

DIFERENCIACION SEXUAL ANORMAL

La identidad del género de una persona es el resultado del sexo genético, hormonal y morfológico influido por el ambiente del individuo. Antes del nacimiento la diferenciación sexual sigue una secuencia específica de acontecimientos.

1º) Sexo genético: determinado por los cromosomas sexuales.

2º) Caracteres sexuales primarios: son las gónadas, que se diferencian bajo el control de los cromosomas sexuales, y determinan el ambiente hormonal del embrión.

3º) Caracteres sexuales secundarios: consiste en la diferenciación de los sistemas de conductos internos y la formación de los conductos externos, según el ambiente hormonal.

Tras el nacimiento el individuo crece de forma inespecífica hasta llegar a la pubertad. **4º) Caracteres sexuales terciarios:** maduración de esos caracteres sexuales (vello pubiano y

axilar, crecimiento de las mamas ...), al llegar a la pubertad.

En este tema nos centraremos en las alteraciones de los dos primeros.

FORMACION DE CARACTERES SEXUALES

Periodo de indiferenciación sexual hasta la semana 5-6, cuando las gonadas empiezan a diferenciarse con la llegada de los gonocitos a las crestas genitales del mesenterio dorsal

Los caracteres sexuales primarios y secundarios se producen en la vida intrauterina.

La gónada indiferenciada es bipotencial, posee áreas corticales y medulares con células:

- germinales epiteliales (células de Sertoli o de la granulosa en potencia) y
- mesenquimales (células de Leydig o de la teca en potencia).

Lo que será el testículo adopta una forma reticular; en el caso del ovario folicular.

Durante el periodo de desarrollo indiferenciado coexisten los conductos de Wolff (mesonéfrico) y de Müller (paramesonéfrico). Uno de estos sistemas de conductos persiste dando lugar a diversos conductos y glándulas según el sexo mientras que el otro desaparece en el **tercer mes** de vida fetal salvo unos vestigios no funcionales.

En esta fase bipotencial (hasta la semana 6) los genitales externos constan de:

- 1 seno urogenital
- 1 tubérculo genital (prolongación del anterior)
- 2 rodetes labio-escrotales lat q se hacen dobles (pliegues uretrales o genitales).

Al contrario de lo que ocurre con los genitales internos donde coexisten ambos sistemas de conductos, los genitales externos son primordios neutros capaces de desarrollarse en estructuras masculinas o femeninas

según la influencia de la hormona esteroidea gonádica correspondiente.

DETERMINACION Y DIFERENCIACION SEXUAL

Diferenciación de las gónadas:

- **Testículo: a partir de la semana 6**
- **Ovario: a partir de la semana 9**

La diferenciación de la gónada o determinación sexual es un proceso biológico genéticamente controlado para evolucionar al sexo masculino o femenino. Se establece ya desde la fecundación.

La diferenciación del testículo depende de la influencia activa de varios genes situados

en una *región pericentromérica* del brazo corto del cromosoma Y de unas 2'1 Kbases conocida como *SRY*. Gracias a ella se forma el testículo; una vez éste es funcionalmente activo pasa a controlar el desarrollo sexual subsiguiente con la síntesis de andrógenos. La estimulación por la HCG produce la hipertrofia de las células de Leydig y con ella los niveles máximos de testosterona, alrededor de la semana 12.

En un individuo XX la gónada bipotencial evoluciona a ovario unas 2 semanas más

tarde que el testículo. Se produce porque no existe la región SRY y por la existencia de dos cromosomas X, no basta con la de uno solo.

Diferenciación y desarrollo canalicular:

- **conductos de Wolff (en el hombre): semana 8**
- **conductos de Müller (en la mujer) : semana 11**

La diferenciación sexual corresponde a la diferenciación de los conductos gonofóricos que conlleva la desaparición de los conductos de Wolf o de Müller según el sexo, inducido hormonalmente. También incluye la diferenciación de los genitales externos.

