

¿Hipospadias o anomalía de la diferenciación sexual?

J. Morata Alba¹, N. Pons Fernández¹, M.I. Jiménez Candell², F. Calvo Rigual³

¹Especialista en Pediatría y sus áreas específicas. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva (Valencia). ²Especialista en Pediatría y sus áreas específicas. Hospital «Virgen del Castillo». Yecla (Murcia). ³Especialista en Pediatría y sus áreas específicas. Jefe de Servicio. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva (Valencia)

Resumen

Las anomalías de la diferenciación sexual son los trastornos congénitos que dan lugar a una discrepancia entre genitales externos, gónadas y sexo cromosómico. La etiología en la mayoría de los trastornos es genética, y se han descrito más de 40 genes en la cascada de proteínas necesarias para una normal diferenciación femenina o masculina. Se presentan dos casos clínicos de hipospadias con distinta evolución, que nos llevan a replantear el clásico dilema sobre si se trata de una anomalía de la diferenciación sexual.

Palabras clave

Anomalías de la diferenciación sexual, genitales ambiguos, hipospadias

Abstract

Title: Hypospadias or disorder of sexual development?

Abnormalities or disorders of sexual differentiation are congenital disorders that lead to a discrepancy between external genitalia, gonads and chromosomal sex. The etiology is mainly genetic. More than 40 genes in the cascade of proteins have been described for sex differentiation. We present two patients with hypospadias and different final diagnosis, which leads us to consider the classic dilemma whether hypospadias is an abnormality of sexual differentiation or not.

Keywords

Disorders of sex development, ambiguous genitalia, hypospadias

Introducción

El hipospadias es una alteración congénita en la que el orificio uretral se encuentra en la parte ventral del pene o en el periné, acompañado de una curvatura del eje mayor del pene en sentido ventral y la presencia de prepucio sólo en la región dorsal. En todo paciente con ausencia de prepucio en la región ventral del glande se debe sospechar un hipospadias.

Tiene una prevalencia de 4/1.000 niños, y es de tipo familiar en el 10% de los casos¹. Se clasifica según el lugar de abertura de la uretra: glandular y subcoronal (uretra cerca de la cabeza del pene [70%]), peneano (uretra a lo largo del tallo del pene [20%]) y penoescrotal (uretra en el escroto [10%]).

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) son trastornos congénitos en los que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico. Actualmente persiste la discusión sobre la inclusión del hipospadias como ADS. En 2006 se publicó la guía clínica de consenso del manejo de las ADS, en la que se establecía la terminología que debía emplearse y se retiraron los términos «intersexo», «hermafroditismo» o «seudohermafroditismo». Se propuso una nueva clasificación: ADS con anomalías de los cromosomas sexuales, ADS con cariotipo 46XY y ADS con cariotipo 46XX². El hipospadias aislado se incluía en dicho consenso como un tipo de ADS 46XY, y así lo defienden numerosos autores^{3,4}. Otros, como Houk et al.⁵ (2006), lo incluyen en ADS si es penoescrotal o asociado a criptorquidia. Barthold (2011) defiende que debe diferenciarse de las ADS, ya que éstas son más complejas desde el punto de vista clínico, diagnóstico y de manejo quirúrgico y psicológico⁶. Ambas posiciones se ven reforzadas por la etiopatogenia multifactorial del trastorno, la existencia de diferentes grados y la presencia o no de anomalías asociadas. Con la exposición de estos casos queremos realizar una aproximación más pragmática a esta afección.

La mayoría de hipospadias son de causa desconocida. Pueden asociarse factores genéticos y ambientales, lo que sugiere una etiología multifactorial^{4,7}. Más de 40 genes están implicados en la diferenciación sexual, y a medida que avanzan las técnicas genéticas se describen más mutaciones, deleciones, variantes de número de copias y alteraciones en las proteínas correguladoras asociadas al hipospadias^{8,9}.

