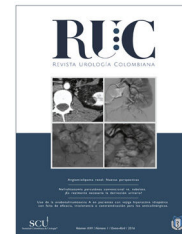




SCU
Sociedad Colombiana de Urología®

REVISTA
**UROLOGÍA
Colombiana**

www.elsevier.es/uroco



ORIGINAL

Manejo transdisciplinario de pacientes con desórdenes del desarrollo sexual en Colombia. Limitantes para un manejo oportuno e integral



Nicolas Fernandez^{a,*}, Olga Moreno^b, Adriana Rojas^c, Camila Céspedes^d, Catalina Forero^a, Lina Mora^e, Fernando Suarez^f, Javier Auli^g y Jaime Pérez^h

^a Urólogo, PhD Ciencias Básicas-Genética, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Biol, MSc Biología, cPhD Ciencias, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Lic. en Biol y Quim, MSc Ciencias Biológicas, PhD Ciencias, Instituto de Genética Humana-Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Endocrinóloga pediatra Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^e Genetista Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^f Genetista Instituto de Genética Humana, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^g Psiquiatra Infantil, Hospital Universitario San Ignacio Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^h Urólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Profesor Asistente Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Recibido el 16 de mayo de 2016; aceptado el 27 de junio de 2016

Disponible en Internet el 27 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Desórdenes del desarrollo sexual;
Hipospadias;
Genes;
Hiperplasia adrenal congénita;
Urología pediátrica

Resumen

Introducción: Los desórdenes del desarrollo sexual (DDS) se presentan en 0,76 por cada 4.500 nacimientos. El manejo es complejo y requiere de la habilidad de múltiples especialidades, lo cual tendrá un impacto positivo en el pronóstico y reducción de la discapacidad de estos pacientes. El objetivo del presente trabajo es describir una población manejada por un grupo transdisciplinario de DDS en nuestro medio y establecer las limitantes que enfrentan nuestros pacientes en la atención de sus condiciones.

Metodología: Se describe el seguimiento de los pacientes con DDS valorados por el grupo transdisciplinario de DDS desde 2007. Se tuvo en cuenta el proceso clínico y genético para establecer el diagnóstico. Se hizo una descripción de los casos llevados a cirugía y su evolución postoperatoria desde el punto de vista médico y administrativo.

Resultado: Se valoró a 55 pacientes con DDS, encontrando que la patología más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita. Se realizó un seguimiento promedio de 17,2 meses desde su ingreso al grupo. El 36% de los casos fueron llevados a cirugía por su condición con una edad promedio de 5 años de edad. La valoración extrainstitucional inicial nunca fue por un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernandez.j@javeriana.edu.co (N. Fernandez).

grupo multidisciplinario y solo el 72% fue estudiado con cariotipo con análisis de 25 metafases. Ninguno de los casos con mosaicismo fue diagnosticado con los cariotipos con 25 metafases, sino luego de extender el análisis a 100 metafases. El 18% tuvo cambio de género con el que fueron registrados extrainstitucionalmente.

Conclusiones: Los DDS son patologías muy complejas que requieren del tratamiento integral por múltiples especialidades. Esto se manifiesta con clara reducción en complicaciones, costos y, lo más importante, una mejoría del pronóstico y la discapacidad. En nuestro medio, las limitantes que presentar el sistema de salud para lograr un tratamiento integral transdisciplinario a nuestros pacientes están lejos de ser óptimas. Es importante que los prestadores de la salud tengan conocimiento de los grupos transdisciplinarios para así promover un adecuado tratamiento.

© 2016 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Disorder of sex development;
Hypospadias;
Genes;
Congenital adrenal hyperplasia;
Paediatric urology

Transdisciplinary management of patients with disorders of sexual development in Colombia. Limiting factors for appropriate management

Abstract

Introduction: Disorders of sex development (DSD) are present in 0.76 per 4,500 births. The management is complex and requires the ability of a multi-disciplinary team, which can have a positive impact on the prognosis. The aim of this article is to describe a population managed by a cross-disciplinary DSD group in our environment, and presenting the limitations faced by our patients in the care of their conditions.