En el varón ocurre porque en el testículo las células de Sertoli y Leydig producen la

sustancia inhibidora de los conductos de Müller (MIS) y testosterona, respectivamente. La MIS es responsable de la regresión del sistema de conductos de Müller. La testosterona, producida de forma precoz ya en la semana 8, mantiene y estimula los conductos de Wolf para desarrollar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. También por acción de la testosterona el tubérculo genital forma el pene, los rodetes labio–escrotales se fusionan para formar el escroto y los pliegues del seno urogenital forman la uretra peneana.

Los genitales internos poseen una tendencia intrínseca a la feminización.

En ausencia de cromosoma Y y de testículos funcionales, la carencia de MIS permite

la conservación del sistema de Müller y el desarrollo de las trompas de Falopio, útero y porción superior de la vagina. En ausencia de testosterona el sistema de Wolf regresa, los pliegues del seno urogenital permanecen abiertos formando los labios mayores, el tubérculo genital forma el clítoris y el seno urogenital se diferencia en uretra y parte de la vagina.

La exposición a **andrógenos** en periodos de tiempo críticos conduce a una

masculinización variable. De la misma manera, si hacia la semana 12 no se consigue en el varón una cantidad suficiente de andrógenos se producirán genitales incompletamente masculinizados.

DESARROLLO SEXUAL ANORMAL

La clasificación de las distintas patologías del desarrollo sexual se establece según el fenotipo sexual:

- Fenotipo femenino:
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Swyer
- Fenotipo masculino:
 - ◆ Inversión sexual
 - ◆ Síndrome de Klinefelter
- Fenotipo ambiguo:
 - ◇ Hermafroditismo
 - ◇ Disgenesia gonadal parcial

A) FENOTIPO FEMENINO:

1- SINDROME DE TURNER

Hay una disgenesia gonadal, ausencia de formación de las gónadas.

– **Cariotipo:** muchas veces es 45 X0, aunque también hay otras patologías de base,

siempre del cromosoma X: deleciones, isocromosomas, mosaicismo ... Aunque poseen un cromosoma X íntegro, éste no es suficiente para el desarrollo de los ovarios, se necesitan los dos en un buen estado.

Según sea la parte afectada de ese cromosoma variarán los signos descritos: talla corta, amenorrea ...

– **Fenotipo:** femenino

– **Gónadas:** ovarios fibrosos, es un rudimento, sin gonocitos ni folículos con tan solo una

estructura conjuntiva (gónada acintada). En consecuencia, no se producen

hormonas, lo que provoca la amenorrea, la falta de crecimiento...

– **Utero:** hipoplásico

– **Infantilismo somático y sexual**, es decir, que no hay crisis puberal, no hay desarrollo del

ovario, no se produce la menstruación (*amenorrea primaria*) y no hay crecimiento general

somático (es característica su *baja talla*) ni de los caracteres sexuales terciarios

(crecimiento de las mamas...) *falta de desarrollo puberal.*

- **Malformaciones:** cuello alado (pterygium coli), cubitus valgus (angulación del codo hacia

la parte externa), dimorfias faciales, edemas periféricos (linfedemas), tiroiditis, estrabismo y especialmente malformaciones renales y cardiacas.

- **Diagnóstico:** postnatal es difícil si no tiene malformaciones.

Los genitales son completamente normales.

El único signo es que estas niñas son un poco más bajitas. Al llegar a la

pubertad se observa que la niña no crece más y se hace aparente la amenorrea y la falta de desarrollo sexual. A toda chica con amenorrea primaria se le hace un cariotipo que descubre la patología.

- **Tratamiento:** incluye varios aspectos:

- Las **malformaciones** se tratan de manera específica.

- Para el **correcto desarrollo sexual y somático** se administra GH drte la infancia

(aumenta la estatura unos 10 cm) y al llegar a la pubertad, estrógenos y progesterona que además de facilitar el crecimiento, ayudan a madurar mama vulva y vagina.

- El **problema reproductivo** (evidentemente estas chicas son estériles) se trata con técn. de reproducción asistida, con la donación de ovocitos de mujeres donantes.

2- SINDROME DE SWYER

- **Cariotipo:** XY

- **Fenotipo:** femenino

- **Gónadas:** En lugar de gónadas existen bandas fibrosas que conducen a amenorrea primaria y falta de desarrollo sexual secundario en la pubertad. Posee esa forma acintada que también aparece en el Turner.

