la testosterona exógena. Se le remite a la Unidad pero no acude.*

*- 38 años, pide consulta en UTIG: refiere haber suspendido hace años el tratamiento androgénico. Exploración física inicial: Peso 110 Kg. Talla 160. Fenotipo masculino. Obesidad central. Acantosis nigricans inguinal. Vello corporal con distribución masculina. Lipomastia. No ginecomastia. Auscultación cardio-respiratoria sin alteraciones. Abdomen: grasa suprapúbica. Resto sin alteraciones. Genitales: Pene 3-4 cm enterrado en grasa suprapúbica. Orificio uretral entre tercio medio y distal cara ventral del pene. Testes de 2 cc, dolorosos a la palpación, en garganta escrotal. No introito. Cicatrices de cirugía previas. Analítica marzo 2012: FSH 25 mUI/ml, LH 15,6 mU/ml, TST 0,5 ng/ml (VN (valores normales) 3-12), SHBG 44 nmol/l, Estradiol 20 pg/ml, PRL 7 ng/ml, ACTH 36 pg/ml, Cortisol 143 ng/ml, 17OH Pg 0,36 ng/ml, DHEA-S 1293 ng/ml, Androstendiona 1,46 ng/ml, TSH 1,17 mU/ml, HGH 0,34 ng/ml, IGF1 77,3 ng/ml (valor bajo). MIF <0,1 ng/ml (NORMAL).*

*- **Sospecha clínica inicial en UTIG:** TDS 46 XY a descartar PIA+ Criptorquidia. Se solicita ECO abdómino-pélvica, DMO y nuevo cariotipo. Se inicia tratamiento con Testosterona 250 mg/21días*

*Se envía ADN al Hospital de Cruces: **MUTACIÓN del Gen SF1 (de novo), lo que confirma el diagnóstico de TDS DISGENESIA GONADAL XY.***

*En 2013 el paciente se incluye en lista quirúrgica para alargamiento de pene, y resolución del hipospadias (cirugía realizada en 2014) (ver **Fotos 17 y 18, pre y postcirugía**).*

*En 2016 se reinterviene de prótesis testiculares que sufren extrusión, continua en tratamiento con testosterona exógena, ha perdido más de 20 Kg de peso en el seguimiento.*



**Foto 17**



**Foto 18**

## **HISTORIA 5**

*Paciente remitida desde otra provincia a los 19 años, para valorar Trastorno de la Diferenciación Sexual (TDS). Antecedentes personales de Agenesia de Cuerpo calloso, crisis comiciales y cierto déficit cognitivo.*

*El informe que aporta es confuso ya que refieren que en la edad pediátrica la sospecha clínica inicial era de S.de Rokitansky y dado que esto no es compatible con el cariotipo 46XY, realizado con posterioridad, se reorienta el diagnóstico en la primera infancia a posible Resistencia Androgénica.*

*La paciente ha sido intervenida a los 10 años de Gonadectomía (tejido testicular bilateral intraabdominal) y se le ha prescrito tratamiento estrogénico a los 11-12 años por lo que desconocemos niveles hormonales previos y la posibilidad de ginecomastia o pubertad espontánea que hubiera tenido. No aporta informes radiológicos previos, pero en los estudios realizados en la UTIG en 2008 no se objetivan restos mullerianos y sí tejido prostático. Identidad de género femenina.*

*En la exploración física, GGEE: estadio III Prader. Telarquia tubular II-III.*

*Urología de la UTIG valora la posibilidad de seno urogenital único y Ginecología confirma la ausencia de útero por lo que retiramos el tratamiento con progesterona manteniendo sólo los estrógenos*

*Se plantea Cirugía genitoplástica combinada entre Cirugía Plástica, Urología y Ginecología y se realiza esta intervención quirúrgica en mayo de 2012.*

*En marzo de 2014 el resultado del estudio genético confirma mutación en el exón 7 del receptor de los andrógenos.*

*En la actualidad mantiene el tratamiento estrogénico y el seguimiento clínico con adherencia.*

**Juicio Clínico: TDS 46XY tipo RESISTENCIA / INSENSIBILIDAD PARCIAL ANDROGENICA (PIA)**

## **HISTORIA 6:**

*Paciente de 32 años estudiada en la Unidad desde los 16 años de edad por amenorrea primaria habiendo detenido la talla a los 12 años. Nevus abundantes, discreto pterigium en cuello, escoliosis moderada, telarquia II y genitales externos femeninos.*

*En la analítica basal / a los 16 años, patrón de hipogonadismo primario con FSH 70 mU/ml, LH 20 mU/ml, Estradiol 22 pg/ml.*

*Cariotipo 46 XX, la madre solicita simultáneamente otro estudio citogenético en un centro privado y se objetiva un mosaico 46XX/46XY en <5% de las metafases estudiadas. Se vuelve a realizar segundo análisis cromosómico en la Unidad siendo de nuevo 46 XX.*

*La paciente acepta exploración laparoscópica de gonadas internas objetivando útero pequeño, trompas y ovarios que se biopsian con hallazgo de abundantes folículos primordiales sin maduración y folículos atrésicos. No otros restos. El cariotipo en la gonada ratifica 46 XX.*

*Se recomienda tratamiento crónico con estrógeno-progestágenos que se inicia a los 18 años.*

*A los 26 años solicita desde la UTIG ser incluida en programa de Fertilización In Vitro (FIV) con donante de óvulos y se logra gestación en 1 año. Embarazo y parto normal con niña sana.*

**Juicio Clínico: TDS DISGENESIA GONADAL 46XX**



## **HISTORIA 7:**

*Paciente de 45 años atendido en la UTIG en 2000 refiriendo haber nacido con ambigüedad genital, asignado como niña con identidad algo confusa durante su infancia.*

*Cariotipo 46 XY con estudio genético negativo para Resistencia androgénica y déficit de 5 alfa reductasa. Cirugías en la infancia sin aportar informe.*

*Cirugías en su área a los 19 años de extirpación de testes displásicos criptorquídicos y a los 20 años de enderezamiento de pene y uretroplastia.*

*Consulta en la Unidad para valorar posibilidad de Cirugía genital masculinizante y asesoramiento sobre su identidad de género. Ha evolucionado a identidad sexual masculina en los últimos años y refiere orientación andrófila. Difícil aceptación en el entorno familiar.*

*Se solicita de nuevo estudio genético ante la información de esterilidad en su hermana y confirmación de mutación en ella del Gen del receptor de la LH.*

*El nuevo estudio genético confirma también la mutación encontrada en su hermana. Se le ha recomendado tratamiento crónico con testosterona exógena con muy buena respuesta fenotípica.*

*Tras negativa a cirugía genital en la Unidad se realiza en su área el año 2001 faloplastia y en 2004 lipipectomia suprapubica.*

