

Tema R-6: DESARROLLO SEXUAL ANORMAL.

EL DESARROLLO SEXUAL NORMAL:

1. CARACTERES SEXUALES: Son los que diferencian cada uno de los sexos, desarrollándose en distintos periodos:

1. Diferenciación intrauterina: Estos caracteres aparecerán ya en el recién nacido:

- **Caracteres primarios:** Son las gónadas.
- **Caracteres secundarios:** Condicionan los denominados:
 - Sexo gonofórico:** Constituido por las estructuras que se diferencian a partir de los conductos de Müller y Wolff:
 - *En la mujer: Útero y trompas.
 - *En el hombre: Conductos deferentes y epidídimo.
 - Sexo perineal:** Lo constituyen los genitales externos.

2. Madurativos: Se desarrollarán en la pubertad:

- **Caracteres terciarios:** Desarrollo de las mamas, vello, distribución de grasa corporal, diferenciaciones del esqueleto, etc.

En este tema nos vamos a limitar fundamentalmente al estudio de la biología y patología de los caracteres sexuales que se originan por diferenciación intrauterina, es decir, los caracteres sexuales primarios y secundarios.

2. LA DIFERENCIACIÓN INTRAUTERINA:

GÓNADAS:

A) Gónada indiferente: Las gónadas proceden del mesodermo intermedio. Sólo adquieren caracteres morfológicos masculinos o femeninos en la 7ª semana del desarrollo, hasta ese momento son iguales para la mujer y para el hombre: Un par de eminencias longitudinales (*pliegues o crestas genitales o gonadales*), a partir de los cuales se van a diferenciar las gónadas.

De ese mismo mesodermo procede también por una proliferación el cordón nefrogénico, que da lugar al aparato urinario y a los elementos del aparato genital.

B) Diferenciación gonadal: Más tarde se van a diferenciar:

-**Testículo:** Se diferencia un testículo cuando las células germinales y mesenquimales adoptan una disposición medular y una ordenación reticular. La porción cortical regresa.

-**Ovario:** En el ovario la disposición de las células germinales es cortical (hacia periferia de la gónada) y tiene una ordenación folicular. La porción medular regresa.

Entendemos por **determinación sexual** (diferenciación gonadal) al proceso biológico, genéticamente controlado, por el que se diferencia la cresta gonadal en testículo u ovario. Veamos cómo se produce esto, es decir, por qué se forma testículo u ovario:

-**Testículo:** Se forma porque existe un cromosoma Y, que lleva un elemento inductor para la formación del mismo, cosa ésta conocida desde 1959, mediante la aplicación del método cariológico. Hasta 1986 se va profundizando con este mismo método cariológico para ver dónde está este elemento inductor y se descubre que se encuentra codificado en un fragmento del brazo corto del cromosoma Y. En los

últimos tiempos, mediante técnicas de biología molecular, se ha podido determinar que, en un sitio próximo al telómero del cromosoma Y, existe una zona con un conjunto de genes que se han denominado SRY (*sex determining región cromosoma Y*), que hacen que se diferencie el testículo. Hoy en día está perfectamente conocido y se empieza a utilizar como sonda génica, para el diagnóstico de casos patológicos. Su presencia induce la formación del testículo, la ausencia de estos genes hará que no se forme ninguna gónada.

(Nota: En la literatura podemos encontrar, en lugar del gen SRY, la referencia a la proteína o antígeno H-Y, que sería la codificada a dicho nivel y responsable de la diferenciación testicular).

-Ovario: Su formación requiere que:

No exista el gen SRY, que está relacionada con la diferenciación masculina (pues no hay cromosoma Y ni material cromosómico Y).

Y además que existan 2 cromosomas X.

SEXO GONOFÓRICO:

A) Periodo indiferente: A partir del conducto nefrogénico se produce el conducto mesonéfrico o de Wolff. El conducto de Wolff crece hacia abajo y penetra en el seno urogenital, donde induce la formación de la yema ureteral y, en el mesénquima, la formación del riñón. A partir del conducto mesonéfrico se formará el conducto paramesonéfrico o de Müller. Estas dos estructuras (conductos mesonéfrico y paramesonéfrico) en la 6^a-8^a semanas son iguales en un embrión masculino o femenino.

B) Diferenciación gonofórica: Es la diferenciación de los conductos, que van a dar origen a las siguientes estructuras de los órganos sexuales:

-Conductos de Müller: Útero, trompas y parte de la vagina.

-Conductos de Wolf: Conductos deferentes y epidídimo.

Con el paso del tiempo en los embriones masculinos se desarrollan los derivados del conducto de Wolff y regresan los conductos de Müller.

Si el embrión es femenino desaparecen los derivados del conducto de Wolff (por falta de estímulo) y sólo se forman los derivados del conducto de Müller. En la mujer los conductos paramesonéfricos cuando llegan en su crecimiento hacia la porción más caudal del embrión se cruzan y se funden, originando la formación del útero (de la parte fusionada). Las primeras porciones de los conductos de Müller forman las trompas y de su parte más terminal se origina la parte superior de la vagina.

SEXO PERINEAL (genitales externos):

A) Periodo indiferente: Entre la 4^a y 5^a semanas se desarrolla la eminencia genital, una masa redondeada que entre el ombligo y la porción caudal, presentando centralmente en su zona superior el tubérculo genital y lateralmente, flanqueando la abertura del seno urogenital, los pliegues genitales. En la semanas 6^a-7^a el tubérculo genital comienza a elongarse, apareciendo centralmente una división, el surco genital y, por fuera de los pliegues genitales, se producen unos espesamientos llamados prominencias genitales o espesamientos labioescrotales. En este estadio no existen diferencias remarcables en los genitales externos entre los embriones masculinos y femeninos.

B) Diferenciación perineal: Aproximadamente en la 10^a semana se empiezan a diferenciar estas estructuras en un sentido u otro según el sexo:

Varón: Se produce una elongación del tubérculo genital y los pliegues genitales comienzan a fusionarse sobre el surco uretral desde detrás hacia adelante, formando el cuerpo esponjoso. La hendidura urogenital elongada se cierra y forma la uretra peneana. Los dos espesamientos urogenitales se trasladan posteriormente respecto al tubérculo genital y se funden formando el escroto. Todos estos cambios se han completado en la semana 12, excepto el descenso testicular, que ocurre más tardíamente.

Mujer: La diferenciación femenina se caracteriza por las escasas modificaciones de esta eminencia genital. El seno urogenital permanece expuesto sobre la superficie, como una hendidura entre la vagina y la abertura de la uretra. El tubérculo genital de la mujer apenas crece, formando el clítoris. El surco genital quedará formando el vestíbulo vaginal. Los pliegues genitales quedan separados bordeando la apertura vaginal y uretral, son los labios menores. Los espesamientos genitales (pliegues labioescrotales) quedan lateralmente a los pliegues genitales, sin fundirse y serán los labios mayores.