La diferenciación de genitales masculinos internos y externos se completa en el primer trimestre de gestación. En el segundo y tercer trimestres, los andrógenos hacen aumentar el tamaño del pene y el trofismo del escroto. Los andrógenos y el *insulin-like 3* (INSL-3) contribuyen al descenso testicular¹⁰.

En los varones, la gónada indiferenciada evoluciona a testículo por acción del factor determinante testicular ubicado en el segmento SRY (*sex-determining region on the Y chromosome*) del brazo corto del cromosoma Y (codifica un factor de transcripción que actúa a modo de interruptor e inicia la cascada de desarrollo gonadal masculino). El gen *SRY*, junto con otros genes no localizados en el cromosoma Y, como *WT1* (proteína Wilms tumor 1), *SF1* (factor de esteroidogénesis 1) o *GATA4* (factor de transcripción GATA4), inducen la diferenciación gonadal a testículo^{1,11}. Cualquier alteración en la cadena puede provocar una virilización incompleta en un varón 46XY.

El 60% de los recién nacidos (RN) con ADS pueden asociar malformaciones del aparato urinario, debido a su origen embriológico común. Con menor frecuencia, se asocian malformaciones gastrointestinales, cardiovasculares, etc.³.

Los hipospadias leves subcoronales, si no se acompañan de una disminución del tamaño del pene ni criptorquidia, no precisan la realización de pruebas complementarias endocrinológicas^{12,13}. Sin embargo, la presencia de hipospadias proximal o penoescrotal (un 15% con una anomalía genética asociada), o la asociación con criptorquidia, micropene, escroto bífido o cualquier otra anomalía esquelética, renal o cardíaca, obliga a sospechar un trastorno de la diferenciación sexual más grave y a ampliar el estudio^{1,12}.

El tratamiento del hipospadias depende del tipo de malformación. La mayoría de los casos requerirá una cirugía correctiva entre los 6 y los 18 meses de edad.

Casos clínicos

Caso 1

RN varón de 37 semanas de edad gestacional (EG), con un pene de 2 cm de longitud, hipospadias penoescrotal y escroto bífido con testis palpables en bolsa, sin otras malformaciones externas (figuras 1 y 2).



Figura 1. Genitales de un recién nacido a término: micropene, hipospadias y escroto bífido



Figura 2. Hipospadias penoescrotal. La flecha indica el orificio uretral

La madre tuvo una amenaza de parto prematuro a las 24 semanas de EG, que se trató con reposo, progesterona y corticoides. Las serologías resultaron negativas, y se detectó hipotiroidismo e hipertensión arterial gestacional. En la ecografía del segundo trimestre se sospechó la presencia de unos genitales ambiguos en el feto, por lo que se realizó un estudio genético con ADN fetal en sangre materna, con resultado de cariotipo 46XY.

Al nacimiento presentó una diuresis adecuada, una buena tolerancia alimentaria y deposiciones normales. Las cifras de electrolitos y glucemias eran normales. En la ecografía abdominal/renal se detectaron formaciones quísticas multiloculadas de 23 × 29 mm en el polo inferior del riñón izquierdo.

Los resultados del hemograma y bioquímica con perfil tiroideo, FSH, LH, estradiol, progesterona, B-HCG, ACTH, cortisol, 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) y hormona antimülleriana (AMH) fueron normales. Se constató un cariotipo 46XY. A los 5 días de vida se obtuvieron cifras de testosterona de 0,9 ng/mL (rango: 0,29-3,26) y de dihidrotestosterona (DHT) de 106 pg/mL (10,6 ng/dL) (estadio de Tanner I <5 ng/dL).

La sospecha de ADS se fundamentó en la asociación al hipospadías de un escroto bífido, el tamaño del pene y la malformación renal quística, también relacionada con polimorfismos del gen receptor de andrógenos (AR). A los 6 meses de vida se solicitó un panel genético de secuenciación de nueva generación (NGS) para intrones y exones de los genes *AR*, *NR5A1* (codifica para la proteína SF1), *SRD5A2* (enzima 5-alfa reductasa tipo 2) y *MAMLD1* (codifica para CXOrf6 o proteína de vía de señalización Notch controlada por SF1), pero no se hallaron alteraciones.