*Adecuada adaptación psicosocial tras independizarse del ambiente familiar.*

**Juicio clínico: HIPOPLASIA TESTICULAR SECUNDARIA A MUTACION DEL GEN DE RECEPTOR de la LH.**

## CASE REPORT

## Woman with virilizing congenital adrenal hyperplasia and leydig cell tumor of the ovary

Rosario Fernández-García Salazar<sup>1</sup>, Carmen Muñoz-Darías<sup>2</sup>, Juan Jesús Haro-Mora<sup>3</sup>, M. Cruz Almaraz<sup>1</sup>, Laura Audi<sup>4</sup>, Juana Martínez-Tudela<sup>5</sup>, Raquel Yahyaoui<sup>6</sup>, and Isabel Esteva<sup>1</sup><sup>1</sup>Endocrinology Department, Andalusian Gender Team, IBIMA, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain, <sup>2</sup>Endocrinology Department, N.S. Candelaria University Hospital, Tenerife, Spain, <sup>3</sup>Endocrinology and Investigation Department, IBIMA, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain, <sup>4</sup>Paediatrics Department, Investigation Institute Hospital Vall d'Hebron, Autonomous University of Barcelona, CIBERER, Spain, <sup>5</sup>Psychology Department, Andalusian Gender Team, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain, and <sup>6</sup>Laboratory Department, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain

## Abstract

We report the case of a 36-year-old woman with congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency, and corticosteroid replacement therapy since birth. She manifested persistent virilization and high testosterone levels that were attributed to nonadherence to medical treatment. The patient was referred to our gender unit for genitoplasty surgery. We recommended the patient for left oophorectomy after detecting an ovarian mass. Pathologic findings confirmed an ovarian hilus cell tumor. Testosterone levels fell back to normal and masculinization disappeared but ACTH remained elevated. This case represents a very rare type of primary ovarian tumor that must be considered in persistent virilizing symptoms in women with CAH.

## Keywords

Congenital adrenal hyperplasia, leydig cell tumor, ovarian hilus cells tumor, virilization

## History

Received 17 December 2013  
Revised 23 February 2014  
Accepted 18 March 2014  
Published online 7 April 2014

## Introduction

The development of primary ovarian masses in women with adrenogenital syndrome (congenital adrenal hyperplasia (CAH)) has been recognized as a rare condition [11]. To the best of our knowledge, there have only been three reported cases of these lesions in ovaries, and 21-hydroxylase deficiency was found in only one of them [4,11,16]. We describe the case of a 36-year-old woman with CAH who presented chronic virilizing symptoms and dramatically elevated testosterone levels and an adnexal mass, histologically identical to the Leydig cell tumor (LCT).

## Case

## Clinical findings

A 36-year-old white female was referred to our Andalusian Gender Team (AGT) for reconstructive genital surgery.

Male sex was assigned at birth. At four days old the patient presented severe dehydration and was on replacement corticosteroid therapy for CAH diagnosed shortly after birth. The baby presented hyperpigmentation, clitoromegaly (Prader IV) and nonpalpable testes when ambiguous genitalia were noticed. Other tests at this age revealed high levels of serum 17-urine OH steroids, and normal values of testosterone (T) (for boys) and the karyotype 46XX. The baby's sex was then reassigned to female.

Her family history was positive. Genetic study resulted in CYP21B deletion in one allele and severe conversion in the other. The patient's mother presented severe conversion in one allele too, but it was not possible to test the father.

The patient underwent corrective surgery for clitoromegaly (at ages 2 and 17 years old) and two vaginoplasties (at ages 17 and 18 years old) and has been hospitalized several times for dehydration. Menarche took place at 17 years old but there has been continuous amenorrhea since then. Steroid treatment was prescribed in different dosages of Hydrocortisone (20–40 mg per day) and Fludrocortisone 0.1 mg/8h. The hormone blood levels evolution are in Table 1, occasional treatment interruptions for iatrogenic Cushing especially in pubertal period.

At the first visit (Fall 2011), her physical examination revealed severe hyperpigmentation of skin and mucous membranes with androgenized features. Sparse facial and body hair. Hypotrophic breast and pigmented areola. Buried clitoris, scrotiform and pigmented vulva, normal urethral orifice, vaginal orifice punctiform and lips with posterior fusion. No gender identity disorder, she identified herself as a woman (Figures 1 and 2, "informed consent for photos is signed by the patient").

Analytical evolution is shown in Table 1.

Ultrasound and CT scan evaluation revealed a left ovary mass, hyperechoic, slightly lobed and tumor-like, with a significant increase in vascularization and low resistance pattern, suggestive of neoplastic origin. Right adrenal gland may correspond to hyperplasia. The uterine cavity and proximal vagina region was filled with echogenic materials (colpohematometra) and the distal vaginal region (4–5 cm) showed signs of atrophy.

Because of these findings, suspecting a virilizing tumor, she underwent laparoscopic left oophorectomy in August 2012. The right ovary appeared normal during the operation.

Address for correspondence: Rosario Fernández-García Salazar, Endocrinology Department, Andalusian Gender Team, IBIMA, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain. Carlos Haya Hospital, Malaga. Plaza del Hospital Civil s/n. 29009 Málaga, Spain. Fax: +34 952 286704. E-mail: rosario\_fgs@hotmail.es

Table 1. Evolution of analytical and pharmacological controls to the present.

Age	Newborn (male assignment)	2-7 years	7-12 years	18 years	30 years	36 years AGT 1	37 years AGT 2 (Presurgery)	37 years (2 months postsurgery)	38 years (6 months postsurgery)
17-OHPg (NV 0.80-3.0 ng/ml)	17OH urine esteroïds 18.1 mg/24h	10.1 ng/ml	16-45 ng/ml	61.9 ng/ml	-	80 ng/ml	43.90 ng/ml	29.6 ng/ml	18.8 ng/ml
Testosterone	(NV: <2 mg/24h) 0.4-0.8 ng/ml (male NV 0.6-3.1 ng/ml)	0.04 ng/ml	0-0.5 ng/ml	2.9 ng/ml	3 ng/ml	>15 ng/ml (VN mujer 0.3-0.8 ng/ml)	9.65 ng/ml	1.55 ng/ml	1.26 ng/ml
ACTH (NV 15-70 pg/ml)	-	60 pg/ml	85-2000 pg/ml	222.4 pg/ml	6972 pg/ml	>1250 pg/ml	>1250 pg/ml	>1250 pg/ml	>1250 pg/ml
Ions Na/K	144/4.8 mEq/L	146/4 mEq/L	-	-	-	139/4.3 mEq/L	143/4.3 mEq/L	143/4.2 mEq/L	142/4.8 mEq/L
Estradiol	-	-	-	256 pg/ml	-	59.1 pg/ml	77.8 pg/ml	13.8 pg/ml	97.9 ng/ml
FSH	-	-	-	1 U/ml	-	0.6 mU/ml	1.4 mU/ml	2.4 mU/ml	4.2 mU/ml
LH	-	-	-	3 U/ml	-	0.2 mU/ml	0.5 mU/ml	1.6 mU/ml	9.2 mU/ml
DHEA (NV 609-3400 ng/ml)	-	-	-	-	-	482 ng/ml	428 ng/ml	213 ng/ml	235 ng/ml
Androstendione (NV <3.5 ng/ml)	-	-	-	-	-	11.7 ng/ml	4 ng/ml	4.2 ng/ml	3.2 ng/ml
PSA (NV 0 ng/ml)	-	-	-	-	-	1.6 ng/ml	1.8 ng/ml	7.1 ng/ml	3.7 ng/ml
Hemates/Hb/Hcto	-	-	-	-	-	$6.0 \times 10^5/16.8/49.9\%$	$5.7 \times 10^5/15.6/49.8\%$	$4.6 \times 10^5/13.1/39.5\%$	$5.2 \times 10^7/14.4/44.4\%$
Glucocorticoids	1/8-0-1/8 Cortic. depot 12.5 mg/3 weeks IM	1-1-1	1-0-1	2-0-1	1-0-1	1-0-1	1-1-1	1-1-1	1(H)-1(H)-1(P)
Fludrocortisone	0	1/3-0-1/3	1/2-0-1/4	1-0-1	1-1-1	Hydrocortisone*	1-1-1	1-1-1	Hydroaltesone (H)/ Prednisone (P)* 1-1-1