Resumiendo:

		HOMBRE	MUJER
DIF. GONADAL		Testículo	Ovario
	C. Wolff	Deferente Epidídimo	Regresa (desaparece)
DIF. GONOFÓRICA	C. Müller	Regresa (desaparece)	Útero Trompa Parte de vagina
	Tubérculo	Glande	Clítoris
DIF. PERINEAL	Pliegues	Uretra peneana	Labios menores
	Prominencias	Escroto	Labios mayores

3. LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (*Experiencias de Jost*): Los caracteres secundarios (el sexo perineal y el gonofórico) se diferencian porque existe un proceso biológico que induce la diferenciación de los conductos (mesonéfrico-paramesonéfrico) y de las estructuras perineales hacia caracteres de uno u otro sexo, desarrollándose unas estructuras y regresan otras). Este proceso constituye el fenómeno que definimos como diferenciación sexual. Para entender por qué se produce esto vamos a ver primero las experiencias que hizo Jost:

Jost realizó unas experiencias sobre los procesos de diferenciación sexual con conejas embarazadas:

-En épocas previas a la diferenciación sexual de los fetos, operaba a las conejas y castraba a los fetos (les quitaba las gónadas). Vio que todas las crías (tanto si genéticamente eran machos o hembras) nacían con un fenotipo femenino: todas tenían útero y trompas, careciendo de derivados wolffianos. Concluye que la ausencia de gónadas, y por tanto la falta de estímulo específico testicular en épocas previas a la diferenciación del sexo, produce siempre un fenotipo femenino.

-Luego les injertó un testículo a estos animales previamente castrados, y vio que nacían con un fenotipo masculino: No tenían útero, ni trompas, sino conductos deferentes. Por tanto, el testículo es el elemento inductor de la diferenciación: Para que haya un fenotipo masculino tiene que haber testículo.

-Tras esto Jost colocó cristales de testosterona en el peritoneo de los fetos castrados y vio que se masculinizaban el sexo perineal y los conductos de Wolff (la cría tenía conductos deferentes), pero no desaparecían los conductos de Müller (tenían útero y trompas). Por tanto, los andrógenos masculinizan el sexo perineal y los conductos de Wolff, pero no hacen regresar los conductos de Müller.

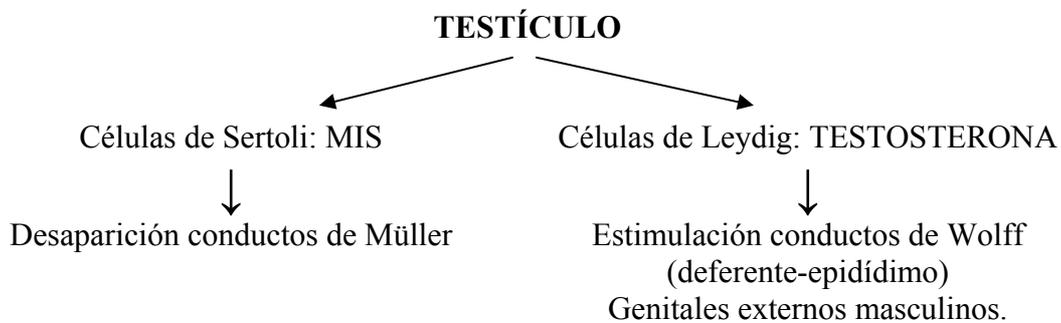
**PREVIO A
 DIFERENCIACIÓN
 SEXUAL**

SEXO GONOFÓRICO

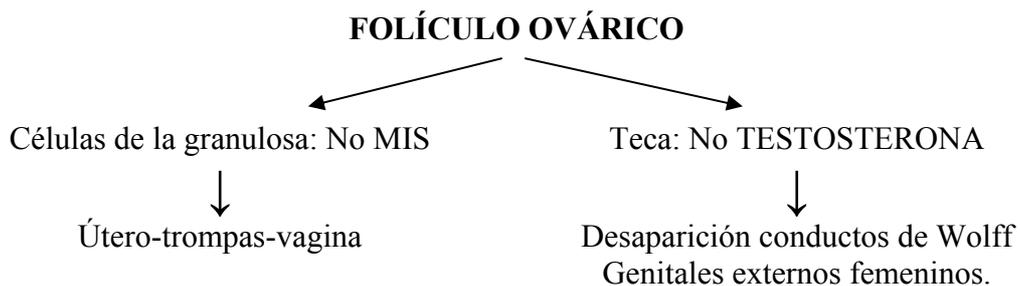
SEXO PERINEAL

	CONDUCTOS DE WOLFF	CONDUCTOS DE MÜLLER	
Castración	∅	+	Femenino
Injerto de testículo	+	∅	Masculino
Testosterona	+	+	Masculino

Al cabo de 30 años de estas experiencias se demostró que los conductos de Müller desaparecen en el hombre cuando hay testículos porque éstos segregan una sustancia denominada MIS (*sustancia inhibidora de los conductos de Müller*), también conocido como MIF (o FIM: *factor inhibidor de los conductos de Müller*). Esta sustancia, producida por las células de Sertoli, por un efecto paracrino, produce la regresión de los conductos de Müller en el embrión.



En la mujer, al no existir células de Sertoli no hay MIS, por lo que persisten los conductos de Müller que formarán el útero, trompas y parte de vagina. Como tampoco hay células de Leydig no se produce testosterona, por lo que los genitales externos serán femeninos por falta de inducción masculina y los conductos de Wolff desaparecen también por falta de esa hormona.



En resumen, la diferenciación de los caracteres sexuales hacia uno u otro sexo se produce:

-Caracteres primarios (gónadas): Inducción genética de la formación del testículo o del ovario.

-Caracteres secundarios (sexo gonofórico y sexo perineal): Estímulo endocrino o paracrino de por parte de las células del testículo: Sustancias de origen hormonal en épocas precoces que masculinizan si existen y si no existen feminizan.

4. CRONOLOGÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL: Tiene lugar en el primer trimestre del embarazo:

DIFERENCIACIÓN	SEMANA
Gonadal:	
Células de Sertoli	6
Células de Leydig	8
Gonofórico:	
Regresión conductos de Müller (♂)	8
Regresión conductos de Wolff (♀)	10
Genitales externos:	
Fusión	10½
Vagina	>11

EL DESARROLLO SEXUAL ANORMAL: CLASIFICACIÓN:

La patología de la diferenciación sexual la clasificaremos en:

1) Trastornos del desarrollo de las gónadas (patología de la determinación del sexo):

1. Fenotipo femenino (*disgenesia gonadal*):
 - Síndrome de Turner.
 - Síndrome de Swyer.
2. Fenotipo ambiguo:
 - Disgenesia gonadal mixta.
 - Hermafroditismos.
3. Fenotipo masculino:
 - Inversión sexual 46, XX.
 - Síndrome de Klinefelter.

2) Trastornos de la diferenciación sexual:

1. Pseudohermafroditismo femenino.
2. Pseudohermafroditismo masculino.

TRANSTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL:

DISGENESIA GONADAL:

El concepto disgenesia gonadal es histológico haciendo referencia a la aplasia de células germinales normales, junto a la carencia e elementos celulares específicos de soporte (células de la granulosa en la mujer y de Sertoli en el varón), quedando la gónada reducida casi exclusivamente a tejido fibroso, por lo que se conocen como gónadas acintadas (*streak gonads*).

Su fenotipo es femenino. Estos casos son una réplica clínica exacta en la especie humana del efecto Jost antes descrito (extirpación de gónadas), al tratarse de individuos carentes de gónadas. En estos síndromes todos los genitales son femeninos: hay genitales externos de mujer y también útero y trompas. Carecen de conductos deferentes y epidídimo.

