



TRABAJO FIN DE GRADO



**ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (ADS): EVOLUCIÓN
HISTÓRICA DE SU TERMINOLOGÍA Y VALORACIÓN DE LOS
FACTORES IMPLICADOS EN SU MANEJO.**

Disorders of sex development (DSD): Historical evolution of its terminology and an analysis of the factors involved in its managing.

Presentado por: Carlos Nagore González

Director: Jesús María Garagorri Otero

Facultad de Medicina, Zaragoza

2018

1- ÍNDICE	1
2- RESUMEN/ABSTRACT	3
2.1. RESUMEN	3
2.2. ABSTRACT	4
3- INTRODUCCIÓN	5
3.1. CONCEPTO	5
3.2. DIFERENCIACIÓN GONADAL Y SEXUAL – ETIOPATOGENIA	5
3.3. CLASIFICACIÓN	7
- ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL CON ALTERACIÓN DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES	7
1- 47,XXY (Síndrome de Klinefelter y sus variantes)	7
2- 45,X (Síndrome de Turner y sus variantes)	8
3- 45,X/46,XY y variantes:	8
4- 46,XX/46XY (mosaicismo/quimera, anomalía de la diferenciación sexual ovotesticular)	9
- ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL CON CARIOTIPO MASCULINO 46 XY	9
1- Defectos de la diferenciación testicular	9
2- Defectos de las hormonas testiculares	10
3- Defectos de la acción de los andrógenos	11
- ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL CON CARIOTIPO FEMENINO XX	12
1- Hiperplasia suprarrenal congénita	12
2- Déficit de aromatasa	12
3- Mutación del gen receptor de glucocorticoides	12
4- Tumores maternos virilizantes	13
5- Administración de fármacos androgénicos a las mujeres durante el embarazo	13
3.4. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA	13
4- OBJETIVOS	16
5- MATERIAL Y MÉTODOS	16

6- RESULTADOS	<u>17</u>
6.1. TERMINOLOGÍA: HISTORIA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	17
- PRIMERAS APARICIONES Y ORIGEN DEL MITO	17
- EDAD MEDIA – DEL MITO A LA LITERATURA MÉDICA	17
- S. XIX-XX – DETERMINISMO BIOLÓGICO, INTERSEXUALIDAD Y “ERA MONEY”	18
- CONSENSO DE CHICAGO	19
- AÑOS POSTERIORES AL CONSENSO DE CHICAGO	19
- PERSPECTIVAS FUTURAS	21
6.2. MANEJO Y CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON ADS	23
- FACTORES A TENER EN CUENTA EN EL MANEJO DE PACIENTES CON ADS	23
- ASIGNACIÓN DE GÉNERO, CIRUGÍA Y PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD	24
- CALIDAD DE VIDA E IMPACTO FAMILIAR	29
7- DISCUSIÓN GENERAL	<u>35</u>
7.1. EVOLUCIÓN DE LA TERMINOLOGÍA Y CONTEXTO SOCIOCULTURAL	35
7.2. ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON ADS	36
8- CONSIDERACIONES FINALES	<u>38</u>
9- ABREVIATURAS	<u>39</u>
10- BIBLIOGRAFÍA	<u>40</u>

2-Resumen/Abstract

2.1. Resumen

Introducción: Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) son un grupo complejo y poco frecuente de alteraciones congénitas. Un conocimiento histórico y actualizado de su terminología, así como un análisis de los factores que condicionan el manejo de estos pacientes y una valoración de su calidad de vida, son condiciones necesarias para un abordaje terapéutico adecuado.

Objetivo: Conocer la evolución histórica y actualizar la terminología referente a las anomalías del desarrollo sexual, así como analizar y agrupar aquellos factores sociales, psicológicos, éticos y terapéuticos que condicionan un adecuado manejo de este grupo de alteraciones congénitas.

Metodología: Revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Pubmed, Google Académico, Medline, Scielo, y de bases de datos de revistas científicas más especializadas como The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism y la International Journal of Pediatric Endocrinology. Se han aceptado los artículos acorde a su relevancia y fecha de publicación, tanto en inglés como en español, sobre los temas a tratar en lo referente a anomalías del desarrollo sexual.

Resultados: La terminología referente a las ADS ha sufrido una evolución histórica condicionada por la situación sociocultural de la época. El Consenso de Chicago celebrado en 2005, así como los avances científicos llevados a cabo en las últimas décadas, han supuesto un avance notable en su entendimiento y clasificación, siguiendo su desarrollo a día de hoy.

Los aspectos psicológicos, económicos y culturales son factores a tener en cuenta en el manejo de las ADS debido a su impacto personal y social. La asignación de género y el abordaje quirúrgico ha de llevarse a cabo de forma consensuada con los pacientes y sus familiares. Además, la valoración de la calidad de vida de pacientes y cuidadores parece ser un buen parámetro a la hora de valorar la utilidad de las medidas terapéuticas adoptadas.

Conclusiones: Debido a la complejidad y variedad de factores implicados en su manejo, un enfoque multidisciplinar de las ADS es imprescindible. Es necesario un abordaje global que incluya a cuidadores y familiares, que apueste por la toma de decisiones consensuadas y que tenga como finalidad la mejora de la calidad de vida de este grupo de pacientes.

Palabras clave: Anomalías de la diferenciación sexual, ADS, terminología, calidad de vida, factores asistenciales.

2.2. Abstract

Background: Disorders of sex development (DSD) are a complex and infrequent group of congenital alterations. An historical and updated knowledge of its terminology, as well as an analysis of the factors that determine the managing of these patients and a valuation of their quality of life are necessary conditions for a therapeutic suitable boarding.

Objetive: To know the historical evolution and to update the terminology referring to the disorders of sex development, as well as to analyze and to group those social, psychological, ethical and therapeutic factors that determine a suitable managing of this group of congenital disorders.

Methods: Bibliographic review of the main sources and biomedical databases: Pubmed, Academic Google, Medline, Scielo, and the databases of scientific journals as The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism and International Journal of Pediatric Endocrinology. The articles have been accepted according to their relevancy and date of publication, in English and Spanish, by the topics to be discussed in relation to sexual disorders.

Results: The terminology referring to the disorders of sex development has suffered a historical evolution determined by the sociocultural situation of the time. The Consensus of Chicago celebrated in 2005, as well as the scientific advances carried out in the last decades, have supposed a remarkable advance in their understanding and classification, following their development to this day.

The psychological, economic and cultural aspects are factors to be taken into account in the managing of the DSD due to their personal and social impact. The gender assignment and the surgical approach must be carried out in a consensual manner with the patients and their caregivers. In addition, the assessment of the quality of life of patients and caregivers seems to be a good parameter to measure the usefulness of the therapeutic interventions.

Conclusions: Due to the complexity and variety of factors involved in its management, a multidisciplinary approach of the DSD is indispensable. It is necessary a global approach that includes caregivers and relatives, whose objective is to make consensus decisions and whose purpose is to improve the quality of life of this group of patients.

Keywords: Disorders of sex Development, DSD, terminology, quality of life, care factors.

3-Introducción

3.1. Concepto:

El desarrollo sexual normal se realiza a través de un conjunto de etapas que comienzan en el momento de la fertilización con el establecimiento del sexo genético (cariotipo y gonosomas), continuando con la diferenciación gonadal (testículo u ovario) y del sexo fenotípico durante la vida intrauterina, y culmina en la pubertad cuando el individuo adquiere caracteres secundarios y capacidad reproductora. Los términos “Anomalías de la diferenciación sexual (ADS)” o “Desarrollo sexual diferente (DSD)” incluyen todas aquellas alteraciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico (1). Cuando estas anomalías incluyen una diferenciación genital externa ambigua o discordante con el sexo genético o gonadal, pueden ser denominadas “estados intersexuales”.

3.2. Diferenciación gonadal y sexual – Etiopatogenia:

El sexo genético queda determinado en el momento de la fertilización del ovocito por el espermatozoide, siendo masculino (46,XY) o femenino (46,XX) dependiendo de su carga gonosómica.

- Durante las 6 primeras semanas de vida fetal las gónadas permanecen indiferenciadas, coexistiendo al final de este período en el embrión los conductos de Wolff precursores de los genitales internos masculinos (epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales) y de Müller, precursores de los genitales internos femeninos (trompas de Falopio, útero y 2/3 superiores de la vagina).
- A partir de la 6^a semana, la dotación cromosómica del embrión se hace imprescindible para la diferenciación gonadal (Figura 1). Si la dotación cromosómica es XY se inicia la diferenciación testicular mediada por la proteína SRY y, posteriormente, por las células de Leydig y de Sertoli, las cuales sintetizarán respectivamente testosterona (TST, 8^a semana) y Hormona Antimülleriana (HAM). De esta forma, la HAM induce la regresión del conducto de Müller y la TST estimula el desarrollo del conducto de Wolff así como la producción de dihidrotestosterona (DHT) a través de la 5-alfa-reductasa, dando lugar a la masculinización de los genitales externos a través de los receptores androgénicos (gen ligado al cromosoma X).
- Por otro lado, si la dotación cromosómica es XX, la proteína SRY precursora del proceso anteriormente descrito se encuentra ausente, dando lugar a un proceso de diferenciación predominantemente pasivo. En este caso, la gónada bipotencial se diferenciará hacia un ovario alrededor de la 10-11 semana de gestación. La ausencia de TST provoca la involución de los conductos de Wolff, y la ausencia de HAM permite el desarrollo de los conductos de Müller. Por último, la ausencia de andrógenos (DHT) impide la virilización de genitales externos. Todo ello da lugar a una diferenciación sexual femenina.

- Por lo tanto, se entiende que cualquier afectación en uno de estos niveles de desarrollo desembocaría en una diferenciación sexual anómala o incompleta, dando lugar a un espectro muy amplio de patologías a diferenciar y clasificar. Un ejemplo de ello sería una recombinación anómala que diera lugar a un cromosoma X con un gen SRY, lo cual daría lugar a un varón XX, o que el cromosoma Y haya perdido este mismo gen, dando lugar a una mujer XY.
- A pesar de lo anterior, el proceso de diferenciación es más complejo, con intervención de otros factores. En el caso de los varones, los genes SOX9, SF1, WTI, adquieren una importancia relevante al regular diversos procesos, como es el caso del gen SF1 y la hormona antimülleriana. En el caso de las mujeres, los genes DAX1 y WTN-4 también son imprescindibles para el correcto desarrollo sexual (2). En total, existen más de 40 genes diferentes implicados, encontrándose algunos de ellos en autosomas, es decir, en cromosomas no sexuales, por lo que su estudio genético es difícil y de una utilidad poco definida.

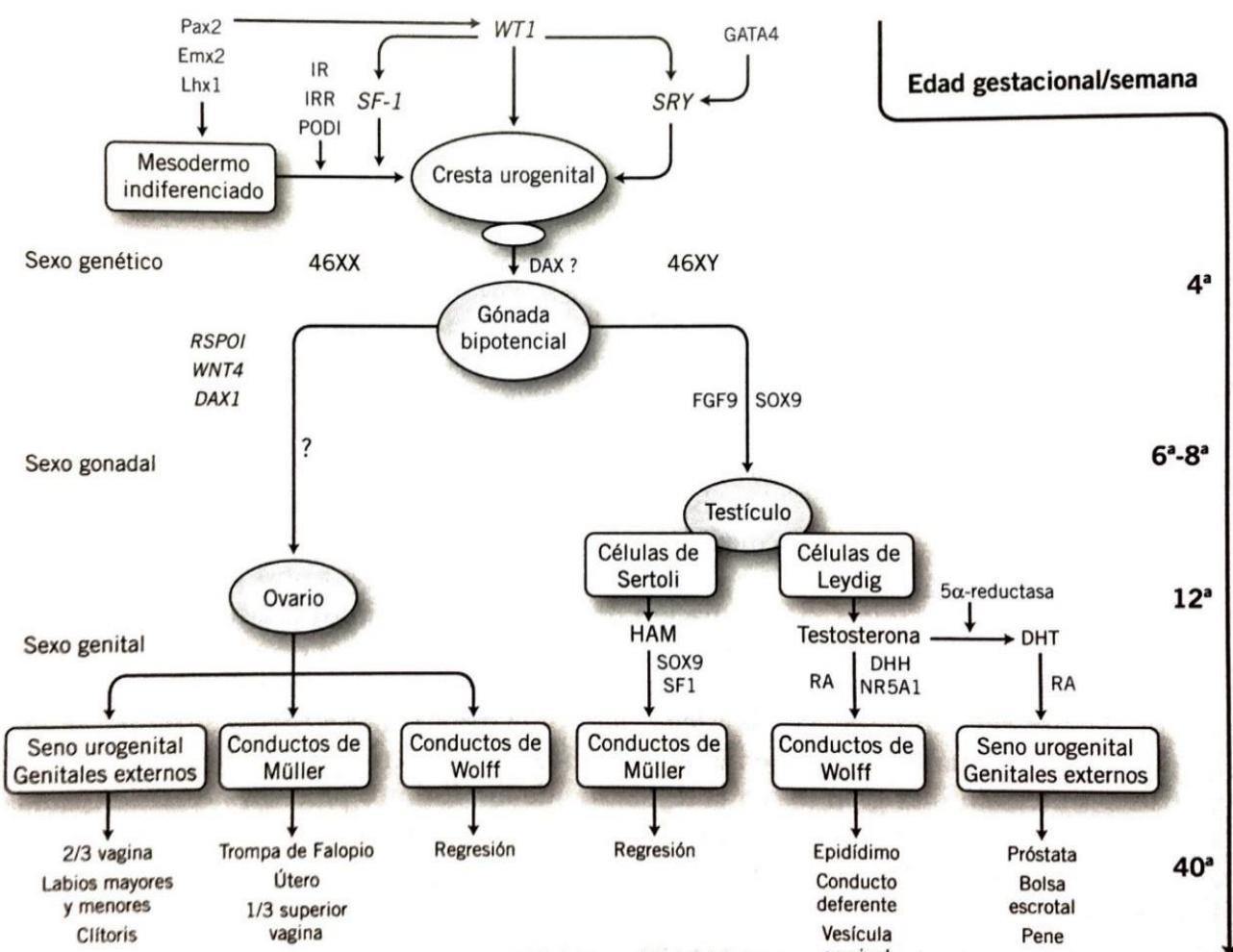


Figura 1. Esquema general de la diferenciación sexual. Cruz -Tratado de Pediatría (1).

