

DESENTRAÑANDO LA DISGENESIA GONADAL MIXTA: DESAFÍOS DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y MANEJO CLÍNICO

EDUARDO DE FREITAS KELSCH ¹, MIRIAN FRANCINE FAVERO ¹, THIAGO MENEZES CÉZAR ¹, ISABELLA KAPCZINSKI MÜLLER ¹, JORGE ALBERTO BIANCHI TELLES ², RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA ¹

1- UFCSPA Porto Alegre-RS

2- Serviço de Medicina Fetal (HMIPV) -Porto Alegre-RS

RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es reportar un caso de disgenesia gonadal mixta (DGM) diagnosticada durante la gestación, destacando la importancia del diagnóstico prenatal, manejo clínico y asesoramiento genético.

REPORTE DE CASO: La paciente era una mujer de 20 años remitida debido a una ecografía fetal que mostraba anomalías renales. En la ecografía realizada a las 30 semanas de gestación, se evidenció un riñón derecho displásico con múltiples quistes y genitales ambiguos, lo que sugiere un trastorno del desarrollo sexual. La resonancia magnética fetal reveló un riñón displásico con quistes múltiples. Se observó una imagen sugestiva de escroto hipoplásico y un tubérculo genital indefinido. El cariotipo fetal mostró una constitución cromosómica con mosaicismo 45,X[28]/46,XY[2], compatible con el diagnóstico de disgenesia gonadal mixta (DGM). Al examen clínico neonatal de los genitales, se observó un falo de 3 cm con hipospadias, pero sin apertura uretral, y una gónada palpable en la protuberancia labioescrotal izquierda. La gónada derecha estaba en la cavidad abdominal, y la uretra se abría en un amplio seno urogenital. También se observaron micrognatia, pliegue palmar único izquierdo, clinodactilia de los quintos dedos y uñas hipoplásicas. La ecografía abdominal mostró un riñón derecho con múltiples quistes de varios tamaños. **DISCUSIÓN:** La DGM es una condición compleja que puede manifestarse de diversas formas. El caso discutido ilustra la importancia de un enfoque multidisciplinario en el manejo de casos de disgenesia gonadal, considerando no sólo los aspectos estéticos, sino también la funcionalidad y la salud del paciente. La elección del sexo de crianza debe realizarse después de una evaluación cuidadosa y en conjunto con los padres, teniendo en cuenta las implicaciones emocionales y sociales.

CONCLUSIÓN: El diagnóstico precoz y el seguimiento adecuado son fundamentales para el manejo de la DGM. La colaboración entre diferentes especialidades médicas y la participación de los padres en las decisiones son esenciales para garantizar un tratamiento apropiado y consciente. Este caso subraya la necesidad de un apoyo continuo y de una planificación cuidadosa para el futuro del niño.

PALABRAS CLAVE: TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL, DISGENESIA GONADAL MIXTA, DIAGNÓSTICO PRENATAL, MALFORMACIÓN RENAL POLIQUÍSTICA, MOSAICISMO, SEXO DE CRIANZA

INTRODUCCIÓN

Las anomalías cromosómicas pueden manifestarse de diversas maneras, tanto en relación con el número de copias de los cromosomas como con su estructura. Cuando estas alteraciones surgen después de la formación del cigoto, durante la división celular, puede generarse una segunda línea celular con una constitución cromosómica diferente, lo que caracteriza el mosaicismo¹. El mosaicismo que involucra específicamente las líneas 45,X y 46,XY puede presentarse con distintas manifestaciones y hallazgos clínicos, incluida la ambigüedad genital¹.

Por ello, los pacientes afectados pueden presentar manifestaciones que pueden ser identificadas durante el período prenatal mediante exámenes como la ecografía fetal (EF), además de ser mejor investigados a través de pruebas complementarias, como el cariotipo¹. Cuando el feto presenta afectación genital con ambigüedad, estas evaluaciones son de gran importancia,

ya que contribuyen significativamente al manejo posnatal. En la evaluación tras el nacimiento, existen diferentes clasificaciones, como los índices de masculinización, que ayudan a los profesionales de la salud en la investigación y la elección terapéutica necesarias para el recién nacido, incluyendo decisiones importantes como la determinación del sexo de crianza².