SÍNDROME DE TURNER:

Cariotipo:

- a) Con ausencia de mosaicismo:

- 45,X: 50% de los casos.
- 46,X i(Xq) (isocromosoma de un brazo largo).
- 46,X del (Xp) (delección de un brazo corto).

b) Mosacismos: Frecuentes en este síndrome (35%): 46,XX con algún otro de los tipos vistos arriba.

Anomalías clínicas: Turner describió una serie de casos en chicas que presentaban la siguiente tríada:

- Infantilismo sexual y somático.
- Cuello alado (*pterygium colli*).
- Cubitus valgus.

Las anomalías que presentan las afectadas por este síndrome son:

I. Genitales:

Gónadas acintadas: En vez de gónadas hay unas cintillas fibrosas (2-3 x 0.5 cm), no hay estructuras ováricas, sólo tejido conjuntivo fibroso, indistinguible del estroma ovárico normal, sin componente germinal: Ausencia de la foliculogénesis. Hay casos en que aparecen células hiliares. En casos excepcionales se producen menstruaciones (12%), telarquia e incluso alguna gestación. En estos casos prácticamente siempre se trata de mosaicos.

Genitales internos femeninos, de aspecto infantil.

Genitales externos femeninos, de aspecto infantil. Ocasionalmente clítoris alargado en casos en que el aumento de gonadotropinas estimula las células hiliares o posibles células de Leydig. A veces son normales.

Caracteres sexuales secundarios: Escaso desarrollo mamario y de las pilificaciones púbica y axilar.

II. Somáticas:

a) Esqueléticas:

-Disminución de estatura. Son niñas de baja talla, suelen medir alrededor de 141±6 cm. (máximo 155 cm).

-Tendencia a la braquicefalia y retrognatia.

-Paladar duro de arco elevado.

-Dentición defectuosa (dientes pequeños).

-A veces hipoplasia y fusiones de vértebras cervicales: Cuello corto y alado.

-Tórax en forma de concha con separación de pezones.

-Cifosis y escoliosis frecuentes.

-Cúbito valgo (45% casos) con cortedad del 4º metacarpiano.

Otros metacarpianos pueden ser también cortos y curvados radialmente. Pueden darse desplazamientos de los huesos del carpo.

b) Obstrucción linfática en el período de vida intrauterino: Linfedema de extremidades inferiores y dorso de pies y manos en recién nacidos. Desaparece a los 18 meses.

c) Anomalías cefálicas:

-Cara de aspecto triangular de vértice inferior.

-Orejas de implantación baja y anomalías del pabellón auditivo.

A veces hipoacusia por malformación del oído medio.

-Anomalías oculares (22%): Estrabismo, epicanto, ptosis.

Ceguera espacio-formas.

-Implantación posterior baja del cabello.

d) Inteligencia: Posible retraso mental en 11-17% de los individuos 45,X. Socialmente inmaduros.

e) Malformaciones cardíacas (15% de los 45,X): Coartación aórtica y defectos septales.

f) Malformaciones urinarias (50% de los 45,X): Riñón en herradura, agenesia renal unilateral, duplicidad ureteral.

g) Piel (63% de los 45,X): Nevus pigmentarios en cara brazos y pecho. Uñas hipoplásicas y malformadas. Cabello de consistencia lanosa.

h) Mayor incidencia de patologías en el adulto: Tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, diabetes e hipertensión.

III. Endocrinología:

-La maduración del eje hipotálamo-hipófisis es normal, pero no desarrollan la pubertad: Su sistema endocrino funciona igual que el de una niña normal y también se producen feed-backs, pero, al no tener gónadas, los estrógenos no se producen, por lo que los valores de estradiol en suero están muy bajos y, por tanto, se elevan las gonadotropinas de forma marcada, por feed-back negativo, con valores similares a los que tiene la mujer menopáusica.

-La GH es normal.

-La mayor parte de las hormonas esteroideas circulantes son de origen suprarrenal.

Variedades clínicas:

Sdr. de Bonnevie-Ullrich: Descrito en niños, asocia linfedema de extremidades, dermatolisis de la piel de la nuca y retraso de crecimiento. Posteriormente desarrollan el *cubitus valgus* y el *pterygium colli*, por lo que se considera un Turner de la edad infantil.

Sdr. de Roessle: Asocia enanismo, infantilismo sexual y disgenesia gonadal, con ausencia de cubitus valgus y pterigium colli.

Sdr. de Noonan: Fenotipo Turner con gónadas normales.

Diagnóstico: Hay determinados datos por los que podemos diagnosticarlo en los diferentes momentos de la vida:

En la recién nacida se diagnostica si tiene algún rasgo característico de los que hemos descrito. Si no hay malformaciones es difícil diagnosticarlo, porque sus genitales externos son normales. Si tenemos dudas solicitamos un cariotipo, que suele ser 45,X o algún mosaicismo.

Infancia: Retraso en el crecimiento.

Pubertad: Ausencia de maduración sexual. No hay signos de desarrollo puberal, no se produce la menarquia, no aparece vello pubiano, no hay desarrollo de las mamas.

Adulta: Amenorrea primaria. Junto a todo lo anterior, nos dirá que no ha tenido la menstruación.

El diagnóstico definitivo en todos los casos lo da el cariotipo.

Tratamiento:

Malformaciones: Si existen, tratamiento particular de las mismas.

Retraso del crecimiento: Intentar que sean lo menos enanas posible. Para ello en épocas precoces (infancia) se puede usar hormona del crecimiento (GH).

Desarrollo sexual: Estas niñas en la adolescencia no tendrán desarrollo sexual. Hay que intentar que tengan una cierta madurez de los caracteres sexuales terciarios con terapéutica hormonal sustitutiva: Estrógenos y progesterona.

Estrógenos: Harán madurar sexualmente a la mujer, creciendo la vagina, útero, algo las mamas, etc.

Progesterona: Tendrá menstruaciones, pero no ovulaciones (será estéril).

Tratamiento de la infertilidad: Estas mujeres no pueden tener ovocitos. Sólo se pueden aplicar técnicas de reproducción asistida que les permitan quedar embarazadas (donación ovocitaria).

DISGENESIA GONADAL PURA: SÍNDROME DE SWYER:

Cariotipo: Es una disgenesia generalmente XY (Swyer), aunque también hay raros casos XX.

Son mujeres fenotípicamente normales, pero con cariotipo 46, XY.

Características:

- Fenotipo femenino.
- Talla normal, incluso pueden ser altas.
- Malformaciones habitualmente ausentes.
- Gónada acintada. Riesgo de gonadoblastoma.
- Genitales internos femeninos (útero-vagina).
- Genitales externos femeninos.

Patogenia: Estas mujeres, a pesar de tener cariotipo 46,XY, no se han diferenciado en hombres porque se ha perdido el efecto inductor del SRY. Por tanto, aunque tienen cromosoma Y, no se diferencian los testículos.

Como no hay 2 cromosomas X, tampoco se diferencian los ovarios, por lo que quedan unas gónadas acintadas que no tienen importancia endocrina. Estas gónadas tienen riesgo de que se produzca un tumor maligno sobre ellas, gonadoblastoma (aparece en un 25% de los casos), que puede llevar a la muerte. Esto es una diferencia importante con el síndrome de Turner.

Diagnóstico: Hasta que llegan a la pubertad no se pueden diagnosticar porque son niñas normales. En la pubertad no aparece crisis puberal y tienen amenorrea primaria (también es una amenorrea hipergonadotrófica).

