

Diagnóstico y tratamiento quirúrgico del pseudohermafroditismo masculino en una unidad multidisciplinaria de estados intersexuales

C. Piró Biosca¹, L. Audi Parera², M. Fernández Cancio², J.A. Martín Osorio¹, N. Toran Fuentes³, M. Asensio Llorente¹, A. Carrascosa Lezcano²

¹Departamento de Cirugía Pediátrica. ²Servicio de Pediatría, Unidad de Investigación de Endocrinología y Nutrición Pediátricas. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario «Vall d'Hebron», Barcelona.

RESUMEN: El nacimiento de un «niño» con ambigüedad sexual es una situación muy estresante para la familia, y posteriormente tiene grandes repercusiones psicológicas y sociales para el propio paciente. Hasta ahora la asignación de sexo se hacía en base al fenotipo. En el momento actual con el diagnóstico molecular de los genes implicados en el desarrollo sexual, la asignación de sexo debe también tener en cuenta el pronóstico de respuesta a los andrógenos.

El objetivo de este trabajo es revisar los 40 casos de pseudohermafroditismo masculino (PHM) controlados en nuestro hospital y el diagnóstico genético molecular que se ha realizado en 19 casos, obteniéndose así, en ellos, el diagnóstico de certeza. En 15 casos las mutaciones se encontraron en el gen AR (receptor de andrógenos). En 2 casos la mutación afectaba el gen SRD5A2 (déficit de 5 α -reductasa) y en los 2 casos restantes el gen HSD17BIII (déficit de 17-cetoreductasa).

Si las mutaciones afectan al gen AR se debe asignar el sexo femenino, por la imposibilidad de virilización en la pubertad (falta de respuesta a los andrógenos). Si las mutaciones están en los otros dos genes, se puede asignar el sexo masculino ya que en la pubertad tendrán una buena respuesta a los andrógenos y se virilizarán.

Asimismo el diagnóstico molecular nos permite establecer un diagnóstico prenatal y ofrecer un consejo genético.

PALABRAS CLAVE: Pseudohermafroditismo masculino (PHM); Estudio molecular; Gen AR; Gen SRD5A2; Gen HSD17BIII; Respuesta a los andrógenos.

DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT FOR MALE PSEUDOHERMAPHRODITISM IN A MULTIDISCIPLINARY UNIT ON INTERSEXUAL CONDITIONS

ABSTRACT: The birth of a child with ambiguous genitalia represents a very stressing situation for the family, and afterwards has great social and psychological repercussion for the patient itself.

Until now, the sex assignment is being done according to the phenotype. Now, with the molecular diagnosis of the genes that play a role in the sexual development, the assignment must also take into account the prognosis of response to androgens.

Correspondencia: Carmen Piró Biosca, Paseo Ntra. Sra. Del Coll 55-57 1º A, 08023 Barcelona.

Recibido: Mayo 2003

Aceptado: Julio 2003

The aim of this work is to review the 40 male pseudohermaphroditism cases controlled in our hospital and the genetic molecular diagnosis done in 19 cases, thus obtaining the certainty diagnosis. In 15 patients the mutations were located in the AR gene (androgen receptor). In 2 cases the mutation affected the SRD5A2 gene (deficiency of 5 α -reductase) and in the other 2 cases it affected the HSD17BIII gene (deficiency of 17-ketoreductase).

If the mutations affect the AR gene they must be assigned to the feminine sex, because of the impossibility of virilisation at puberty (lack of response to androgens). If the mutations are located in the other 2 genes they can be assigned to the masculine sex, since in puberty, they will present good response to androgens and will virilize.

The molecular diagnosis offers us also the possibility to establish a prenatal diagnosis and to offer a genetic advice.