Methodology: Description of the follow-up of patients with DSD by a cross-disciplinary group since 2007. The DSD clinical approach and genetic and diagnostic processes are described. Also a description of cases taken to surgery and their postoperative course was also evaluated from a medical and administrative point of view.

Result: The study included 55 patients with DSD, with the most common disease being congenital adrenal hyperplasia. The mean follow-up was 17.2 months. Surgery was performed in 36% of cases due to their condition, with a mean age of 5 years at the time of surgery. An initial extra-institutional initial assessment was never made by a multidisciplinary group, and only 72% were studied by karyotype analysis by analysing 25 metaphases. None of the cases were diagnosed as having mosaicism when 25 metaphases were analysed, but were detected after extending the analysis to 100 metaphases. Eighteen percent had gender reassigned.

Conclusions: DSD are very complex diseases that require comprehensive treatment by multiple specialties. This is demonstrated by clear reduction in complications, costs and most importantly, an improvement in prognosis and reduction in disability. In our environment, limitations by the health system provides is alarming. A comprehensive treatment by a cross-disciplinary team to these patients is far from optimal. It is important that health care providers are aware of cross-disciplinary groups in order to promote proper treatment.

© 2016 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los desórdenes del desarrollo sexual (DDS) son un grupo de patologías que, como su nombre lo indica, afectan al desarrollo normal de los órganos sexuales. Se estima que uno de cada 4.500 nacimientos tiene una alteración a nivel de los genitales¹. En Colombia la prevalencia es de 0,76 por cada 4.500 nacimientos². En el año 2005 se publicó el primer consenso para el diagnóstico y el manejo de estas patologías, y se propuso una nueva clasificación de los DDS, con lo cual se buscó estandarizar la terminología para un manejo universal y un lenguaje común³. La valoración y el tratamiento de un paciente con DDS requieren de un amplio conocimiento de la embriología, la fisiopatología, el tratamiento médico, quirúrgico y psiquiátrico tanto para el paciente como sus familiares. Es claro que una evaluación transdisciplinaria permite un proceso diagnóstico más eficaz e instaurar tratamientos adecuados tempranos mejorando así el pronóstico

de los pacientes⁴. En nuestro entorno, el sistema de salud tiene grandes limitantes para direccionar los individuos con patologías complejas como lo son los DDS, lo cual impacta el pronóstico de los pacientes^{2,5}. Es por este motivo que presentamos el manejo transdisciplinario de una población de pacientes con DDS en nuestro entorno. Evaluaremos las condiciones clínicas y sociales que enfrentan los pacientes y sus familias con el objetivo de visibilizar sus necesidades en busca de mejorar el acceso de los mismos a clínicas especializadas.

Metodología

Población de estudio y esquema proceso de evaluación diagnóstica

Desde el año 2007 se creó el grupo de DDS en el Hospital Universitario San Ignacio con la presencia las siguientes

especialidades permanentes: Endocrinología pediátrica, Urología pediátrica, Genética-Citogenética y Psiquiatría infantil. Las especialidades de apoyo son: Cirugía pediátrica, Ginecología pediátrica, Pediatría, Neonatología, Trabajo social y Psicología infantil. En este grupo se valora a todos los pacientes con diagnóstico o sospecha de DDS con el objetivo de establecer el diagnóstico, revisar los resultados paraclínicos, definir tratamientos y hacer el seguimiento clínico de los tratamientos médico y quirúrgico realizados o pendientes de realizar.

Todos los pacientes incluidos en el grupo pasan por un proceso que se orienta de acuerdo con la probabilidad diagnóstica de cada caso. Este proceso se amplía realizando el análisis hormonal, la ampliación del cariotipo a 100 metafases y la evaluación de FISH para SRY (fluorescence in situ hybridization). En los casos en los que las pruebas de citogenética no son concluyentes, se realizan pruebas moleculares orientadas de acuerdo con la clínica y la posibilidad diagnóstica del paciente. De igual forma, se aborda el tratamiento a seguir, bien sea médico, quirúrgico y psiquiátrico. Este último tanto para el/la paciente como para su familia.