3.3. Clasificación:

La clasificación actual de las anomalías de la diferenciación sexual se llevó a cabo en el Congreso de Chicago del 2005. En dicho congreso se intentó generar una terminología más clara, que incluyera los avances científicos llevados a cabo en genética molecular y que sustituyera a la terminología habitual, considerada más incompleta desde un punto de vista biológico.

La clasificación actual es más bien etiopatogénica (Tabla I), es decir, se basa en el cariotipo, y distingue 3 grandes grupos:

- 1- Anomalías de la diferenciación sexual con alteración de los cromosomas sexuales
- 2- Anomalías de la diferenciación con cariotipo masculino 46 XY
- 3- Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo femenino 46 XX

Con alteración de los cromosomas sexuales	Con cariotipo 46,XY	Con cariotipo 46,XX
<ul style="list-style-type: none"> - 47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes) - 45,X (síndrome de Turner y variantes) - 45,X/46,XY y variantes - 46,XX/46XY (quimerismo, ADS ovotesticular) 	<ul style="list-style-type: none"> - Defectos de la diferenciación testicular (disgenesias, ADS ovotesticular, regresión testicular) - Defectos de las hormonas testiculares (defectos en la síntesis de testosterona) - Defectos en la acción de los andrógenos - Otros: defectos en la síntesis/acción de hormona antimülleriana, asociación con cuadros sindrómicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalías del desarrollo gonadal (disgenesias, ADS ovotesticular) - Debidos a exceso de andrógenos intraútero (déficits enzimáticos, tumores maternos virilizantes, fármacos) - Otros: anomalías en el desarrollo de conductos müllerianos, asociación con cuadros sindrómicos, adhesiones labiales)

Tabla I. Clasificación etiopatogénica de las anomalías de la diferenciación sexual (1,2)

- Existen determinadas entidades en cada uno de estos grupos que requieren un análisis individual, ya sea por su importancia clínica o por su carácter reversible en mayor o menor medida.

Anomalías de la diferenciación sexual con alteración de los cromosomas sexuales

- 1- 47,XXY (Síndrome de Klinefelter y sus variantes):

El síndrome de Klinefelter o disgenesia de los túbulos seminíferos (47 XXY) es la anomalía cromosómica más frecuente en seres humanos (1:500 - 1000 varones), estando presente en el 10-20% de los varones que consultan por infertilidad (1). Estos pacientes no muestran ambigüedad genital, si bien presentan frecuentemente criptorquidia. El momento del diagnóstico suele ser en la pubertad, debido a la discordancia entre el crecimiento puberal y el

volumen testicular (menor de 3-6 ml). Los testículos son pequeños y duros, con disgenesia de túbulos seminíferos, hialinización, azoospermia e hiperplasia de células de Leydig.

Respecto al patrón hormonal en la pubertad, se trata de un hipogonadismo hipergonadotropo en el que los niveles de testosterona suelen estar disminuidos en un 50-70% de los casos.

Otras manifestaciones frecuentes son: ginecomastia, talla alta con hábito eunucoide, coeficiente intelectual disminuido (80-90), y mayor incidencia de determinadas enfermedades (diabetes mellitus tipo 2, tiroiditis autoinmune, entre otras) y tumores (cáncer de mama, tumor de células germinales productor de hCG, entre los más frecuentes). Las formas que presentan más de 2 cromosomas X se denominan polisomía X y dan lugar a un cuadro clínico que se diferencia del clásico por presentar un retraso mental acusado, talla baja y una facies peculiar (3).

2- 45,X (Síndrome de Turner y sus variantes)

Su incidencia es de aproximadamente 1:2500-3000 recién nacidas (3), pero se ha demostrado una considerable pérdida de embriones y fetos, por lo que podría ser mayor. Se trata de una anomalía de la diferenciación sexual, debido a una monosomía completa o parcial del cromosoma X. El 50% de las pacientes presentan una monosomía pura, el 5-10% tiene un isocromosoma X de brazos largos (46,XXqi) y la mayoría de los restantes presentan mosaicismos de 45,X con otras líneas celulares (1).

Clínicamente se caracterizan por talla baja, infantilismo sexual (hipogonadismo hipergonadotropo), cabello de implantación posterior en forma de M, boca de pez, cuello alado, entre otros. La incidencia de malformaciones cardíacas (coartación aórtica, válvula aórtica bicúspide), renales (riñón en hendidura, ectopia renal) y esqueléticas (escoliosis, deformidad de Madelung) está aumentada, así como la de determinadas enfermedades como tiroiditis autoinmune, diabetes y sordera de conducción. En el caso de niñas con síndrome de Turner por mosaicismos celulares con cromosoma Y, el riesgo de gonadoblastomas se encuentra aumentado, por lo que se recomienda la extirpación quirúrgica de las gónadas antes de que éstas malignicen.

3- 45,X/46,XY y variantes:

Se trata de pacientes con mosaicismos en líneas celulares con monosomía del cromosoma X y presencia de líneas celulares con cromosoma Y: 45X/46XY, 45X/47XYY, y otros. El fenotipo, por lo tanto, puede ser muy variable, siendo frecuentes la talla baja y las anomalías somáticas características del síndrome de Turner, aunque no son constantes.

Las gónadas pueden aparecer como testículos normales o disgenésicos, gónadas en cintilla e incluso como ovotestes. También puede encontrarse una disgenesia gonadal mixta al presentarse un testículo más o menos disgenésico en un lado y de una gónada en cintilla en el otro. Cabe destacar que en estos pacientes el riesgo de desarrollar tumores gonadales es alto (15-20%) y aumenta con la edad, siendo el más frecuente el gonadoblastoma que puede evolucionar en un germinoma maligno, por lo que se aconseja la extirpación de las gónadas en cintilla y de testes si éstos no están descendidos en el caso de los varones, ya que en el caso de que lo estuvieran se debería valorar individualmente cada caso.

4- 46,XX/46XY (mosaicismo/quimera, anomalía de la diferenciación sexual ovotesticular):

Puede ser el resultado de mosaicismos (aparentes o crípticos) o de quimerismos. Los quimerismos resultarían de una doble fertilización, o posiblemente también de la fusión de dos óvulos fertilizados de forma normal, uno por un espermatozoide portador de Y y otro por un espermatozoide portador de X. Se caracteriza por presentar en un mismo individuo tejido ovárico y testicular bien diferenciado. Este concepto se desarrollará más adelante.

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo masculino 46 XY

En este trastorno el genotipo es XY, pero los genitales externos están virilizados de forma incompleta o incluso, en algunos casos, son femeninos. Debido a que el proceso de virilización del feto es tan complejo y se compone de tantos factores existen numerosas variantes de este trastorno. De esta forma, se pueden diferenciar 3 grandes grupos:

1- Defectos de la diferenciación testicular

El primer paso de la diferenciación masculina es el paso de gónada indiferenciada a testículo. Llegados a este punto es importante destacar dos términos diferenciados. Por un lado, la agenesia gonadal se refiere a sujetos 46, XY que presentan genitales internos y externos femeninos normales con ausencia completa de tejido gonadal, siendo su causa desconocida. Por otro lado, el término disgenesia gonadal hace referencia a un desarrollo anómalo de la gónada fetal con una etiología muy extensa, pudiendo diferenciarse formas parciales y puras.

Disgenesia gonadal parcial:

Las causas, como ya se ha mencionado anteriormente, pueden ser muy variadas. En el caso del síndrome de Denysh-Drash (relacionado con el tumor de Wilms bilateral), la afectación se encuentra en el gen WT1, localizado en el cromosoma 11p13 y que lleva a cabo funciones de transcripción y de supresión tumoral (2). En el caso del síndrome de WARG, la afectación también se encuentra a nivel del gen WT1, pero en estos caso se trata de una delección de la copia del cromosoma 11p13, dando lugar a afectaciones que varían desde la criptorquidia hasta el déficit grave de virilización, asociando el ya anteriormente mencionado tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental.

- Otro gen que se puede ver afectado es el SOX9, relacionado con el gen SRY y con el desarrollo del gen del colágeno tipo II (COL2A2) (2), dando lugar al llamado síndrome camptomélico. Este síndrome se caracteriza por presentar displasia con extremidades cortas, escápula y cavidad torácica pequeñas, siendo la mayor parte de las veces mortal al inicio de la lactancia. Aproximadamente el 75% de los pacientes con dotación 46,XY presenta un fenotipo femenino, aunque cabe destacar que las mismas mutaciones pueden dar lugar a fenotipos gonadales diferentes.
- Un caso especial es el de las disgenesias donadales mixtas, definidas anteriormente en el apartado “anomalías de la diferenciación sexual con alteración de los cromosomas sexuales: 45,X/46,XY y variantes”.

- Por último, se encuentra el síndrome de regresión testicular embrionaria. Se trata de un síndrome muy poco frecuente, caracterizado por la presencia de genitales externos ambiguos pero ligeramente feminizados. No se encuentra útero, tejido gonadal ni vagina. Se supone que el tejido testicular en la vida fetal fue lo suficientemente activo como para inhibir el desarrollo de los conductos müllerianos, pero no lo bastante como para que la síntesis de testosterona produjera la virilización. La degeneración testicular parece producirse entre la semana 8 y 14 de gestación, ya que si se produjese antes daría lugar a un síndrome de Swyer y si se produjese después daría lugar a un síndrome de testículos rudimentarios e incluso a una anorquia (a partir de la semana 20).

Disgenesia gonadal pura:

En los casos de disgenesia gonadal pura XY, o síndrome de Swyer, los pacientes afectados tienen una talla normal y un fenotipo femenino con vagina, útero y trompas de Falopio; no obstante, en la etapa puberal no se produce desarrollo mamario ni menarquía. Este síndrome se asocia con mutaciones en el gen SRY en el 20% de los casos, quedando las gónadas en cintillas indiferenciadas que no pueden realizar ninguna función testicular (3). Estas gónadas rudimentarias pueden sufrir cambios neoplásicos hasta en un 30% de los casos, por lo que se recomienda su extirpación después del diagnóstico, con independencia de la edad.

2- Defectos de las hormonas testiculares

En este caso, la virilización no tiene lugar debido a un déficit en la producción de testosterona. Este fallo puede ocurrir a varios niveles. Un ejemplo claro sería la aplasia de células de Leydig; en este caso, no existen dichas células en los testículos o son muy escasas, por lo que no se produce testosterona y el fenotipo se mantiene femenino, existiendo testículos, epidídimo y conductos deferentes. Por otro lado, podemos encontrar la hiperplasia suprarrenal lipoidea, una forma grave de hiperplasia suprarrenal congénita que cursa con acúmulo de colesterol en la glándula e imposibilidad de producir hormonas esteroideas y, por lo tanto, testosterona, originando un fenotipo femenino sin estructuras müllerianas, ya que los testículos son capaces de producir HAM. Afecta principalmente a individuos 46,XY.

- Otros defectos enzimáticos que afectan a la esteroidogénesis y por lo tanto a la síntesis de testosterona son el déficit de StAR y 20,22-desmolasa, de 3b-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa de tipo II, de 17-hidroxilasa/17,20-liasa y de 17-cetosteroide reductasa, entre otros. Todos ellos actúan a diferentes niveles del proceso de esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales y las gónadas (Figura 2), dando lugar a una disminución e incluso carencia total de testosterona y derivados, y, por lo tanto, a fenotipos femeninos en sujetos genéticamente masculinos.

Un caso a destacar es el del síndrome de persistencia del conducto mülleriano en varones con virilización completa en el resto de los aspectos, lo que parece tener un origen en el defecto del gen AMH. Existe criotorquidia en un 80% de los varones afectos, y suele ser durante la cirugía por este motivo o por una hernia inguinal, cuando se descubre el síndrome al encontrar una trompa de Falopio o un útero (2).

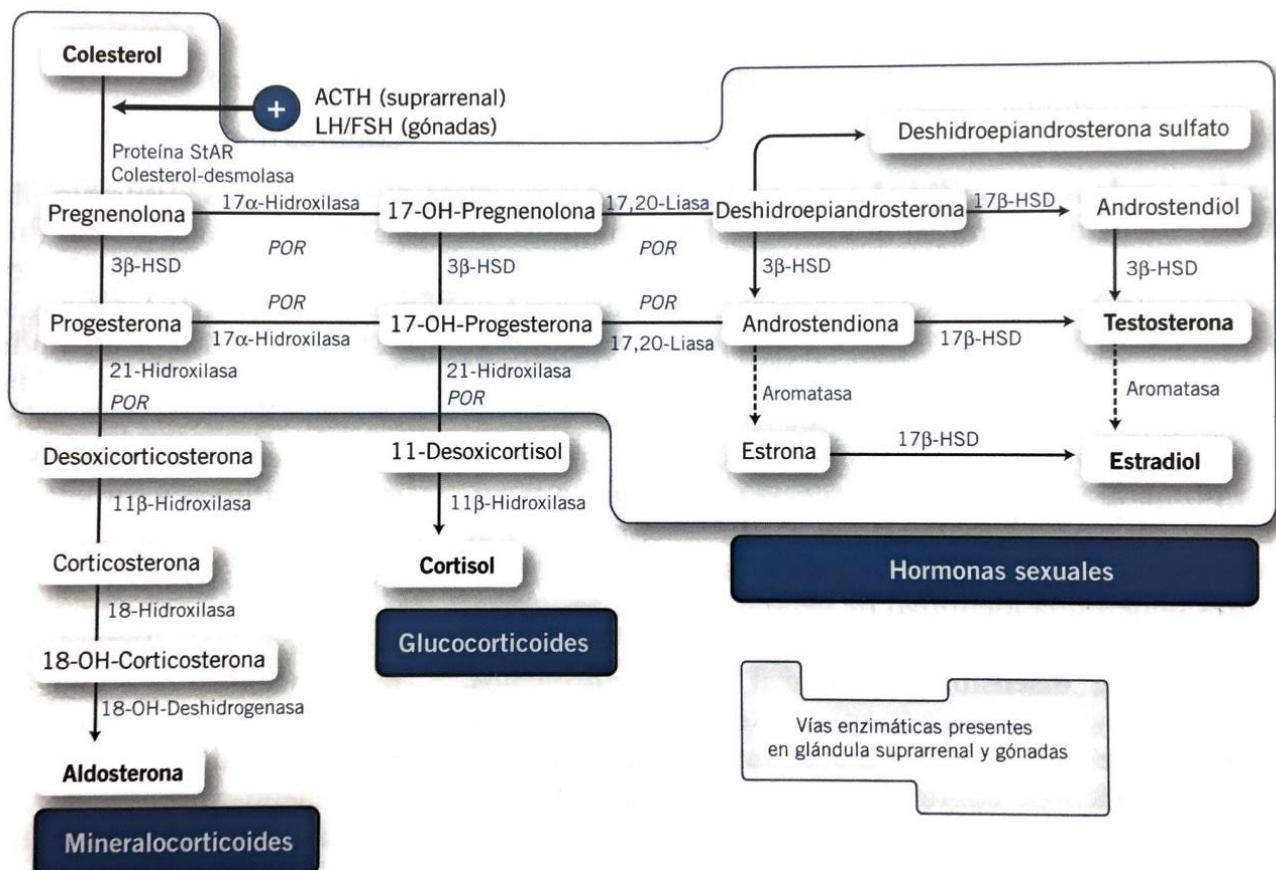


Figura 2. Representación esquemática de la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal. Defectos enzimáticos en la síntesis de testosterona. Cruz – Tratado de Pediatría (1).