KEY WORDS: Male pseudohermaphroditism; Molecular study; AR gene; SRD5A2 gene; HSD17BIII gene; Response to androgens.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de los Pseudohermafroditismos masculinos (PHM), con cariotipo 46,XY precisa exploraciones y estudios multidisciplinarios. El diagnóstico etiológico seguro exige actualmente el análisis molecular de los genes implicados en la diferenciación gonadal y genital masculinas. Las exploraciones clínicas, radiológicas, bioquímicas y anatomopatológicas permiten establecer un diagnóstico bastante aproximado, y orientar en algunos casos las investigaciones de estudios moleculares a realizar, que confirmarán o no el diagnóstico. Hasta ahora la asignación de sexo era condicionada fundamentalmente por el fenotipo, tal como preconizó Money⁽¹⁾. En un futuro inmediato, en los casos en que se obtenga un diagnóstico de certeza, dado por el estudio molecular de los genes implicados en la diferenciación gonadal y genital, la asignación de sexo deberá también tener en cuenta el pronóstico de respuesta a los andrógenos.

El proceso de diferenciación sexual se inicia en el momento de la fertilización del ovocito por el espermatozoide, quedando así determinado el sexo genético (masculino 46,XY,

Tabla I Etiología y asignación de sexo de los 40 casos de PHM

Etiología	Casos	Hombre	Mujer
Resistencia total a los andrógenos (CAIS)	10	10	
Resistencia parcial a los andrógenos (PAIS)	12	9	3
Déficit de 5 α -reductasa	6	5	1
Déficit de 17-cetoreductasa	2	1	1
Déficit de Factor Anti-Mulleriano	2		2
Disgenesia testicular	5	4	1
Déficit en la biosíntesis de testosterona	3	1	2
Total	40	30	10

si el espermatozoide lleva el cromosoma Y, o femenino 46,XX, si lleva el cromosoma X). El sexo gonadal y el sexo genital se completan en el período fetal en un complicado proceso que implica la intervención de unos 30 genes distintos, localizados en varios cromosomas, que codifican distintas hormonas, factores de crecimiento y receptores⁽²⁾. Durante este proceso pueden ocurrir multitud de anomalías o errores que darán lugar a distintos estados intersexuales (EI).

Dentro de la patología de los EI, se encuentra el PHM, constituido por individuos con sexo genético masculino, 46,XY, con sexo gonadal diferenciado en testículos, pero con un desarrollo genital, interno y/o externo en el sentido masculino, ausente o incompleto. Las anomalías de los genitales en los PHM pueden ir desde unos genitales externos totalmente femeninos, a unos genitales masculinos, casi normales, pasando por distintos grados de falta de virilización o ambigüedad (clitoris hipertróficos, hipospadias más o menos severos, criptorquidia).

El objetivo de este trabajo, es revisar los casos de PHM que han sido vistos en el hospital en los últimos 20 años, exponer el tratamiento quirúrgico que se ha realizado en ellos, y hacer hincapié en aquellos casos en que ha sido posible establecer un diagnóstico etiológico de certeza, gracias al estudio genético molecular.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un total de 40 casos de PHM diagnosticados en nuestro hospital se han encontrado, mediante estudios bioquímicos, clínicos, radiológicos y anatomopatológicos los siguientes diagnósticos (Tabla I). En 30 casos se ha asignado el sexo femenino y en 10 el sexo masculino.

El tratamiento quirúrgico de los EI, se basa fundamentalmente, en dos conceptos: por un lado reconstruir unos genitales externos cosmética y funcionalmente correctos, en el sentido del sexo asignado, y por otro lado extirpar las gónadas no concordantes (o disgenéticas) con el sexo asignado⁽³⁾.

Estas intervenciones quirúrgicas deben ser realizadas de forma precoz, y a ser posible antes de los 18 meses de vida,

por motivos psicológicos y sociales tanto de la familia, como del propio paciente⁽⁴⁾.

Siguiendo estos conceptos a los 40 pacientes de esta serie se les ha practicado las intervenciones quirúrgicas señaladas en la tabla II.

A todas las pacientes a las que se les ha asignado el sexo femenino se les ha practicado orquiectomía bilateral y tratamiento con estrógenos al llegar a la pubertad.