La realización de estos pasos debe ser, preferentemente, llevada a cabo por equipos multidisciplinarios que incluyan profesionales de la salud (como médicos y psicólogos, por ejemplo) y trabajadores sociales, además de contar con la participación de los padres del paciente. Como se ha observado, el diagnóstico y el abordaje de estos casos suelen ser complejos, convirtiendo el diagnóstico prenatal de un feto con ambigüedad genital y constitución cromosómica con mosaicismo 45,X/46,XY, es decir, disgenesia gonadal mixta (DGM), en una tarea bastante compleja.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro trabajo fue realizar la descripción del diagnóstico prenatal de un feto con DGM, destacando los desafíos del manejo y el asesoramiento genético, especialmente durante la gestación.

REPORTE DE CASO

La paciente era una gestante caucásica de 20 años en su cuarta gestación, referida al servicio de medicina fetal del hospital a las 30 semanas de embarazo debido a una ecografía fetal realizada a las 26 semanas, en la cual se observó que el feto tenía un riñón derecho poliquístico. El esposo tenía 39 años, estaba sano y no era consanguíneo. No se reportaron antecedentes familiares de enfermedades genéticas o malformaciones. De las tres gestaciones anteriores, dos evolucionaron con aborto espontáneo y un hijo de sexo masculino, sano. La madre estaba realizando el control prenatal (9 consultas) y negaba el consumo de alcohol, tabaco o drogas ilícitas durante el embarazo. Se le diagnosticó diabetes mellitus gestacional en el tercer trimestre, que fue tratada con insulino terapia. A las 30 semanas y 2 días, la gestante fue sometida a una nueva ecografía obstétrica que evidenció los siguientes hallazgos: un riñón derecho displásico multicístico (Figura 1) y una anomalía genital (Figura 2A y B). La imagen de la genitalidad tenía un aspecto inusual y se sospechaba de hipospadias (Figura 2A y 2B).

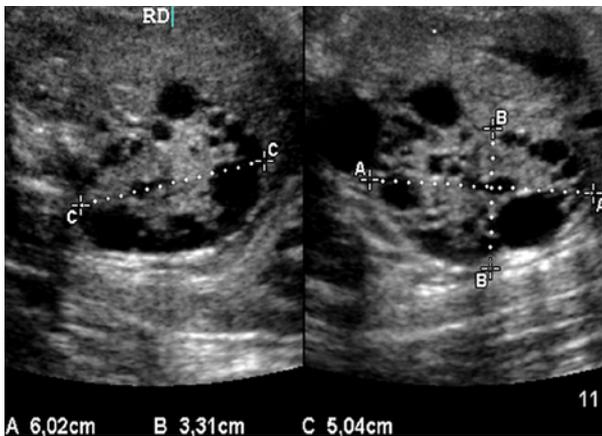


Figura 1: Ecografía fetal realizada a las 30 semanas de gestación mostrando el riñón derecho (RD) displásico con múltiples quistes.

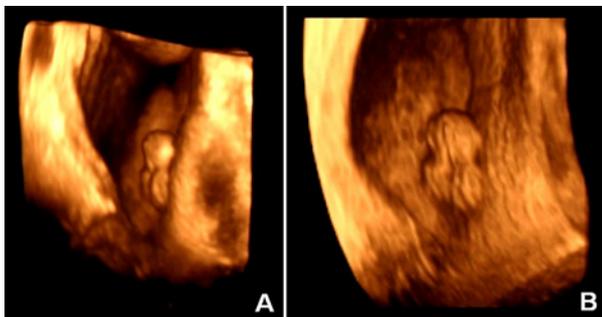


Figura 2: Imagen obtenida mediante ecografía tridimensional mostrando anomalía de la genitalidad, sugestiva de genitalidad ambigua o algún trastorno de la diferenciación sexual (TDS) (A y B).

La evaluación complementaria, mediante resonancia magnética fetal, mostró una imagen sugestiva de un tubérculo genital indefinido y una aparente bolsa escrotal hipoplásica. El cariotipo fetal, realizado por amniocentesis, reveló la presencia de mosaicismo 45,X[28]/46,XY[2], indicativo, junto con los hallazgos prenatales, del diagnóstico de disgenesia gonadal mixta (DGM). La ecocardiografía fetal fue normal.