El cariotipo nos indicará que es un síndrome de Swyer (46, XY).

Tratamiento:

-Para evitar el riesgo de gonadoblastoma hay que proceder a la intervención para extirpar las dos gónadas acintadas.

-Desarrollo sexual: Medicación para que madure su aparato genital: Estrógenos y progesterona.

-Aspecto reproductivo: Como el síndrome anterior, no pueden tener hijos porque no tienen ovocitos. En la actualidad pueden desarrollar un embarazo normal y tener hijos mediante donación ovocitaria.

DISGENESIA GONADAL MIXTA:

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1961 como disgenesia gonadal asimétrica en pacientes con genitales externos ambiguos, internos femeninos y/o masculinos, vagina normal y asimetría gonadal caracterizada por el desarrollo de un testículo en un lado y una cintilla gonadal en el otro, o de testículos bilaterales en diferentes grados de maduración.

Genética: El cariotipo de estos pacientes suele ser un mosaico 45,X/46,XY y más raramente 46XY. Se han descrito deleciones de los brazos largo y corto del cromosoma Y. Aproximadamente el 50% de los mosaicos tiene un cromosoma Y anormal.

Genitales internos: En un 15% de los casos, las gónadas corresponden a testículos bilaterales, y en un 60% presentan un testículo unilateral y una cintilla

gonadal contralateral (que puede presentar diferenciación parcial hacia ovario o testículo). Asociado al testículo disgenético, existe tejido epididimal y un conducto deferente, mientras que en el lado de la cintilla existe un útero unicorne, y una trompa de Falopio. No obstante, es frecuente el fallo en la involución de los conductos müllerianos en el lado del teste, con persistencia de la diferenciación en mayor o menor grado de una trompa de Falopio (hasta en un 95% de los casos encontraremos persistencia de derivados müllerianos).

La ausencia de tejido ovárico completamente diferenciado, establece el diagnóstico diferencial con el hermafroditismo verdadero.

Muchos pacientes con disgenesia gonadal mixta, tienen un útero normal, con trompas de Falopio bilaterales y conductos deferentes, que serán variables en cuanto a su desarrollo.

Un tercio de estos pacientes pueden desarrollar gonadoblastomas, más de un 33% son bilaterales. Por otra parte, hasta un 30% de los gonadoblastomas degeneran a un tumor maligno de células germinales, normalmente hacia disgerminoma. Un 8% pueden presentar además un tumor del seno endodérmico, teratoma inmaduro, carcinoma embrionario o coriocarcinoma.

Genitales externos: En el nacimiento, los genitales externos son habitualmente ambiguos. Aproximadamente a dos tercios de los individuos afectados se les asigna sexo femenino, mientras que el tercio restante es considerado masculino.

Podemos observar pacientes con desarrollo desigual de los pliegues labioscrotales, labios mayores parcialmente fusionados e hipertrofia clitorídea, o también con escroto bífido o hipospadias perineal. Esta ambigüedad presente en el nacimiento permite realizar un diagnóstico muy precoz.

Una de las gónadas se encuentra frecuentemente en el conducto escrotal, o en un saco labioescrotal, mientras que la gónada contralateral no se halla habitualmente en la exploración clínica. Este fenómeno es debido a que el testículo tiende a descender (aunque presente criptorquidia), mientras que las cintillas gonadales presentan casi siempre situación intraabdominal, excepto cuando las encontramos englobadas dentro de una hernia uterina inguinal.

Otras alteraciones:

-En la pubertad se desarrollarán los caracteres sexuales secundarios, aunque con un grado de virilización proporcional a la cantidad de tejido testicular existente.

-La prevalencia de la línea celular 45X en ambas gónadas desembocará en una paciente que frecuentemente presentará fenotipo Turner (estatura baja, pterigium colli, epicanthus, implantación baja del pelo, osteoporosis, displasias esqueléticas y anomalías cardíacas, renales y urinarias), con genitales externos e internos femeninos, y un cariotipo 45X/46XY.

-Cuando la línea celular predominante bilateralmente es XY, se diferencian testes bilaterales, resultando un fenotipo masculino (síndrome de Turner masculino) con cariotipo X/XY en los cuales es frecuente la esterilidad.

Tratamiento:

-Exéresis gonadal tras la pubertad por la degeneración neoplásica y por la posibilidad de virilización en la pubertad de pacientes con sexo femenino asignado.

-Cirugía plástica del pene (si la virilización es importante) y terapia hormonal de apoyo al sexo asumido.

HERMAFRODITISMO VERDADERO:

Individuo con sexo ambiguo que tiene gónadas conjuntas: posee tejido testicular y tejido ovárico a la vez (es una disgenesia gonadal). Ambos tejidos pueden estar en el

mismo lado contenidos en una gónada (ovotestes) o en un lado puede tener un ovario y al otro lado un testículo.

Genética:

46,XX (65% de los casos): Las hipótesis sugeridas para que exista un testículo sin cromosoma Y son:

-Pérdida del cromosoma Y tras el inicio de la diferenciación testicular.

-Mosaicismo o quimera con Y no detectado.

-Translocaciones de los determinantes testiculares del cromosoma Y al cromosoma X o a un autosoma.

-Mutación genética única.

46,XY (10% de los casos): Mutación en los genes determinantes del testículo, que evitaría en algunas células la supresión de los genes determinantes del ovario.

Mosaicismos: 46,XX/46,XY ó 45,X/46,XY (25% de los casos): Cada línea celular daría un tejido gonadal diferente.

Todos los casos son SRY positivos.

Su aparición es casi siempre esporádica. Los casos familiares tienen una herencia autosómica recesiva o por nuevas mutaciones autosómicas dominantes o translocaciones de un fragmento del Y en una línea paterna.

Órganos genitales:

-*Gónadas:* Generalmente intraabdominales, pudiendo aparecer tres tipos diferentes:

Unilateral (50%): Presencia de ovotestes en un lado (tejido testicular y ovárico en la misma gónada) y un testículo o un ovario en el otro lado.

Lateral o alternante: Testículo en un lado y ovario en el otro.

Bilateral: Ovotestes en ambos lados.

Es frecuente el ciclo ovárico y las ovulaciones, soliendo ser incompleta la espermatogénesis.

-*Sexo gonofórico:* Desarrollo variable y acorde con la gónada existente en cada lado. La mayoría menstrúan o tienen hematurias cíclicas.

-*Genitales externos:* Desarrollo muy variable y ambiguo, si bien, por el tamaño peneano, se les suele atribuir el sexo masculino. Hay hipospadias de severidad variable, fusión incompleta de pliegues labioescrotales y criptorquidia.

Con frecuencia se dan hernias inguinales con tejido gonadal y/o útero.

INVERSIÓN SEXUAL:

En esta patología el fenotipo es masculino. Su cariotipo es 46,XX.

Características:

-Fenotípicamente son varones.

-Presentan azoospermia.

-Tamaño testicular pequeño. La histopatología gónadas muestra una estructura testicular sin espermatogonias.

-FSH: Alta.

-Testosterona sérica: Baja.

-SRY: Presente.

-Ginecomastia: Ausente.

Patogenia: Se produce porque el SRY se ha transferido por translocación a un cromosoma X. Son casos poco frecuentes. Todos prácticamente tienen azoospermia (estériles). Ante un individuo con azoospermia siempre hay que pedir un cariotipo.

