**TEMA 2.**

**DESARROLLO SEXUAL NORMAL Y ALTERADO: BASES PARA LA SOSPECHA CLÍNICA**

**ÍNDICE:**

1. Diferenciación sexual: conceptos básicos.
2. Signos de alarma y variaciones que deben hacer sospechar un DSD en neonatos y niños.
3. Exploración genital en el recién nacido: qué debe saber un pediatra de AP.
4. Situaciones específicas en la infancia y adolescencia: cuándo sospechar DSD fuera del periodo neonatal.

## 1. Diferenciación sexual: conceptos básicos

### Resumen fisiológico:

El desarrollo sexual en el ser humano es un **proceso complejo y secuencial**, que comienza en la concepción y se extiende hasta la **pubertad**. En la práctica clínica, para médicos de atención primaria es fundamental conocer las **tres etapas clave** de la diferenciación sexual:

* **Determinación cromosómica (genética):**

Ocurre en el momento de la fecundación. Un cariotipo 46,XY predestina el desarrollo testicular, y un cariotipo 46,XX el desarrollo ovárico. Sin embargo, mutaciones génicas o mosaicismos pueden alterar este patrón básico.

* **Diferenciación gonadal:**

Entre las semanas 6 y 8 de gestación, la gónada bipotencial empieza a diferenciarse en testículo (presencia de SRY y cascada SOX9) o en ovario (ausencia de SRY y activación de genes como WNT4 y FOXL2).

* **Diferenciación genital (anatómica):**

A partir de las semanas 8-12, las hormonas producidas por las gónadas (testosterona, hormona antimülleriana) modelan los genitales internos y externos. Alteraciones en la producción hormonal o en la sensibilidad de los tejidos a las hormonas pueden generar **genitales ambiguos** o discordancia entre fenotipo externo y cariotipo.

### Puntos clave:

* La **diferenciación sexual es un proceso continuo**. No es un evento puntual.
* No siempre hay correspondencia directa entre **cromosomas, gónadas y genitales**.
* El desarrollo genital normal puede presentar **variantes** dentro de la normalidad (por ejemplo, clítoris algo prominente en recién nacidas o pene de pequeño tamaño en prematuros).
* Conocer este proceso permite entender mejor **las variaciones** y diferenciar lo normal de lo patológico.

## 2. Signos de alarma y variaciones que deben hacer sospechar un DSD en neonatos y niños

### En el recién nacido

El periodo neonatal es **crucial** para identificar DSD. En atención primaria, hay que estar especialmente atentos a:

* **Genitales ambiguos:**

Presencia de genitales externos que no permiten definir con claridad si se trata de un varón o una mujer. Puede incluir:

* + Clitoromegalia (clítoris mayor de 6 mm).
	+ Hipospadias proximal o penoscrotal.
	+ Escroto bifido o labios fusionados.
	+ Testículos no palpables o localizados en posiciones atípicas.
* **Criptorquidia bilateral:**

Aunque es relativamente frecuente en prematuros, debe hacer sospechar **DSD 46,XY** si no hay testículos palpables al nacimiento.

* **Micropene:**
Un pene con longitud estirada inferior a **2,5 cm al término** es indicativo de hipogonadismo fetal, lo que puede ser parte de un DSD.
* **Asimetría genital:**

Un testículo palpable y una gónada no palpable, o discordancia entre genitales internos y externos.

* **Hipospadias severo:**

Hipospadias proximal (penoscrotal o perineal) sobre todo si se asocia a testículos no descendidos o tamaño peneano reducido.

### En la infancia y adolescencia

Aunque la mayoría de los DSD se diagnostican al nacimiento, hay situaciones en las que pueden pasar **desapercibidos** hasta etapas posteriores. En atención primaria, deben considerarse signos de alarma:

* **Pubertad discordante:**

Desarrollo de caracteres sexuales secundarios típicos de otro sexo (virilización en niñas o desarrollo mamario en niños).

* **Amenorrea primaria:**

Ausencia de menstruación en una adolescente de **16 años** o más, especialmente si hay talla alta o escaso desarrollo mamario.