El grupo más numeroso lo constituyen los pacientes con resistencia total (CAIS: *complete androgen insensitivity syndrome*) (10 casos) o parcial (PAIS: *partial androgen insensitivity syndrome*) (12 casos) a los andrógenos, por ausencia o déficit de receptores de andrógenos. A los 10 pacientes con CAIS (Síndrome de Morris) se les asignó el sexo femenino. A todas ellas, se les practicó orquiectomía bilateral como único tratamiento quirúrgico, debido al aspecto totalmente femenino de sus genitales externos. Tres de ellas precisaron dilataciones periódicas vaginales (Técnica de Frank), para aumentar el calibre y la profundidad de las vaginas hipoplásicas. De las 12 pacientes con PAIS, en 2 casos se realizó clitoridectomía parcial y vaginoplastia con sigma, en 3 casos clitoridectomía parcial y vaginoplastia perineal, y en 4 dilataciones vaginales periódicas. De los 6 pacientes afectados de déficit de 5 α -reductasa, se les asignó el sexo femenino a 5 de ellas. A otra paciente se le realizó una clitoridectomía parcial y posteriormente una vaginoplastia con sigma. Las otras 4 precisaron clitoridectomía parcial. La paciente femenina con déficit de 17-cetoreductasa no ha precisado ningún tratamiento quirúrgico. De los 4 pacientes con disgenesia testicular a las que se ha asignado el sexo femenino, a dos de ellas se les ha practicado clitoridectomía parcial. La paciente con déficit de biosíntesis de la testosterona solamente ha requerido dilataciones vaginales.

En los 10 casos en que se ha asignado el sexo masculino se han realizado las intervenciones quirúrgicas que se refieren a continuación. De los 2 pacientes con déficit de factor antimulleriano, a uno de ellos se le ha realizado orquidopexia bilateral y al otro orquiectomía bilateral debido a la imposibilidad de descender los testículos y colocación de prótesis. Al resto de los pacientes con asignación de sexo masculino se les ha realizado uretroplastia de corrección del hipospadias en 5 casos, en 5 se ha hecho orquidopexia bilateral (Tabla II). El varón afecto de déficit de 17-cetoreductasa, por su corta edad aun no se ha intervenido.

Desde hace dos años, en nuestro hospital es posible hacer estudios genéticos moleculares (Unidad de investigación de endocrinología y nutrición pediátricas) de distintos genes implicados en el desarrollo sexual, concretamente para el receptor de andrógenos, gen AR, para el gen SRD5A2, que nos permitirá diagnosticar los déficits de 5 α -reductasa y para el gen HSD17BIII que nos permitirá diagnosticar los déficits de 17-cetoreductasa o 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Para solicitar un estudio genético molecular es preciso haber realizado previamente una historia clínica cuidadosa,

Tabla II Tratamiento quirúrgico de los 40 casos de PHM

30 casos: asignación de sexo femenino

- Orquiectomía bilateral en los 30 casos
- Resistencia total a los andrógenos (CAIS):
 - Ningún otro tratamiento: 7 casos
 - Dilataciones vaginales: 3 casos
- Resistencia parcial a los andrógenos (PAIS):
 - Clitoridectomía parcial + vaginoplastia con sigma: 2 casos
 - Clitoridectomía parcial + vaginoplastia perineal: 3 casos
 - Dilataciones vaginales: 4 casos
- Déficit de 5 α -reductasa:
 - Clitoridectomía parcial + vaginoplastia con sigma: 1 caso
 - Clitoridectomía parcial: 4 casos
- Déficit de 17-cetoreductasa:
 - Ningún otro tratamiento: 1 caso
- Disgenesia testicular:
 - Clitoridectomía parcial: 2 casos
 - Ningún otro tratamiento: 2 casos
- Déficit de la biosíntesis de testosterona:
 - Dilataciones vaginales: 1 caso