El niño nació a las 40 semanas de gestación, por cesárea debido a una desproporción céfalopélvica, pesando 3180 g, midiendo 48 cm, con un perímetro cefálico de 35 cm y puntuaciones de Apgar de 9 tanto al primer como al quinto minuto. En el examen físico, se evidenciaron los siguientes hallazgos: micrognatia, pliegue palmar único en el lado izquierdo, clinodactilia bilateral de los quintos dedos, hipoplasia de las uñas de las manos y los pies, y genitalidad con la presencia de un falo de aproximadamente 3 cm con apertura uretral en su base, asociado a protuberancias labioescrotales rugosas y fusionadas, además de una gónada izquierda palpable y localizada en la protuberancia labioescrotal (Figura 3).

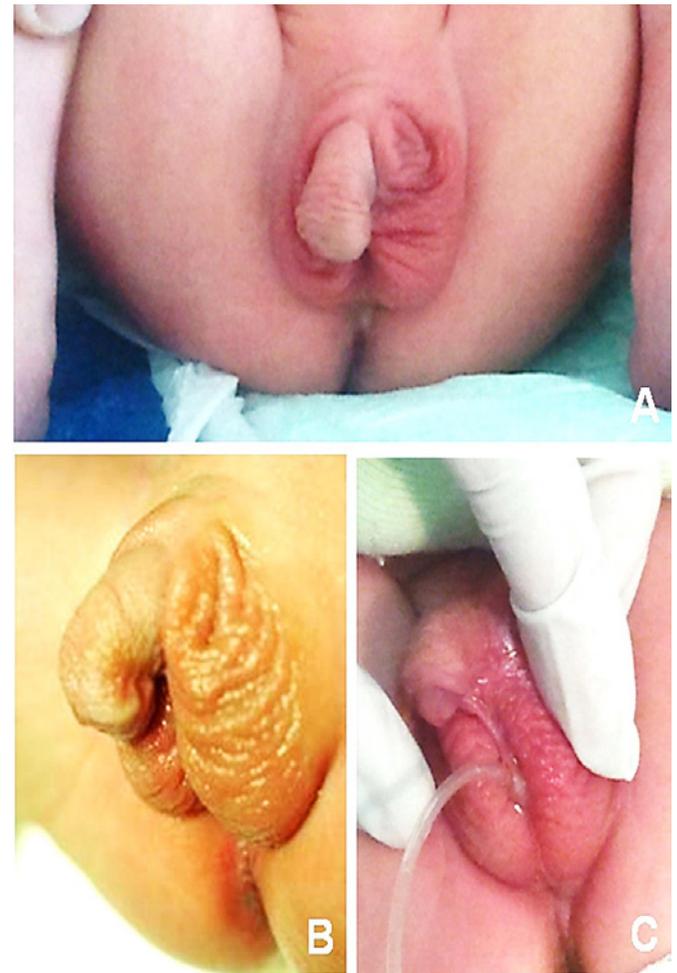


Figura 3: Aspecto de la genitalidad externa del paciente observado tras el nacimiento. Se nota que el falo mide aproximadamente 3 cm, con apertura uretral en la base, asociado con protuberancias labioescrotales fusionadas y rugosas. El catéter uretral indica el lugar de la apertura de la uretra.

La gónada derecha no fue localizada. Al evaluar el conjunto de los hallazgos, la genitalidad del paciente se clasificaba en el grado IV de Prader. La escala de Prader tiene cinco grados, que van desde genitalidad femenina típica a genitalidad masculina típica, con varias formas de ambigüedad genital en el medio del espectro³.

Clasificación de Prader³:

Grado I: La genitalidad externa es prácticamente femenina, con hipertrofia clitoriana leve. Pequeño aumento del clítoris, con labios y vagina normales. Indica que la virilización ocurrió después de las 20 semanas de vida intrauterina (VIU).

Grado II: Hipertrofia clitoriana más pronunciada. Pequeña fusión de los labios, pero aún es posible visualizar una abertura vaginal separada de la uretra. Indica virilización iniciada con 19 semanas de VIU.

Grado III: La fusión de los labios mayores es más completa, formando un aspecto de "bolsa escrotal". El clítoris está aumentado, pareciendo un pequeño pene. La uretra y la vagina se abren juntas en un seno urogenital, creando una única abertura. Indica una virilización ocurrida con 14-15 semanas de VIU.

Grado IV: El clítoris está significativamente aumentado, asemejándose a un pene con una abertura única para la uretra y la vagina (seno urogenital). La fusión labial es casi completa, creando un aspecto de bolsa escrotal, pero no hay testículos presentes. Este grado corresponde a una genitalidad ambigua, en la que es más difícil distinguir los sexos, ya que los genitales externos se asemejan a los masculinos, pero sin testículos. Indica virilización ocurrida entre 12-13 semanas de VIU.