3- Defectos de la acción de los andrógenos

En este grupo, la síntesis fetal de testosterona es normal y la virilización defectuosa se produce por alteraciones en la propia acción de los andrógenos.

- Por un lado, el déficit de 5α-reductasa (enzima que regula el paso de testosterona a dihidrotestosterona) produce una marcada ambigüedad en los genitales externos de los varones afectados, siendo la biosíntesis y la acción periférica de la testosterona normales. Están presentes las estructuras derivadas del conducto de Wolf, siendo común la presencia de pene pequeño, escroto bífido, seno urogenital con hipospadias perineal y un saco vaginal ciego. Es importante recalcar que en la pubertad se produce la virilización sin existir crecimiento prostático ni de vello facial al ser éstos dependientes de DHT. Se trata de un trastorno heredado de forma autosómica recesiva limitado a los varones, ya que las mujeres no se ven afectadas. Para su correcto diagnóstico es importante la diferenciación con el síndrome de resistencia androgénica parcial, comprobando los niveles de testosterona y DHT, y la respuesta al estímulo con godanotropina coriónica humana. En este trastorno, el niño ha crecido como niña y en la pubertad cambia a un aspecto masculino, por lo que su manejo requiere de una mayor

comprensión de influencias culturales, sociales, psicológicas, y muchos más. Otra causa de déficit de DHT puede hallarse en un bloqueo en la vía alternativa de síntesis, relacionándose con mutaciones a nivel del gen AKR1C2 Y AKR1C4.

- Por otro lado, se encuentran los llamados síndromes de resistencia a andrógenos (SRA). En este grupo se engloban las formas más comunes de anomalías de la diferenciación sexual, con una frecuencia estimada de 1/20.000 varones genéticos (2). Se trata de un grupo de trastornos heterogéneos ligados al X, debido a más de 150 mutaciones diferentes en el gen del receptor de andrógenos, localizado en el cromosoma Xq11-12. Son mutaciones puntuales que conllevan sustituciones de aminoácidos y mutaciones de los lugares de empalme. El fenotipo de los pacientes es muy variable. En los casos de SRA completo el fenotipo es completamente femenino, con una vagina acabada en un fondo de saco ciego y sin existencia de útero. En la pubertad se produce un desarrollo mamario normal, sin menstruación, siendo la amenorrea el síntoma habitual de presentación. Por otro lado, en los casos de SRA parcial el aspecto puede variar desde varones con genitales ambiguos hasta varones con aspecto fenotípico normal e infertilidad.

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo femenino XX

En este grupo, el genotipo es XX y las gónadas son ovarios, si bien los genitales externos están masculinizados. Puede deberse a trastornos del desarrollo ovárico (disgenesias, ADS ovotesticular, entre otros), no obstante la mayoría de los casos (95%) son consecuencia de la exposición del feto femenino a un exceso de andrógenos durante la vida intrauterina. En conjunto, se pueden diferenciar 4 grandes grupos en función de su etiología:

1- Hiperplasia suprarrenal congénita

Es la causa más frecuente de este tipo de trastornos y de ambigüedad genital. Las mujeres con déficit de 21-hidroxilasa y de 11-hidroxilasa son las que mayor virilización presentan. La virilización, entendida como el desarrollo en mujeres de caracteres masculinos (hipertrofia clitorídea, hipertricosis, aumento de la musculación, entre otros) por acción de andrógenos, también se produce en menor grado si existe un déficit de 3b-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo IV. La virilización puede ser tan intensa que simule a un varón con criotorquidia bilateral.

2- Déficit de aromatasa

Este déficit produce una ADS 46,XX durante la vida fetal y un hipogonadismo hipergonadotropo en la pubertad debido a la incapacidad del ovario de sintetizar estrógenos, encontrándose en contraposición niveles elevados de andrógenos (2). El tratamiento sustitutivo con estradiol a dosis bajas y controladas puede estar indicado en mujeres afectadas incluso antes del desarrollo puberal.

3- Mutación del gen receptor de glucocorticoides

En este caso, las niñas nacen con genitales ambiguos, pero la virilización no evoluciona después de nacer y los niveles de andrógenos son normales/bajos. En algunos casos pueden presentar anomalías óseas observadas en el síndrome de Antley Bixler (craneosinostosis, hipoplasia facial, proptosis, atresia de coanas, prominencia frontal).

4- Tumores maternos virilizantes

Aunque es poco frecuente, puede darse el caso de virilización del feto debido a un tumor materno productor de andrógenos. En su mayoría se trata de tumores ováricos (androblastomas, luteomas y tumores de Krukenberg) y de adenomas suprarrenales benignos. Esta virilización materna puede manifestarse como hipertrofia del clítoris, acné, hirsutismo, niveles elevados de andrógenos, entre otros. Debe realizarse un estudio hormonal en las madres de los niños con ADS 46,XX sin explicación aparente.

5- Administración de fármacos androgénicos a las mujeres durante el embarazo

Los principales fármacos que han demostrado provocar ADS 46,XX son determinados progestágenos utilizados en la amenaza de aborto, ahora ya sustituidos por sus homónimos no virilizantes. Otros fármacos en los que también se han descrito casos son la testosterona y la 17-metiltestosterona.

Como apunte final a este apartado, cabe destacar el concepto de ADS ovotesticulares (mencionado anteriormente), es decir, la presencia de tejido ovárico y testicular bien en la misma gónada o bien de forma separada. Aproximadamente el 70% de pacientes con esta anomalía presentan un cariotipo 46, XX, en contraposición al 10% que presentan un cariotipo 46, XY, y quedando un 20% de pacientes que presentan un mosaicismo 46,XX/46,XY. La causa de la mayoría de ADS ovotesticulares es desconocida, apareciendo de forma esporádica, aunque se ha descrito en hermanos. La gónada que se encuentra con mayor frecuencia en estos casos es el ovotestis, que puede ser bilateral. Se han descrito embarazos a término en individuos con ADS ovotesticular 46, XX a quienes se ha asignado el sexo femenino.

3.4. Aproximación diagnóstica:

Lo primero de todo es recalcar que la evaluación y manejo de estos pacientes debe hacerse desde un enfoque multidisciplinar, consensuado con la familia y el equipo terapéutico, y ofreciendo consejo genético siempre que sea posible, además de toda la información necesaria, ya que se trata de trastornos complejos que conllevan grandes cambios vitales.

Como en toda patología, la anamnesis y la exploración física son imprescindibles para alcanzar un correcto diagnóstico. Los puntos clave en la historia y el examen se describen en la Tabla II.

Para llevar a cabo la valoración del grado de virilización existen dos escalas que pueden usarse indistintamente. Por un lado, la escala de Prader (preferiblemente en niñas XX) con 5 estadios diferentes, y por otro lado la escala del grado de masculinización (preferiblemente en varones XY) en la que se obtiene una puntuación con un máximo de 12 puntos (virilización completa).

Las pequeñas variaciones en el examen clínico son comunes, pero un examen atípico puede sugerir el diagnóstico. En el caso de encontrar asimetría en el examen genital, como en el caso de estructuras unilaterales, nos puede orientar hacia una ADS cromosómica sexual. Por otro lado, si nos encontramos con gónadas bilaterales palpables es más probable que éstas se asocien a un cariotipo 46 XY. En los casos de anomalía genital con gónadas no palpables, deberíamos orientar el diagnóstico hacia un 46 XX con virilización (hiperplasia suprarrenal congénita) o hacia una regresión testicular, entre otros.

Anamnesis

Antecedentes familiares (otros casos de anomalías genitales o antecedentes de muerte súbita, amenorrea o menopausia precoz, pérdida salina)

Antecedentes personales

- Historia de consanguinidad (trastornos recesivos, trastornos de la biosíntesis de andrógenos, o ligados al cromosoma X)
- Posible exposición prenatal a andrógenos (progesterona, danazol, testosterona), antiandrógenos (determinados crecepelos, incluso en el padre) o a otros fármacos (fenitoína).
- Virilización materna en el embarazo

Examen Físico

Aspecto general: signos vitales, enfermo o buen estado general (Deshidratación, hipotensión, ictericia acompañada de hipoglucemias)

Características dismórficas (síndromes genéticos)

- Malformaciones esqueléticas (displasia campomélica)
- Malformaciones anatómicas (VATER / VACTERL, extrofia cloacal, defectos en la línea media)

Examen Genital

- Estructura fálica (micropene vs. clitoromegalia)
- Gónadas (bilateral, unilateral o no palpable)
- Orificio uretral (hipospadias)
- Pliegues labioscrotales (pigmentación, grado de fusión y simetría)
- Distancia anogenital (exposición a andrógenos)

Examen de la piel: hiperpigmentación (posible elevación de ACTH e insuficiencia suprarrenal)

Tabla II. Anamnesis y evaluación física en recién nacidos con genitales atípicos de acuerdo con las recomendaciones de la SEEP (Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica)

Después de esto, se llevan a cabo diferentes pruebas diagnósticas entre las que se encuentran:

- Cariotipo convencional, con determinación rápida de los cromosomas sexuales
- Determinaciones en sangre de precursores biosintéticos de colesterol y de andrógenos suprarrenales (estudio de hiperplasia suprarrenal congénita), estudio de andrógenos y de sus precursores biosintéticos, estudio de respuesta gonadal a gonadotropina en pacientes con sospecha de tener gónadas testiculares y niveles de gonadotropinas, entre otros.
- Análisis genético molecular para SRY
- Pruebas de imagen para determinar anatomía interna del paciente (ecografía, laparoscopia) e incluso laparotomía.

Todo ello se debe realizar acorde con el algoritmo diagnóstico facilitado por la Asociación Española de Pediatría (AEP) que se puede ver en la Figura 3.

Cabe destacar que las situaciones en las que este tipo de trastornos producen ambigüedad sexual son poco frecuentes (1:5000) (1). Además, hasta en un 50% de los casos no se alcanza el diagnóstico específico de las ADS,XY (2),

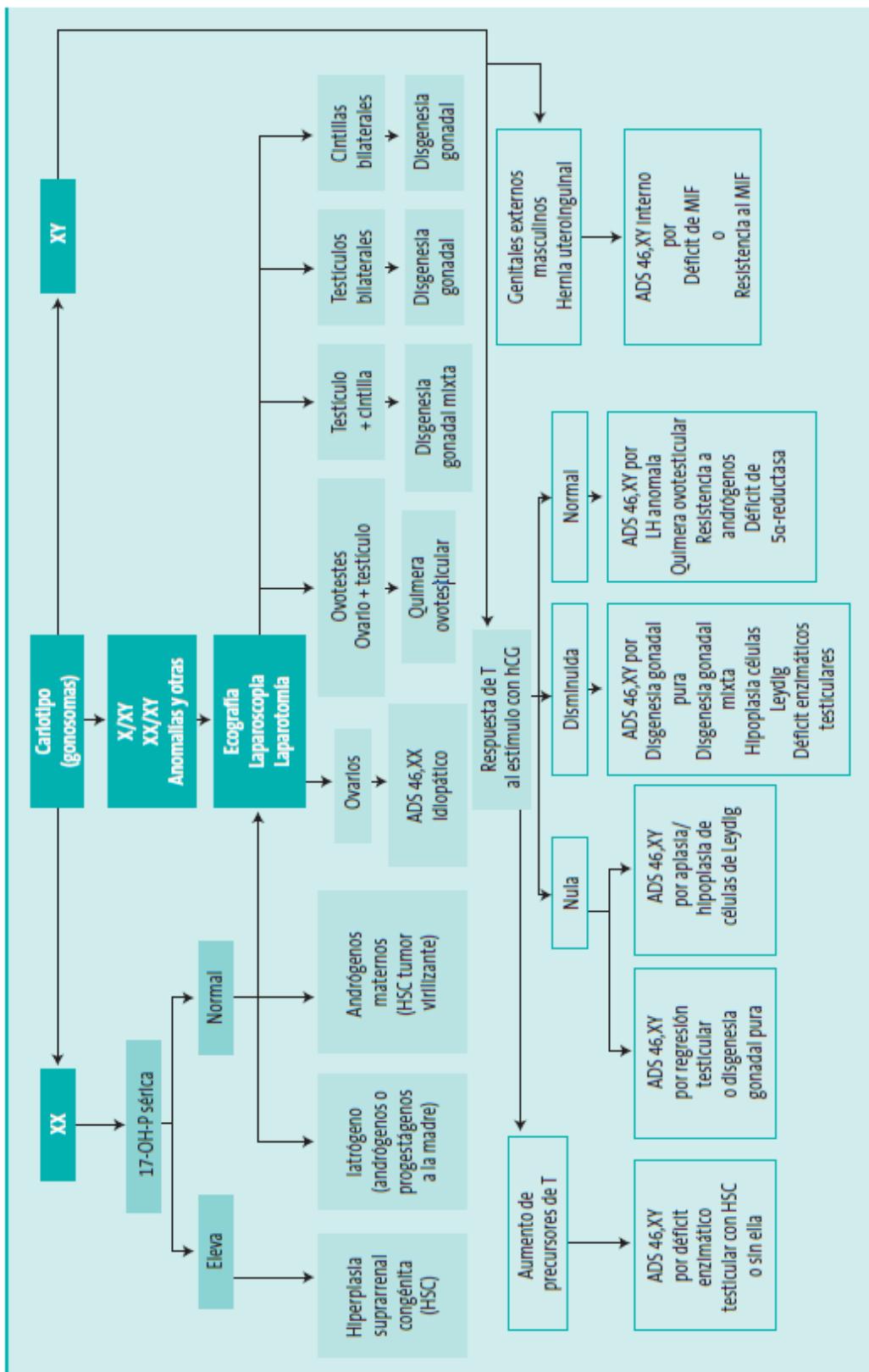


Figura 3. Algoritmo diagnóstico diferencial de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) según el cariotipo y las exploraciones clínicas, de imagen, bioquímica y molecular. Asociación Española de Pediatría (AEP).