A todos aquellos pacientes que son llevados a cirugía diagnóstica y/o terapéutica se les toma una muestra de sangre periférica para incluirlas en el Biobanco de malformaciones congénitas genitourinarias del Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana⁶. Igualmente en los casos en los que la indicación sea toma de biopsia gonadal, se incluye el análisis histológico e inmunohistoquímico de la muestra y el análisis citogenético por nuestro grupo de investigadores. En todo momento los procesos realizados en la toma de muestra y el almacenamiento de las mismas se realiza un estricto control para la protección de la identidad del/la paciente. El almacenamiento en el Biobanco se realiza por códigos que aseguran la identidad del/la paciente.

Para el presente trabajo se revisaron todos los casos con DDS definidos de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por el Consenso de Chicago de 2005⁷. Todos los casos fueron discutidos por el grupo teniendo en cuenta las siguientes variables: datos demográficos del individuo y su familia, resultados diagnósticos y descripción fenotípica, seguimiento clínico con paraclínicos, descripción de procedimientos quirúrgicos y sus hallazgos, y seguimiento clínico y social.

Resultados

Se valoró a 55 pacientes con diagnóstico de DDS por el grupo transdisciplinario. La edad promedio \pm desviación estándar de la población fue de 10 ± 9 años, con el paciente más joven de 3 meses y el mayor de 46 años. El género asignado en 33 (66%) casos fue masculino y en los demás fue femenino.

El diagnóstico más frecuentemente evaluado por el grupo fue la hiperplasia suprarrenal congénita con 17 casos (31%), seguida de la insensibilidad parcial a los andrógenos con 7 casos (14%). Los otros diagnósticos se describen en la [tabla 1](#). En el momento de la evaluación de la base de datos, 7 casos estaban pendientes por determinación del diagnóstico definitivo. Las razones de dicha situación corresponden a resultados clínicos pendientes o a la insistencia de nuevos controles en nuestra institución.

Tabla 1 Descripción de los diagnósticos. El sexo es el de remisión

Diagnóstico	F	M	Total	Porcentaje
Hiperplasia suprarrenal congénita	12	5	17	31
En estudio	1	6	7	14
Insensibilidad parcial a los andrógenos	1	6	7	14
Síndrome ovotesticular	2	3	5	10
Hipospadias		4	4	8
Disgenesia gonadal pura	1	2	3	6
Criptorquidia bilateral		2	2	4
Disgenesia gonadal mixta	1	1	2	4
Insensibilidad completa a los andrógenos	2		2	4
Persistencia de conductos de Müller		2	2	4
Síndrome de Turner	2		2	4
Déficit de 5- α -reductasa		1	1	2
Síndrome de regresión testicular		1	1	2
Total general	17	33	55	

El tiempo promedio de seguimiento fue de 17,2 meses. Siete casos no continuaron el seguimiento en nuestra institución por problemas administrativos. Al evaluar el motivo de consulta de los individuos, identificamos que en ningún caso los pacientes fueron remitidos directamente al grupo transdisciplinario, sino que accedieron a dicha valoración a través de una de las especialidades que lo conforman; dicha especialidad se encargó de la presentación del caso en la junta de DDS.

Veinte (36%) pacientes fueron llevados a cirugía, de los cuales 7 fueron diagnósticas (5 laparoscopias diagnósticas más biopsias gonadales y 2 cistoscopias y genitoscopias). Los casos operados llevados a cirugías terapéuticas y reconstructivas fueron: 5 genitoplastias feminizantes, 4 correcciones de hipospadias con técnica de Bracka con edad promedio en el momento de la cirugía de 5 años. Cuatro cirugías de orquidopexia, 3 gonadectomías y una cirugía de Glasberg extrainstitucional. Un solo caso fue operado por otra malformación no asociada al DDS (onfalocelo y corrección de cardiopatía) ([tabla 2](#)). En el momento de la realización de este documento 8 (16%) pacientes se encontraban pendientes de ser llevados a cirugía con un promedio de tiempo de espera de $8,3$ meses \pm 13 meses.