10 casos: asignación de sexo masculino:

- Cirugía del hipospadias: 5 casos
- Orquidopexia: 5 casos
- Orquiectomía: 1 caso
- Colocación de prótesis testiculares: 1 caso

investigando sobre todo antecedentes familiares, y consanguineidad de los padres. Es básico también un estudio bioquímico en el que hayamos determinado los niveles de testosterona total (T), androstendiona (Δ_4) y dihidrotestosterona (DHT), primero en condiciones basales y después tras un test de estimulación de hCG (*human chorionic gonadotrophin*) prolongado. Todo ello nos orientará el estudio molecular a realizar.

Si los niveles de testosterona total son elevados en un paciente muy poco o nada virilizado, sospecharemos la existencia de una síndrome de resistencia a los andrógenos, como primera opción diagnóstica y se iniciarán los análisis moleculares estudiando el gen AR. Si después del test de hCG prolongado aumenta mucho la Δ_4 y aumenta al cociente Δ_4/T , el diagnóstico más probable será un déficit de 17-cetoreductasa, y solicitaremos estudios del gen HSD17BIII. Si tras la estimulación con hCG aumenta la T y no aumenta o aumenta poco la DHT, con lo que el cociente T/DHT aumenta, probablemente estemos frente a un diagnóstico de déficit de 5 α -reductasa, y el gen a estudiar es el SRD5A2. Existen más genes implicados en la etiología del PHM⁽⁵⁾ aunque la frecuencia de sus mutaciones es inferior a la de los tres genes anteriormente mencionados.

En 19 pacientes se estudió el diagnóstico molecular del PHM. Para ello se extrajo el DNA de linfocitos de sangre pe-

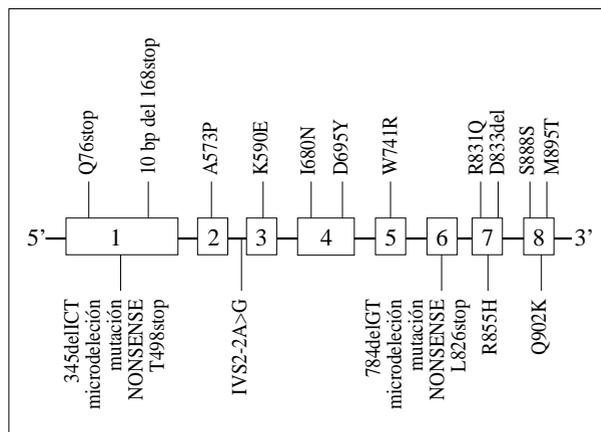


Figura 1. Mutaciones en el gen AR (receptor de andrógenos).

riférica. Se procedió primero al análisis del gen AR: se amplificaron los 8 exones y secuencias flanqueantes mediante PCR, subdividiéndose el exón 1 en 7 segmentos y los 7 exones siguientes de forma individual, secuenciándose seguidamente los segmentos obtenidos. En aquellos pacientes en los que no se detectó ninguna anomalía en el gen AR, se procedió al análisis del gen SRD5A2 mediante PCR y secuenciación automática de cada uno de los 5 exones y secuencias flanqueantes. En los casos en los que se había detectado una elevación de las concentraciones sanguíneas de androstendiona (Δ_4) con la testosterona (Δ_4/T) se procedió al análisis del gen HSD17BIII mediante PCR y secuenciación automática de cada uno de los 11 exones y secuencias flanqueantes.

RESULTADOS

Estos estudios han permitido establecer el diagnóstico de certeza en 19 casos de PHM (no se han estudiado los 40 pacientes de nuestra serie y además se incluyen algunos pacientes tratados en otros centros, ya que el laboratorio de genética molecular es centro de referencia para otros hospitales).