AGT: Andalusian Gender Team; NV: Normal values referred to women adequate treatment gluco-mineralcorticoid; - Unknown values.  
\*Hydrocortisone (H), 20 mg per pill; Prednisone (P), 5 mg per pill, Fludrocortisone (0.1 mg per pill).



Figure 1. Hypotrophic breast and pigmented areola I showed at the first visit.

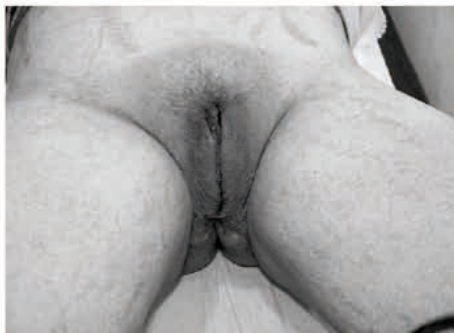


Figure 2. Androgenized features at the first visit: buried clitoris, scrotiform and pigmented vulva.



Figure 3. Improvement of androgenized features after surgery of the ovarian tumor.

After surgery (3–6 months later) the patient's appearance improved a lot, decreasing pigmentation of skin and mucous membranes, returning appearance of the vulva (Figure 3, "informed consent for photos is signed by the patient"). Amenorrhea persists, maintaining identical adrenal and vaginal

appearance. Serum testosterone levels fell significantly, 17-OH progesterone and serum DHEAs were low, whereas ACTH levels remained elevated and there was improved hematological and biochemical parameters of androgenization (Table 1).

Given the persistence of still elevated ACTH values, in order to rule out Nelson syndrome, the patient underwent pituitary MRI with IV contrast at 6 months after surgery, without any abnormality in adeno or neurohypophysis.

#### Pathologic findings

Macroscopically, the specimens from the operation consisted of a 3 × 2-cm left ovary with 4.5 × 0.5-cm of the fallopian tube. In the left ovary there is a tumor that is rounded, yellowish brown, smooth, partially encapsulated, has soft consistency and measured 3 × 2.5-cm. Adjacent to the ovary was a well-circumscribed, rounded, brown and 1.5 cm nodule.

On microscopical examination, was revealed a hilus cell tumor in the left ovary and a corpus luteum. Reinke crystals were absent and immunohistochemistry was positive for inhibins.

#### Comment

In this case, the finding of an ovarian mass suggests that, in addition to hyperandrogenism, secondary to CAH, one must consider in order of frequency the presence of ovarian adrenal rest tumor [1,2,3,4] or less likely, a primitive tumor as androgen-producing causal agent.

Ovarian Adrenal Rest Tumor (OARTs) incidence is very low in women, with only eight cases described up until 2010 [1], whereas in men, 95% of cases are found in the testes, called the testicular tumor of the adrenogenital syndrome (TTAGS) [5,6].

It is postulated that the appearance of these remains is caused by inadequate adrenal suppression of ACTH, usually by non-adherence to treatment; although it doesn't seem that this is the only factor involved, because there are adequate hormonal control cases that present these OARTs, so enzyme defect severity is also considered to be another etiological factor. The mechanisms which mean to prevent the development of these tumors in the ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia are unknown [6].

Virilizing tumors in women are rare; they can grow in the ovary or the adrenal cortex and occur most frequently in postmenopausal women [7,8].

Studies in women without CAH, with signs of virilization and androgen-producing tumors, of both adrenal and ovarian origin, reveal that T is the most frequently elevated hormone. However, in women with non-tumor pathology, androstendione is the androgen primarily increased, followed by T and DHEAS [9]. Other authors consider that, with different behavior, adrenal tumors may secrete any combination of hormones, there not always being pathognomonic hormonal patterns that differentiate one type from another [10].

The differential diagnosis of primary ovarian tumors within CAH are classified by some authors [11] in: Leydig cell tumor (LCT), Steroid cell tumor nonspecified (NOS), Stromal luteoma, OART and Gonadal tumor of the adrenogenital syndrome. The presence of Reinke crystals is pathognomonic, as with testicular Leydig tumours, but 50% of hilus cell tumours do not contain Reinke crystals (as in our case); so that the pathologist must provide other histological factors to lead towards a diagnosis of hilus cell tumor [12,13].

This LCT of the ovary, corresponds to 20% of the sex cord tumors. They are rare and originate from cells identical to homonyms in testes and given its low frequency and are a rare cause of virilization. Usually present in patients older than 50 years, over 75% of cases develop signs of virilization. Tumors are

small, usually less than 5 cm, unilateral, clinically undetectable, which contrasts with their expressiveness hormonal [14].

Normally they have unaggressive behavior and appropriate management can eradicate the tumor and preserve ovarian tissue and fertility in premenopausal women. After surgery T levels should be monitored to ensure complete resolution of the clinical problem as has happened with this patient.

The exact incidence of ovarian tumors in women with CAH is not yet fully defined, although the presence of polycystic ovaries in these patients is known [15].

Steroid cell tumors, although rare in CAH, should be considered in the differential diagnosis of patients who don't respond well to medical treatment [16].

The coexistence of primary virilizing ovarian tumors in patients with CAH is unusual and there have been very few cases reported [4,16,17]. For example, in two studies, in China (between 1966 and 2009) and in Italy (between 1985 and 2009) in both series of patients diagnosed with Sertoli-Leydig tumors in ovarian there were no cases associated with CAH [18,19].

In the literature we are only aware of one previous case of ovarian tumor Leydig cells in patients affected by simple virilizing CAH, in that case 11-hydroxylase deficiency [4]. Also in the literature there is a case of ovarian tumor cells, NOS, in girl with CAH also with 11-hydroxylase deficiency [16] and one case of ovarian tumor origin in a women with 21-hydroxylase deficiency but identical to that found in men with testicular tumors in CAH (without crystals of Reinke) [11]. In our case, unlike the two described above, the presentation of the tumor is only unilateral.