Grado V: La genitalidad externa es completamente masculina, con fusión completa de los labios en una bolsa escrotal y clítoris tan avanzado que el órgano se parece a un pene. En este caso, puede haber una abertura uretral al nivel del glande, similar al pene típico, pero la ausencia de testículos es un diferenciador. Indica virilización ocurrida con 11 semanas de VIU.

La ecografía abdominal postnatal mostró que el riñón derecho tenía múltiples quistes de diferentes tamaños, algunos de los cuales estaban aumentados de volumen. La ecografía inguinal demostró una gónada izquierda en la posición correcta, con una mínima hidrocele asociada. No fue posible identificar la gónada derecha.

Las dosificaciones hormonales del niño mostraron niveles de testosterona total de 0,2 ng/mL, androstenediona de 2,19 ng/mL y alfa-fetoproteína superior a 300 ng/mL. La videolaparoscopia abdominal y pélvica reveló la presencia de un seno urogenital largo, midiendo alrededor de 7 a 8 cm, sin identificar el meato uretral; había vasos testiculares a la izquierda, entrando en el canal inguinal izquierdo, asociados a una hernia sin contenido en su interior. No se visualizó ninguna estructura que se asemejara al útero. La gónada derecha se encontraba cerca de los vasos ilíacos derechos, y el respectivo conducto deferente no fue visualizado. La biopsia de la gónada derecha intraabdominal reveló hipoplasia testicular.

Para la evaluación y manejo del caso, se realizó una reunión multidisciplinaria con los padres. Basándose en los hallazgos observados y en la impresión de los padres, se llegó al consenso de que la genitalidad externa debería adaptarse a la anatomía del sexo masculino. Dado que existía la posibilidad de que la gónada ubicada en la protuberancia labioescrotal izquierda pudiera ser funcional y, por lo tanto, potencialmente capaz de promover una pubertad espontánea, se decidió mantenerla, siempre y cuando se realizara un seguimiento periódico y frecuente debido a la posibilidad de malignización gonadal.

DISCUSIÓN

El desarrollo embrionario del sistema reproductivo es un proceso complejo que comienza alrededor de la séptima semana de gestación y requiere una cascada de eventos, con la activación y supresión secuencial y sincronizada de varios genes. Para que ocurra la diferenciación de la gónada indiferenciada en testículo, es necesaria la presencia del cromosoma Y, específicamente del gen SRY. Este gen induce la producción del factor determinante de testículo, que a su vez conduce a la formación de las células de Leydig, encargadas de producir testosterona, el principal hormônio masculino. La testosterona activa una secuencia de cambios que lleva a la virilización de la genitalidad externa y, en consecuencia, al desarrollo de un fenotipo compatible con el sexo masculino. Además, la testosterona preserva el conducto de Wolff y estimula la migración de las gónadas, diferenciadas en testículos, hacia las protuberancias labioescrotales. Estas, mediante la conversión periférica de testosterona en dihidrotestosterona (por acción de la enzima ⁵-alfa-reductasa), se fusionan y originan el escroto ⁴.

Otra hormona importante producida por el testículo es el factor inhibidor de Müller, que, por difusión local, actúa sobre los conductos de Müller, impidiendo su desarrollo. Si el gen SRY no está presente, las gónadas continúan su desarrollo como ovarios, lo que lleva al feto a adoptar un fenotipo femenino, con preservación de los conductos de Müller, que eventualmente formarán las trompas de Falopio, el útero y la porción proximal de la vagina, además de la regresión de los conductos de Wolff ⁴.

Los trastornos de la diferenciación sexual (TDS) son un grupo de alteraciones que ocurren en algún punto de esta cascada de eventos, generando fenotipos ambiguos que pueden variar ampliamente y que no se pueden clasificar claramente como femeninos o masculinos. A esta condición se le denomina genitalidad ambigua o ambigüedad genital⁴. De manera más objetiva, algunos autores proponen parámetros clínicos para considerar su presencia. Por ejemplo, Lee et al.⁴ consideran el diagnóstico de genitalidad ambigua cuando se cumplen los siguientes criterios: 1) presencia de ambigüedad genital clara; 2) cuando una genitalidad aparentemente femenina presenta un clítoris aumentado y fusión de los labios mayores; y 3) en la existencia de una genitalidad que parece masculina con criptorquidia bilateral, hipospadias o micropene.

