

AMBIGÜEDAD SEXUAL Y ENFERMEDAD GENÉTICA A DESCARTAR EN TRANSEXUALES.

Mireille Emmanuelle Brambila¹

Introducción

El proceso de reasignación de sexo, es muy exigente en sus protocolos y mas aquel considerado de seguridad, no únicamente en la selección de los medicamentos hormonales y no hormonales más seguros y sugeridos, también debe descartarse aquellas enfermedades heredables y las crónicas no transmisibles, que pueden alterar el desarrollo de la transexualidad o no permite este proceso.

Las enfermedades crónicas degenerativas, principalmente aquellas que se heredan de una manera predominante y que debido a esta condición, el consumo de ciertos medicamentos para su tratamiento de una manera crónica no permiten la reasignación de sexo o pueden provocar una interacción con las hormonas, efectos colaterales o complicaciones.

La importancia de ciertos trastornos genéticos, como la **hiperplasia suprarrenal congénita**, que en su mayoría no se diagnostica al nacimiento y por igual en el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos**, se hace necesaria descartar o confirmar en toda persona transexual

- Ambigüedad sexual o hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).
- Enfermedad genética o síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA).

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

Definición y Antecedentes de la HSC

La hiperplasia suprarrenal congénita es un desorden heredado referente a las glándulas suprarrenales, caracterizado por una deficiencia en las hormonas cortisol, aldosterona y una *superproducción del andrógeno*. Es la causa más frecuente de *ambigüedad sexual*.

El cortisol, comúnmente llamado hidrocortisona, es producida por la glándula suprarrenal, es una hormona esteroidea glucocorticoide y es liberada bajo ciertas condiciones e incrementa los niveles del azúcar, es decir interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, pero también en el metabolismo de las grasas y proteínas.

Otras de sus funciones, es acción mineralocorticoide; agua y electrolitos o sales (homeostasis). El cortisol es sintetizado a partir del colesterol.

“La corteza suprarrenal también es un lugar secundario de síntesis de andrógenos”.

Producción de tres tipos de esteroides en la corteza suprarrenal

- Glucocorticoides.
- Mineralocorticoides.
- Esteroides sexuales, andrógenos y estrógenos.

La glándula suprarrenal sintetiza cortisol a partir del colesterol. Una anomalía estructural en una de las enzimas (5 enzimas) que altera la síntesis de cortisol y aldosterona, produce una hiperplasia de la corteza suprarrenal debido al exceso de ACTH que ocasiona debido a esto, un aumento en la síntesis de esteroides andrógenos, debido a la enzima afectada.

El déficit de 21- α -hidroxilasa es el trastorno más común, se presenta 90% de los casos. La deficiencia produce virilización en diferentes grados (Manifestaciones clínicas, Escala de Prader) y es la causa más frecuente de ambigüedad genital

- Deficiencia de 21-hidroxilasa 90 por ciento de los casos.
- Deficiencia de 11 β -hidroxilasa 5 por ciento de los casos.
- Deficiencia de 17 α -hidroxilasa muy raro.

- Deficiencia de 3 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD). Insuficiencia suprarrenal o crisis, perdida de sal, afecta la síntesis de todos los esteroides, corticoides, mineral corticoides y andrógenos.

- HSC lipoidea: déficit de la proteína StAR, déficit de los esteroides suprarrenal y gonadal. Perdida de sal e insuficiencia suprarrenal aguda. Los niveles de ACTH y renina elevados.

La hormona ACTH, adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales. La hiperplasia suprarrenal congénita afecta por igual,

¹Higiene mental – Trastornos y enfermedades somáticas Mexicali Baja California México 2013

a niños o niñas, se presenta 1 por cada 10,000 habitantes y que al parecer supera al síndrome de insensibilidad a los andrógenos, como diagnóstico a descartar en la identidad sexual transexual.

Desarrollo de la HSC

Las manifestaciones clínicas en las niñas:

Debido a la sobreproducción de andrógenos, se presenta con aumento del vello facial, púbico y axilar en forma temprana (hirsutismo), cambios en la voz, más gruesa o grave, apariencia externa de sus genitales masculinos y femeninos, son ambiguos, pero predomina el masculino, a pesar de tener órganos sexuales reproductores, como ovarios, útero y trompas de Falopio, presenta periodos menstruales anormales. (**Forma virilizante**)

En los niños:

Se presenta una pubertad demasiado precoz, con manifestaciones clínicas en sus genitales, como a la edad de tres años, de vello púbico y axilar, voz gruesa, crecimiento del pene, testículos pequeños y de apariencia musculosa debido al estímulo anabólico muscular de los andrógenos.