SÍNDROME DE KLINEFELTER:

Genética: En genotipo habitual es 47,XXY, aunque de vez en cuando pueden ocurrir variaciones, siendo la más común el mosaico de XY/XXY (15% de los casos). El porcentaje de células conteniendo el cromosoma extra puede variar de un caso a otro y, en algunas instancias, los mosaicos de XY/XXY pueden tener suficientes células funcionando normalmente en los testículos para permitir tener hijos. Se produce por la no disyunción durante la primera o segunda división meiótica de los gametos paternos (en un 36% de los casos) o maternos (en un 64%). La no disyunción durante la mitosis del cigoto en desarrollo explica los mosaicos 47XXY/46XY.

En algunos casos los varones tienen dos, o a veces tres cromosomas adicionales de X. En estos individuos, las características clásicas de Síndrome de Klinefelter pueden estar exageradas.

En instancias raras, el individuo puede poseer un par de cromosomas Y adicionales. La literatura médica describe casos XXYY teniendo retraso mental leve hasta moderado. A veces pueden a veces ser agresivos o violentos. Aunque pueden tener un tipo de cuerpo redondo y energía sexual reducida, los expertos no están de acuerdo si las hormonoterapias de sustitución de testosterona son apropiadas para todos ellos.

Manifestaciones clínicas: No todas estas manifestaciones se dan en un mismo individuo:

- Talla elevada.
- Mayor acumulación de grasa subcutánea.
- Dismorfia facial discreta.
- Alteraciones dentarias (taurodontismo).
- Hipoplasia testicular: Los testículos son pequeños, alcanzando en pocas ocasiones los dos centímetros de diámetro en el adulto. Histológicamente son normales al nacimiento, posteriormente sufren esclerosis progresiva de los túbulos seminíferos hasta la hialinización completa de los mismos. Existe hiperplasia de las células de Leydig, con ausencia de cristales de Reinke.
- En ocasiones criptorquidia, micropene, escroto hipoplásico o ambigüedad en los genitales (10 a un 20% de los casos).
- Esterilidad por azoospermia: La espermatogénesis es incompleta, y se produce una reducción progresiva del número de espermatogonias primarias, con la consecuente azoospermia en los adultos.
- Ginecomastia uni o bilateral (80%, que es franca únicamente en un 20% de los casos).
- Vello pubiano disminuido, de disposición feminoide.
- Gonadotrofinas elevadas en la pubertad.
- Disminución de la libido.
- Cierta grado de retraso mental, sobretodo en el área del lenguaje, lectura y comprensión.
- Lentitud, apatía, trastornos emocionales, ansiedad, depresión, falta de autoestima. *Síndrome neuroendocrino de Bleuler* (crisis de excitación alternando con crisis de depresión y melancolía).
- Patologías asociadas: Con mayor frecuencia se dan anticuerpos antiinsulina y contra tejido pancreático; mayor probabilidad de cardiopatía y enfermedades autoinmunes (LES, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjögren).
- Aumento del riesgo de determinadas neoplasias: Neoplasias de células germinales, gonadales (seminoma, teratoma) y extragonadales, especialmente

mediastínicos, retroperitoneales y pineales (teratomas, teratocarcinomas, coriocarcinomas). La neoplasia de mama es 20 veces más frecuente que en la población masculina normal. También presentan una incidencia aumentada de neoplasias hematológicas: leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, linfomas y leucemia mieloide crónica.

Diagnóstico: Frecuentemente no parecen diferentes de los demás varones y muchos XXY probablemente nunca sepan de su cromosoma extra.

El diagnóstico puede hacerse en distintas etapas:

-Prenatal: En años recientes, muchos varones XXY son diagnosticados antes de nacer, por amniocentesis o biopsia corial. Ninguno de estos procesos es usado de rutina, sólo cuando hay una historia en la familia de defectos genéticos, la mujer embarazada es mayor de 35, o cuando otros indicios médicos están presentes.

-Infancia: La siguiente oportunidad para un diagnóstico es cuando el niño empieza la escuela. Un médico puede sospechar que un niño es un varón XXY si tarda en aprender a hablar y tiene dificultades con la lectura y escritura. Los niños XXY pueden nacer altos y delgados y un poco pasivos y tímidos. No hay garantías: Algunos de los niños que van con esta descripción puede tener los cromosomas XXY, pero muchos otros no los tienen.

-Adolescencia: Algunos son diagnosticados en la adolescencia, cuando el desarrollo excesivo de los pechos los fuerza a que reciban atención médica. Sólo un 10% de varones XXY del total van a tener pechos suficientemente grandes para avergonzarlos.

-Adulto: La última oportunidad para un diagnóstico es en la edad adulta, como resultado de un examen de esterilidad. La exploración puede poner de manifiesto la característica de testículos de tamaño reducido de un varón XXY. En los exámenes de esterilidad, el médico puede ordenar exámenes para detectar niveles elevados de hormonas conocidas como gonadotropinas, común en varones XXY. Un cariotipo es usado para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento: Los objetivos del tratamiento del síndrome de Klinefelter:

-Evitar el daño psicológico y social: El diagnóstico y las medidas terapéuticas se han de realizar lo más tempranamente posible. Éstas consisten en apoyo psicológico y escolar y en medidas rehabilitadoras. La cirugía estética de la mama está indicada en los casos de ginecomastia. Algunos autores propugnan la mastectomía profiláctica debido a la alta incidencia de neoplasias de mama.

-Desarrollar y mantener los caracteres sexuales secundarios: La administración temprana de testosterona (oral o depot) a los 11-12 años mejora el dinamismo, sociabilidad, autoestima y agresividad además de prevenir la ginecomastia y el aspecto eunucoide, lo cual provoca que el crecimiento se produce más proporcionalmente. Se desarrollarán los caracteres sexuales secundarios y se previene la osteoporosis y las enfermedades autoinmunes. Los varones XXY diagnosticados en fase de adultos también pueden beneficiarse del tratamiento de la hormona.

-Optimizar el crecimiento.

-Asegurar libido y potencia sexual normales: Los padres de niños XXY a veces están preocupados porque sus hijos puedan crecer homosexuales. Esta preocupación no tiene razón de ser; no hay evidencia que varones XXY sean más inclinados hacia la homosexualidad que otros hombres. De hecho, la única diferencia significativa entre hombres XXY y jóvenes y otros varones de su edad es que los varones XXY pueden tener menos interés por el sexo. Administraciones regulares de la hormona sexual masculina testosterona pueden dar energía sexual hasta llegar a niveles normales.

-Tratar las anomalías asociadas:

Osteoporosis: Desde niños sería necesario realizarles densitometrías periódicas para comprobar los niveles de calcio en huesos pudiendo así evitar una descalcificación prematura.

Obesidad: Control regular del peso.

Hiperlipemia: Control periódico de los niveles de lípidos en sangre (colesterol, triglicéridos...).

Insulinorresistencia: Control periódico del nivel de azúcar en sangre.

Tiroiditis autoinmune: Control periódico de hormonas tiroideas.

Neoplasia: Mayor control de diferentes tipos de cáncer, como el de mama o células extragonadales.

Taurodontismo: Control periódico del aspecto bucodental por posibles malformaciones y por mayor probabilidad de caries desde pequeños al tener menor índice de esmalte en los dientes.