4-Objetivos

Llevar a cabo una revisión histórica de las diversas terminologías propuestas para la clasificación de las anomalías de la diferenciación sexual, relacionándola con el contexto social y científico del momento, así como con la aparición de nuevos términos y enfoques terapéuticos.

Analizar aquellos elementos que condicionan un correcto manejo de los pacientes con ADS, aunando factores sociales, psicológicos, éticos y terapéuticos.

5-Material y métodos

Se ha llevado a cabo una revisión de documentos de sociedades científicas dedicadas al estudio y manejo de las alteraciones en la diferenciación sexual. También se han consultado tratados de pediatría, revisiones y estudios científicos sobre los temas a tratar.

En primer lugar, se ha realizado una búsqueda en AlcorZe (base de datos de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza), que permite una búsqueda combinada de las bases de datos internas de la propia biblioteca y de fuentes externas. Para complementar esta primera búsqueda, se ha llevado a cabo otra en el buscador de Google Académico, Pubmed, Medline, Scielo y en bases de datos de revistas científicas más especializadas como *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* y la *International Journal of Pediatric Endocrinology*. Se han analizado además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluibles en la revisión.

El objetivo de la búsqueda varía en función del apartado a tratar, por lo que se han utilizado diferentes ecuaciones de búsqueda: [Disorders of sex Development OR DSD OR Adrenal hiperplasia OR Pseudohermaphroditism] (title) AND [Nomenclature OR Terminology OR History OR Chicago Consensus] (title), [Disorders of sex Development OR DSD OR Adrenal hiperplasia] (title) AND [Quality of life OR Qol OR Dysphoria OR Approach] (title), [Disorders of sex Development OR DSD] AND [Surgery OR Gonadectomy OR Malignancy risk OR Germ Cells OR Fertility] (title), [Disorders of sex Development OR DSD] AND [Family OR Parents OR Caregivers] (title), entre otros. Además, se ha limitado la búsqueda a aquellos artículos cuyo idioma de publicación fuera inglés o español, y se le ha dado prioridad a aquellos más recientes y con mayor impacto en la comunidad científica. No se ha podido establecer una fecha de corte en la selección debido al análisis histórico de la revisión.

Para proceder a la selección se han revisado los abstracts y los artículos completos con el fin de decidir si la información estaba relacionada con los objetivos que perseguía el estudio. Se han incluido revisiones, estudios científicos y actualizaciones.

Se han analizado 29 documentos científicos en total, siendo el principal criterio de exclusión la imposibilidad de acceso a dichos documentos de forma gratuita o con los permisos de acceso de la Universidad de Zaragoza.

6-Resultados

6.1. Terminología: Historia y perspectivas de futuro

Términos como hermafroditismo e identidad de género han sido documentados desde hace años. La evolución de esta terminología se ha visto condicionada, como es lógico, por el contexto social del momento. Es por ello que para entender este proceso de evolución y cambio de la nomenclatura de las ADS, es imprescindible relacionar, aunque sea de forma sencilla, cada concepto con su origen y momento histórico.

Primeras apariciones y origen del mito

El primer registro escrito del que se tiene constancia es un proverbio babilónico (1700 AC) que cita “Cuando nace un niño con sexo incierto, calamidad y aflicción se apoderan del lugar, y el señor de la casa nunca será feliz” (4). En la mitología griega existía el dios Hermafrodito, hijo de Hermes y Afrodita, descrito como un cuerpo masculino con órganos sexuales femeninos, llegando a considerarse un símbolo de belleza y perfección. Un ejemplo claro del interés de la civilización griega por los estados intersexuales lo podemos encontrar en *El Banquete* de Platón (400 AC), un diálogo cuyo tema principal son el amor y Eros, y en el que Aristophanes presenta tres géneros: masculino, femenino y andrógino.

No obstante, este tipo de referencias, pese a ser numerosas en la cultura griega, no son exclusivas de ella. En la India, desde el siglo III A.C. se hace referencia al término Hijra, considerado un tercer sexo por presentar características de ambos. Otro ejemplo se puede encontrar en la República Dominicana, donde existe una población que, debido a la consanguinidad endémica de la zona, presenta un alto número de individuos denominados Guevedoces (sexo masculino a los 12 años). En estos casos, los sujetos son portadores de una deficiencia de 5-α-reductasa que provoca un cambio de género a partir de los 12 años, pasando, de considerarse niñas, a desarrollar una pubertad masculina y decidir cambiar de género (4).

Edad Media – Del mito a la literatura médica

A lo largo de la Edad Media el concepto “hermafrodita” seguía teniendo una connotación mística, similar a la que poseía en la Antigua Grecia. Durante este periodo, la religión católica tuvo una gran influencia en el desarrollo científico, llegando a considerarse los nacimientos de niños con ADS de fenotipo ambiguo como un signo de ira divina o castigo por actos de carácter impuro. También durante esta época aparecen documentos legales en los que se estipulan derechos de herencia de hijos con un sexo poco definido y normas de conducta para éstos.

Poco a poco, con la desmitificación de este tipo de variantes del desarrollo sexual, se comienza a estudiar a estos sujetos, introduciéndose a finales del siglo XVI el concepto “hermafrodita” en la literatura médica occidental, probablemente en Francia o Italia, donde se llevaron a cabo notables avances en el estudio anatómico del cuerpo humano.

S. XIX-XX – Determinismo biológico, Intersexualidad y “Era Money”

A finales del siglo XIX e inicios del XX, en Gran Bretaña y Francia se consideraba a los hermafroditas como personas de sexo dudoso o equivocado. Durante este periodo, también llamado “Era de las gónadas”, el sexo era definido por la presencia de tejido ovárico o testicular, siendo en este tiempo predominante la creencia de la necesidad de un sexo determinado para mantener el orden social (5). De esta forma, en 1876 Theodor Albrecht Edwin Klebs, en su libro “Handbuch der Pathologischen Anatomie”, definió los términos “hermafrotismo verdadero” para nombrar a una persona con tejido ovárico y testicular, “pseudohermafrotismo masculino” para definir a una persona con tejido testicular, pero con anatomía sexual femenina o ambigua y “pseudohermafrotismo femenino” para definir a una persona con tejido ovárico pero con una anatomía sexual masculina o ambigua (6).

Con la llegada del siglo XX apareció el término “intersexualidad”, acuñado por Richard Goldschmidt en el documento de 1917 *Intersexualidad y el aspecto endocrino del sexo*, siendo durante las décadas de 1940 – 1960 un sustituto al término hermafrodita en el Reino Unido (6).

En este periodo (mediados del S. XX) cabe destacar la influencia de John Money en el desarrollo de la identidad de género. Money introdujo el término “género” en las ciencias de la salud (hasta entonces sólo utilizado en las ciencias del lenguaje) y defendió que la verdadera identidad sexual se establecía a partir de experiencias e influencias adquiridas, y no por el sexo biológico al nacer, entendiéndola como una construcción social. Es curiosa la relación que establecen determinados autores entre la teoría de Money y su neutralidad sexual y la segunda ola feminista, afirmando que esta segunda dio popularidad a su teoría por defender una idea de igualdad sexual revolucionaria en aquella época (7). Un ejemplo claro de esta teoría sería el caso Reimer. Este estudio constaba de dos gemelos varones, a los que a uno de ellos se le reasignó su sexo después de que su pene quedase dañado accidentalmente durante una circuncisión, definiéndolo a partir de los 7 meses como mujer, y evaluando su desarrollo y salud mental en comparación con su hermano varón. Como resultado, Money afirmó que ambos se habían desarrollado adecuadamente, teniendo vidas completamente funcionales, y que por lo tanto se podía afirmar que el sexo en el momento del nacimiento es neutral, y que hasta un límite de 18 meses éste se podía alterar de forma quirúrgica sin consecuencias graves. Esta idea fue rechazada posteriormente al publicarse un informe en el que se afirmaba que el paciente había mostrado su deseo de volver a su género inicial al alcanzar la adolescencia, cometiendo posteriormente repetidas tentativas de suicidio. Quedaba por lo tanto patente que otros factores además de la crianza estaban involucrados en el desarrollo de una identidad sexual. Así, nuestro entendimiento de las ADS ha seguido evolucionando hasta llegar al Consenso de Chicago.

Consenso de Chicago

El Consenso de Chicago se llevó a cabo en la Conferencia Internacional de Manejo de Intersexos en 2005, publicándose sus resoluciones en 2006. En esta reunión se instauró un manejo multidisciplinar de las ADS al aunar genética, biología molecular e influencias hormonales en nuestra comprensión del desarrollo psicosexual. De esta forma, en este consenso se reconoció la complejidad de este tipo de trastornos y las múltiples áreas de mejoría por explotar. Un ejemplo de ello fue la revisión de la controvertida terminología utilizada para definir este tipo de anomalías, dando lugar al desarrollo de una nueva terminología basada en el cariotipo (Tabla III):

PREVIA	ACTUALMENTE ACEPTADA
Estado intersexual	Trastorno del desarrollo sexual (TDS)
Seudohermafroditismo masculino	TDS 46,XY
Virilización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Masculinización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Estado intersexual 46,XY	TDS 46,XY
Seudohermafroditismo femenino	TDS 46,XX
Virilización excesiva de una mujer XX	TDS 46,XX
Masculinización de una mujer XX	TDS 46,XX
Estado intersexual 46,XX	TDS 46,XX
Hermafroditismo verdadero	TDS ovotesticular
Estado intersexual gonadal	TDS ovotesticular
Varón XX o inversión sexual XX	TDS ovotesticular 46,XX
Inversión sexual XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

Tabla III. Nomenclatura revisada de las ADS en el Consenso de Chicago, 2006. Nelson – Tratado de Pediatría (2).

Fue en este consenso donde se acuñó el término “disorders of sex development (DSD)” (en castellano “anomalía o trastorno del desarrollo/diferenciación sexual”) (4). Cabe destacar que el término “estados intersexuales” no fue de alguna forma proscrito, ya que se incluyó en “intersex disorders”. Sin embargo, los profesionales de la sanidad lo han utilizado poco y ha sido sustituido por DSD (ADS o TDS en castellano).

Años posteriores al Consenso de Chicago

Con el paso de los años ha sido posible valorar esta nueva terminología y su impacto en la práctica clínica y manejo del paciente. Se han llevado a cabo estudios valorando su aceptación e impacto en la comunidad científica así como en los pacientes y allegados:

- Un ejemplo de ello es el estudio llevado a cabo por la Universidad de Cambridge (2010) con pediatras de más de 60 centros médicos representando a los 23 países europeos (8). En este estudio se elaboró un cuestionario acerca de las ADS y la nomenclatura del

consenso de Chicago para valorar su impacto en la comunidad sanitaria europea. Como resultado, se observó un uso generalizado de la nueva terminología en Europa (100%) así como un aumento del manejo interdisciplinar en este tipo de pacientes, llegando a ser un 57% los centros en los que se incluían los servicios de subespecialidades pediátricas como endocrinología pediátrica, urología/cirugía pediátrica, psiquiatría pediátrica, entre otros. Además, un 95% de los centros afirmaron ofrecer servicios psicológicos de apoyo. También se comprobó que un 65% de los centros usaba un algoritmo diagnóstico, y que un 83,3% defendían la necesidad de desarrollar un algoritmo estandarizado. Todo ello se puede resumir en un cambio en la práctica clínica (por un aumento del espectro multidisciplinar) y en una mejora en el objetivo de mejoría asistencial.

- En otro estudio publicado en 2010 se valoró el impacto de esta nomenclatura en la comunicación médico-paciente, así como en el entendimiento por parte del paciente de su patología (9). Utilizando un cuestionario, se evaluaron las respuestas de 19 niños con ADS, 15 profesionales sanitarios y 25 padres de niños afectados. Como resultado, se obtuvo que un 86,4% de los participantes preferían el término “ADS” a “intersexo”. Además, un 83,3% de los padres de niños afectados consideró que la nueva terminología mejoraba su entendimiento sobre el trastorno de sus hijos y que facilitaba su explicación a sus hijos (82,4%), familiares y amigos (84,2%). Por último, un 59,3% de los pacientes aceptó que ADS era un nuevo término más adecuado (9).

No obstante, nuestro conocimiento acerca de las ADS dista todavía de ser completo, por lo que el desarrollo de nuevos conceptos y de nuevas técnicas de manejo continúa. Un ejemplo de ello es la actualización publicada por Lee et al (10) en 2016, en la que se incluyen cambios en la asignación de género, tiempos de intervención quirúrgica, riesgo de desarrollo de tumores germinales, y muchos más. Todo ello para enfatizar la importancia de la toma de decisiones pactadas con el paciente, la preservación de la fertilidad y un adecuado soporte psicosocial.

Por otro lado, han surgido duras críticas respecto a la terminología adoptada en el 2006. En una encuesta publicada en 2015 sobre 589 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, una mayoría demostró desagrado hacia el término “disorder”, llegándolo a definir como estigmatizante y un 83,6% afirmó que no se sentía identificado con el término ADS (11). Otras quejas han ido dirigidas hacia el término “sexual”, ya que éste podría asociarse a “comportamiento sexual” y dar lugar a malentendidos. De esta forma se ha ido abandonando el término “anomalías” o “trastornos” por “variantes” o “diferentes”, quedando en castellano “Desarrollo Sexual Diferente” (DSD) o “Diferencias en el desarrollo sexual”.