Pero otras formas de clasificación de la hiperplasia suprarrenal congénita, se manifiesta desde el momento del nacimiento como niño perdedor de sal, es decir presentan crisis suprarrenal y el cuadro clínico es sintomático y se inicia aproximadamente a la segunda semana de vida del recién nacido con sudoración profusa, deshidratación, arritmias cardíacas, hipovolemia secundaria, en casos más graves acidosis metabólica e hipoglucemia. Los exámenes de laboratorio muestran hiponatremia o disminución de la concentración de sal en la sangre y aumento del potasio.

Las manifestaciones clínicas en la Hiperplasia suprarrenal congénita, **según Prader**, los clasifica en 5 estadios o tipos, hasta ahora (año 2011) es la más utilizada en el estudio clínico de acuerdo al grado de virilización.

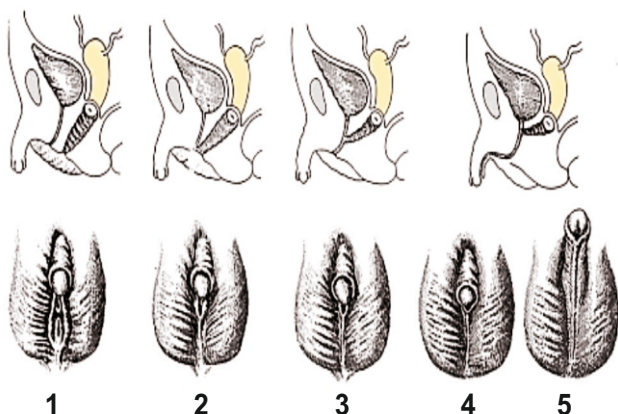


Figura 1.- Etapas de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita

1. Prader tipo 1, Hipertrofia simple del clítoris.
2. Prader tipo 2, Hipertrofia del clítoris, mínima fusión de labios menores.
3. Prader tipo 3, Hipertrofia de clítoris, fusión de labios, un solo orificio en el perine (seno urogenital único).
4. Prader tipo 4, Hipertrofia de clítoris con apariencia de micropene, fusión total de labios mayores con apariencia escrotal, hipospadias penescrotal.
5. Prader tipo 5, Gran hipertrofia de clítoris, con meato uretral en la punta del clítoris. Apariencia completa de genitales masculinos. Sin testículos.

Las figuras 1 y 2 muestran los estadios o tipos según la clasificación de Prader en la hiperplasia suprarrenal congénita.

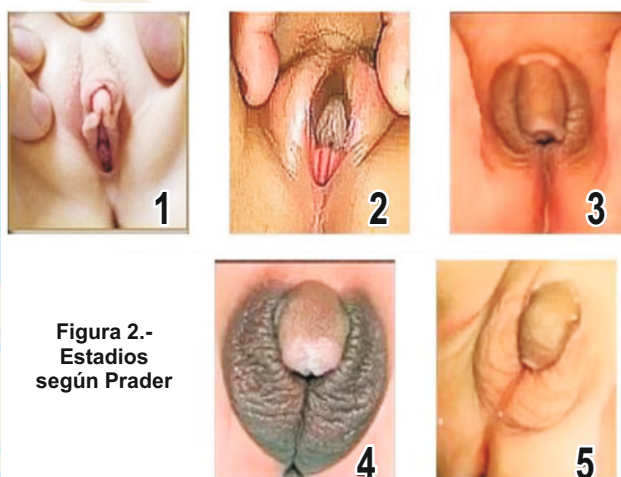


Figura 2.-
Estadios
según Prader

Prader, A., "tamaño testicular: Gravamen e importancia clínica", Triangle, 1966, vol. 7, págs. 240-243

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

Definición del SIA

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos, se presenta en personas que es masculina "genéticamente", (tiene un cromosoma X y un cromosoma Y = cariotipo 46 XY) es resistente o insensible a las hormonas masculinas llamadas andrógenos (testosterona). Da como resultado, que la persona masculina "varón biológico" presente características físicas externas de una mujer, a pesar de sus genes masculinos y se desarrolla como mujer (presenta fenotipo femenino). Se descubre este síndrome la mayoría de las veces durante la adolescencia. En la forma completa o total.

En la forma incompleta, se dice que son parcialmente sensibles a los efectos de los andrógenos, (síndrome incompleto o parcial) en categorías.

Dentro de las clasificaciones de los trastornos o desordenes de desarrollo sexual, el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, está considerado como un desorden de acción de los andrógenos (defecto o falla, alteración del receptor).