El diagnóstico prenatal de genitalidad ambigua, que afecta aproximadamente a 1 de cada 4.500 recién nacidos vivos, presenta desafíos en diversas esferas y tiene importantes implicaciones, tanto en el manejo del embarazo y la planificación del nacimiento del bebé como en la elección del sexo de crianza y la realización del asesoramiento genético.⁵

Actualmente, la evaluación de la genitalia mediante la ecografía fetal (EF) se divide en dos momentos: temprano y tardío. El primero, realizado a partir de las 13 semanas de gestación, tiene una precisión de casi el 100% y evalúa el ángulo entre la porción ventral del feto y el eje del tubérculo genital. Se considera masculino cuando este es superior a 30° y femenino cuando es inferior a 10°. En el período más tardío del embarazo, es decir, a partir de las 16 semanas, es posible visualizar directamente la genitalia externa del feto, siendo la masculina representada por una estructura semicircular, el saco escrotal, con un pene en la línea media; por otro lado, cuando se trata de una genitalia femenina, se visualiza como líneas ecogénicas paralelas que representan los labios mayores y menores⁶. Otros hallazgos a considerar, que ayudan en esta identificación, incluyen la presencia de gónadas en el interior de una estructura compatible con un saco escrotal (lo que indica que son testículos), un falo aumentado (sugestivo de que se trata de un pene) y un útero, así como la medición de la porción retrovesical, también conocida como distancia anogenital⁶. Sin embargo, hay factores que pueden influir en la realización del examen, alterando así su precisión, como la obesidad materna, el volumen de líquido amniótico, la proximidad del cordón umbilical a la genitalia y una posición fetal desfavorable para su visualización.

La posibilidad de genitalia ambigua debe ser considerada siempre que, en la evaluación ecográfica del feto/bebé, no se pueda definir su sexo⁷. La evaluación del tubérculo genital, con evidencia de un falo con una punta redondeada, una curvatura anormal y un tamaño reducido, son indicativos de la presencia de hipospadias⁸. Además, la observación de líneas ecogénicas, que corresponden a los pliegues dérmicos del prepucio, así como la deflexión ventral del chorro urinario (que puede visualizarse mediante Doppler colorido), refuerzan este diagnóstico. También se describe el llamado "signo del tulipán", que corresponde al aspecto del falo, el cual se presenta curvado ventralmente entre dos pliegues labioescrotales⁸.

La evaluación a través de la ecografía tridimensional también puede ofrecer una mejor visualización de las estructuras genitales, ya que posee una mayor nitidez y permite una diferenciación más precisa entre las estructuras. Esto facilita la visualización de la genitalia por parte de los padres y otros miembros del equipo multidisciplinario, ayudando en la comprensión de los hallazgos y de su desarrollo.⁹

Además, la resonancia magnética fetal puede utilizarse en el diagnóstico prenatal para proporcionar información detallada sobre estructuras ubicadas dentro de la pelvis, como la genitalia interna, el tracto urinario o el recto. Tiene la ventaja de no estar limitada por la composición corporal materna, la posición fetal o la presencia de oligohidramnios;

sin embargo, su principal desventaja es el largo tiempo necesario para realizar el examen⁶.

Así, la identificación de una posible anomalía genital en el feto permite que su evaluación comience aún en el período prenatal, mediante la realización de estudios de imagen, como se discutió anteriormente, además de pruebas de laboratorio, como el cariotipo fetal. Esta prueba puede realizarse obteniendo material a través de procedimientos invasivos, como la amniocentesis y la cordocentesis, y proporciona información sobre la constitución cromosómica del feto, indicando si es femenina o masculina normal, o si existe algún tipo de alteración⁴.

Después del nacimiento, existen diferentes aspectos a considerar en el examen físico del bebé, que incluyen el tamaño y la forma del falo (para constatar, por ejemplo, la presencia de un micropene o de una clitoromegalia); la ubicación del meato uretral (que puede estar presente en distintos puntos de la línea media y ventral del pene, como en el caso de una hipospadia); la presencia de fusión de las eminencias labioescrotales; la localización y el tamaño de las gónadas (que pueden ser pequeñas o estar ausentes, tanto dentro del abdomen como en algún punto del canal inguinal o de la eminencia labioescrotal), y la existencia de masas inguinales, que pueden contener gónadas u otras estructuras en su interior (como trompas de Falopio e incluso un útero)⁷.