En 15 pacientes se detectaron mutaciones en el gen AR, sumando 16 mutaciones distintas que se distribuyen por todos los 8 exones del gen (Fig. 1). Once de los 15 pacientes presentan formas completas del síndrome de resistencia a los andrógenos (CAIS) y 4 presentan formas parciales (PAIS). Las 3 mutaciones presentes en el exón 1 (Q76Stop, 10bp-del168Stop y 346delCT498Stop) provocan un paro en la transcripción generándose una proteína truncada; todos los casos corresponden a CAIS. Nueve mutaciones (A573P, I680N, D695Y, W741R, R831Q, R855H, S888S, M895T y Q902K) distribuidas por los exones 2, 4, 5, 6, 7 y 8) corresponden a un cambio puntual de nucleótido que provoca en la proteína el cambio de un aminoácido excepto S888S en el que no cambia; cuatro de ellas provocan PAIS y en cinco el fenotipo es

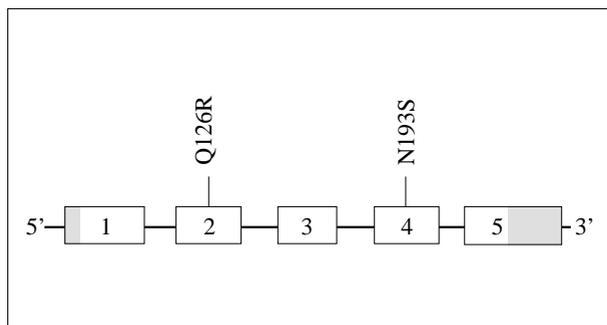


Figura 2. Mutaciones en el gen SRD5A2 (5 α -reductasa tipo 2).

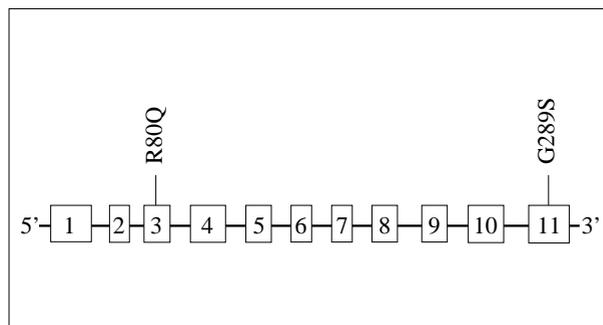


Figura 3. Mutaciones en el gen 17HSD8B (17-cetoreductasa).

CAIS. En 2 otros casos la delección de 2 o 3 nucleótidos provoca un cambio en la secuencia de la proteína con paro de la transcripción (784delCT,L826Stop) o la pérdida de un aminoácido (N833del); en ambos casos se trata de fenotipos CAIS. Finalmente una familia presenta 2 mutaciones muy próximas en el intrón 2 (IVS2 -2 A>C) y exón 3 (K590E) que provocan un fenotipo CAIS.

Dos pacientes con fenotipo PAIS en los que no se detectaron mutaciones en el gen AR presentaron mutaciones en el gen SRD5A2 (déficit de 5 α -reductasa) (Fig. 2). Uno es portador de dos mutaciones puntuales en heterocigosis compuesta en los exones 2 y 4 del gen (Q126R/N193S), siendo los padres cada uno portador de una de las mutaciones en heterocigosis; a esta paciente se le había asignado sexo femenino, había sido gonadectomizada y se le había realizado una clitoridectomía parcial. En la pubertad se le realizó una vaginoplastia con sigma y recibió tratamiento hormonal feminizante. En el otro paciente con sexo asignado masculino sólo se ha podido detectar una mutación puntual en heterocigosis (Q126R).

Dos pacientes con fenotipo PAIS habían presentado concentraciones elevadas de Δ_4 . Una con sexo civil asignado femenino se había virilizado al presentar la pubertad espontánea, siendo entonces gonadectomizada. Se detectó una mutación puntual en homocigosis en el exón 3 del gen HSD17B3 (R80Q). En otro paciente de origen chino que había presentado concentraciones elevadas de Δ_4 durante el período neonatal se detectó una mutación puntual en heterocigosis en el exón 11 (G289S) no hallándose ningún otro cambio en las regiones codificantes del gen (Fig. 3).

DISCUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento de los PHM requiere un abordaje pluridisciplinario en el que intervienen cirugía y endocrinología pediátricas, radiología, genética, bioquímica hormonal y molecular, anatomía patológica y psiquiatría. Las etiologías son múltiples, su diagnóstico diferencial es a menudo difícil, no lográndose muchas veces conocer la etiología segura antes de tener que decidir el sexo civil a asignar.

Esta decisión ha venido siendo orientada por el fenotipo de los genitales externos y siempre que ello sea posible por la posibilidad de descender los testes a bolsas y su capacidad de secreción hormonal. Es por ello imprescindible la exploración clínica y quirúrgica adecuadas. El estudio de la capacidad y patrón de secreción testicular es muy importante y debe ser realizado y valorado adecuadamente. El fenotipo de los genitales externos completamente femeninos no ofrece problemas para la asignación de sexo, sí en cambio es conveniente tratar de orientar la etiología entre la disgenesia gonadal pura 46,XY, la aplasia de células de Leydig y la resistencia o insensibilidad a los andrógenos; otras etiologías son muy poco frecuentes. La más frecuente es la resistencia a los andrógenos. En nuestra experiencia en todos los casos con fenotipo completo (CAIS) en los que se ha podido analizar el gen AR se ha hallado alguna mutación.

El síndrome de resistencia a los andrógenos en pacientes 46,XY, se produce cuando la secreción de gonadotropinas y de testosterona son normales, pero la respuesta fisiológica a los andrógenos no se produce por falta, disminución, o alteración cualitativa de los receptores periféricos⁽⁶⁾. Se trata de una alteración recesiva, ligada al cromosoma X. El gen afectado AR se localiza en el brazo largo del cromosoma X. El receptor de los andrógenos es una proteína de 919 aminoácidos que forma parte de la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas que ejercen su acción gracias a la habilidad de regular la transcripción de ciertos genes.

Son pacientes con testículos y genitales externos totalmente femeninos, o muy poco virilizados (en raras ocasiones tienen aspecto de varón con esterilidad). Los niveles de T y DHT son normales. Durante la infancia pueden diagnosticarse si presentan hernias inguinales y en su interior se encuentran testículos. Más frecuentemente se diagnostican en la pubertad por amenorrea primaria⁽⁷⁾.

Parece que hay pocas dudas en asignar el sexo femenino, a las pacientes afectas de resistencia total a los andrógenos (Sind. De Morris) ya que fenotípicamente presentan unos genitales femeninos completamente normales, y además en la pubertad no sufrirán ningún tipo de virilización^(4, 8). En los casos de insensibilidad o resistencia parcial a los andrógenos,

el aspecto de los genitales puede estar parcialmente virilizado clítoris hipertrófico-pene hipospádico, y existir una vagina hipoplásica. A algunos de estos pacientes se les puede asignar el sexo masculino, y practicárseles corrección del hipospadias y orquidopexia, lo cual puede ser un error, ya que en la pubertad tendrán muy poca respuesta a los andrógenos, con escaso desarrollo peneano y riesgo de presentar ginecomastia. En estos pacientes, si tenemos el diagnóstico genético molecular de mutaciones en los exones del gen AR, lo mejor es asignarles el sexo femenino.

El déficit de 5 α -reductasa es una enfermedad autosómica recesiva que afecta solamente a varones. La 5 α -reductasa es un enzima que cataliza la conversión de T a DHT. Esta enzima tiene dos isoenzimas con localizaciones y cromosomas distintos; la isoenzima 1 codificada por el gen SRD5A1 en el cromosoma 5 y localizada en el hígado y el folículo piloso, y la isoenzima 2, codificada por un gen en el cromosoma 2 (SRD5A2) y con expresión en la próstata y los genitales externos. Generalmente, las mutaciones de la isoenzima 2 son las responsables del PHM⁽⁷⁾.