As pathogenic mechanism, hyperandrogenism in the CAH is accompanied by peripheral aromatization, which together causes a secondary hyperestrogenism and inappropriate secretion of LH, able to stimulate the growth of ovarian interstitial tissue [4]. This hypothesis is consistent with the findings in our patient, which showed that estrogen levels were higher in the presence of high testosterone.

After ruling out the presence of Nelson syndrome, we interpret the persistently elevated ACTH as a consequence of inadequate postoperative steroid replacement over years, suggested by therapeutic changes. Another possibility is the production of ACTH in brown adipose tissue, resulting in adrenal hyperplasia, as has been shown in a similar case [11]. We will consider the possibility of a FDG-PET scan if the levels of the adrenocorticotropic hormone do not descend. However, the current low levels of DHEA and androstendione indicate that corticosteroid dose may be excessive. The phenotypic improvement and recovery of gonadal cycling makes us hope that ACTH can be progressively decreased. The patient is currently waiting for genitoplasty surgery.

This case once again demonstrates the importance of considering and looking for early signs of tumor origin of patients diagnosed with CAH that present a similar phenotype and clinical situation with inadequate suppression of ACTH and inappropriately high levels of adrenal steroids and T. This would avoid the prolonged and irreversible, exaggerated virilization, added to the already inherent underlying disease.

#### Conclusion

- (1) Congenital Adrenal Hyperplasia usually evolves favorably if corticosteroid treatment is appropriate.
- (2) The progressive virilization usually is attributed to the inadherence treatment.

- (3) Producers of extra-adrenal androgens tumors are usually found in males. It is very rare early ovarian cause.

#### Declaration of interest

The authors of this paper have no conflicts of interest to declare.

#### References

1. Tiosanoa D, Vlodyavsky E, Filmare S, et al. Ovarian adrenal rest tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia patient with adrenocorticotropic hypersecretion following adrenalectomy. *Res Paediatr* 2010;74:223-8.
2. Russo G, Paesano P, Taccagni G, et al. Ovarian adrenal-like tissue in Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;17:339:853-4.
3. Claahsen-van der Grinten HL, Hulsbergen-van de Kaa CA, Otten BJ. Ovarian adrenal rest tissue in Congenital Adrenal Hyperplasia, a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:177-82.
4. Luton JP, Clerc J, Paoli V, et al. Tumeur ovarienne bilatérale à Cellules de Leydig-berger chez une femme ayant une Hyperplasie Congénitale des Surrénales. *Presse Med* 1991;20:109-12.
5. Labarta JL, Bello E, Ferrández A, Mamayo E. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinol Nutr* 2004;51:359-73.
6. Labarta JL, Bello E, Rufz-Echarri M, et al. "Mesa Redonda: Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita". *An Pediatr* 2003;58:12-34.
7. Luque Cuba E, García Ramos F, Reckemmer Prieto A, et al. Tumor de células esteroideas de ovario: reporte de un caso. *Rev Med Hered* 2005;16:80-6.
8. Montoya T, Gujjarro G, Elvira R, Olivar J. Virilización en una mujer posmenopáusica. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas. *Endocrinol Nutr* 2009;56:422-7.
9. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;83:2634-43.
10. Montvelisky H, Chang SH. Tumor de Células de Sertoli-Leydig: descripción de dos casos. *Ciencias Médicas Rev Costarric Cienc Méd* 1997;18:65-71.
11. Al-Ahmadie HA, Stanek J, Liu J, et al. Ovarian "tumor" of the adrenogenital syndrome. The first reported case. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1443-50.
12. Moore A, Permezel M, Mulvany N, et al. Hilus cell tumor of the ovary in a virilized, premenopausal woman. Case report and review of hyperandrogenism of ovarian origin. *J Obstet Gynaecol* 1999;39:75-8.
13. Sternberg WH. The morphology, androgenic function, hyperplasia, and tumors of the human ovarian hilus cells. *Am J Pathol* 1949;25:493-521.
14. Suárez L, Fresco R. Tumor de Células de Leydig del ovario como causa de virilización en una paciente posmenopáusica. *Clin Invest Gin Obst* 2004;31:67-70.
15. Kamata Y, Hayashi A, Ogawa A, et al. A woman with salt-wasting Congenital Adrenal Hyperplasia presenting with a mucinous ovarian cystadenoma during pregnancy. *Shichiri Intem Med* 2011;50:1981-5.
16. Bas F, Saka N, Darendeliler F, et al. Bilateral ovarian steroid cell tumor in Congenital Adrenal Hyperplasia due to classic 11b hidroxiilase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:663-7.
17. Claahsen-van der Grinten HL, Duthoi K, Otten BJ, et al. An adrenal rest tumour in the perirenal region in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to congenital 3b-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2008;159:489-91.
18. Gui T, Cao D, Shen K, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012;127:384-9.
19. Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A retrospective MITO study. *Gynecol Oncol* 2012;125:673-6.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Lee PA, Houk C, Ahmed SF, Hughes IA. **Consensus statement on management of intersex disorders**. Pediatrics. 2006;118(2):488-500.
- 2) Maddaleno S y Paz Landeira F. **Intersexualidad. Documento temático**. Instituto Nacional contra la Discriminación, la Xenofobia y el Racismo (INADI) Ministerio de Justicia y Derechos Humanos-Presidencia de la Nación. Argentina. Pag 28-31. ISBN 978-987-1629-63-3.
- 3) Escabí-Montalvo A, Toro-Alfonso J. **Cuando los cuerpos engañan: un acercamiento crítico a la categoría de la intersexualidad**. Int J Clin Health Psychol. 2006; 6(3):754-772.
- 4) Morland L. **Intersex**. TSQ. 2014;1(1-2):111-115.
- 5) Money J. **"Gender Role, Gender Identity, Core Gender Identity: Usage and Definition of Terms."** Am J Psychoanal. 1973; 1(4):397-402.
- 6) Money, J. **Sin, Science, and the Sex Police: Essays on Sexology and Sexosophy**. Amherst, NY: Prometheus. 1998
- 7) Money J. **Psychological Counselling: Hermaphroditism. Endocrine and Genetic Viseases of Childhood and Adolescence**. Gardner L. I. (ed), Philadelphia, Saunders, 1975.
- 8) Beh HG, Diamond M. **An Emerging Ethical and Medical Dilemma: Should Physicians Perform Sex Assignment Surgery on Infants with Ambiguous Genitalia?**. Mich J Gend Law. 2000;7(1):1-63.
- 9) Diamond M, Sigmundson HK. **Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia**. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997 Oct;151(10):1046-50.
- 10) ISNA (Intersex Society of North America). <http://www.isna.org/>
- 11) Dreger AD. **"Ambiguous sex"-or ambivalent medicine? Ethical issues in the treatment of intersexuality**. Hastings Cent Rep. 1998 May-Jun;28(3):24-35.
- 12) Foucault M. **Herculine Barbin, llamada Alexina B**. Selección de Antonio Serrano, Madrid: ed. Talasa. 2007
- 13) Laqueur T. **La construcción del sexo. Cuerpo y género desde los griegos hasta Freud**. Valencia: Ediciones Cátedra. 1994.
- 14) OII (Organization Intersex International). <https://oiiinternational.com/>