* **Virilización progresiva en niñas:**

Aparición de vello facial, voz grave o aumento del clítoris tras la infancia.

* **Ginecomastia marcada en varones puberales, especialmente si asocia testículos pequeños.**
* **Dolor cíclico abdominal en adolescentes con amenorrea (sugiere obstrucción mülleriana o malformaciones asociadas a DSD).**

### Papel de atención primaria ante estos hallazgos

* **No minimizar ni atribuir a variantes constitucionales** cuando haya más de un signo.
* Realizar una **exploración genital completa y sistemática**.
* Si hay dudas, documentar por escrito y con imágenes (si los padres lo autorizan) antes de derivar.
* **Solicitar primera analítica hormonal básica** si hay signos de virilización o micropene (17-OHP, FSH, LH, testosterona).
* Derivar a la **unidad de referencia (CSUR)** con prioridad variable según la gravedad de los hallazgos.

## 3. Exploración genital en el recién nacido: qué debe saber un pediatra de Atención Primaria

La **exploración física genital** es parte esencial de la valoración inicial del recién nacido. En **Atención Primaria**, esta exploración debe realizarse en la primera revisión tras el alta hospitalaria y repetirse en controles sucesivos, ya que algunos signos pueden pasar desapercibidos inicialmente.

### Claves para una exploración sistemática

La exploración debe incluir:

* **Evaluación de genitales externos**:
	+ Aspecto de labios mayores o escroto.
	+ Presencia de rugosidad y pigmentación escrotal (signo indirecto de androgenización fetal).
	+ Presencia y forma del clítoris o del pene.
	+ Posición del meato uretral.
	+ Longitud peneana estirada (normal ≥2,5 cm al término).
* **Palpación de gónadas**:
	+ Presencia, tamaño y posición de los testículos.
	+ Gónadas no palpables o localizadas en posiciones atípicas (inguinales, labios escrotales).
	+ En recién nacidas, valoración del contenido de labios (masa que pueda ser testicular).
* **Evaluación de genitales internos (si hay dudas)**:
	+ En niñas, evaluar la **presencia de orificio vaginal**.
	+ Si hay fusión labial, evaluar su extensión y consistencia.

### Hallazgos que deben hacer sospechar un DSD

| **Hallazgo** | **Sospecha clínica** |
| --- | --- |
| Clitoromegalia (>6 mm) | Exposición prenatal a andrógenos (HSC o tumores) |
| Hipospadias proximal | Defectos en síntesis o acción de andrógenos |
| Criptorquidia bilateral | Disgenesia gonadal o DSD 46,XY |
| Testículos no palpables | Anorquia, DSD 46,XY o malformación asociada |
| Labios fusionados con gónadas palpables | DSD 46,XY (posible ovotestis) |

### Medidas iniciales en Atención Primaria

* Registrar por escrito todos los hallazgos.
* Explicar a los padres que puede tratarse de una **variación del desarrollo sexual** y que es necesario un estudio adicional.
* Evitar términos estigmatizantes o diagnósticos prematuros.
* Derivar al hospital de referencia o CSUR lo antes posible, **idealmente en las primeras 24-48 horas** si hay genitales ambiguos evidentes.

## 4. Situaciones específicas en la infancia y adolescencia: cuándo sospechar DSD fuera del periodo neonatal

### En la infancia

Aunque la mayoría de los DSD clínicamente significativos se detectan en el periodo neonatal, existen situaciones en las que los **signos de alarma** pueden aparecer más adelante o pasen desapercibidos en la primera evaluación.

* **Criptorquidia persistente** (bilateral o unilateral asociada a hipospadias):
	+ Si no hay descenso testicular completo a los **6 meses**, debe evaluarse más a fondo.
	+ La combinación de criptorquidia e hipospadias es muy sugerente de DSD 46,XY.
* **Virilización progresiva en niñas prepuberales**:
	+ Crecimiento de vello pubiano, cambio de olor corporal o clitoromegalia.
	+ Posible forma no clásica de **hiperplasia suprarrenal congénita**.
* **Infecciones urinarias recurrentes en niñas con malformaciones genitales**:
	+ Malformaciones müllerianas o fusión labial pueden ser la primera manifestación de un DSD.