Además, se recomiendan exámenes de laboratorio para aclarar posibles dudas sobre el funcionamiento de las estructuras encontradas, como las mediciones de la hormona luteinizante (LH), de la hormona foliculoestimulante (FSH), de testosterona, de dihidrotestosterona y de androstenediona, según la sospecha clínica. Cabe recordar que, especialmente si no se ha realizado el cariotipo fetal, este debe llevarse a cabo, ya que su resultado es fundamental para el diagnóstico. En algunas situaciones particulares, principalmente en casos de duda sobre el resultado obtenido en el período prenatal o cuando se necesita confirmación, se debe considerar la importancia de repetirlo⁴.

En cuanto a la elección del sexo de crianza, la declaración de nacimiento vivo, que actualmente se emite justo después del nacimiento, incluye la opción de "ignorado" en el campo de marcación del sexo al nacer. Esto permite que el registro del recién nacido se realice incluso si la definición de su sexo de crianza tarda más tiempo, considerando la complejidad de los casos. Esto también es importante debido al tiempo que generalmente se requiere para llevar a cabo una evaluación adecuada⁴.

La ambigüedad genital se relaciona con diversas etiologías, que pueden clasificarse en tres categorías según el resultado del cariotipo: el primero, 46,XX, está asociado principalmente con la hiperplasia adrenal congénita virilizante, que representa más del 90% de los casos; el segundo, 46,XY, incluye causas como el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, la disgenesia gonadal pura XY y la deficiencia de 5-alfa-reductasa; y el tercero, se refiere a alteraciones de los cromosomas sexuales, con o sin presencia de mosaïcismo, como el síndrome de Turner y la disgenesia gonadal

mixta (DGM), que se asocia con el mosaicismo 45,X/46,XY, como se observó en nuestro paciente ⁴.

El paciente en cuestión presentaba un riñón displásico multicístico en la evaluación inicial realizada mediante EF, lo que llevó a su derivación e investigación en un hospital especializado en medicina fetal. Sin embargo, el hallazgo adicional de alteraciones en el desarrollo de la genitalia externa, detectadas en este centro terciario, con evidencia de lo que parecía ser una hipospadia sin apertura uretral, asociada a salientes labioescrotales aparentemente fusionadas y rugosas, junto con la presencia de una gónada en el lado izquierdo, sugirieron la posibilidad de un trastorno del desarrollo sexual (TDS). Por lo tanto, se indicó la realización del cariotipo fetal durante el periodo prenatal, que evidenció la presencia de mosaicismo 45,X/46,XY.

En este caso, la presencia de los hallazgos en el feto (incluyendo genitales ambiguos) asociada al resultado del cariotipo, con evidencia de mosaicismo y una alteración en los cromosomas sexuales, hizo que el caso se encuadrara en la tercera categoría de trastornos del desarrollo sexual (TDS) previamente mencionada. El mosaicismo 45,X/46,XY puede presentarse clínicamente de diversas maneras y con diferentes manifestaciones. Su espectro varía desde un hombre aparentemente normal o con infertilidad, un niño con baja estatura con o sin hipospadia y/o criptorquidia, un individuo con genitales ambiguos, hasta una paciente con síndrome de Turner o una mujer con amenorrea secundaria. Sin embargo, solo cuando el mosaicismo 45,X/46,XY está asociado a genitales ambiguos, lo denominamos disgenesia gonadal mixta (DGM). Dentro del espectro de este mosaicismo, la presentación como DGM constituye solo una pequeña proporción de los casos, siendo la mayoría de ellos individuos con una presentación masculina normal ¹.

Algunos estigmas o dismorfias menores (incluyendo micrognatia, clinodactilia bilateral de los quintos dedos e hipoplasia de las uñas), así como la alteración renal observada en nuestro paciente, pueden explicarse por la línea 45,X, ya que estos son hallazgos que forman parte del espectro clínico observado en el síndrome de Turner.