Respecto al uso de términos “genitales ambiguos”, éstos también deben usarse con cuidado. La ambigüedad genital nunca debe ser, en sí misma, un diagnóstico, sino un hallazgo en el examen clínico, a través del cual se realiza una evaluación adecuada y cuidadosa y donde es de esperar que se pueda hacer un diagnóstico verdadero.

Todo ello demuestra que, aunque el Consenso de Chicago supuso un gran avance en el campo de estudio de las ADS y en la terminología utilizada, también queda patente que esta nomenclatura todavía dista de ser perfecta, por lo que se debe seguir apostando por su desarrollo paralelo a los avances científicos realizados

Perspectivas futuras

Es difícil predecir con exactitud cuál va a ser el camino que va a tomar la comunidad científica. Una revisión de artículos de pubmed llevada a cabo en 2014 (12) revela la importancia de los nuevos descubrimientos genéticos llevados a cabo (como, por ejemplo, MAPK en el desarrollo gonadal, SOX9, etc) y el rol de las nuevas tecnologías en la identificación de las ADS que podría evolucionar a una nueva clasificación basada en estos nuevos conocimientos. Ésto podría indicar una terminología más científica, con el componente negativo que ello conlleva al desarrollar una jerga de difícil comprensión para los pacientes y sus familiares, dificultando la comunicación médico-paciente.

Además, estos descubrimientos cada vez exigen una mayor estandarización en la recolección de información y una visión global de este tipo de patologías, haciendo más patente la necesidad de incluir a familiares y conceptos como calidad de vida en este tipo de estudios (13).

Por otro lado, es necesario hacer una referencia a la consideración globalizadora que considera a las ADS como variantes y rechaza su clasificación como posibles patologías que requieren tratamiento y diagnóstico (4). Esta vertiente tiene cada vez más aceptación en el medio social actual y, aunque puede ser psicológicamente beneficiosa para aquellas personas que no precisan tratamiento, es importante tener en cuenta que dentro de la gran variedad de causas que provocan ADS, algunas requieren un tratamiento rápido que puede ser de importancia vital en las perspectivas futuras de los pacientes.

Como apunte final, se está comenzando a hacer una diferenciación entre el concepto de sexo y género. Además, se está ampliando el concepto de género, expresión del mismo e identidad. Todo ello plantea un debate sobre género y sexo en el contexto de la atención médica a pacientes con ADS, necesario para un mejor entendimiento y manejo de este tipo de patologías (14).

Momento Histórico	Evolución de las ADS
1700 A.C.	Escrito babilónico en el que se hace constancia de “niño con sexo incierto”
400 A.C.	Platón escribe <i>El Banquete</i> . En él, se presentan tres géneros: masculino, femenino y andrógino En la mitología griega existe el mito de Hermafrodito, un ser de doble sexo.
Edad Media	Condición bisexual recogida en códigos civiles y canónicos. Los padres o el propio afectado debían escoger un sexo y ser criado/comportarse acorde a él. El hermafrotitismo se contempla como algo misterioso y sobrenatural. El cristianismo fomenta la idea de que son augurios y signos de ira divina.
Siglo XVI	Se introduce el término “hermafrodita” en la literatura médica occidental. Se comienza a desmitificar al hermafrodita y se le estudia desde un punto de vista científico.
Siglo XIX - XX	Predomina la concepción del sexo del individuo como producto de la presencia de tejido ovárico o testicular (determinismo biológico). Theodor Albrecht Edwin Klebs, en su libro “Handbuch der Pathologischen Anatomie” (1876) introduce los términos “hermafrotitismo verdadero”, “pseudohermafrotitismo masculino” y “pseudohermafrotitismo femenino”.
Primera mitad XX	En 1917 Richard Goldschmidt publica <i>Intersexualidad y el aspecto endocrino del sexo</i> , introduciendo el término “intersexualidad” y la concepción genética del mismo, intentando alejarse de la terminología mítica implícita en “hermafrotitismo”
Segunda Mitad S. XX	Se desarrolla el concepto de identidad sexual adquirida, en contraposición al determinismo biológico, y potenciado por el desarrollo de técnicas quirúrgicas que permiten el cambio de sexo. John Money, precursor de esta corriente, introduce los términos “género” e “identidad de género” en las ciencias de la salud.
Consenso de Chicago - 2005	Revisión de la terminología utilizada hasta la fecha, dando lugar al desarrollo de una nueva terminología basada en el cariotipo (ver Tabla V).
Actualidad – 2018	A pesar de la buena acogida inicial de la nueva terminología por el avance que supone, sigue habiendo críticas y necesidad de renovación de algunos términos. Un ejemplo es el uso de “Desarrollo sexual diferente” en vez de “Anomalías o Trastornos de la diferenciación sexual”.

Tabla IV. Evolución de las Anomalías de la diferenciación sexual a lo largo de la historia (4,5,6)

6.2. Manejo y calidad de vida de los pacientes con ADS

Hoy en día, el manejo de los pacientes con ADS se basa en el enfoque multidisciplinar. Es importante remarcar que la creación de un equipo multidisciplinario es más que la conjunción de diferentes especialistas. Estos especialistas necesitarán crear un proceso para la atención clínica y la toma de decisiones, y continuamente evaluar y ajustar éstos para proporcionar una mejor atención a sus pacientes y a la comunidad. Un ejemplo de formato ideal para dicha atención sería una clínica multidisciplinaria regular seguida de un grupo de discusión de casos clínicos. En el contexto de comunicación interprofesional, especialmente en casos que pueden requerir una respuesta rápida (como en la pérdida de sal con hiperplasia suprarrenal congénita), es necesario que exista un proceso de gestión de emergencias que facilite la labor interdisciplinaria (15).

No debemos olvidar que se trata de una patología con un fuerte impacto personal y social, siendo de vital importancia el manejo en la esfera psicológica del paciente, así como la evaluación del impacto que tiene en su entorno, valorando la dinámica familiar y dotando a estas entidades de un espectro más amplio de actuación. Por otro lado, debido a su naturaleza, en las ADS se nos presentan diversos dilemas éticos relacionados con la asignación de género y con la preservación de la fertilidad, ambos temas controvertidos en los que es necesario ahondar y llevar a cabo una reflexión en profundidad por los múltiples factores que se presentan.

Factores a tener en cuenta en el manejo de pacientes con ADS

Como ya se ha indicado anteriormente, el enfoque multidisciplinario es un objetivo primordial en este grupo de patologías. Como médicos, estamos obligados a discutir aquellos puntos en los que podemos intervenir para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes por medio de centros de asistencia integral, en los que se lleve a cabo su seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta su completo crecimiento y desarrollo. Este cuidado integral debe abarcar aspectos de tipo médico, emocional, psicológico y económico, siendo sensibles a las necesidades de los pacientes en cada momento. Es por ello que los factores a valorar son muy variados.

- Por un lado, aspectos sociales como la pobreza, una educación limitada o la falta de acceso a un sistema de salud han demostrado un impacto negativo en el manejo de estos pacientes y sus familias. Estos hechos se pueden observar con mayor fuerza en países en vías de desarrollo, donde el acceso a un especialista sanitario o el precio de medicamentos constituyen el principal problema de estas familias. Un estudio llevado a cabo en Malasia revela que al menos un tercio de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tiene poco conocimiento de su condición o no conoce cuáles son los medicamentos que debe tomar (16). Además, en estos casos se suma la falta de un adecuado *screening* y seguimiento de los recién nacidos, lo cual podría desembocar en una inadecuada asignación sexual sin una valoración acorde. Por otro lado, las actitudes hacia el sexo a asignar en pacientes con ADS en sociedades orientales son diferentes a las de Europa. En ciertas comunidades donde el hombre tiene un rol dominante en la vida financiera y social existe una preferencia parental por el género masculino y un miedo considerable a la estigmatización social (17). Las creencias religiosas juegan un papel significativo en estas situaciones, siendo una de sus principales preocupaciones la

reproducción y su futuro matrimonio. Además, sistemas sanitarios públicos como los europeos han demostrado facilitar la implementación de medidas interdisciplinares, imprescindibles para el manejo de estos pacientes (8).

- Otro grupo de factores a tener en cuenta son los emocionales y psicológicos. En el Consenso de Chicago ya se estableció que los cuidados psicológicos debían formar parte integral del tratamiento de pacientes con ADS para promover una adaptación positiva. Los problemas psicológicos pueden ser dinámicos con la edad a través de las fases de desarrollo infantil, adolescente y adulto. A partir de la infancia, la confusión que rodea el diagnóstico y la asignación de sexo es duradera y puede ser traumática. Existen momentos críticos en los que los cuidados psicológicos adquieren una especial importancia como son el momento del diagnóstico, la etapa de desarrollo, en el control de síntomas, durante el tratamiento de fertilidad o al inicio y al final de una relación importante (10). Se han llevado a cabo estudios con adultos valorando diferentes puntos de conflicto a los que se tiene que enfrentar una persona con este tipo de afección, entre los más importantes destacan el miedo a la devaluación, una imagen negativa del propio cuerpo, aislamiento social, disconformidad con la terminología médica actual, barreras en la comunicación con personas cercanas y la vivencia de la cirugía como algo negativo. En estos estudios se han detectado numerosos factores susceptibles de ser tratados y que tienen un impacto directo en estos problemas a largo plazo, siendo la intervención de proveedores experimentados de salud mental y de familias un apoyo necesario en la mayoría de los casos.
- También se ha planteado la hipótesis de que las diferencias anatómicas de los pacientes con una ADS pueden afectar, aunque sea de manera inconsciente, al bienestar de la persona. No obstante, la alta dificultad de una cirugía completamente reparadora para estos casos hace que sea casi imposible separar el impacto psicosocial de las diferencias corporales del impacto del manejo quirúrgico.

Asignación de género, cirugía y preservación de la fertilidad

Si bien este apartado no deja de ser un factor más en el manejo de los pacientes con ADS, su controversia y complejidad merecen un análisis individual.

Históricamente, los profesionales sanitarios no han tenido una comunicación completamente abierta con los pacientes con ADS, a menudo por la falsa creencia de que esto dificultaría el manejo de su patología. Hoy en día se sabe que no es cierto, y lo que es más, una comunicación abierta y completa es la base en la toma de decisiones que han de ser compartidas y acordadas, como es el caso de la asignación de sexo. Es importante por lo tanto combinar la experiencia científica y sanitaria del médico con el derecho del paciente a decidir con toda la información necesaria. Este proceso incluye un procedimiento de educación, valoración riesgo/beneficio, información acerca de las incertidumbres existentes en el campo de los ADS, así como de las novedades publicadas y tiempo para que la familia y el paciente puedan asimilar todo este conjunto y tomar una decisión. El objetivo de todo ello sería poder individualizar y proveer una asistencia adecuada a cada paciente (10).

Hoy en día, el criterio médico se rige por las recomendaciones del Consenso de Chicago en lo referente a la asignación de género (Tabla V):

Género	ADS por alteraciones cromosomas sexuales	ADS Cariotipo 46, XX	ADS Cariotipo 46, XY
Masculino	- Klinefelter	- ADS Testicular	- Déficit 5 α reductada - Déficit 17-β-hidroxiesteroidedeshidrogenasa
Femenino	- Turner	- HSC por déficit 21 hidroxilasa	- Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos - Swyer - Hipoplasia Leydig
Masculino - Femenino	- Disgenesia Gonadal Mixta - ADS Ovotesticular (46,XX/46, XY)	- 46,XX Ovotesticular (suele ser femenino)	- Formas parciales

Tabla V. Asignación de género de acuerdo a las recomendaciones Consenso Chicago. Elaborada a partir de la Guía de actuación en las Anomalías de la Diferenciación Sexual de la SEEP.

A pesar de estas recomendaciones, existen varios factores a tener en cuenta a la hora de tomar una decisión final. Principalmente se pueden diferenciar 4 (de acuerdo con la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica o SEEP):

- 1- Resultados psicosexuales en adultos con diagnóstico etiológico
- 2- Fertilidad potencial
- 3- Opciones quirúrgicas
- 4- Necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo en la pubertad

Las principales indicaciones para la cirugía en ADS son la gonadectomía (generalmente para mitigar el aumento del riesgo de malignidad) y la cirugía reconstructiva genital, y ambas conllevan una gran controversia. Existe un consenso unánime en que estas intervenciones deben perseguir los siguientes objetivos (de acuerdo con la SEEP):

- 1- Conseguir una apariencia genital compatible con el sexo asignado o elegido
- 2- Asegurar un vaciamiento urinario normal
- 3- Intentar que la función sexual y reproductiva en la vida adulta sean satisfactorias
- 4- En el caso de gonadectomía profiláctica: reducir el riesgo de desarrollar un tumor gonadal.

Otros objetivos quirúrgicos son: evitar la retención de líquidos o sangre en las cavidades vaginales o uterinas, evitar la virilización tardía en la pubertad en individuos criados como niñas o el desarrollo de senos en individuos criados como niños, fomentar el desarrollo de "individuos" e "identidades sociales" y evitar la estigmatización relacionada con la anatomía atípica (18).

En lo referente a la cirugía reconstructiva, el abordaje clásico apuesta por una intervención quirúrgica precoz orientada a obtener unos genitales externos aparentemente normales, y a la extirpación gonadal acorde con el sexo escogido. En algunas formas específicas de ADS se aboga por diferir la intervención quirúrgica electiva para que el paciente participe en la toma de

decisiones respecto al género seleccionado y al tipo de intervención quirúrgica. Esto se debe a que las intervenciones quirúrgicas tienen un componente de irreversibilidad y de riesgo implícito que requiere la implicación del paciente, sobre todo en las formas parciales y en las formas 46 XY, en las que la identidad de género es difícil de predecir. Además, las técnicas quirúrgicas permiten obtener mejores resultados cosméticos y funcionales con el paso del tiempo.