- 15) Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R et al. **Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care.** Horm Res Paediatr. 2016;85(3):158-80.
- 16) Oliveira Reis de Paula AA, Rosa Vieira MM. **Intersexualidad: una clínica de la singularidad.** Rev. bioét. 2015; 23 (1): 70-9.
- 17) Money J, Devore H, Norman BF. **Gender identity and gender transposition: longitudinal outcome study of 32 male hermaphrodites assigned as girls.** J Sex Marital Ther. 1986;12:165-181.
- 18) Esteva I, Gomez-Gil E. **Ser transexual.** Ed Glosa. 2006 ISBN 9788474292671.
- 19) Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, Batchelor AG, Johnson, N. **Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty?.** J Urol. 1999;161(5):1588-1591.
- 20) Meyer-Bahlburg, HF. **Gender assignment and reassignment in intersexuality: controversies, data, and guidelines for research.** Adv Exp Med Biol. 2002;511:199-223.
- 21) Meyer-Bahlburg HF, Blizzard RM. **Conference proceedings: Research on intersex. Summary of a planning workshop.** Endocrinologist. 2004,14 (2):59-69.
- 22) Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG et al. **Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology.** J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4048-4053.
- 23) Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. **Impact of the consensus statement and the new DSD classification system.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24:187-195.
- 24) American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities. **Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs.** Pediatrics. 2005;116:1238-124.
- 25) Meyer-Bahlburg HF. **Treatment guidelines for children with disorders of sex development.** Neuropsychiatr enfan. 2008;56:345-349.

- 26) **CIE 9 MC. Manual de Codificación.** Información y estadísticas sanitarias 2011. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. NIPO en línea: 860-11-222-9. Imprime: Estilo Estugraf Impresores, S.L. <http://publicacionesoficiales.boe.es/>
- 27) OMS. Boletín de prensa del 16 DE ABRIL DE 2007.
- 28) **DSM-V.** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª edición. ISBN: 978-84-9835-810-0.
- 29) Achermann JC, Hugues IA. Capítulo 22. Trastornos del desarrollo sexual. En Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams textbook of Endocrinology. 11ª ed. Philadelphia: Saunders Co.; 2008. 794-858.
- 30) M<sup>a</sup> José Martínez Aedo. **Clasificación y diagnóstico clínico de las anomalías de la diferenciación sexual.** Libro de Ponencias 58 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (Zaragoza) 2009: 1-414 / pág. 79-82.
- 31) MacLaughlin DT, Donahoe PK. **Sex determination and differentiation.** N Engl J Med. 2004 Jan 22;350(4):367-78.
- 32) Eggers S. **Mammalian sex determination—insights from humans and mice.** Chromosome Res (2012) 20:215–238.
- 33) Audí L, Fernández M, Camats N, Vilaró E, Andaluz P et al. **Aspectos genéticos de las anomalías de la diferenciación sexual.** Impacto de la Medicina Molecular en el conocimiento de la patología endocrinológica del niño. 16.º Curso de Formación de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Santiago de Compostela 2010. Pag 45-60. ISBN: 978-84-95182-88-3.
- 34) Audí, L. Fernandez-Cancio M. **Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS), nuevo consenso.** 14º Curso de Formación Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Barcelona. 2008, 159-173. ISBN 978-84-95182-34-0.
- 35) Biason-Lauber A, **Control of sex development.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24(2010)163–186
- 36) Jara Albarrán A. Capítulo 52. Sección VIII. **Diferenciación Gonadal, genital y sexual.** En: Jara Albarrán A, editor. Endocrinología. Madrid: Médica Panamericana. Páginas 525-31.



- 37) Achermann JC, Hugues IA. Capítulos 21. Endocrinología del desarrollo fetal. En Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams textbook of Endocrinology. 11ª ed. Philadelphia: Saunders Co.; 2008. 765-792.
- 38) Chassot AA, Gregoire EP, Magliano M, Lavery R, Chaboissier MC. **Genetics of ovarian differentiation: Rspo 1, a major player.** Sex Dev. 2008; 2:219-27.
- 39) Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, et al. **R-spondin 1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy.** Nat Genet. 2006; 38:1304-9.
- 40) Ferlin A, Zuccarello D, Garoll A, Selice R, Foresta C. **Hormonal and genetic control of testicular descent.** Reprod Biomed Online. 2007; 15:659-65.
- 41) Koopman P. **The delicate balance between male and female sex determining pathways: potential for disruption of early steps in sexual development.** Int J Androl. 2010 Apr;33(2):252-8.
- 42) Jordan BK, Mohammed M, Ching ST et al. **Up-regulation of WNT4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans.** American Journal of Human Genetics 2001; 68(5): 1102–1109.
- 43) Vainio S, Heikkila M, Kispert A et al. **Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling.** Nature 1999; 397(6718): 405–409.
- 44) Jost A. **Sur les dérivés müllériens d'embryons de lapin des deux sexes castrés a 21 jours.** C R Seances Soc Biol Fil. 1947 Feb;141(3-4):135
- 45) Hannema SE, Hughes IA. **Regulation of Wolffian duct development.** Horm Res. 2007;67:142-51.
- 46) Gooren L. **The biology of human psychosexual differentiation.** Horm Behav. 2006;50:589-601.
- 47) Castellano JM, Tena-Sempere M. **Animal Modeling of Early Programming and Disruption of Pubertal Maturation.** Endocr Dev. 2016;29:87-121.
- 48) Swaab DF, Garcia-Felgueras A. **Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation.** Funct Neurol. 2009;24:17-28.

- 49) Wilson CA, Davies DC. ***The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain.*** *Reproduction.* 2007;133:331-59.
- 50) Cano Oncala G, Bergero T, Esteva de Antonio I et al. ***La construcción de la identidad de género en pacientes transexuales.*** *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2004;13: 21-30.
- 51) Bergero T, Asiain S, Gorneman I, Giraldo F, Lara Montenegro J et al. ***Una reflexión sobre el concepto de género alrededor de la transexualidad.*** *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2008;13(101):211-226.
- 52) Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. ***A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality.*** *Nature.* 1995 Nov 2;378(6552):68-70.
- 53) Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Segovia S, Carrillo B et al. ***Cortical thickness in untreated transsexuals.*** *Cereb Cortex.* 2013 Dec;23(12):2855-62.
- 54) Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Guillamon A. ***Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals.*** *J Sex Med.* 2014 May;11(5):1248-61.
- 55) Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, Junque C, Zubiaurre-Elorza L et al. ***Effects of androgenization on the white matter microstructure of female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study.*** *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Aug;37(8):1261-9
- 56) Schwarz JM, McCarthy MM. ***Steroid-induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal.*** *J Neurochem.* 2008 Jun;105(5):1561-72.
- 57) McCarthy MM. ***The two faces of estradiol: effects on the developing brain.*** *Neuroscientist.* 2009 Dec;15(6):599-610.
- 58) Swaab DF. ***Sexual differentiation of the brain and behavior.*** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;21(3):431-44.
- 59) Guillamón A, Junque C, Gómez-Gil E. ***A Review of the Status of Brain Structure Research in Transsexualism.*** *Arch Sex Behav.* 2016;45:1615-1648.
- 60) Sasaki S, Ozaki K, Yamagata S, Takahashi Y, Shikishima C et al. ***Genetic and Environmental Influences on Traits of Gender Identity Disorder:***