Sinónimos:

- Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos.
- Síndrome de Resistencia a los Andrógenos.
- Síndrome de Feminización Testicular.
- Pseudo-hermafroditismo
- Síndrome de Morris.
- Síndrome de Goldberg-Maxwell.
- Síndrome de Reifenstein.
- Síndrome de Gilbert-Dreyfus.
- Síndrome de Rosewater.
- Síndrome de Lubs.

Mendoza, N., Motos, M.A. "Androgen insensitivity syndrome". Gynecological Endocrinology Volume 29, Issue 1, January 2012, Pages 1-5

Desarrollo del SIA

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos, también recibe el nombre de feminización testicular, es una enfermedad genética, en la cual las hormonas masculinas o testosterona (andrógenos) encargadas de desarrollar las características físicas no son asimiladas por las células (Insensibilidad, resistencia). Esto crea un desorden en el cuerpo y este se desarrolla como si fuera el de una mujer, en su forma completa (Figura 3).

El síndrome de insensibilidad a los

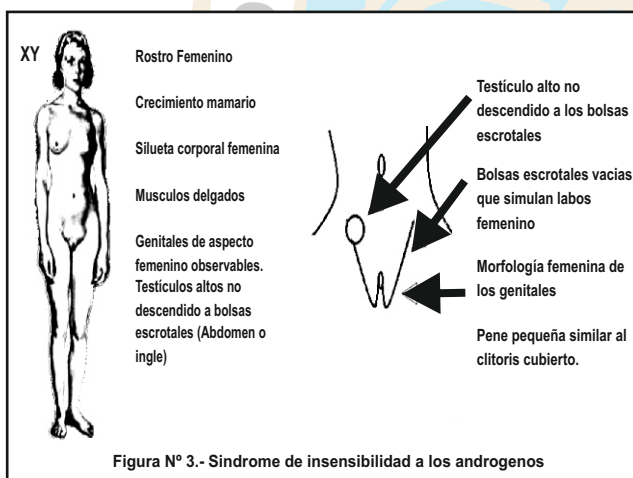


Figura N° 3.- Síndrome de insensibilidad a los androgenos

andrógenos, se produce por una mutación del gen que codifica el receptor androgénico, situado en el brazo corto del cromosoma X, se transmite de forma recesiva y es la tercera causa en orden de frecuencia de ausencia de menstruación primaria, después de la disgenesia gonadal o defecto de desarrollo y de la ausencia congénita de vagina.

La falla en la acción de los andrógenos se debe a una alteración del receptor, es el mecanismo fisiopatológico esencial del síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA).

Si la falla del receptor es severa se produce la forma completa de SIA, y las formas menos severas se caracteriza por virilización incompleta, con o sin infertilidad y las formas con moderada severidad se caracteriza por grados diversos de ambigüedad sexual.

Presenta una incidencia de 1 por cada 20,000

habitantes nacidos vivos (categoría completa), lo que supera a las estadísticas de personas transexuales. Es necesario que se considere como diagnóstico diferencial el síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Se manifiesta en dos categorías ya establecidas y reconocidas, la forma completa, que es aquella que presenta todos los rasgos o apariencia totalmente femenina y la categoría incompleta que se caracteriza por ambigüedad sexual, es decir, varía de una persona a otra, que además de presentar características femeninas, presenta las características masculinas. Debido a que esta categoría es incompleta, en base a su ambigüedad, recibe diferentes criterios de evaluación en grados.

- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos completo
- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos incompleto o parcial.

La forma completa

Impide el desarrollo de los órganos sexuales, principalmente del pene. El niño cuando nace presenta una apariencia femenina, en base a la "apariencia exterior" de sus genitales. Así queda en su registro de nacimiento, sexo femenino.

Las manifestaciones clínicas externas son como de una mujer, pero no tiene **útero** y en la etapa de desarrollo de los caracteres sexuales externo, en la adolescencia, presenta desarrollo de mamas.

El crecimiento mamario está causado por la elevación de los niveles de estrógenos producidos por la aromatización periférica de la testosterona, como por la producción testicular de estrógenos. Apariencia externa femenina, no presenta menstruación por lo que se establece el diagnóstico de síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

La forma incompleta

Presenta características tanto femeninas como masculinas, con cierto predominio. Presentan diferencias clínicas, como cierre parcial de los labios externos de la vagina, corta y clitoris.