### En la adolescencia

La adolescencia es una **etapa crítica**, especialmente en **DSD leves o no diagnosticados**. Atención Primaria juega un papel clave en detectar signos sutiles de alteraciones en el desarrollo sexual.

* **Amenorrea primaria**:
	+ Si a los **16 años** no ha aparecido la menarquia, y hay desarrollo mamario incompleto o discordante, se debe evaluar.
	+ En niñas con talla alta y escaso desarrollo mamario, debe descartarse **síndrome de insensibilidad a andrógenos completo (CAIS)**.
* **Pubertad discordante o incompleta**:
	+ Desarrollo de caracteres sexuales secundarios cruzados (ginecomastia marcada en varones o virilización en niñas).
	+ En varones con **criptorquidia bilateral no resuelta**, asociada a escaso desarrollo puberal, debe investigarse una posible **disgenesia gonadal**.
* **Ginecomastia persistente y testículos pequeños**:
	+ Especialmente si asocia alteraciones del crecimiento o retraso puberal.
	+ Puede asociarse a **síndrome de Klinefelter o defectos en la síntesis de testosterona**.
* **Dolor cíclico abdominal con amenorrea primaria**:
	+ Puede ser signo de **malformación mülleriana obstructiva** (útero rudimentario o septado en pacientes 46,XX o 46,XY con estructuras internas mixtas).

### Papel de Atención Primaria

* Realizar **historia clínica detallada** (antecedentes familiares, talla, desarrollo puberal de los padres, antecedentes prenatales).
* Solicitar una **primera analítica hormonal** (FSH, LH, testosterona, estradiol, 17-OHP), adaptada al fenotipo.
* Derivar a la **unidad especializada** de forma preferente (no urgente) si hay sospecha de:
	+ Pubertad discordante.
	+ Amenorrea primaria sin causa clara.
	+ Virilización progresiva.

### Mensajes clave

* La **falta de signos puberales a los 13 años en niñas** o 14 años en niños debe ser motivo de evaluación.
* La **discordancia entre caracteres sexuales** (vello, mamas, genitales) requiere evaluación especializada.
* La **autoimagen y el impacto psicosocial** deben tenerse en cuenta al explorar adolescentes.

Autores: C. Tordable Ojeda, D. Cabezalí Barbancho

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes IA, Nihoul-Fekete C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2007;21(3):351-65.
2. Lee PA, Nordenström 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):158-80.
3. Cools M, Simmonds M, Elford S, Gorter J, Ahmed SF, DSDnet. Information and communication in disorders of sex development (DSD): A multidisciplinary perspective. **J Pediatr Urol**. 2018;14(5):462-9.
4. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (DSD). **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2016;84(5):771-88.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Documento de consenso sobre el abordaje clínico-asistencial de las personas con diferencias del desarrollo sexual (DSD). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2015. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/TrastornosDesarrolloSexual.pdf>
6. Montero Campos M, Pérez Pastor E, Esquivel A, García AM. Evaluación clínica inicial de genitales ambiguos en el recién nacido. **An Pediatr (Barc)**. 2018;89(2):133.e1-133.e9.
7. Corrales Campos R, González Martín C, Martín Espín I, Galán González T, Díaz Martín JJ. Manejo práctico de los trastornos del desarrollo sexual en atención primaria. **Pediatr Integral**. 2019;23(6):305-15.
8. Ritzen EM. Congenital adrenal hyperplasia: a challenge for the pediatric endocrinologist. **Horm Res Paediatr**. 2016;85(2):117-20.
9. Krishnan S, Josso N, Clemente EO. Pathogenesis, diagnosis and management of disorders of sex development. **J Pediatr Endocrinol Metab**. 2016;29(11):1303-18.
10. Viner RM, Tibballs J, Preece MA. Identifying disorders of sexual differentiation in infancy and childhood. **BMJ**. 2005;330(7485):633-6.