En un 25% de los casos desarrolla un tumor, el gonadoblastoma, a veces microscópico. Por eso a todas estas chicas se les extirpan.

- **Genitales externos e internos** femeninos normales

- Son normales al nacer y en la infancia, no se asocia a malformaciones ni patologías.

Su talla es normal.

– **Etiología:** Presumiblemente los testículos no consiguieron desarrollarse o fueron eliminados (regresión testicular) antes de la diferenciación genital ext e int.

Sea como fuere hay una disgenesia bilateral de los testículos.

– **Diagnóstico:** se establece a partir de la pubertad, al manifestarse la amenorrea primaria.

El cariotipo es también prueba de elección para ello.

– **Tratamiento:** incluye además de la cirugía, la terapia hormonal con estrógenos y progesterona, y la fecundación in vitro si quiere quedarse embarazada.

B) FENOTIPO MASCULINO

INVERSION SEXUAL (poco frecuente)

– **Cariotipo:** 46 XX

– **Fenotipo:** masculino.

– Se ven en la consulta de esterilidad. Son hombres **esteriles** en los que al hacerles el espermiograma no aparecen espermatozoides. Su actividad sexual, sin embargo es normal.

– **Etiología:** Intercambio entre crom Y (región SRY) y X (zona pseudosomática) drte

meiosis espermatozoides del padre al unirse al ovocito el resultado es XX.

C) FENOTIPO AMBIGUO

◇ HERMAFRODITISMO (verdadero)

◇ PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO (XX)

- yatrogénico
- materno
- fetal: SIND. ADRENO-GENITAL

◇ PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO (XY)

◇ Medicamentosa: uso de androcar (ttmto hirsutismo)

◇ Ausencia o insuficiencia de MIS

◇ Insensibilidad a los andrógenos (SIND. DE MORRIS)

◇ SINTESIS ANORMAL DE ANDROGENOS

1- HERMAFRODITISMO

En el **hermafroditismo verdadero** coexisten en el mismo sjto tej. testicular y ovárico.

– Ambos pueden estar contenidos en una misma gónada (**ovotestis**)

o un lado puede ser un ovario y el otro un testículo.

- Los genitales internos corresponden a la gónada adyacente.
- En la mayoría, los genitales ext. son masculinos como ya asignarlos al sexo masculino.

Sin embargo, un 75% presentan ginecomastia y un 50% menstrúan tras la pubertad.

- El 50% son hembras genéticamente (XX), algunos son XY y el resto son mosaicismos con al menos una estirpe celular XX.

2- PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO (XX)

En estos individuos existen ovarios y los genitales ext. son de características masculinas. Genéticamente son hembras XX, pero no tienen los genitales externos propios de una mujer.

Etiología: se produce porque el feto es expuesto a andrógenos virilización parcial.

El estímulo masculinizante viene:

- **del médico (iatrogénica):** inyección de andrógenos como anabolizantes desde 1º trimestre
- **de la madre:** tumores ováricos productores de andrógenos
- **del feto:** (lo +) aquí se incluye el **Sind. Adrenogenital**, que es al que nos referiremos.

SINDROME ADRENOGENITAL

Hay una **producción excesiva de andrógenos** por la corteza suprarrenal fetal.

Puede aparecer en el momento del nacimiento o desarrollarse más tardíamente (esto obedece más a un tumor suprarrenal fetal).

Este exceso de andrógenos se traduce en:

- **Alt. Genitales externos:** (Un exceso temprano de andrógenos puede producir masculinización

completa de los genitales ext, mientras que si es más tardía puede crear una ambigüedad sexual)

- grados variables de fusión de los pliegues labioescrotales
- aumento del tamaño del clítoris
- variaciones anatómicas de uretra y vagina.
- **Los genitales int:** No se ven alterados, porque el desarrollo de éstos se completa hacia la

semana 10 y la glándula suprarrenal no empieza a funcionar hasta la 12.