Su manifestación exterior dependerá del grado de ambigüedad sexual. Debido a esto existe una clasificación de evaluación en grados y las más utilizada son los criterios de Quigley (Figura 4):

- Grado 1: fenotipo masculino, infertilidad por azoospermia (resistencia a andrógenos mínimo o síndrome de Kennedy).
- Grado 2: SIA parcial con fenotipo masculino: hipospadias.
- Grado 3: SIA parcial con fenotipo masculino, pene pequeño, hipospadias perineo escrotal, escroto bífido.
- Grado 4: SIA parcial con fenotipo ambiguo, pene similar a falo, pliegues labio escrotales y orificio perineal único.
- Grado 5: SIA parcial con fenotipo femenino: orificio

uretral y vaginal separados, acción androgénica fetal mínima, clitoromegalia.

- Grado 6: SIA parcial con fenotipo femenino genitales tipo femenino, no androgenización fetal. Desarrollo androgénico en la pubertad.
- Grado 7: SIA completo con fenotipo femenino y ausencia de vello púbico y axilar después de la pubertad.



Quigley 4
Síndrome de insensibilidad
a los andrógenos

Labioescroto con gonadas.
Orificio vaginal

Puede existir:

- Mamas femeninas normales.
- Vagina, pero no cuello uterino ni útero.
- Hernia inguinal con un testículo que se puede sentir durante un examen físico.
- Testículos en el abdomen u otros lugares inusuales en el cuerpo.

Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *End Rev* 1995;16: 271 – 321

Conclusiones

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos y la Hiperplasia suprarrenal congénita, deben tomarse en cuenta como diagnóstico diferencial a descartar en el trastorno de identidad sexual transexual, ya que además nos permite establecer una terapia a base de hormonas adecuada.

En el SIA el tratamiento de por vida son los estrógenos y que se inicia después de la pubertad o adolescencia, y en ocasiones se recurre a la orquiectomía temprana (extirpación del testículo(s), en aquellos testículos conocidos como altos, o localizado en región abdominal, ya que las estadísticas refieren la incidencia de cáncer testicular, en estos casos.

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos completo, que se caracteriza por una apariencia totalmente femenina, debe tomarse muy en cuenta en el diagnóstico a descartar en la persona transexual. La hiperplasia suprarrenal congénita, forma virilizante es otro de los diagnósticos que también debe tomarse en cuenta.

El Síndrome de Insensibilidad Androgénica (SIA) tiene una baja prevalencia. Se caracteriza por la resistencia de los tejidos diana a la acción de las hormonas masculinas, lo que impide en individuos cromosómicamente varones (46, XY) el desarrollo masculino normal de sus genitales internos y externos. Establecer el diagnóstico de transexual certero, debe efectuarse de una manera estricta, no solo el aspecto mental, si también en el orgánico.

Independientemente del caso clínico de insensibilidad a los andrógenos completo o incompleto, se hace necesario los estudios de cariotipo o genético, hormonal, de imágenes. El diagnóstico de la forma completa, solo se diagnostica o se descubre en su gran mayoría, de dos maneras, que se detecta una masa en la ingle o en el abdomen en una apariencia femenina o completa en la niñez, o durante la adolescencia por falta de menstruación. La forma incompleta en ocasiones se diagnostica por sus características tanto femeninas como masculinas.

Bibliografía

1. Álvarez Nava f, González ferrer s, Soto m: Diagnóstico y manejo de pacientes con anomalías de la diferenciación sexual: experiencia de la unidad de genética médica de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. *Invest. Clin.* 1998; 39(4): 273-292
2. Álvarez nava f, González ferrer s, Soto M: Diagnóstico y manejo de pacientes con anomalías de la diferenciación sexual: experiencia de la unidad de genética médica de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 1998; 39 (4):273-292.
3. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev.* 2009;30:49-57.
4. Balducci r, Ghirri p, Brown tr, Bradfords, Boldrinia, Boscherini b, Sciarra f, Toscano V: A clinical look at androgen resistance. *Steroids* 1996; 61: 205-211.
5. Brown TR: Human androgen insensitivity syndrome. *Journal of Andrology* 1995; 16 (4):299-303.
6. Fardella B., Carlos. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev. chil. pediatr.* [online]. 2001, vol. 72, no. 5.
7. Griffin J.E., Wilson J.D: The androgen resistance syndromes: 5-alpha-reductase deficiency, testicular feminization syndrome and related disorders: in Stanbury J. B. et al, *The Metabolic Basis of Inherited Disease*; New York; McGraw Hill; 1083; pp 1919-1944, 1989.
8. Juan Falen, Franco Mio, Carlos Del Águila, María I. Rojas, Rómulo Lu, Miguel Meza y Oswaldo Núñez. Características clínicas y hormonales del síndrome de insensibilidad a andrógenos, *Rev. peru. pediatr.* 61 (1) 2008.