- A Study of Japanese Twins Across Developmental Stages.*** Arch Sex Behav. 2016 Oct;45(7):1681-95.
- 61) Fernández R, Esteva I, Gómez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC et al. ***The (CA)n polymorphism of ER $\beta$  gene is associated with FtM transsexualism.*** J Sex Med. 2014 Mar;11(3):720-8.
- 62) Valencia A, Segovia S, Guillamon A. ***Effects of sex steroids on the development of accessory olfactory bulb mitral cells in the rat.*** Dev Brain Res. 1986;24:287–90.
- 63) Swaab DF, Slob AK, Houtsmuller EJ et al. ***Increased number of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of 'bisexual' adult male rats following perinatal treatment with the aromatase blocker ATD.*** Brain Research. Developmental Brain Research 1995; 85: 273–279.
- 64) García-Falgueras A, Junque C, Jiménez M, Caldo X, Segovia S, et al. ***Sex differences in the human olfactory system.*** Brain Res. 2006 Oct 20;1116(1):103-11.
- 65) Collaer ML, Hines M. ***Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development?*** Psychol Bull. 1995;118:55-107.
- 66) Hrabovszky Z, Hutson JM. ***Androgen imprinting of the brain in animal models and humans with intersex disorders: review and recommendations.*** J Urol. 2002;168:2142-2148.
- 67) Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. ***Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig.*** Endocrinology 1959;65:369–82.
- 68) Amateau SK, Alt JJ, Stamps CL, McCarthy MM. ***Brain estradiol content in newborn rats: sex differences, regional heterogeneity, and possible de novo synthesis by the female telencephalon.*** Endocrinology 2004;145(6):2906-17.
- 69) Bakker J, Honda S, Harada N, Balthazart J. ***Restoration of male sexual behavior by adult exogenous estrogens in male aromatase knockout mice.*** Horm Behav. 2004;46(1):1-10.

- 70) Young WC, Goy RW, Phoenix CH. **Hormones and sexual behavior.** Science. 1964;143:212-218.
- 71) Whalen RE, Nadler RD. **Suppression of the development of female mating behavior by estrogen administered in infancy.** Science. 1963;141:273-274.
- 72) Martín Casares, A., **Antropología del género. Culturas, mitos y estereotipos sexuales.** Madrid, ed Cátedra, 2006.
- 73) Viñuales O, Guasch O. **Sobre el futuro de la identidad,** Madrid, ed Reverso, 2000.
- 74) Migeon CJ, Wisniewski AB, Brown TR, Rock JA, Meyer-Bahlburg HF. **46,XY Intersex Individuals: Phenotypic and Etiologic Classification, Knowledge of Condition, and Satisfaction With Knowledge in Adulthood.** Pediatrics. 2002. 110 (3): 1-8.
- 75) Audí L. **Fisiología de la diferenciación sexual.** Estadios intersexuales e hipogonadismo. 7º Curso Formación Postgrado SEEP, Bilbao, 2001.
- 76) Lambert SM, Vilain E, Kolon TF. **A Practical Approach to Ambiguous Genitalia in the Newborn Period,** Urol Clin N Am. 2010; 37:195-205.
- 77) Murphy C, Allen L, Jamieson MA. **Ambiguous Genitalia in the Newborn: An Overview and Teaching Tool.** Pediatr Adolesc Gynecol. 2011 Oct;24(5):236-50.
- 78) Blackless M, Charuvastra A, Derrtyck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. **How sexually dimorphic are we? Review and synthesis.** Am J Hum Biol. 2000;12:151-166.
- 79) Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, Carmichael PA, Barnicoat A et al. **Holistic management of DSD.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;24(2):335-54.
- 80) Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. **Gender Development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity.** Arch Sex Behav 2006;35:667-684.
- 81) S. Faisal A., Rodie M. **Investigation and initial management of ambiguous genitalia.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 24(2010)197-218.
- 82) Zeina MN, Lee PA. **Disorders of sex development.** Curr Opin Obstet Gynecol 2007;19:440-445.

- 83)McCann-Crosby B. Sutton VR. **Disorders of Sexual Development.** Clin Perinatol. 2015; 42:395-412.
- 84)Allen L. **Disorders of Sexual Development.** Obstet Gynecol Clin N Am. 2009;36:25-45.
- 85)Hewitt J, Zacharin M. **Hormone replacement in disorders of sex development: Current thinking.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29:437-447.
- 86)Jennifer H. Yang, Laurence S. Baskin, and Michael DiSandro. **Gender Identity in Disorders of Sex Development: Review Article.** Urology, 2010; 5(1), 153-159.
- 87)Labarta Alzpun JI, de Arriba Muñoz A, Fernández Longas A. **Hiperplasia suprarrenal congénita.** Protoc Diagn Ter Pediatr. 2011,1:117-28
- 88)Rajender S, Singh L, Thangaraj K. **Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene.** Asian J Androl 2007; 9(2):147-179.
- 89)Soriano Guillén L, Velázquez De Cuellar Paracchi M, Ezquieta B. **Usefulness of molecular analysis in the differential diagnosis of congenital 21-hydroxylase deficiency detected in neonatal screening.** Med Clin (Barc). 2011 Mar 19;136(7):313-4.
- 90)Rodríguez Arnao MD, Echeverría Fernández M, Rodríguez Sánchez A. **Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa.** Pediatr Integral 2011; XV(7): 669-676.
- 91)Ahmed SF, Rodie M. **Investigation and initial management of ambiguous genitalia.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;24(2):197-218.
- 92)Nistal M, González P. **Las disgenesias gonadales. Aproximación a través de la anatomía patológica al diagnóstico.** Rev Horm Crecim. 2010;13:1-11.
- 93)**Minivademeccum de Endocrinología 2ª edición.** Dra Stella González Romero y Servicio de Endocrinología y Nutrición del HRU Carlos Haya de Málaga. Sección 5ª: Hormonas sexuales y disfunciones gonadales. P130-131.
- 94)Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW et al; Endocrine Society. **Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-**

- hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.** J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4133-60.
- 95) Mouriquand P, Caldamone A, Malone P, Frank JD, Hoebeker P. **The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of Disorders of sex development (DSD).** J Pediatr Urol 2014; 10: 8–10.
- 96) Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, Rock JA, Meyer-Bahlburg HF, et al. **Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals:** long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. Pediatrics. 2002;110(3):e31.
- 97) Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M, Drop SL et al. **Tumor risk in disorders of sex development (DSD).** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;21(3):480-95.
- 98) Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. **Germ Cell Tumors in the Intersex Gonad: Old Paths, New Directions, Moving Frontiers.** Endocr Rev. 2006 Aug;27(5):468-84.
- 99) Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO, Persson I. **Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia.** J Urol 1991;146:1291-1294
- 100) Fernández-García Salazar R, Muñoz-Darias C, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Audí L et al. **Woman with virilizing congenital adrenal hyperplasia and leydig cell tumor of the ovary.** Gynecol Endocrinol. 2014 Aug;30(8):549-52.
- 101) Luton JP, Clerc J, Paoli V, Bonnin A, Dumez Y et al. **Bilateral Leydig cell tumor of the ovary in a woman with congenital adrenal hyperplasia. The first reported case.** Presse Med. 1991 Jan 26;20(3):109-12.
- 102) Al-Ahmadie HA1, Stanek J, Liu J, Mangu PN, Niemann Tet al. **Ovarian 'tumor' of the adrenogenital syndrome: the first reported case.** Am J Surg Pathol. 2001 Nov;25(11):1443-50.
- 103) Cohen-Kettenis P.T. **Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24:325-334.
- 104) Schober JM. **Sexual behaviors, sexual orientation and gender identity in adult intersexuals: a pilot study.** The Journal of Urology. 2001;165: 2350-2353.

- 105) Mieszczak J, Houk CP, Lee PA. **Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development.** Curr Opin Pediatr. 2009 Aug;21(4):541-7.
- 106) Dreger AD, Chase C, Sousa A, et al. **Changing nomenclature/taxonomy for intersex: scientific and clinical rationale.** J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:729–733.
- 107) Frader J, Alderson P, Asch A, et al. **Healthcare professionals and intersex conditions.** Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158:426-429.99.
- 108) Gregori N. **Los cuerpos ficticios de la biomedicina. el proceso de construcción del género en los protocolos médicos de asignación de sexo en bebés intersexuales.** Revista de Antropología Iberoamericana. 2006;1(1):103-124.
- 109) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. **Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia.** Arch Sex Behav 2005; 32:389-397.
- 110) Cohen-Kettenis P. **Gender change in 46, XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency.** Arch Sex Behav. 2005;34(4):399-410.
- 111) Melo K, Mendonca B, Billerbeck A. **Clinical, Hormonal, Behavioral, and Genetic Characteristics of Androgen Insensitivity Syndrome in a Brazilian Cohort: Five Novel Mutations in the Androgen Receptor Gene.** JCEM 2003;88: 3241-3250.
- 112) Meyer W, Bockting W, Cohen-Kettenis P, Coleman E, DiCeglie D et al. **The Harry Benjamin Gender Dysphoria Association's Standards of Care for Gender Identity Disorders, Sixth Version.** J Psychol Human Sex. 2001;13:1-30. (Disponible en URL <http://www.symposion.com/ijt/soc-01/index.htm>).
- 113) The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association (HBIGDA), The Standards of care for Gender Identity Disorders, Minneapolis, HBIGDA, 2001.
- 114) The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association (HBIGDA), The Standards of care for Gender Identity Disorders, Minneapolis, HBIGDA, 1998, 5ª ed.

- 115) Liao LM, Audi L, Magritte E, Meyer-Bahlburg HF, Quigley CA. **Determinant factors of gender identity: a commentary.** J Pediatr Urol. 2012 Dec;8(6):597-601.
- 116) Esteban ML. **Antropología del cuerpo.** Barcelona, ed. Bellaterra, 2004.
- 117) Turner PJ, Gebvai J. **A multidimensional study of gender typing in preschool children and their parents: personality, attitudes, preferences, behavior, and cultural differences.** Dev Psychol 1995;31(5):759-72.
- 118) Katz-Wise SL, Priess HA, Hyde JS. **Gender-role attitudes and behavior across the transition to parenthood.** Dev Psychol 2010;46(1):18-28.
- 119) Egan SK, Perry DG. **Gender identity: a multidimensional analysis with implications for psychosocial adjustment.** Dev Psychol 2001;37(4):451-63.
- 120) Berenbaum S, Bailey JM. **Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia.** J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003;88:1102–1106.
- 121) Money J, Dalery J. **Iatrogenic homosexuality: gender identity in seven 46 XX chromosomal females with hyperdrenocortical hermaphroditism born with a penis, three reared as boys, four reared as girls.** J. Homosex. 1976;1:357-371.
- 122) Zucker K et al. **Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia.** Horm. Behav. 1996;30:300-318.
- 123) Lee PA., Houk C. P-Husmann DA. **Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient with 46, XX and congenital adrenal hyperplasia?** J. Urol. 2010;184:1786-1792.
- 124) Hurtig, A. & Rosenthal, I. **Psychological findings in early treated cases of female pseudohermaphroditism caused by virilizing congenital adrenal hyperplasia.** Arch. Sex. Behav. 1987;16:209-223.
- 125) Furtado PS, Moraes F, Lago R, Barros LO, Toralles MB et al. **Gender dysphoria associated with disorders of sex development.** Nat Rev Urol. 2012 Nov;9(11):620-7.
- 126) De Vries AL, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. **Disorders of sex development and gender identity outcome in adolescence and**



- adulthood: understanding gender identity development and its clinical implications.** *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Jun;4(4):343-51. Review.
- 127) Jürgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT et al: DSD Network Working Group. **Psychosexual development in children with disorder of sex development (DSD)-results from the German Clinical Evaluation Study.** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 Jun;23(6):565-78.
- 128) Yang JH, Baskin LS, DiSandro M. **Gender identity in disorders of sex development: review article.** *Urology.* 2010 Jan;75(1):153-9.118. Sobel V, Imperato-McGinley J. **Gender identity in XY intersexuality.** *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 13 (2004) 609– 622.
- 129) Reiner WG. **Gender Identity and Sex-of-rearing in Children with Disorders of Sexual Differentiation.** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 June; 18(6): 549–553.
- 130) Moreno-Pérez O, Esteva De Antonio I y Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). **Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN).** *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):367---382.
- 131) Weeks, J. **Conceiving sexuality: Approaches to sex research in a postmodern world** En R.G. Parker y J.H. Gagnon (Eds.), Nueva York, NY: Routledge (1995). History, desire and identities. (pp. 150-168).
- 132) Berger, P. y Luckman, T. **The social construction of reality.** Nueva York, NY: Doubleday. (1967).
- 133) Wallach-Scott, J. **Some reflections on genders and politics.** En M. Marx Ferree, J.Lorber y B. Hess (Eds.), *Revisioning gender* Londres: Sage. (1999). (pp. 70-96).
- 134) Blazquez Vidal C. **La intersexualidad en la historia.** *Medievo. Revista de Historia pasada, presente y futura.* Número 19. 1 de diciembre de 2013. ISSN: 1982-5283. Depósito legal: MU.489-2013
- 135) Bohannan, P. **Para raros nosotros. Introducción a la antropología cultural.** Ed Akal. Madrid: (1992) p. 4-11.
- 136) Mead, M. **Male and Female: A Study of the Sexes in a Changing World.** New York: Morrow, 1949.