Otras variantes:

Síndrome XX del varón: Uno de cada 20.000 individuos con fenotipo masculino presentan un cariotipo femenino. En estos casos existe un intercambio de material del cromosoma Y al cromosoma X paterno, o a algún autosoma. Algunos autores lo consideran una variante del síndrome de Klinefelter a pesar de tener talla baja e inteligencia normal (visto antes como *Inversión Sexual*).

Cariotipo 48,XXXY: Cuadro clínico similar al síndrome de Klinefelter. A diferencia de éste se describe una alta incidencia de alteraciones somáticas en los recién nacidos. La etiología se halla probablemente en la sucesiva no disyunción en la primera y segunda divisiones meióticas del ovocito, aunque también puede deberse a errores en la división cigótica.

Cariotipo 49,XXXXY: Corresponde al *síndrome de Fraccaro*. Presentan alteraciones somáticas (cifosis, laxitud articular de extremidades, clinodactilia y frecuentes displasias óseas) y genitales (criptorquidia y ambigüedad sexual). Facies similar a la trisomía 21. La histología testicular es similar a la del Klinefelter aunque sin hiperplasia de células de Leydig. Etiología similar a la anterior.

TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL:

La diferenciación sexual es el proceso biológico que induce la diferenciación de los conductos (mesonéfrico-paramesonéfrico) y de las estructuras perineales hacia caracteres de uno u otro sexo. Los individuos con alteraciones de la diferenciación sexual son pseudohermafroditas: Tienen también un sexo ambiguo, pero sólo tienen los caracteres sexuales primarios de un sexo (un tipo de gónada: ovario o testículo).

Distinguimos:

- *Pseudohermafroditismo masculino:
 - Dotación cromosómica 46, XY.
 - Tienen testículos.
- *Pseudohermafroditismo femenino:
 - Dotación cromosómica 46, XX.
 - Tienen ovarios.

PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO:

Genotipo 46, XX y fenotipo masculino.

Etiológicamente se produce porque un embrión de sexo femenino es estimulado con andrógenos antes de la semana 12 de gestación; hay diferentes causas:

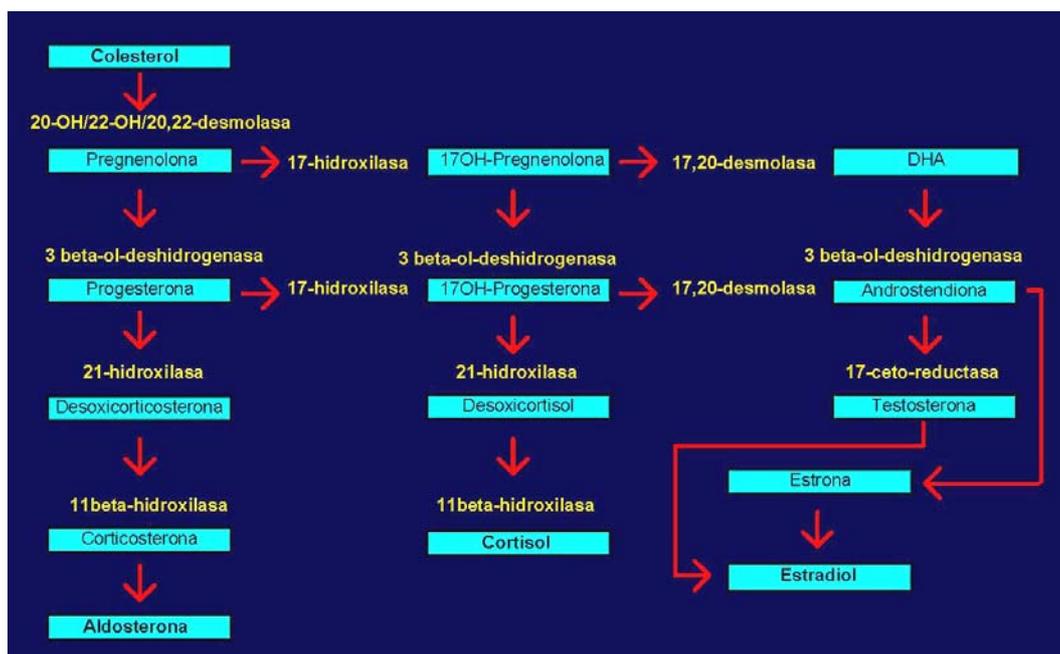
- a) Causas maternas: La madre tiene un tumor productor de andrógenos.

b) Causas yatrogénicas: Por ejemplo por inyección a la madre de alguna sustancia de efecto androgénico.

c) Causas fetales (síndrome adrenogenital congénito (SAG); hiperplasia suprarrenal congénita): Es la causa más frecuente; el feto mujer produce andrógenos de origen suprarrenal en exceso y por eso se masculiniza. En la formación de la aldosterona y el cortisol hay una serie de pasos en los que están implicados diferentes enzimas que pueden fallar por causas genéticas. La falta de cortisol, por feed-back, aumenta la ACTH para producir más cortisol. Al aumentar la ACTH, se produce una hiperplasia adrenal y aumentan también las hormonas precursoras del cortisol. Entre las que están los andrógenos (androstendiona) y se produce una masculinización del feto. Pero para que esto suceda, se debe producir el aumento de andrógenos en fetos de menos de 12 semanas.

Variantes del SAG: Entre los déficits enzimáticos dentro de la etiología del SAG destacamos como más frecuentes en negrilla:

- Déficit de colesterol desmolasa.
- Déficit de **3-β-ol-deshidrogenasa**.
- Déficit de 17-hidroilasa.
- Déficit de 17,20 liasa.
- Déficit de **21-hidroilasa**.
- Déficit de **11-hidroilasa**.
- Déficit de corticosterona-metiloxidasa.



Déficit de 3-β-ol-deshidrogenasa: Permite el paso de los esteroides delta-5 a delta-4 a nivel gonadal y adrenal. Para mantener niveles normales de delta-4-andrógenos (androstendiona y testosterona), aumentarán los delta-5-progestágenos y los delta-5-andrógenos (DHA, DHA-S).

La forma congénita es poco frecuente, pues el déficit de aldosterona se manifestará con pérdida salina, falleciendo la mayoría en el período lactante, si bien algunos casos muestran la capacidad intacta de conservar sodio. Puede causar genitales ambiguos (el agrandamiento del clítoris será la característica más relevante observada

en las niñas afectas.). Los genitales internos serán femeninos normales. Pueden acompañarse de los signos propios de ausencia de ovulación.

La deficiencia de 3- β -ol-deshidrogenasa de inicio tardío, se ha señalado como una causa común de hiperandrogenismo suprarrenal y ovárico en mujeres hirsutas.

Su diagnóstico basado en las respuestas anormales de 17-hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona, o en la relación 17-hidroxipregnenolona/17-hidroxiprogesterona tras la administración de ACTH serían diagnósticas de este déficit. El diagnóstico de una forma no clásica del déficit de 3- β -ol-deshidrogenasa es infrecuente.

El tratamiento incluye:

-Glucocorticoides: Dexametasona (0.25 -0.50 mg/ día) o prednisona (2.5-7.5 mg/día).

-Las pacientes que no presenten mejoría con el tratamiento esteroide, además de medios físicos (electrolisis capilar) serán tratadas con anovulatorios orales de baja dosis añadiendo, si precisan, acetato de ciproterona, espironolactona o, en casos de gran severidad, flutamida.

-En las formas clínicas más severas, se puede recurrir a la cirugía plástica sobre genitales externos, si procede.