Respecto a la gonadectomía, ésta se valorará en el caso de que el género asignado sea diferente al sexo gonadal y en aquellos casos en los que exista un elevado riesgo de malignización de la gónada. Existe un mayor riesgo de neoplasia en las gónadas disgenéticas que portan material del cromosoma Y (TSPY+) y en la disgenesia gonadal mixta / parcial. Otros factores de riesgo de malignización que deben ser valorados son: localización gonadal (mayor riesgo en gónadas intraabdominales), edad (a mayor edad, mayor riesgo) y el tipo de mutación genética (sin olvidar que la relación fenotipo/genotipo es variable).

En la revisión llevada a cabo por Ayhan Abaci et al (19) se llegó a la conclusión de que el riesgo de tumor gonadal es más bajo (<5%) en pacientes con síndrome de insensibilidad a andrógenos completo con gónadas escrotales y en ADS ovotesticular, mientras que un riesgo más alto se observa en la disgenesia gonadal 46, XY (ya indicado anteriormente), así como en gónadas abdominales/no escrotales. En algunas condiciones como la hipoplasia de células de Leydig y la deficiencia de 5 α -reductasa, la gonadectomía profiláctica se realiza típicamente a una edad temprana, por lo que los datos sobre la prevalencia de tumores de células germinales en estos sujetos son muy limitados. En conclusión, el manejo de estos pacientes se puede resumir en la Tabla VI:

Risk group	DSD	Tumor risk, %	Management
High	Gonadal dysgenesis ^a , (Y+) ^b , intraabdominal gonad	15–35	Gonadectomy ^c
	Fraser syndrome	60	Gonadectomy ^c
	Denys-Drash syndrome (Y+) ^b	40	Gonadectomy ^c
	Partial androgen insensitivity syndrome (non-scrotal gonad)	50	Gonadectomy ^c
Intermediate	Turner syndrome (Y+) ^b	12	Gonadectomy ^c
	17- β OH-steroid dehydrogenase type 3 deficiency	15–28	Monitor/gonadectomy?
	Partial androgen insensitivity syndrome (scrotal gonad)	Unknown	Biopsy ^d and irradiation
	Gonadal dysgenesis (Y+) ^b	Unknown	Biopsy ^d and irradiation
Low	Complete androgen insensitivity syndrome (scrotal gonad)	0.8–2	Biopsy ^d and ???
	Ovotesticular DSD	2.6–3	Removal of testicular tissue?
No (?)	5 α -reductase deficiency	?	Unresolved
	Leydig cell hypoplasia	?	Unresolved

^aGonadal dysgenesis (including not further specified, 46XY, 45X/46XY, mixed, partial, complete). ^bGBY region positive, including the TSPY gene. ^cAt the time of diagnosis. ^dAt puberty, allowing investigation of at least 30 seminiferous tubules, with diagnosis preferably based on OCT3/4 immunohistochemistry. DSD, disorders of sex development.

Tabla VI. Riesgo de tumor de células germinales tipo II y recomendaciones para su manejo en ADS (19)

Si bien la resección de las gónadas para prevenir la formación de estos tumores gonadales es una opción razonable, todavía no se ha alcanzado un consenso respecto al momento óptimo para llevar a cabo un gonadectomía óptima, a pesar de la ayuda que han supuesto los avances en técnicas moleculares. Además, se debe considerar la función potencial de esa gónada desde la perspectiva de la producción hormonal y la fertilidad. De esta forma, se puede conseguir en algunos casos la pubertad espontánea y evitar la necesidad de la terapia hormonal de inducción puberal (14).

Es importante destacar que en el caso de que los padres decidan llevar a cabo una intervención quirúrgica más tardía, se deben llevar a cabo protocolos de cuidados no-quirúrgicos que permitan a los padres y pacientes enfrentarse a la presión social de tener un bebé con genitales atípicos. Un ejemplo de avances en este campo fue la modificación en 2012 de ley en Alemania, la cual permitía retrasar la asignación del sexo civil, permitiendo dejar un espacio en blanco como género del bebe en el certificado de nacimiento.

Llegados a este punto, es necesario plantear la relación entre disforia de género y pacientes con ADS. La disforia de género se define en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su quinta edición (DSM V), como la angustia derivada de la incongruencia entre la asignación temprana de sexo y la posterior identidad de género. Este trastorno psiquiátrico afecta a un 8,5 – 20% de pacientes con diagnóstico de ADS, con variaciones en función de la patología (20). Pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita y virilización moderada o severa, son menos propensos a presentar este tipo de afectaciones que el resto de espectro de anomalías de la diferenciación sexual. Los pacientes con déficit de 5 α -reductasa y aquellos con déficit de 17 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa 3, muestran en cambio los mayores niveles de disforia de género (hasta un 63%) (20). En todos estos casos, una cirugía temprana parece haber dado buenos resultados en la disminución de la incidencia de este trastorno psiquiátrico. Otras anomalías como las ADS ovotesticulares y las disgenesias gonadales son menos frecuentes, por lo que ha sido más complicado evaluar a pacientes con estas condiciones.

Otro aspecto a tener en cuenta al hablar de intervenciones quirúrgicas y asignación de género es la preservación de la fertilidad en pacientes pediátricos con ADS. Estos pacientes corren el riesgo de desarrollar una infertilidad debido a un desarrollo gonadal anormal, a la realización de una godanectomía profiláctica, y a barreras anatómicas, entre otros.

También hay que tener en cuenta que no todas las ADS presentan el mismo grado de potencial fértil, ya que éste varía en función de la patología y de la edad. En un estudio llevado a cabo en 2017 se realizó un análisis de 44 pacientes con ADS, valorando la presencia y el número medio de células germinales por mm² en función del tipo gonadal y del diagnóstico (21). Así, según el tipo gonadal, todos los ovotestes, la mayoría de los testes, ovarios y testes disgenéticos, y un 15% de gónadas en cintilla presentaron células germinales (Tabla VII).

Gonad Type	% GC Presence (No./total No.)	Mean \pm SD % Atypia (range)	Mean \pm SD No. GCs/mm ²	
			Ovarian	Testicular
Testis	75 (28/37)	14.8 \pm 9.8 (2.5–45)	Not applicable	79 \pm 101 (1–286)
Ovary	81 (9/11)	19 \pm 18.2 (3–53)	70 \pm 74 (3–190)	Not applicable
Dysgenetic testis	73 (11/15)	38.3 \pm 19.1 (14–71)	Not applicable	23 \pm 15 (5–52)
Streak gonad	15 (7/42)	38.3 \pm 18.8 (19–71)	96 \pm 185 (1–420)	2 \pm 0
Ovotestis	100 (6/6)	23.5 \pm 5.0 (18–30)	190 \pm 37 (150–230)	24 \pm 38 (5–100)

Tabla VII. Presencia de células germinales según el tipo gonadal (21)

En función del diagnóstico, se encontraron células germinales en todos los pacientes con síndrome de resistencia a andrógenos, Denys-Drash, mutaciones XRY, disgenesia gonadal mixta, déficit de proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR), en algunos pacientes con persistencia del conducto mulleriano, Turner, y en ninguno con disgenesia gonadal completa o parcial (probablemente influido por una edad al diagnóstico más avanzada) (Tabla VIII).

DSD Diagnosis	Median Mos Age at Gonadectomy/Biopsy (range)	No. GCs /Total	Mean \pm SD No. GCs/mm ² (range)	
			No.	GC Type
Complete androgen insensitivity syndrome	171 (1–205)	6/6	Testis	62 \pm 111 (2–286)
Complete gonadal dysgenesis	209	0/1		Not applicable
Denys-Drash syndrome	15	1/1	Testis	31
SRY mutation	15	1/1	Testis	280
Mixed gonadal dysgenesis	15 (3–191)	6/6	Ovary, testis	19 \pm 14 (10–35), 22 \pm 21 (2–43)
Ovotesticular DSD	4 (3–5)	2/2	Ovary, testis	190 \pm 57 (21–230), 62 \pm 54 (23–100)
Partial gonadal dysgenesis	120 (39–200)	0/2		Not applicable
Persistent müllerian duct syndrome	63 (10–79)	1/2	Testis	38
StAR protein deficiency	12	1/1	Testis	38
XO/XY Turner syndrome	145 (39–216)	1/9	Ovary	1
Urogenital sinus/cloacal abnormality	0	1/1	Ovary	190
DSD not otherwise specified [*]	11 (0–215)	10/12	Ovary, testis	156 \pm 152 (2.6–420), 47 \pm 51 (5–142)

Tabla VIII. Presencia de células germinales en función del diagnóstico (21)

En función de la edad, se demostró que en un rango de 0 a 3 años un 88% de los pacientes presentaban células germinales en las gónadas, bajando a un 50% en el caso de niños de 4 a 11 años y quedándose en un 43% en aquellos mayores de 12 años (Figura 4).

Germ cells by age group (p=0.007)

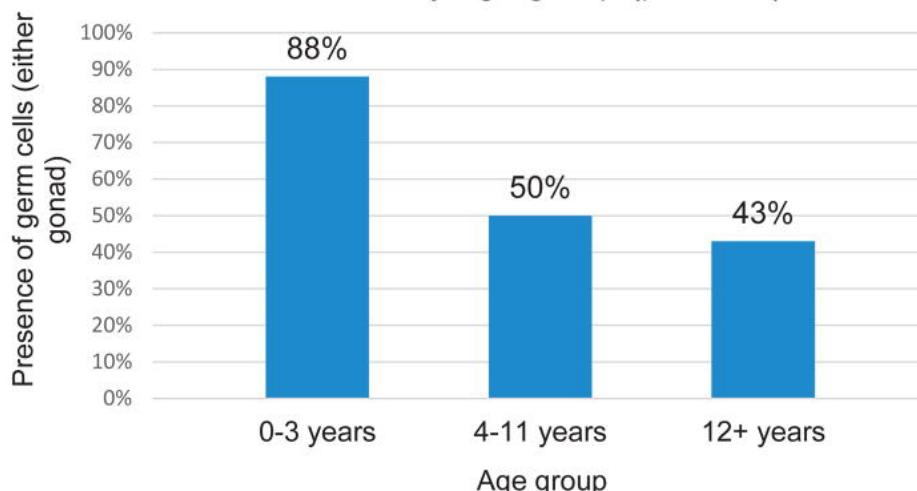


Figura 4. Presencia de células germinales en función de la edad (21)

Así, a pesar del pequeño tamaño muestral, se puede apreciar un claro potencial fértil en los pacientes con ADS, siendo el tiempo un factor fundamental en su manejo.

A pesar de las conclusiones anteriormente descritas, el tiempo de intervención quirúrgica sigue siendo un tema de debate. En este contexto, se han desarrollado nuevas vertientes que defienden la necesidad de renunciar al ideal utópico de tratamiento, eliminando sesgos y conceptos erróneos, para resolver las controversias relativas a la reasignación de sexo, y definiendo los criterios para una adecuada asignación de sexo en este orden de importancia: preservar la sociabilidad, la satisfacción sexual y la capacidad de procreación (7).

Calidad de vida e impacto familiar

Las anomalías de la diferenciación sexual son un grupo heterogéneo de condiciones que afectan a múltiples aspectos de la vida de los individuos que los sufren. El planteamiento que nos debemos hacer como profesionales sanitarios, además de interdisciplinar, ha de ser continuado en el tiempo. Aspectos como el impacto de las ADS en el desarrollo del individuo, su efecto en el núcleo familiar y la calidad de vida en el paciente adulto con ADS se convierten, por lo tanto, en aspectos fundamentales a valorar en el manejo de estos pacientes:

- Los efectos psicológicos, físicos y sociales de las ADS en pacientes jóvenes son todavía poco conocidos. Las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud son un buen punto de trabajo para aunar el amplio espectro de factores que componen su bienestar. Según la definición de la OMS, se entiende como calidad de vida “la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas y sus inquietudes”. La mayoría de estudios en esta área se ha llevado a cabo sobre poblaciones de mujeres caucásicas con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), quedando fuera la mayor parte del variado espectro de patologías que componen las ADS.

En este contexto, y con el fin de evaluar la calidad de vida de los pacientes con anomalías del desarrollo sexual más allá de la HSC, en 2017 M Selveindran N et al publicó un estudio llevado a cabo en pacientes comprendidos en un rango de edad de 6-18 años (22). Este trabajo se llevó a cabo sobre 30 pacientes, 23 criados como hombres y 7 como mujeres, estableciendo como grupo control a representantes de los hermanos de los pacientes emparejados por edad y sexo. Se llevó a cabo un análisis de los pacientes en función de su diagnóstico (Tabla IX), así como del porcentaje de ellos que habían sido sometidos a procesos quirúrgicos relacionados con su ADS, escala de Prader, y otros (Tabla X).

Diagnosis	Groups				Total
	XY-M	XY-F	XX-F	XX-M	
Gonadal dysgenesis	13	0	0	0	13
Mixed gonadal dysgenesis	3	1	0	0	4
Androgen insensitivity	1	5	0	0	6
Ovotestis	3	0	1	1	5
5α-Reductase deficiency	1	0	0	0	1
Sex reversal	0	0	0	1	1
Total	21	6	1	2	30

Tabla IX. Clasificación en función del diagnóstico (22)

	Male (n = 23)	Female (n = 7)
Mean age at study entry (±SD), years	12.5 (3.4)	14.6 (2.7)
Prader score, n (%)		
2	0	2 (28)
3	2 (9)	5 (72)
4	15 (65)	
5	6 (26)	
Surgical procedures, n (%) ^a	18 (78.3)	6 (85.7)
Number of surgical procedures		
≤2	8	6
>2	10	0
Gonadectomy, n	6	5

DSD, disorders of sex development. ^a Frequency.

Tabla X. Análisis del grupo de estudio (22)

Como herramienta de estudio se utilizó el Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL por sus siglas en inglés) en su versión 4.0, adaptando además otra versión para padres. Este cuestionario valora las principales dimensiones de la salud: física, social, emocional y escolar a través de 23 preguntas estandarizadas siguiendo el esquema de la Figura 5.

En el ÚLTIMO MES ¿hasta qué punto las siguientes cosas han sido un problema para tí...?