Caso 2

RN a término sin antecedentes prenatales ni perinatales de interés. En la exploración se observó un hipospadías prepucial y un escroto de pigmentación normal y bilobulado, así como una criptorquidia derecha y un teste izquierdo palpables. La ecografía de las vías urinarias resultó normal. En la bolsa escrotal izquierda se apreciaba una imagen redondeada hipoecogénica, que no parecía corresponderse con un teste. El estudio con perfil hormonal (TSH, T4 libre, FSH, LH, testosterona y cortisol, 17-OH-progesterona) fue normal, y se constató un cariotipo que llevó al diagnóstico de mosaicismo 47XXY (47%)/46XX (53%), es decir, ADS de los cromosomas sexuales, mosaicismo variante Klinefelter.

Durante la evolución del paciente se apreció una imagen ecográfica sugestiva de ovoteste izquierdo, con quistes intragonadales y teste derecho en el canal inguinal. Se realizó una orquidopexia derecha, cuya anatomía patológica resultó normal. Posteriormente se efectuó una uretroplastia, que cursó sin incidencias. Los controles ecográficos posteriores no confirmaron la sospecha de ovoteste izquierdo, aunque no se realizó una biopsia del mismo. Se mantuvo una actitud expectante, y los controles ecográficos y los marcadores tumorales seguían siendo normales. El paciente aún no ha alcanzado la pubertad, por lo que se mantiene el seguimiento del caso ante la posibilidad de desarrollo de una clínica de Klinefelter (hipogonadismo hipergonadotropo, hialinización testicular, azoospermia...).

Discusión

El nacimiento de un niño con sospecha de ADS puede ser una urgencia en la etapa neonatal, pues la forma más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)¹². La incidencia anual de ADS es de 1/4.500 nacidos vivos, aunque es mayor (1/2.000) si se incluyen los casos de criptorquidia, micropene e hipospadías neonatal².

Se debe pensar en los hipospadías como ADS y realizar un estudio al respecto si son graves o familiares, asocian un escroto bífido, un micropene u otra malformación (esquelética, renal, cardíaca o cualquier dismorfia). De este modo, en el paciente del caso 1, con hipospadías penoescrotal, escroto bífido y micropene, se sospechaba una ADS aunque no se dispusiera de un diagnóstico genético. El segundo caso, con hipospadías y criptorquidia unilateral, resultó ser una ADS de los cromosomas sexuales variante Klinefelter. Por tanto, cabe remarcar que ante toda sospecha de ADS se deben realizar los estudios complementarios indicados para llegar a un correcto diagnóstico¹²⁻¹⁴. Un hipospadías con criptorquidia bilateral puede corresponderse a una niña con HSC.

Ante la sospecha de ADS se deben realizar las siguientes pruebas:

- Anamnesis completa (antecedentes familiares de insensibilidad androgénica, consanguinidad, exposición prenatal a andrógenos o tóxicos ambientales, etc.).
- Exploración clínica: tamaño del clítoris o el pene, separación de los labios mayores, grado de fusión del rafe medio, situación del meato urinario, distancia anogenital, aspecto de las bolsas escrotales y palpación de las gónadas.
- Pruebas complementarias: electrolitos, gasometría venosa, glucemia, cariotipo y FISH del SRY. En las primeras 48 horas de vida se completará el estudio hormonal (LH, FSH, testosterona, DHT, ACTH, cortisol, 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA, sulfato de DHEA y AMH) y se realizará una ecografía abdominal.

En función de los resultados, se clasificarán estos trastornos en ADS 46XX, ADS 46XY y ADS por alteraciones cromosómicas. Posteriormente, y según los resultados previos, se valorará la ampliación del estudio genético. Para hipospadias 46XY están disponibles paneles de secuenciación específicos de *AR*, *NR5A1*, *SRD5A2* y *MAMLD1*¹⁵.