Déficit de 21-hidroxilasa: Media la síntesis de 11-desoxicortisol a partir de 17-hidroxiprogesterona, en una vía de glucocorticoides que lleva a la producción de cortisol y también la conversión de progesterona en desoxicorticosterona en una vía de mineralocorticoides que conduce a la producción de aldosterona. La deficiencia de su actividad ocasiona niveles elevados de esteroides proximales al bloqueo enzimático, sobre todo 17- hidroxiprogesterona y andrógenos suprarrenales.

Es la más frecuente de las alteraciones de la esteroidogénesis suprarrenal, conformando un 90-95% de los SAG, observándose en su forma congénita una frecuencia de 1 en 10.000 nacimientos (en las formas de inicio tardío en 1:100 a 1:1000 dependiendo de la población estudiada, equivalente, al 1 y el 6%, si bien en poblaciones seleccionadas se han descrito prevalencias entre un 10 y 20%).

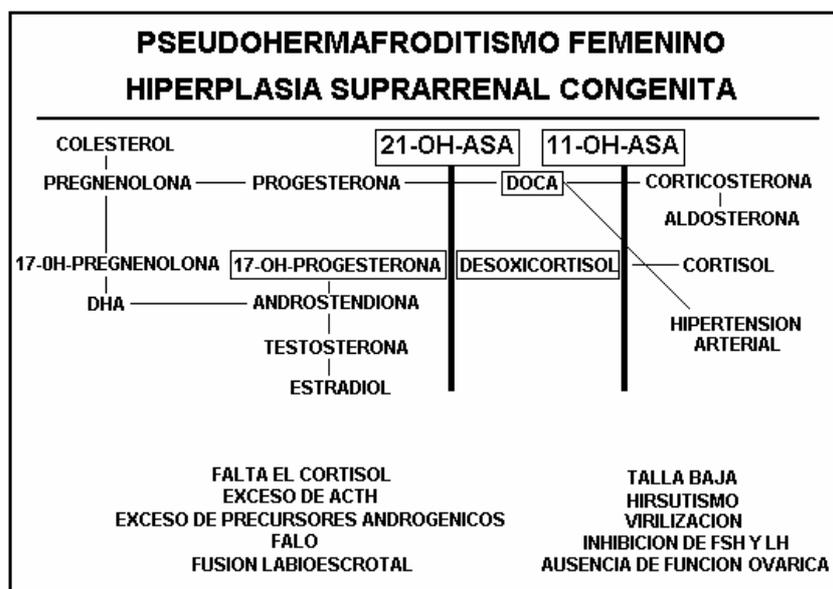
Clásicamente, se clasifica la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa en tres categorías clínicas (diferentes grados de la severidad del defecto enzimático):

a) Con pérdida salina: Hace referencia a las pacientes que manifiestan hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis, durante las crisis hipovolémicas de pérdida salina, por el déficit de síntesis de aldosterona y cortisol. Clásicamente se caracteriza por un cuadro progresivo de anorexia, falta de ganancia ponderal, decaimiento y vómitos, de comienzo alrededor de la segunda semana de vida. Estos pacientes de no ser reconocidos y tratados, precoz y enérgicamente, generalmente fallecen. Las niñas afectas padecerán una virilización genital severa y, por ello, diagnosticadas más precozmente, alertando al clínico de dicha alteración.

b) Forma virilizante simple: Virilización de los genitales externos, en ausencia de signos clínicos de pérdida salina. Es pues una distinción artificial, dado que también presentan una tendencia perdedora de sal, pero en estos casos, la secreción de cortisol y aldosterona es suficiente para mantenerse con vida, si bien a expensas de una excesiva secreción adrenal de andrógenos, los cuales ocasionarán un grado variable de masculinización de los genitales externos (habitualmente en menor grado que en las formas perdedoras de sal).

c) Forma no clásica, críptica o tardía de hiperplasia suprarrenal congénita: Las mujeres tienden a presentar síntomas cerca de la pubertad: acné,

hirsutismo, y alteraciones menstruales (oligo-anovulación), clínicamente indistinguibles de las pacientes que presentan hiperandrogenismos funcionales de origen ovárico. Puede existir una fusión prematura epifisaria a nivel óseo, resultando en una talla final baja, así como aparición de pubarquia prematura. Habitualmente los signos de virilización son leves, siendo infrecuente la presencia de clitoromegalia y calvicie temporal. Algunas mujeres pueden presentarse con ausencia de signos o síntomas androgénicos.



Déficit de 11-hidroxilasa: 5% de los bloqueos enzimáticos suprarrenales. Cataliza el paso final de la biosíntesis de cortisol y corticosterona, siendo exclusiva de la corteza suprarrenal. Su déficit ocasiona un incremento en la secreción de ACTH compensador, con el consiguiente acúmulo de metabolitos precursores 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona. Esta última, dotada de actividad mineralcorticoide, es la responsable de los cuadros de hipertensión que presentan estos pacientes de no recibir un adecuado tratamiento sustitutivo. Como en el déficit de 21-hidroxilasa, el exceso de andrógenos es el resultado del acúmulo de precursores del cortisol, produciendo también virilización prenatal de las niñas afectas

El cuadro clínico de estas pacientes es superponible a los déficits de 21-hidroxilasa.

Clínica general del SAG congénito:

-Genitales externos: Estos niños al nacer presentan un sexo ambiguo (sexo perineal ambiguo), con tendencia femenina con grado variable de virilización según la gravedad y precocidad del estímulo androgénico: Desde hipertrofia de clítoris, apariencia escrotal de labios mayores, uretra peneana con falo e hipospadias, hasta unos genitales externos prácticamente normales

-Genitales internos femeninos se desarrollan normalmente, dado que la mujer no produce factor antimülleriano, si bien un porcentaje de estas pacientes requerirá cirugía correctora. Pueden acompañarse de los signos propios de ausencia de ovulación.

-Hábito masculino: Hombros anchos y pelvis estrecha, acentuado desarrollo muscular, distribución androide de vello pubiano, hipoplasia mamaria, hirsutismo, hipertrichosis, calvicie temporal, engrosamiento de la voz, etc. El exceso de andrógenos causará así mismo la alteración de la maduración esquelética y del crecimiento lineal.

Sin tratamiento, aparecerá un cierre precoz de las epífisis, lo que conducirá una talla alta en las primeras épocas de la vida y baja tras la pubertad, así como pseudopubertad precoz (por el efecto androgénico, que favorece el desarrollo muscular, el niño es muy grande para su edad al principio).

-Las glándulas suprarrenales pueden estar aumentadas de volumen.

-A los pocos días de vida pueden presentar vómitos y otros trastornos si hay alteración en los electrolitos.

Diagnóstico general del SAG:

-El diagnóstico de las formas clásica y virilizante, por la severidad del déficit y por la precocidad del mismo, no presenta las dificultades porque la expresión clínica y los niveles basales de 17-hidroxiprogesterona.

-Se puede practicar diagnóstico prenatal mediante amniocentesis o biopsia corial en casos de cónyuges heterocigotos (habitualmente en la 15-16 semana de gestación) o de hijos afectados. Se estudia el complejo HLA: En estos casos se dan 1 mg/día de dexametasona a la gestante desde el diagnóstico de embarazo. Tras el cariotipo, si es varón o mujer heterocigoto se retirará el tratamiento. Si es mujer homocigoto se continuará el tratamiento en la madre.