El fenotipo de los pacientes al nacer afectados de déficit de 5 α -reductasa, suele ser predominantemente femenino, pero dependiendo del grado de déficit enzimático, pueden presentar hipospadias, micropene, o incluso genitales masculinos normales⁽⁹⁾.

La situación más frecuente es la de un lactante con un clítoris hipertrófico, un seno urogenital y la existencia de labios mayores. Los testículos pueden estar intraabdominales o en canal inguinal. No tienen restos del conducto de Müller, pero sí los derivados de los conductos de Wolff. Por el fenotipo se les suele asignar el sexo femenino, y si no se diagnostican adecuadamente, en el momento de la pubertad, se producirá un aumento de la LH (*luteinizing hormone*), con un aumento del cociente T/DHT (por déficit de la isoenzima 2) y se producirá una virilización genital, somática, gonadal y psicológica y de manera diferencial con respecto a la resistencia a los andrógenos no presentan ginecomastia.

Si durante la primera infancia, se sospecha el diagnóstico, bien sea por la ambigüedad genital, por la palpación de los testes en canal inguinal en una paciente supuestamente femenina, o por antecedentes familiares positivos^(10, 11), se puede llegar a un diagnóstico de presunción cuantificando los niveles de testosterona y DHT basales y después de un test de estimulación con hCG. Tras la estimulación, la T habrá aumentado mucho y la DHT muy poco, con lo cual el cociente T/DHT estará aumentado. El diagnóstico de certeza se realizará si se logra demostrar mutaciones en el gen SRD5A2. Este gen se localiza en el cromosoma 2 tiene 5 exones y codifica una proteína con 254 aminoácidos.

Si se hace el diagnóstico durante la infancia, se les puede asignar el sexo masculino, (valorando además el fenotipo y la respuesta al test de estimulación con hCG) ya que en la pubertad se virilizarán de forma espontánea y también se puede aumentar la virilización con la administración tópica de

DHT. Si a pesar de todo se les asigna el sexo femenino hay que practicar la gonadectomía bilateral y la clitoridectomía parcial, si es necesario.

Los déficit de 17-cetoreductasa o 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, enzima que cataliza el paso de Δ_4 a T, producen disminución, durante la vida fetal, de la producción de T y de DHT, con la consiguiente falta de virilización del feto, que presenta al nacer un fenotipo totalmente femenino, o con genitales ambiguos, con hipoplasia de los conductos de Wolff. Generalmente son educadas como niñas. Al llegar a la pubertad, la ausencia de retroalimentación negativa de la testosterona sobre la hipófisis provoca una gran aumento de la LH que hace que el cociente Δ_4 /T aumente y se produce una marcada virilización.

Si se sospecha el diagnóstico durante la primera infancia (por genitales ambiguos, o por antecedentes familiares) se pueden realizar estudios de los niveles de Δ_4 y T basales y después de un test de hCG prolongado. Tras la estimulación con hCG, si el cociente Δ_4 /T aumenta, se podrá establecer un diagnóstico de presunción, que se confirmará si se demuestra mediante estudios moleculares la existencia de mutaciones en el gen HSD17BIII. Este gen se encuentra en el cromosoma 9, tiene 11 exones y codifica una proteína de 310 aminoácidos.

Se han diagnosticado pocos casos con déficit de 17-cetoreductasa, desde que se describió en 1971. Se da con más frecuencia en determinadas zonas geográficas (Franja de Gaza) y tiene incidencia familiar elevada⁽¹²⁾.

Si se diagnostica durante los primeros meses o años de vida y se obtiene, mediante tratamiento con T un crecimiento aceptable del pene, es mejor asignarles el sexo masculino⁽¹³⁾, y realizar el tratamiento quirúrgico en este sentido (cirugía del hipospadias y orquidopexia). Si el diagnóstico es más tardío, será necesario dejarles con el sexo asignado al nacimiento (femenino) y realizar orquiectomía y genitoplastia feminizante (clitoridectomía parcial y vulvovaginoplastia).