La aproximación genética de genes candidatos ofrece una baja rentabilidad diagnóstica en los hipospadias, y es costosa y cara (en menos de un 35% de los casos se detecta el gen afectado), por lo que algunos autores defienden la utilización de array-CGH (hibridación genómica comparativa) y NGS selectivos o dirigidos como primer paso en el estudio molecular de estos trastornos⁸. El uso de NGS para el estudio del exoma o el genoma completo se reserva actualmente para la investigación. Así, se han identificado nuevos genes candidatos, variantes polimórficas o de programación epigenética. Ya se han estudiado varios genes con diferente grado de metilación fetal asociados a hipospadias¹⁶, y es posible que la epigenética explique en un futuro la interacción de algunos factores ambientales en la génesis del hipospadias.

Conclusión

De forma pragmática, por sospecha de ADS se considera necesario el estudio de todo hipospadias grave (balánico proximal, penoescrotal, escrotal o perineal) o que asocie escroto bífido, criptorquidia unilateral o bilateral, micropene (<2,5 cm en un RN a término), anomalía esquelética, renal, cardíaca o cualquier dismorfia.

Se realizará una anamnesis, una exploración clínica completa y las pruebas complementarias indicadas en la discusión. La utilización de paneles de secuenciación génica múltiple se realizará según los resultados. En la actualidad, las técnicas de array-CGH y NGS son una herramienta más para el diagnóstico.

Ante un paciente con hipospadias, el diagnóstico y el tratamiento se deben realizar en un centro con experiencia al respecto, pues el abordaje multidisciplinario es indispensable. La presencia de un hipospadias coronal aislado se considera prácticamente diferente de una ADS, y sólo requiere una programación quirúrgica. ■■■

Bibliografía

1. Audí L, Fernández-Cancio M. Etiopatogenia del hipospadias. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014; 5: 53-68.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006; 118: 488.
3. Hughes IA, Nihoul-Fékété 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: 351-365.
4. Kalfa N, Philibert P, Baskin LS, Sultan C. Hypospadias: interactions between environment and genetics. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 335(2): 89-95.
5. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF. Summary of consensus Statement on intersex disorders and their management. *Pediatrics*. 2006; 2: 753-757.
6. Barthold JS. Disorders of sex differentiation: a pediatrics urologist's perspective of new terminology and recommendations. *J Urol*. 2011; 185: 393-400.
7. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Olney RS, Lammer EJ; National Birth Defects Prevention Study. Maternal reproductive and demographic characteristics as risk factors for hypospadias. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21: 210-218.
8. Acherman JC, Domenice S, Bachega T, Nishi MY, Mendoca B. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11: 478-488.
9. Oster H. DSDs: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(5): 1.503-1.509.
10. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, Valeri C, Schteingart H, Ballerini MG, et al. Spreading the clinical window for diagnosing fetal-onset hypogonadism in boys. *Front Endocrinol*. 2014; 5: 51.
11. Holmes NM, Miller WL, Baskin LS. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2.811.
12. Audí L, Gracia R, Castaño L, Carrascosa A, Barreiro J, Bermúdez JA, et al; Grupo de Trabajo sobre Anomalías de la Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2011; 1: 1-12.
13. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wunsch L, Werner R, Schröder T, et al. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(9): 520-529.
14. Pelayo FJ, Carabaño I, Sanz FJ, La Orden E. Genitales ambiguos. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011; 13: 419-433.
15. Carmichael SL, Ma C, Choudhry S, Lammer EJ, Witte JS, Shaw GM. Hypospadias and genes related to genital tubercle and early urethral development. *J Urol*. 2013; 190: 1.884-1.892.
16. Choudhry S, Deshpande A, Qiao L, Beckman K, Sen S, Baskin LS. Genome-wide DNA methylation profiling of CpG islands in hypospadias. *J Urol*. 2012; 188: 1.450-1.455.