- 137) Preciado B. **Manifiesto contra-sexual**. En EDITORIAL ANAGRAMA. BARCELONA. 2002.
- 138) Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GH, Thyen U. **Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents**. Eur J Pediatr. 2010 Jun;169(6):671-9.
- 139) Agramonte A, Ledón L, Fabré B, Espinosa T, González P et al. **Intersexualidad, necesidad del cambio en el paradigma de atención**. Rev Cubana Endocrinol. 2010;21(3):307-322.
- 140) Dreger, A. **Intersex in the age of ethics**. Hagerstown, MD: University Publishing Group. 1999
- 141) Hester, D. **Intersexes and the end of gender: Corporeal ethics and postgender bodies**. Journal of Gender Studies, 2004;13:215-225.
- 142) Witten, T.M. **Trans/inter-sexuality: Sexual lives towards a theory and reality of human sexuality**. Nueva York, NY: McGraw-Hill. 2001.
- 143) Côté, A. **Telling the truth? Disclosure, therapeutic privilege and intersexuality in children**. Health Law Journal, 2000;8:199-216.
- 144) Goodnow, C. **Task forces is studying effects of cross-gender surgery on kids**. 2000. Recuperado el 1 de mayo de 2005, de <http://www.SeattlePost-Intelligencer.com>.
- 145) Preeves, S. **Sexing the intersexed: Live experiences in socio cultural context**. Disertación Doctoral. 1999, Universidad de Minnesota.
- 146) Chase, C. **What is the agenda of the intersex patient advocacy movement**. Endocrinologist, 2002.
- 147) Intersex Society of North America. **What evidence is there that you can grow up psychologically healthy with intersex genitals?** Recuperado el 28 de noviembre de 2004, de [www.healthplace.com](http://www.healthplace.com).
- 148) Chase, C. **Surgical progress is not the answer to intersexuality**. Journal of Clinical Ethics, 1998. 9, 385-392.
- 149) Colapinto, J. **The true story of John/Joan**. Rolling Stone. 1997;11:54-73.
- 150) Domurat, A. **A history of intersexuality: From the age of gonads to the age of consent**. Journal of Ethics. 1998;9:345-354.
- 151) Intersex Society of North America. **North American task force on intersex formed, seeks broad interdisciplinary consensus on**

**treatment.** Recuperado el 28 de noviembre de 2004, de [www.healthplace.com](http://www.healthplace.com).

- 152) Preeves, S. ***Intersex and identity: The contested self***. Nueva York, NY: Rutger. (2003).
- 153) Howe, E. ***Intersexuality: What should care providers do now***. Journal of Ethics, 1998;9:337-343.
- 154) Zucker K. ***Intersexuality and gender identity differentiation***. Journal of Pediatric Adolescence and Gynecology. 2002;15, 3-13.
- 155) Diamond, M. y Keith, H. ***Management of intersexuality***. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 1997;151:1046-1051.
- 156) Emilio Muñoz. **ÉTICA Y TRANSEXUALISMO**. Informe preparado para el Panel de Expertos sobre Cirugía de Cambio de Sexo. Grupo de Ciencia, Tecnología y Sociedad (CSIC). Documento 01-10. DICIEMBRE DE 2001.
- 157) García Dauder, S., Gregori, N. Hurtado, I. ***Usos de lo psicosocial en la investigación y tratamiento de las intersexualidades/DSD***. Universitas Psychologica, 2015, 14(5),1649-1666.
- 158) Barrio R, Roldán B, Martín-Frías M. ***Inducción de la pubertad***. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2015; 6 (Suppl)
- 159) Tanner, JM. ***Growth at adolescence***. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1962.
- 160) Rodríguez Sánchez A, Sanz Fernández M, Echeverría Fernández M. ***Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa***. Pediatr Integral 2015;19(7):488-497.
- 161) Schiavi R, Theilgaard A, Owen D, White D. ***Sex chromosome anomalies. Hormone and sexuality***. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:19-24.
- 162) Cryan E, O'Donoghue F. ***Transsexualism in a Klinefelter male: a case report***. J Psychol Med. 1992; 9:45-46.
- 163) Seifert D, Windgassen K. ***Transsexual development of a patient with Klinefelter's syndrome***. Psychopathology. 1995;28:312-316.
- 164) Yoshida A, Miura K, Nagao K, Hara H, Ishii N et al. ***Sexual function and clinical features of patients with Klinefelter's syndrome with the chief complaint of male infertility***. J Urology. 1998 160(5);1942- 43.
- 165) Ratcliffe S. ***Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities***. Arch dis child. 1999;80(2):192-95.

- 166) Liguori G, Gattuccio I, Pecile V, Godano A. **Segnalazione di un TMF affetto da sindrome di Klinefelter. Il Transsessualismo.** Edits. Kurtis. Milano, 1999.
- 167) Sigusch V, Meyernburg W. **Transsexualität II.** Sexualmedizin. 1978; 7:107-116.
- 168) Khandelwal A, Agarwal A, Jiloha RC. **A 47,XXY female with gender identity disorder.** Arch Sex Behav. 2010; 39(5):1021-1023.
- 169) Cohen-Kettenis P. **Psychological long-term outcome in intersex conditions.** Horm Res. 2005;64 Suppl 2:27-30.
- 170) Reiner W, Bradley P. **A 7-year experience of genetic males with severe phallic inadequacy assigned female.** J Urology. 2004;72: 2395–2398.
- 171) Lawrence AA. **Do Some Men Who Desire Sex Reassignment Have A Mental Disorder? Comment on Meyer-Bahlburg.** Arch Sex Behav. 2011 Aug;40(4):651-4.
- 172) Mouriquand P, Gay CL, Meyer-Bahlburg H, Baker L, Baskin LS et al. **Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how?.** Journal of Pediatric Urology. 2016;12:139-149.
- 173) Creighton S, Chernausk SD, Romao R, Ransley P, Salle JP. **Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development e Introduction.** Journal of Pediatric Urology. 2012;8:602-610.
- 174) Wisniewski A, Migeon C, Meyer-Bahlburg H. **Long term outcome of patients with CAIS or congenital micropenis.** Endocrinologist 2003;13:187-189.
- 175) Woodhouse CR. **Intersex surgery in the adult.** BJU Int. 2004; 93(3):57-65.
- 176) Sytsma S. **Ethical Dilemmas in Retrospective Studies on Genital Surgery in the Treatment of Intersexual Infants.** Camb Q Healthc Ethics. 2004;13(4):394-403.
- 177) Kleinemeier E, Jürgensen M, Lux A, Widenka PM, Thyen U. **Psychological Adjustment and Sexual Development of Adolescents with Disorders of Sex Development.** J Adolescent Health. 2010; 47: 463-471.

- 178) Lux A, Kropf S, Kleinemeier E, Jürgensen M, Thyen U et al. ***Clinical evaluation study of the German network of disorders of sex development (DSD)/intersexuality: study design, description of the study population, and data quality.*** BMC Public Health. 2009;9:110.
- 179) Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán M et al. ***Novel (60%) and Recurrent (40%) Androgen Receptor Gene Mutations in a Series of 59 Patients with a 46, XY Disorder of Sex Development.*** J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1876-1888.