SALUD Y ACTIVIDADES FÍSICAS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	Con frecuencia	Casi siempre
I. Me cuesta caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
MIS SENTIMIENTOS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	Con frecuencia	Casi siempre
I. Me siento asustado/a o con miedo	0	1	2	3	4
CÓMO ME LLEVO CON LOS DEMÁS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	Con frecuencia	Casi siempre
I. Me cuesta llevarme bien con otros niños	0	1	2	3	4
LA ESCUELA (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	Con frecuencia	Casi siempre
I. Me cuesta prestar atención en clase	0	1	2	3	4

Figura 5. Ejemplo de Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL)

La significación estadística se asumió cuando $p < 0.05$; sin embargo, se ajustó usando el método de Bonferroni-Holm, con un nivel alfa ajustado de 0,01. Como resultado, se obtuvo que en comparación con el grupo control, el grupo de afectados por una ADS tuvo puntajes PedsQL globales significativamente más bajos ($p < 0.01$), así como en las valoraciones escolares ($p < 0.01$) (Tabla XI). En una comparación entre los subgrupos de pacientes del PedsQL total, no se encontraron diferencias relevantes, con pequeñas diferencias entre el puntaje del grupo XY-F y el grupo XY-M (Tabla XII). En un análisis posterior de los datos también se descubrió que los puntajes totales de PedsQL en mujeres con ADS eran significativamente más bajos que en su grupo control (Tabla XIII).

	Cases	Controls	<i>p</i> value
Physical	100 (21.9)	100 (6.2)	0.163
Emotional	90 (32.5)	100 (12.5)	0.063
Social	95 (20)	100 (5)	0.031
Schooling ^a	85 (35)	100 (11.3)	0.003
Total ^a	90.6 (24.2)	100 (13.2)	0.004

Tabla XI. Comparación del PedsQL con el grupo control (22)

	XY-M	XY-F	<i>p</i> value
Physical	100 (18.8)	78.2 (38.3)	0.26
Emotional	85 (33.8)	82.5 (50)	0.76
Social	95 (13.8)	85 (33.8)	0.48
Schooling	85 (28.8)	65 (42.5)	0.27
Total	88.4 (21.2)	78.3 (30.5)	0.32

Tabla XII. Comparación del PedsQL entre subgrupos (22)

	Cases	Controls	<i>p</i> value
Physical	81.3 (37.5)	100 (7.8)	0.19
Emotional	95 (45)	100 (3.8)	0.19
Social	95 (30)	100 (0)	0.07
Schooling	75 (40)	100 (7.5)	0.014
Total ^a	86.3 (31.3)	100 (4.8)	0.004

Tabla XIII. Comparación del PedsQL entre mujeres y su grupo control (22)

Otra conclusión que se pudo obtener de este estudio fue que no existía una asociación clara entre la situación económica familiar y la puntuación en el PedsQL total, ni entre el efecto de las cirugías repetidas y la calidad de vida. Por último, para valorar el impacto del modo de alcanzar la pubertad en la calidad de vida de estos pacientes, se compararon las puntuaciones de aquellos que la alcanzaron de forma espontánea con aquellos que lo hicieron de forma inducida, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. Conclusiones similares se obtuvieron en un estudio previo (2014) llevado a cabo por Jürgensen et al sobre una muestra de 86 niños de edades comprendidas entre 8-12 años (23). En este estudio se observó una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud particularmente en el área del autoestima, bienestar físico y funcionamiento escolar, sin encontrar relación entre el número de cirugías y la calidad de vida, como en el estudio de M Selveindran N, quizás por la edad temprana de los participantes en ambos estudios.

Cabe destacar que, a pesar de las interesantes conclusiones a las que se llegó con este estudio (22), éste tenía ciertas limitaciones, como que el cuestionario utilizado no era específico para las ADS, que el grupo control no incluía individuos con una enfermedad crónica o una cirugía en el periodo infantil, el uso de una muestra pequeña debido a lo infrecuente de este tipo de trastornos, y los diferentes puntos de vista en la evaluación de la calidad de vida entre los niños y los padres.

- Otro punto importante a valorar es la calidad de vida del paciente con ADS en la edad adulta, ya que permite evaluar las intervenciones médicas llevadas a cabo sobre estos pacientes en edades tempranas a largo plazo. La rareza de este tipo de condiciones y la dificultad de seguimiento hasta la edad adulta son un condicionante importante de este tipo de estudios. En una revisión llevada en 2015 de los principales artículos de la base de datos Pubmed se evaluaron los resultados de estos estudios, teniendo como objetivo revisar los datos disponibles sobre calidad de vida (QoL por sus siglas en inglés) de pacientes con ADS en países desarrollados y en desarrollo medidos por métodos cuantitativos y cualitativos (24). Un análisis de estos estudios cuantitativos de la calidad de vida se puede observar en la tabla XIV, donde se valora el origen, el tamaño muestral, los diferentes diagnósticos de los pacientes, los cuestionarios utilizados para la valoración de la QoL y los principales resultados:

Reference	Origin	n	Diagnoses	Instruments used to assess QoL	Main findings
Kuhnle & Bullinger*, 1995 and 1997	Germany	45	CAH due to 21OHD (SW n = 20; SV n = 17; NC n = 8)	PGWB	No significant difference in the overall QoL between DSD patients and healthy controls
Jaaskeläinen <i>et al.</i> , 2000*	Finland	32	CAH due to 21OHD - Females (SW n = 11; SV n = 5); Males (SW n = 7; SV n = 9)	RAN-36 – Item Health Survey	Health-related quality of life of CAH patients is better than that of the reference group
Johannsen <i>et al.</i> , 2006†	Denmark	70	21OHD (SW n = 21; SV n = 6; NC n = 6); 46,XY virilized females (n = 16), CAIS (n = 11), GD (n = 3)	QOL-AGHDA	CAH females had a poorer QoL compared to the other DSD patients
Frisén <i>et al.</i> , 2009†	Sweden	62	CAH due to 21OH (SW n = 27; SV n = 28; NC n = 7)	PGWB	No difference was found between the QoL of patients and controls
Nermoen <i>et al.</i> , 2010*	Norway	47	CAH due to 21OHD (SW n = 20, SV n = 27)	SF-36 and QOLS	CAH patients have impaired health status and working ability
Reisch <i>et al.</i> , 2011*	Germany	45	CAH due to 21OHD (classical n = 35, NC n = 10)	SF-36	CAH patients have mild impairment in QoL whereas women with primary adrenal insufficiency had significantly worse QoL
Fagerholm <i>et al.</i> , 2012*	Germany	24	CAH due to 21OHD (n = 16), CAIS (n = 3) and PAIS (n = 5)	LSS 15D	QoL and health-related quality of life scores appeared normal in most of the patients of both groups
Han <i>et al.</i> , 2013*	United Kingdom	101	CAH due to 21OHD (classical n = 75; NC n = 26)	SF-36	QoL did not relate to genotype (severity of the mutations) or phenotype (classic or non-classic). Impaired QoL may be, in part, related to the type of glucocorticoid treatment or reflect the patients' poor disorder control
Amaral <i>et al.</i> , 2014*	Brazil	144	CAH due to 21OHD (n = 53), 11OHD (n = 3) and 46,XY DSD (n = 88)	WHOQOL-Bref	DSD patients, who were followed by a multidisciplinary team in a single tertiary centre, presented good QoL; late treatment impaired the QoL, whereas sexual performance had minor influence on QoL

Tabla XIV. Resumen de estudios cuantitativos sobre la calidad de vida de pacientes con ADS (24)

Respecto a los estudios cualitativos de la QoL, el estudio de seguimiento llevado a cabo por Nordenskjold *et al.* (2008) en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita llegó a la conclusión que muchos aspectos de su calidad de vida se habían visto afectados por este trastorno, como el debut sexual, la fertilidad y relaciones sexuales (25).

Por otro lado, Kohler et al. (2012) analizó la satisfacción de la vida sexual de 57 pacientes con 46, XY ADS, concluyendo que la insatisfacción con el resultado quirúrgico y con la vida sexual eran sustanciales en todos los sujetos (26).

En una revisión de la literatura entre 1974 y 2012 llevada a cabo por Schober et al. (2012), se evidenció que los estudios indicaban que la calidad de la vida sexual se había visto afectada tanto en pacientes 46, XY ADS como en pacientes 46, XX ADS (27).

En conjunto, se puede concluir que existe un amplio espectro de calidad de vida, que incluye desde valoraciones negativas en comparación con las de la población hasta, en algunos casos, valoraciones similares con buena calidad de vida. Además, gran parte de la insatisfacción de los pacientes se debe a una gestión inadecuada por parte de los profesionales sanitarios y a su vida sexual.

- Por último, un componente importante de la carga emocional de este tipo de trastornos corre a cargo de las familias y los cuidadores, por lo que un análisis de la variación de su calidad de vida es necesario para estimar el impacto global de la enfermedad.

Para valorar los niveles de sobreprotección y estrés en familiares de niños con ADS, Stephanie E Hullman et al llevaron a cabo un estudio con 59 cuidadores escogidos de clínicas especializadas a los que se les pidió que cumplimentaran la Escala de Protección Paternal (PPS por sus siglas en inglés) y el Formulario de Estrés Paternal como medidas de comportamiento sobreprotector y estrés paternal, respectivamente (28). Se llevó a cabo un análisis de los datos obtenidos y los resultados reflejaron que los padres de niños menores de 3 años exhibían un comportamiento más sobreprotector que los padres de niños en edades más avanzadas (Figura 6). Por otro lado, los cuidadores de adolescentes experimentaban un estrés paternal mayor (Figura 7), y este efecto se reflejaba en un mayor estrés personal y en una relación padre-hijo más complicada.

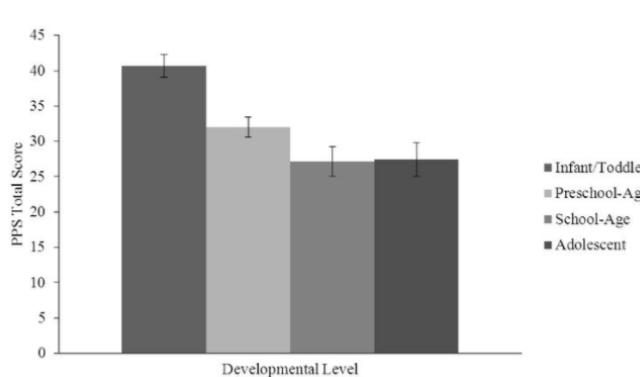


Figura 6. Sobreprotección del cuidador por nivel de desarrollo (28).

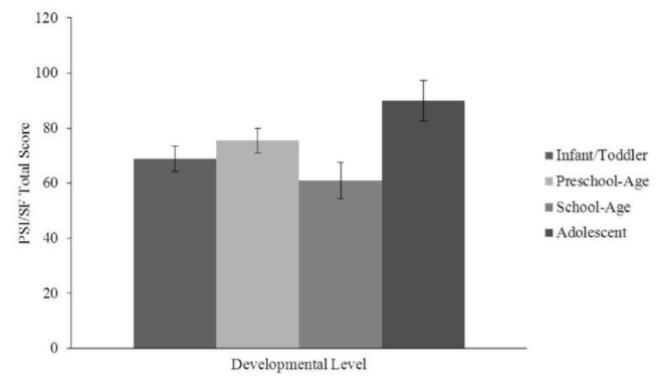


Figura 7. Estrés del cuidador por nivel de desarrollo (28)

En otro estudio, publicado en 2010 por David A. Fedele et al, se valoró, además de los niveles de estrés, ansiedad y depresión en cuidadores, el impacto de las decisiones terapéuticas (genitoplastia) sobre la salud mental de los familiares (29).

Se invitó a participar a los cuidadores primarios de niños con ADS cuyos hijos habían sido diagnosticados durante al menos 6 meses antes del reclutamiento. El límite de 6 meses se eligió para garantizar que los cuidadores de niños recién diagnosticados no se incluyesen en el estudio, ya que podían presentar niveles elevados de síntomas

depresivos, ansiedad y paternidad sobreprotectora. En familias que incluían dos cuidadores, ambos fueron invitados a participar.

Los padres fueron escogidos de centros especializados en anomalías de la diferenciación sexual y completaron el *Beck Depression Inventory 2nd Edition* (BDI-2), el Índice de Ansiedad de Beck (BAI), la Escala de Protección de Padres (PPS), Escala de Vulnerabilidad Infantil (CVS) y el Índice de Estrés de Crianza / Short Formulario (PSI / SF). En total, el estudio analizó las respuestas de 68 cuidadores (40 madres, 23 padres, 1 abuela, 1 abuelo y 3 padres adoptivos).

Como resultado, se obtuvo que las mujeres cuidadoras presentaban mayores niveles de estrés si los genitales de sus hijos seguían siendo ambiguos y no se sometían a una genitoplastia. Para los hombres, la sobreprotección y el estrés se relacionaron con que su hijo fuese intervenido (genitoplastia) antes de los 12 meses de edad, disminuyendo los niveles si la intervención era posterior a este periodo.

Por lo tanto, parece que se produce alguna forma de adaptación entre el primer y segundo año de la vida de un niño que orienta hacia una mayor comodidad de los hombres para proceder con la genitoplastia, o quizás se debe a la obtención de una mayor educación/información sobre la patología de sus hijos.

Por último, se valoró que estos niveles de estrés y sobreprotección en el cuidado del niño podían alterar su desarrollo psicosocial, dejando para estudios futuros un análisis en profundidad de este punto.

7- Discusión general

Un análisis de los datos anteriormente expuestos nos permite llevar a cabo las siguientes reflexiones

7.1. Evolución de la terminología y contexto sociocultural

Las anomalías de la diferenciación sexual han sufrido un cambio de nomenclatura notable a lo largo de la historia. Aunque este concepto puede parecer básico, no lo es tanto al analizar la profunda relación entre la evolución de la terminología utilizada y el contexto sociocultural de la época.

La información referente a las ADS es, hasta entrado el siglo XVI, poco rigurosa e incluso mística. El escaso desarrollo científico de la época, unido a un concepto de la sexualidad como tema tabú, supuso un notable atraso en el entendimiento de este tipo de trastornos, situándose en un limbo entre lo médico y lo supersticioso difícil de aclarar. Si bien esta situación puede ser aplicable a casi la totalidad del desarrollo científico durante la Edad Media, en las ADS podemos encontrar un campo especialmente afectado por las fuertes creencias religiosas, ya que su propia naturaleza era considerada un castigo divino motivo de vergüenza para la familia.