Con miras a la discusión sobre la cuestión de la elección del sexo de crianza, se llevó a cabo una reunión multidisciplinaria, teniendo en cuenta el punto de vista de los padres. Resaltamos aquí la importancia del trabajo conjunto de especialistas de diferentes áreas, debido a la complejidad del caso y la búsqueda de elecciones conscientes y apropiadas para este tipo de situación. Esta búsqueda no se limita solo a aspectos estéticos, sino que incluye también elementos sumamente relevantes relacionados con la funcionalidad. Con el fin de buscar alternativas más objetivas y concretas, se emplearon diferentes herramientas existentes para fundamentar aún más la decisión tomada. Solo después del nacimiento se toman decisiones relacionadas con el sexo del bebé, ya que se requiere una evaluación más precisa y definitiva que solo puede realizarse en ese momento. Además, es fundamental tener en cuenta las expectativas y la comprensión de los progenitores, quienes deben opinar sobre el caso y, en el futuro,

también el propio paciente. Existen tres conceptos a considerar en estos casos: el sexo legal, en el cual el paciente presenta ambigüedad genital pero se tomó la decisión de adecuación hacia la genitalia masculina; el sexo de crianza, que es cómo el paciente será criado y tratado por los padres; y el género, que es cómo este ser humano se verá a sí mismo ante la sociedad, incluyendo aspectos biopsicosociales que no necesariamente siguen el sexo legal¹⁰. Por lo tanto, ni la genitalia ni la manera en que fue criado definen el género del paciente.

Un ejemplo de esto fue el resultado observado a través de la escala de Prader, una forma de clasificación creada inicialmente para evaluar el grado de virilización de la genitalia externa en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante y una constitución cromosómica 46,XX. Esta escala varía de I a V. Al examinar al paciente, se observó que, debido a sus características, como el tamaño del falo y el grado de fusión labioescrotal con rugosidad, su genitalia era compatible con el grado IV de esta escala, lo que indica un importante grado de virilización. Esto, como notamos, se reflejó en la percepción que los padres tenían del hijo, quienes lo veían como un niño.

Según el escore de masculinización elaborado por Ahmed et al. ² y aplicado por Cools et al. ¹¹ a pacientes con DGM, que considera los hallazgos relacionados con la genitalia externa y varía de 0 a 12, nuestro paciente presentó un escore superior a 7. Esto se debe al tamaño del falo dentro de dos desviaciones estándar respecto a la media para la edad del paciente, a la presencia de hipospadia, a la fusión de las prominencias labioescrotales (que también mostraban rugosidad) y a la palpación de una gónada en el escroto y otra en la cavidad abdominal (ambas con características de testículo). Además, la videolaparoscopia no mostró la presencia de útero ni trompas de Falopio, pero sí identificó vasos testiculares a la izquierda y un conducto deferente ingresando en el canal inguinal del mismo lado. Según el manejo propuesto por Cools et al. ¹¹, en estos casos se recomienda realizar una orquidopexia de la gónada, con exámenes regulares y ultrasonido anual a partir de la pubertad, debido al posible riesgo de malignización. Se sugiere realizar una biopsia de la gónada antes y después de la pubertad para evaluar el riesgo de tumor, y en caso de alteraciones premalignas o neoplasia in situ, someter al paciente a una gonadectomía. El riesgo de malignización de la gónada parece ser inversamente proporcional al escore de masculinización de Ahmed et al. ², es decir, cuanto mayor es el escore (o la virilización), menor es el riesgo de neoplasia ¹¹.

La gónada presente en la prominencia labioescrotal tiene el potencial de ser funcional, lo que podría permitir la producción de hormonas por el propio individuo y, por lo tanto, inducir y mantener una pubertad espontánea, sin necesidad de medicación para inducirla¹¹. Por eso, en estos casos, se debe evaluar el riesgo (malignización gonadal) y el beneficio potencial (desarrollo de pubertad espontánea). Es importante destacar algunos puntos sobre la elección del sexo de crianza, que consideramos relevantes: 1) Como se mencionó previamente, en esta elección se consideran

no solo aspectos estéticos, sino principalmente funcionales, siendo la impresión de los padres un factor clave a considerar; 2) el hecho de tener una línea masculina asociada al mosaicismo no determina automáticamente la elección del sexo de crianza masculino, ya que esta opción es compleja y depende de otras variables; 3) actualmente, algunos grupos, basados en el principio de autonomía, han propuesto que la elección del sexo de crianza sea realizada por el propio individuo con genitales ambiguos cuando tenga la madurez suficiente para tomar la decisión¹¹. Sin embargo, en nuestro contexto, la elección del sexo de crianza se suele hacer basándose principalmente en las características funcionales, los resultados quirúrgicos esperados y el punto de vista de la familia. Por ello, estas decisiones no son sencillas y se recomienda que sean evaluadas por equipos multidisciplinares con experiencia en estos casos; 4) la opción por una orquiectomía profiláctica no debe influir en la elección del sexo de crianza, ya que optar por la gonadectomía debido al riesgo de malignización no implica necesariamente descartar la opción masculina; y, por último, 5) recordar que existen diferentes tipos de sexo, como el anatómico, el relacionado con la actividad sexual y el género, siendo este último el que eventualmente puede diferir del sexo adoptado. Sin embargo, como se mencionó, esta elección es muy compleja y difícil, y en ella se sopesan los beneficios y los posibles riesgos, siempre buscando el bienestar y la mejor calidad de vida para el paciente y su familia^{4,10,11}.