Del total de pacientes evaluados, 36 (72%) fueron estudiados con cariotipo extrainstitucionalmente antes de ser vistos en nuestro grupo. Todos estos casos fueron estudiados con cariotipos que analizaban 20 a 25 metafases. Al correlacionar estos resultados con los cariotipos realizados por nuestro grupo de citogenética, donde se evaluaron 100 metafases en todos los casos, se identificaron 6 individuos con mosaicos y uno con duplicación en el brazo largo del cromosoma 18. Ninguno de los 6 casos con mosaicismo fue identificado al evaluar 25 metafases. De estos 6 casos con mosaico, 2 lo presentaron en el cariotipo gonadal, siendo uno una disgenesia gonadal mixta y otro un síndrome ovotesticular. Los otros 4 casos fueron uno con hipospadias, un

Tabla 2 Descripción de los procedimientos quirúrgicos realizados según el diagnóstico

Cirugía	D5aR	DGM	DGP	HSC	IPA	PCM	SOT	Total
Cistoscopia más genitoscopia				2	1			3
Laparoscopia diagnóstica			1			1	1	3
Corrección de hipospadias Bracka					2			2
Cirugía de Glasberg					1			1
Corrección de hipospadias Bracka + orquidopexia + gonadectomía	1							1
Laparoscopia diagnóstica + biopsia gonadal		1						1
Orquidopexia bilateral laparoscópica					1			1
Orquidopexia bilateral laparoscópica + gonadectomía						1		1
Orquidopexia bilateral + corrección de Hipospadias Bracka					1			1
Genitoplastia feminizante				5				5
Total general	1	1	1	6	6	2	1	20

DGM: disgenesia gonadal mixta; DGP: disgenesia gonadal pura; D5aR: déficit de 5- α -reductasa; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; IPA: insensibilidad parcial a los andrógenos; PCM: persistencia de los conductos de Müller; SOT: síndrome ovotesticular.

síndrome de Turner, una disgenesia gonadal pura y otro está en evaluación en el momento del desarrollo del presente trabajo.

Al evaluar la correlación entre el género asignado y el resultado del cariotipo, se identificó que 5 casos 46,XY tenían una asignación femenina inicial (tabla 2). Los diagnósticos de estos casos fueron: insensibilidad parcial a los andrógenos, insensibilidad completa a los andrógenos, síndrome ovotesticular, el cuarto disgenesia gonadal pura y el quinto disgenesia gonadal mixta. En cambio, de los casos con cariotipo 46,XX, 5 fueron asignados al género como masculinos; fueron 2 casos de recién nacidos con hiperplasia suprarrenal congénita, una disgenesia gonadal y 2 con síndrome ovotesticular.

Discusión

Los resultados obtenidos muestran el manejo de pacientes con DDS en nuestro hospital, encontrando una alta complejidad en el proceso de evaluación, diagnóstico y tratamiento que requiere siempre de un trabajo transdisciplinario. De acuerdo con los datos obtenidos, ningún caso fue referido para manejo transdisciplinario, lo cual afecta directamente al diagnóstico, el pronóstico y el manejo adecuado de estos individuos, aumentando el riesgo de discapacidad de los afectados y los costos para el sistema de salud. La experiencia mundial y los resultados obtenidos confirman que el manejo de los pacientes con DDS debe ser realizado por un grupo de expertos con experiencia en esta clase de patologías y que trabajen en conjunto por el bien del mismo paciente^{4,8}. De igual manera, se identificaron limitantes en el tratamiento, como lo son los tiempos de espera para lograr citas con especialistas y para procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y la continuidad en el seguimiento. Esto último redundante en que se limita la posibilidad de reforzar y enriquecer la experiencia del grupo mismo en busca de su fortalecimiento continuo. En el caso de los pacientes con hipospadias donde la edad ideal para el procedimiento es entre los 12 y 18 meses, en nuestra población fue de 5 años en promedio⁹. Con respecto al tratamiento quirúrgico de estos pacientes, es fundamental lograr un diagnóstico acertado, ya que procedimientos como la gonadectomía dependerán del diagnóstico definitivo molecular