En el momento actual, el diagnóstico ecográfico prenatal ya permite orientar el diagnóstico de EI. Mediante ecografías prenatales se puede visualizar el pene a las 10-11 semanas de gestación y los labios mayores y menores a las 15 semanas⁽¹⁴⁾. En casos en que esta anatomía no fuera congruente con el cariotipo del feto ya orientaría el diagnóstico de un posible EI⁽¹⁵⁾.

El uso de técnicas de biología molecular permite el estudio de aquellas familias en las que ya existe una persona afectada con un defecto genético conocido. En estas circunstancias se puede hacer un estudio de portadores, o bien en el caso de un embarazo, se podría estudiar este defecto genético en el feto, y por lo tanto tener un diagnóstico de certeza prenatal, con la posibilidad de realizar de forma precoz el tratamiento más adecuado tras el nacimiento. Asimismo, el diagnóstico genético molecular, permite realizar un consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Money J, Hamson JG, Hamson JL. Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex and psychological management. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1955;**97**:284-286.
2. Audí L, Vicens-Calvet E. Desarrollo y diferenciación normal. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. 2ª ed. J Argente Oliver, A. Carrascosa Lezcano, R. Garcia Bouthelie, F. Rodríguez Hierro Doyma (ed) 2000;30:775-796.
3. Michael G, Packer. Surgical approach to male pseudohermaphroditism. *Eur J Pediatr* 1993;**152**(suppl 2):91-92.
4. Milton Diamond. Pediatric management of ambiguous and traumatized genitalia. *J Urol* 1999;**162**:1021-1028.
5. Audí L, Torán N, Martínez-Mora J. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Pombo M (ed). *Tratado de Endocrinología Pediátrica* (3ª Ed). McGraw-Hill-Interamericana, Madrid 2002;pp: 835-879.
6. Hans-Udo Schweikert. The androgen resistance syndromes: clinical and biochemical aspects. *Eur J Pediatr* 1993;**152**(suppl 2):50-57.
7. Pastor JA, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Genitales ambiguos. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. 2ª Edición J. Argente Oliver, A. Carrascosa Lezcano, R. Garcia Bouthelie, F. Rodríguez Hierro. Doyma (ed) 2000;32:827-842.
8. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, Money J. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:2664-2669.
9. Sinnecker GHG, Hiort O, Dibbelt L, Albers N, Dör HG, cols. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *Amer J Med Genet* 1996;**63**: 223-230.
10. Boudon C, Lumbroso S, Lobaccaro JM, Szarras-Czapnik M, Romer TE, Garandeau P, Montoya P, Sultan C. Molecular study of the 5 α -reductase type 2 gene in three european families with 5 α -reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2149-2153.
11. Odame I, Donaldson MD, Wallace AM, Cochran W, Smith PJ. Early diagnosis and management of 5 α -reductase deficiency. *Arch Dis Child* 1992;**67**:720-723.
12. Gross DJ, Landau H, Khon G, Farkas A, Elrayyes E, El-Shawwa R, Lash EE, Rösler A. Male pseudohermaphroditism due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: gender reassignment in early infancy. *Acta Endocrinol* 1986;**112**:238-246.
13. Farkas A, Rosler A. Ten years experience with masculinizing genitoplasty in male pseudohermaphroditism due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr* 1993;**152**(suppl 2): 88-90.
14. Baskin LS. Society for fetal urology panel discussion: Prenatal diagnosis and treatment of genital anomalies. *Urology* 1999;**53**:1029-1031.
15. Cheikelard A, Luton D, Philippe-Chomette P, Leger J, Vuillard E, Garel C, Polak M, Nessmann C, Aigrain Y, El-Ghoneimi A. How accurate is the prenatal diagnosis of abnormal genitalia? *J Urol* 2000;**164**(3)part2:984-987.