CONCLUSIÓN

Lidiar con casos de genitales ambiguos en el período prenatal presenta grandes desafíos para todas las partes involucradas, tanto para la familia como para el equipo médico, quienes deben estar alineados en la búsqueda de alternativas que prioricen especialmente la salud del individuo, tanto en el plano físico como en el mental. El trabajo conjunto y multidisciplinario, enfocado en encontrar las mejores alternativas, es, por lo tanto, esencial en estos casos. En este contexto, el diagnóstico prenatal adquiere una gran importancia, ya que no solo permite que se realicen evaluaciones y exámenes previos, sino que también prepara a la familia y define las estrategias a adoptar tras el nacimiento. Toda esta complejidad, debido al número y la importancia de los aspectos a considerar en estos casos de ambigüedad genital, los convierte en un verdadero desafío para todos los que enfrentan tal situación.

REFERENCIAS

1. Gantt PA, Byrd JR, Greenblatt RB, McDonough PG. A clinical and cytogenetic study of fifteen patients with 45,X/46XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril*. 1980 Sep;34(3):216-21.
2. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int*. 2000 Jan;85(1):120-4.
3. Prader A. Der genitalbefund beim pseudo-hermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndrome. *Helv Paediat Acta* 1954;9:231.
4. Stambough K, Magistrado L, Perez-Milicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019 Oct;31(5):303-8.

5. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*. 2006 Aug 1;118(2):e488-500.
6. López Soto Á, Bueno González M, Urbano Reyes M, Carlos Moya Jiménez L, Beltrán Sánchez A, Garvía Morcillo J, Velasco Martínez M, Luis Meseguer González J, Martínez Rivero I, García Izquierdo O. Imaging in fetal genital anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023 Apr;283:13-24.
7. Danish RK. Intersex problems in the neonate. *Indian J Pediatr*. 1982 Jul;49(4):555-75.
8. Meizner I. The 'tulip sign': a sonographic clue for in-utero diagnosis of severe hypospadias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Mar;19(3):317.
9. Cafici D, Iglesias A. Prenatal diagnosis of severe hypospadias with two- and three-dimensional sonography. *J Ultrasound Med*. 2002 Dec;21(12):1423-6.
10. Canella PRB. Sexo, sexualidade e gênero. *Rev Bras Sex Humana Internet*. 2020 Sep 19 [Cited 2024 Aug 27];17(1). Available from: https://sbrash.emnuvens.com.br/revista_sbrash/article/view/445. doi: 10.35919/rbsh.v17i1.445.
11. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebcke P, Van Laecke E, Drop SL, Lebl J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, Wolffebuttel KP; Mosaicism Collaborative Group. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):E1171-80.

EDUARDO DE FREITAS KELSCH

<http://lattes.cnpq.br/2843867645202852>

<https://orcid.org/0000-0002-2062-3307>

MIRIAN FRANCINE FAVERO

<https://lattes.cnpq.br/4898772654371090>

<https://orcid.org/0009-0003-8632-8225>

THIAGO MENEZES CÉZAR

<http://lattes.cnpq.br/9386847916618741>

<https://orcid.org/0000-0002-3817-5477>

ISABELLA KAPCZINSKI MÜLLER

<http://lattes.cnpq.br/6390175483712428>

<https://orcid.org/0000-0002-7267-4835>

JORGE ALBERTO BIANCHI TELLES

<http://lattes.cnpq.br/8253976877321806>

<https://orcid.org/0000-0002-8108-9638>

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

<http://lattes.cnpq.br/7255679916272398>

<https://orcid.org/0000-0003-1317-642X>

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA:

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Sarmiento Leite, 245/403 - Porto Alegre - RS CEP:90.050-170

E-mail: rffmrosa@gmail.com

Editor científico - Heverton Pettersen

Revisión ortográfica: Darío Álvares

Recibido: 10/10/23. Aceptado: 05/09/24. Publicado: 24/09/24.

Actualizado: 02/12/24.