e histológico, esto sin mencionar cirugías de reasignación de sexo. La legislación colombiana es clara (sentencia N.º T-477/95, sentencia unificada 337/99, sentencia N.º T-551/99) en proteger los pacientes con DDS y el conocimiento de la reglamentación es crucial, pero es fundamental lograr una sensibilización hacia estas patologías y sus posibilidades de manejo, en el que la experticia y el manejo transdisciplinario son la base de los buenos resultados, no solo médicos, sino psicosociales. Evidenciando las limitantes de acceso al sistema de salud, el objetivo deberá ser lograr manejos médicos y procedimientos oportunos para cambiar la situación actual que describimos. Todos los pacientes deben ser vistos por grupos transdisciplinarios entrenados y con experiencia.

Es llamativo identificar que no todos los casos tienen estudios de citogenética y al evaluar la correlación aumentando el número de metafases analizadas se identificó un subdiagnóstico de mosaicismos y cariotipos complejos que indican la necesidad de evaluar a los pacientes con DDS en centros con amplia experiencia en el diagnóstico citogenético y que cariotipos con análisis inferiores a 50 metafases no aseguran un diagnóstico preciso. Por otro lado, la realización de pruebas adicionales, como la FISH y técnicas de secuenciación, son imprescindibles y ofrecerán en el futuro resultados fundamentales que ayudarán a esclarecer el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes^{10,11}.

Conclusiones

Los DDS son patologías muy complejas que requieren del tratamiento integral por múltiples especialidades. Esto se manifiesta con clara reducción en complicaciones, costos y, lo más importante, una mejoría del pronóstico y la discapacidad. En nuestro medio, las limitantes que presentan el sistema de salud para lograr un tratamiento integral transdisciplinario a nuestros pacientes están lejos de ser óptimas. El desarrollo de centros de referencia debe ser un esfuerzo y una necesidad en la que debemos trabajar todos los urólogos y demás especialistas involucrados en el tratamiento de pacientes con DDS. Es importante que los prestadores de la salud tengan conocimiento de los grupos transdisciplinarios para así promover un adecuado tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de interés

Ninguno.

Bibliografía

- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Management of intersex disorders. Arch Dis Child.* 2006;9:554–63.
- Zarante I, Franco L, López C, Fernández N. Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Biomédica.* 2010;30:65–71.
- Hutson JM, Grover SR, O'Connell M, Pennell SD. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol [Internet]. Nature Publishing Group.* 2014;10:476–87.
- 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 [Internet].* 2016;85:158–80.
- Fernández N, Zarante I. Prevalencia y escala pronóstico para malformaciones congénitas en Colombia: la responsabilidad de pediatras y neonatólogos. Registro de 54.397 nacimientos. *Ucin.* 2008:28–32.
- Fernández N, Vergara T, Reyes L, Pabón J, Pérez JF, Zarante I, et al. Banco de ADN para malformaciones urológicas. Un paso al futuro. Descripción de una población y seguimiento. *Urol Colomb.* 2011;XX:61–5.
- Kim KS, Kim J. Disorders of sex development. *Korean J Urol.* 2012;53:1–8.
- Pasterski V, 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;95:618–23.
- Bush NC, Holzer M, Zhang S, Snodgrass W. Age does not impact risk for urethroplasty complications after tubularized incised plate repair of hypospadias in prepubertal boys. *J Pediatr Urol [Internet].* 2013;9:252–6.
- Di Gregorio E, Savin E, Biamino E, Belligni EF, Naretto VG, D'alessandro G, et al. Large cryptic genomic rearrangements with apparently normal karyotypes detected by array-CGH. *Mol Cytogenet.* 2014;7:82–92.
- Maciel-Guerra AT, de Paulo J, Santos AP, Guaragna-Filho G, Gabriel J, Andrade R, et al. The use of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of hidden mosaicism: Apropos of three cases of sex chromosome anomalies. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56:56.