– **Causa y mecanismos:**

La hiperplasia suprarrenal virilizante es el resultado de una **alt hereditaria** de la biosíntesis de esteroides que conduce a la **incapacidad de producción de glucocorticoides**. El eje hipotálamo–hipofisario responde aumentando la secreción de ACTH por feed–back negativo. Esta estimulación causa la hiperplasia de la corteza suprarrenal, lo que genera un gran aumento de los andrógenos suprarrenales (dehidroepiandrosterona y androstenediona) así como precursores corticoides. Por consiguiente la niña puede estar compensada en cuanto a niveles de cortisol pero a expensas de una masculinización.

– El **defecto** más común es el de la **enzima 21–hidroxilasa**, enzima que interviene en la

conversión de la progesterona en gluco y mineralcorticoides.

– Si el defecto es grave, habrá además una insuficiente producción de aldosterona q provoca

graves problemas hidroelectrolíticos que pueden incluso producir la muerte neonatal.

– El **crecimiento somático** de estas niñas en la infancia es muy bajo por el exceso de andrógenos. Sin embargo, éstos al mismo tiempo inducen el cierre de las metáfisis de los

huesos con lo que al final quedan más *bajitas*.

– Es necesario un diagnóstico y tratamiento rápido por el grave riesgo postnatal que tienen.

* **Dco:** El cariotipo revela el sx femenino XX. En el análisis de orina se observa un aumento de 17–cetoesteroides, metabolitos derivados de la progesterona. Al no poder ser vehiculizada a corticoides se acumula y con ella sus mtbolitos.

* **Ttmtto:** consiste en la administración de cortisol, lo que disminuye la ACTH y con ella los andrógenos. El tratamiento de las anormalidades anatómicas requiere cirugía plástica, según la inclinación sexual del paciente.

3– PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO (XY)

Son varones genéticos XY pero los genitales externos no son normalmente masculinos. **Hay varias causas;**

1– Medicamentosas: androcar, una hormona antiandrogénica para el hirsutismo

2–Ausencia o insuficiencia de MIS

3– Insensibilidad a los andrógenos: SIND. MORRIS

– **Cariotipo:** XY

– **Fenotipo:** femenino, en apariencia son niñas normales hasta que al llegar la pubertad desarrollan una amenorrea primaria porque carecen de útero.

– **Gónadas:** testículo es normal q produce andrógenos correctamente xo fallan sus receptores, codificados por el cromosoma X alt. cdtos

– **Genitales:** no hay inducción para el desarrollo del cdto de Wolff pero si hay inhibición del de Müller porque el MIS se produce de manera correcta.

Por tanto no existe útero ni trompas, pero si vagina que es más corta xq deriva tan solo del seno urogenital (recordemos que la vagina se forma a partir de éste pero también de la parte más distal de los conductos de Müller) y termina de forma ciega.

– No se desarrollan los **caracteres sexuales terciarios**.

– **Tratamiento:** terapia hormonal sustitutiva para conseguir ese desarrollo y extirpación de los testículos.

Estas mujeres no podrán tener hijos al carecer de útero.

4– Síntesis anormal de andrógenos

– **Cariotipo:** XY

– **Fenotipo:** La falta de andrógenos produce ya desde el nacimiento unos genitales ambiguos o femeninos (aunque no se desarrolla útero ni vagina) por lo que hay que pedir un cariotipo para identificar el sexo genético.

– **Diagnóstico:** se revela por un aumento de los 17–cetoesteroides en orina, d androstediona (precursor inmediato de la T) y estrógenos en sangre, mientras que los de testosterona están disminuidos.

El defecto en la síntesis de testosterona puede ocurrir en cualquiera de las 5 reacciones enzimáticas que conduce desde el colesterol a la testosterona por vía ,

aunque el más común es el de la 17 β -deshidrogenasa.

– **Tratamiento:** La inclinación sexual de la persona suele ser femenina con lo q se realiza una operación de cirugía plástica acorde a ella. Además se extirpan los testículos, que son ectópicos, dado que son propensos a desarrollar un tumor. Por último se administran estrógenos para conseguir un desarrollo sexual completo en la pubertad.