Con la llegada del S. XVI se comienzan a encontrar trabajos científicos que abordan el tema del hermafroditismo, introduciendo terminología acorde y suponiendo un punto de inflexión en el entendimiento de las ADS. El abordaje científico introdujo una valoración desde un punto de vista objetivo, dejando a un lado supersticiones y permitiendo su desarrollo en el mundo de la medicina. No obstante, este desarrollo seguiría siendo lento y poco aclarador hasta varios siglos después.

A finales del S. XIX e inicios del S.XX se produjo otro punto de inflexión. Por primera vez se consideraron estados intermedios de la sexualidad. Durante esta época, el determinismo biológico imperante condicionó la determinación sexual en función del sexo gonadal, contraponiéndose posteriormente el movimiento liderado por Money en defensa de la influencia externa en el desarrollo de una identidad sexual, entendiendo ésta como un constructo social en el que poco o nada tenían que ver las influencias bilógicas. Es interesante analizar la buena aceptación que tuvo esta última corriente a mediados del S. XX. y su relación con los importantes avances quirúrgicos llevados a cabo en esa misma época e incluso con movimientos feministas.

Con la llegada del Consenso de Chicago (2005) se desarrolla una nueva terminología basada en el cariotipo y un abordaje terapéutico multidisciplinar, sirviendo de guía para la práctica clínica en la actualidad. No obstante, aunque a raíz de este consenso se consiguieron grandes avances, la evolución de la terminología referente a las ADS dista mucho de haber finalizado. Hoy en día ya se proponen nuevos términos y diferenciaciones en sustitución de los existentes como el uso de Desarrollo Sexual Diferente (DSD), y se puede prever que el desarrollo de nuevas tecnologías permitirá determinar nuevas mutaciones en genes determinantes del sexo ya conocidos, dando lugar a nuevas clasificaciones a la par que aumenta nuestro conocimiento.

7.2. Aspectos a tener en cuenta en el manejo de los pacientes con ADS

Pacientes con enfermedades raras y complejas como las ADS a menudo reciben una asistencia sanitaria fragmentada e inadecuada, siendo los esfuerzos de coordinación y el enfoque multidisciplinar un objetivo imprescindible a día de hoy.

No debemos de olvidar que se trata de una patología con un fuerte impacto personal y social, siendo de vital importancia el manejo en la esfera psicológica del paciente, así como la evaluación del impacto que tiene en su entorno, valorando la dinámica familiar y dotando a estas entidades de un espectro más amplio de actuación. Factores culturales, como un entorno fuertemente religioso, o sociedades en las que el rol masculino tiene mayor importancia, pueden condicionar la aceptación y el entendimiento del manejo de las ADS. Es por ello que se debe intentar adoptar un discurso conciliador que favorezca la resolución de dudas y preocupaciones que puedan surgir por parte de los cuidadores, y que favorezca la toma de decisiones consensuada por parte del médico y el paciente. Además, la falta de recursos económicos y/o la carencia de un sistema de salud público también pueden condicionar el diagnóstico precoz y por lo tanto el abordaje terapéutico.

Como se indicaba anteriormente, los factores psicológicos son un pilar fundamental en el manejo de este espectro de patologías. En lo referente al paciente existen determinados momentos críticos en los que es especialmente relevante el abordaje psicológico, tales como: momento del diagnóstico, etapa de desarrollo, durante los tratamientos de fertilidad, al inicio y final de relaciones importantes, entre otros. Además, es frecuente la existencia de puntos de conflicto en relación con la propia imagen corporal y la dificultad para mantener relaciones personales en los que se puede incidir.

Por otro lado, debido a su naturaleza, en las ADS se nos presentan diversos dilemas éticos relacionados con la asignación de género y con la preservación de la fertilidad, ambos temas controvertidos en los que es necesario ahondar y llevar a cabo una reflexión en profundidad por los múltiples factores que se presentan.

A la hora de llevar a cabo una asignación de género en un paciente con una anomalía de la diferenciación sexual es necesario combinar la mejor evidencia científica con la experiencia del médico, llegando a una toma de decisiones consensuada con el paciente o sus tutores legales. Se han de tener en cuenta las recomendaciones de asignación de género en función de la etiología de la ADS, así como las valoraciones psicosexuales, la posibilidad de fertilidad potencial, las opciones quirúrgicas y la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo en la pubertad.

Respecto al abordaje quirúrgico, se han de tener en cuenta tres objetivos principales definidos por la SEEP: conseguir una apariencia genital compatible con el sexo asignado o elegido, asegurar un vaciamiento urinario normal e intentar que la función sexual y reproductiva en la vida adulta sean satisfactorias. Además, la posibilidad de malignización de las gónadas en determinadas ADS puede condicionar la realización de una gonadectomía profiláctica en aquellos casos en los que el elevado riesgo la justifique: disgenesias gonadales, Y+, síndrome de Frasier, gónadas intraabdominales, entre otros.

En lo referente a la fertilidad potencial de los pacientes con una anomalía de la diferenciación sexual, ésta varía en función del diagnóstico. En sujetos con síndrome de resistencia a andrógenos, Denys-Drash, mutaciones XRY, disgenesia gonadal mixta, ADS ovotesticular y déficit de proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda, entre otros, se han encontrado células

germinales, siendo el tiempo (edad) un factor determinante en su desaparición. De esta forma, se demuestra que es posible la fertilidad en determinados espectros de ADS y que un abordaje temprano puede influir de forma definitiva en este aspecto. Además, este abordaje temprano también ha demostrado ser un factor protector en la aparición de disforia de género, disminuyendo la incidencia de este trastorno psiquiátrico.

Todavía no existe un consenso en el manejo quirúrgico de estos pacientes por la gran complejidad de este tipo de patologías y de factores externos implicados, estando la mayoría de las decisiones respaldadas por la experiencia del equipo médico a cargo y siendo el enfoque multidisciplinar un requisito indispensable. El momento adecuado de intervención quirúrgica sigue siendo un tema de debate en la comunidad científica, principalmente por los factores anteriormente descritos.

Por último, para llevar a cabo un abordaje completo, es necesaria una valoración de la calidad de vida de los pacientes con ADS, así como del impacto de este tipo de alteraciones en familiares y cuidadores:

- Respecto a los pacientes, en edades tempranas se puede observar, de acuerdo con los valores manejados en el PedsQL, una afectación de la calidad de vida significativa respecto a la población de su misma edad, especialmente en los valores escolares, siendo mayor esta diferencia en mujeres.
- En los pacientes de edad adulta se puede observar un amplio espectro de valoraciones de la calidad de vida, existiendo estudios en los que se encuentran diferencias considerables entre pacientes con ADS y la población general, sobre todo en las valoraciones de satisfacción sexual y relaciones personales, y estudios en los que tales diferencias no alcanzan el grado de representativas. Estas diferencias entre estudios se podrían justificar por la variación de las patologías en los sujetos estudiados, ya que aunque todos pertenecen al grupo de pacientes con una anomalía de la diferenciación sexual, las entidades que lo componen son muy diversas. También se puede deber a los múltiples cambios en los enfoques terapéuticos de los ADS en las últimas décadas, quedando patente el enfoque multidisciplinar como mejor opción.

En lo referente a familiares y cuidadores, se puede observar unos niveles de sobreprotección y estrés altos, siendo los niveles de sobreprotección mayores cuando sus hijos se encuentran en edades tempranas de la vida (menores de 3 años) y aumentando los niveles de estrés cuando sus hijos alcanzan la pubertad. Todo ello parece indicar que las necesidades y desafíos de los cuidadores de niños con anomalías de la diferenciación sexual pueden ser diferentes según la etapa de desarrollo de su hijo. Además, el impacto de las decisiones terapéuticas (genitoplastia) también ha demostrado tener un efecto directo en el estrés y sobreprotección de los cuidadores.

8-Consideraciones finales

Todos los aspectos anteriormente comentados permiten llegar a una serie de consideraciones finales que se enumeran a continuación:

- I. La terminología referente a las anomalías de la diferenciación sexual ha sufrido una evolución histórica acorde con su contexto social y cultural, continuando su desarrollo a día de hoy. Un ejemplo de ello es el uso del término “Desarrollo sexual diferente”.
- II. Un enfoque multidisciplinar de los pacientes con anomalías de la diferenciación sexual es un requisito básico para asegurar una correcta asistencia sanitaria.
- III. Los aspectos psicológicos, económicos, sociales y culturales juegan un papel fundamental en el manejo de los pacientes con ADS.
- IV. La asignación de género ha de basarse en la toma de decisiones compartidas y acordadas con los familiares, aunando la experiencia científica y asistencial del médico con el derecho del paciente a decidir con toda la información disponible.
- V. El abordaje quirúrgico de los pacientes con ADS ha de tener en cuenta múltiples factores tales como fertilidad potencial, riesgo de desarrollo de tumores gonadales, necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo en la pubertad y factores psicosexuales, entre otros, siendo muy difícil llegar a un consenso.
- VI. El momento adecuado de intervención quirúrgica sigue siendo un tema de debate en la comunidad científica
- VII. La valoración de la calidad de vida de los pacientes con ADS es un recurso muy útil para estudiar la utilidad de las medidas terapéuticas adoptadas.
- VIII. Las ADS tienen un impacto directo en la calidad de vida de familiares y cuidadores.

9- Abreviaturas

ADS: Anomalías de la diferenciación sexual.

AEP: Asociación Española de Pediatría.

DHT: Dihidrotestosterona.

DSD: Desarrollo sexual diferente, comparte abreviatura con su traducción al inglés: Disorders/Differences of sex development.

DSM V: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su quinta edición.

HAM: Hormona antimülleriana.

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita.

PedsQL: Pediatric Quality of Life InventoryTM (Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica).

Qol: Calidad de vida por sus siglas en inglés: Quality of life.

SEEP: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

SRA: Síndrome de resistencia a andrógenos.

TDS: Trastornos del desarrollo sexual.

TST: Testosterona.

10- Bibliografía

- 1) Moro M, Málaga S, Madero L. Cruz Tratado de Pediatría. Vol 1. 11^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- 2) Kliegman R, Stanton B, Geme JW, Schor N, Behrman R. Nelson Tratado de Pediatría. Vol 2. 20^a ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- 3) López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ. IV Curso de actualizaciones en endocrinología pediátrica, Endocrinología del adolescente. Madrid: Ergon; 2004.
- 4) Audí L, Fernández-Cancio M. Terminologías, registros y proyectos colaborativos. En: III Curso de Actualización sobre Desarrollo Sexual Diferente (DSD) (no HSC). Curso de Avances de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) 2015. Madrid: Sociedad Española Endocrinología Pediátrica; 2015.
- 5) Marianne J, Legato MD. Principles of Gender-Specific Medicine, Gender in the Genomic Era. 3^a ed. London: Academic Press; 2017.
- 6) Christina Annalena Eckert. The Historicisation of the Hermaphroditic/Intersexed Body: From Medicalisation to De-Medicalisation. Berlin, Germany: University of Essex; 2003.
- 7) Raveenthiran V. Neonatal Sex Assignment in Disorders of Sex Development: A Philosophical Introspection. *J Neonatal Surg.* 2017;6(3):58.
- 8) Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Arch Dis Child.* 2010;95(8):618-623.
- 9) Davies JH, Knight EJ, Savage A, Brown J, Malone PS. Evaluation of terminology used to describe disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2011;7(4):412-415.
- 10) Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158-180.
- 11) Lin-Su K, Lekarev O, Poppas DP, Vogiatzi MG. Congenital adrenal hyperplasia patient perception of 'disorders of sex development' nomenclature. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):9
- 12) Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1503-1509.
- 13) Sarafoglou K, Ahmed SF. Disorders of sex development: challenges for the future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2292-2294.

- 14) Indyk JA. Disorders/differences of sex development (DSDs) for primary care: the approach to the infant with ambiguous genitalia. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):323-334.
- 15) Gomez-Lobo V. Multidisciplinary care for individuals with disorders of sex development. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(5):366-371.
- 16) Zainuddin AA, Grover SR, Shamsuddin K, Mahdy ZA. Research on quality of life in female patients with congenital adrenal hyperplasia and issues in developing nations. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26(6):296-304.
- 17) Ozbey H, Etker S. Disorders of sexual development in a cultural context. *Arab J Urol.* 2013;11(1):33-39.
- 18) Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016;12(3):139-149.
- 19) Abaci A, Catli G, Berberoglu M. Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(9-10):1019-1027.
- 20) Furtado PS, Moraes F, Lago R, Barros LO, Toralles MB, Barroso U,Jr. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. *Nat Rev Urol.* 2012;9(11):620-627.
- 21) Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, Rosoklja I, Gosiengfiao Y, Yerkes E, et al. Presence of Germ Cells in Disorders of Sex Development: Implications for Fertility Potential and Preservation. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 2):937-943.
- 22) M Selveindran N, Syed Zakaria SZ, Jalaludin MY, Rasat R. Quality of Life in Children with Disorders of Sex Development. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(5):324-330.
- 23) Jurgensen M, Lux A, Wien SB, Kleinemeier E, Hiort O, Thyen U. Health-related quality of life in children with disorders of sex development (DSD). *Eur J Pediatr.* 2014;173(7):893-903.
- 24) Amaral RC, Inacio M, Brito VN, Bachega TA, Domenice S, Arnhold IJ, et al. Quality of life of patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):159-164.
- 25) Nordenskjold A, Holmdahl G, Frisen L, Falhammar H, Filipsson H, Thoren M, et al. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):380-386.
- 26) Kohler B, Kleinemeier E, Lux A, Hiort O, Gruters A, Thyen U, et al. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):577-588.

- 27) Schober J, Nordenstrom A, Hoebelke P, Lee P, Houk C, Looijenga L, et al. Disorders of sex development: summaries of long-term outcome studies. *J Pediatr Urol.* 2012;8(6):616-623.
- 28) Hullmann SE, Fedele DA, Wolfe-Christensen C, Mullins LL, Wisniewski AB. Differences in adjustment by child developmental stage among caregivers of children with disorders of sex development. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):16
- 29) Fedele DA, Kirk K, Wolfe-Christensen C, Phillips TM, Mazur T, Mullins LL, et al. Primary caregivers of children affected by disorders of sex development: mental health and caregiver characteristics in the context of genital ambiguity and genitoplasty. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:690674.