-En las formas tardías los niveles basales de testosterona y dehidroepiandrosterona sulfato (DHA-S), no permiten establecer diferencias respecto a hiperandrogenismos funcionales ováricos. Niveles elevados de 17- hidroxiprogesterona en fase folicular, siendo el diagnóstico de certeza niveles >11 nmol/l. El test de ACTH con o sin frenado previo con dexametasona, se ha utilizado con el objeto de evidenciar anomalías en la respuesta esteroideogénica suprarrenal.

Tratamiento general del SAG:

-Cuando la expresión clínica del cuadro lo exige, reside en el uso de glucocorticoides, con el objeto de reducir la producción androgénica suprarrenal. Habitualmente bajas dosis de dexametasona (DXM) son suficientes (0.25 - 0.50 mg/día administrados en dosis única nocturna), así mismo la hidrocortisona, a dosis de 10-20 mg/m² de superficie corporal y día, cumple los mismos objetivos. En el control bioquímico para monitorizar el tratamiento usaremos preferentemente los niveles plasmáticos de androstendiona.

-La adición de un antiandrógeno (acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida) será de utilidad en el tratamiento del hirsutismo de estas pacientes. Dados los efectos secundarios derivados de la administración a largo plazo de glucocorticoides, una opción válida en mujeres sin deseo inmediato de fertilidad y especialmente en aquellas mujeres cuyos valores basales de 17-hidroxiprogesterona son bajos, es el uso de un antiandrógeno en combinación con anticonceptivos orales.

-Recientemente se ha comunicado un efecto beneficioso de la supresión ovárica con análogos de la GnRH en pacientes afectas de la forma tardía, con hirsutismo refractario al tratamiento con glucocorticoides.

-En pacientes con deseos de gestación el empleo de dexametasona, a dosis de 0.5-1 mg/día, será útil en aquellas pacientes con alteraciones de la ovulación, si bien con frecuencia deberemos añadir fármacos inductores de la ovulación.

-En las formas clínicas más severas, se puede recurrir a la cirugía plástica sobre genitales externos, si procede.

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO:

Se trata de individuos masculinos con reducido estímulo masculinizador. Por tanto, será un individuo de genotipo 46,XY y con testículos que tiene una masculinización incompleta y por tanto su fenotipo es ambiguo o femenino. Puede deberse a varios motivos:

Síntesis anormal de andrógenos:

Generalmente se produce porque hay algún defecto del testículo y no tiene suficiente capacidad androgénica y no masculiniza bastante.

Puede ser por un déficit enzimático que disminuye la producción de andrógenos suprarrenales o testiculares. El déficit más importante de enzimas a nivel testicular es el de la 17- β -ol-deshidrogenasa.

Ante un individuo de sexo ambiguo hay que pedir un cariotipo y ver si es femenino o masculino. Si es masculino no suelen ser graves en cuanto a la supervivencia porque suele ser un problema testicular y los tratamientos que requieren son plásticos (los femeninos son más graves por el déficit de cortisol y aldosterona).

Estos individuos no suelen tener malformaciones. Tienen amenorrea primaria porque tienen testículos y por tanto ni útero ni trompas.

Tratamiento:

-Después de la pubertad suelen tener inclinación sexual femenina, por lo que habrá que hacer una operación plástica para formar una neovagina.

-También se administra terapia hormonal (estrógenos) para feminizar.

-Los testículos suelen estar en los canales inguinales. Como hay un cromosoma Y, hay que extirparlos siempre por riesgo de patología tumoral.

Síndromes de insensibilidad a los andrógenos:

Síndrome de Morris: También se denomina feminización testicular completa.

Cariotipo: 46,XY.

Incidencia: No se conoce con exactitud y se cifra desde 1/20.000 a 1/64.000 recién nacidos varones.

Patogenia: Resistencia completa a la acción de la testosterona y dihidrotestosterona. Ya en 1957 Wilkins demostró que la administración de andrógenos a una mujer con feminización testicular, no induce virilización, por lo que dedujo que la causa era una resistencia tanto durante la embriogénesis como en la vida adulta. Para que actúen las hormonas esteroideas, como los andrógenos, se necesita a nivel celular de una proteína receptora a la que se acopla la hormona y que se traslada al núcleo donde produce el estímulo correspondiente. A estos individuos les falta esta proteína celular en todas sus células, por tanto, aunque entre la testosterona a la célula, no se produce activación en el núcleo y en consecuencia no se produce estímulo androgénico, están desmasculinizados (es como si no existiera la testosterona).

Clínica: Los pacientes afectados de este síndrome presentan hábito femenino con desarrollo mamario completo y talla normal. Los genitales externos son normales femeninos, con vagina corta ciega y disminución o ausencia de pilificación pubiana y axilar. No existe útero ni trompas (las células de Sertoli actúan y producen MIS). Ausencia de epidídimo, deferentes y vesícula seminal. Los testículos pueden hallarse intraabdominales, a lo largo del canal inguinal o en los labios, en forma de hernias inguinales. El examen anatomopatológico de estos testículos muestra células de Leydig normales o con hiperplasia, a veces adenomatosa, células de Sertoli y ocasionalmente

espermatogonias. La espermatogénesis puede ser nula o incompleta. No suelen asociarse malformaciones.

Diagnóstico: Se diagnostica en la pubertad por la amenorrea primaria (es la tercera causa más frecuente de amenorrea primaria tras la disgenesia gonadal y la ausencia congénita de vagina), esterilidad y las hernias inguinales de contenido testicular.

Los metabolitos androgénicos están elevados, pudiendo exigir un diagnóstico diferencial con niveles tumorales, pues creemos estar ante una mujer. La biopsia de piel genital muestra el déficit de receptor androgénico funcionante.

Tratamiento: Reforzar sexo asumido: Administrar estrógenos para completar el desarrollo de las mamas y para que la vagina sea más madura. Exéresis de la gónada tras la pubertad, cuya transformación maligna es rara antes de los 20 años (4% a los 25 años y 33% a los 50 años). Esterilidad sin tratamiento posible (no tienen útero). Buscar casos análogos en la familia.

Insensibilidad parcial a los andrógenos: Puede presentar distintas formas:

a) *Síndrome de Reifenstein o feminización testicular incompleta:* Hasta un 10% de pacientes con insensibilidad a los andrógenos presentarán una forma parcial.

Sinonimia: Inicialmente se habían denominado con diferentes epónimos a fenotipos con grados variables de masculinización de este síndrome: Síndrome de Rosewater, S. de Gilbert-Dreyfus y otros. Se entendía que cada fenotipo constituía una entidad diferente. Actualmente se conoce que todos pueden ser diferentes expresiones de la misma mutación de un único gen, corroborado por el hecho que dentro de una misma familia se han hallado diferentes fenotipos resultantes de insensibilidad androgénica. Inicialmente esta entidad se conoció también como pseudohermafroditismo masculino tipo I.

Cariotipo: 46 XY.

Patogenia: Resistencia parcial a la acción de la testosterona y dihidrotestosterona a nivel de receptor.

Clínica: El fenotipo habitualmente será masculino con ginecomastia, aspecto eunucoide y virilización incompleta en el momento de la pubertad. Genitales externos masculinos, pudiendo existir hipospadias perineoescrotal. Genitales internos: Masculinos con grado variable de desarrollo, testículos frecuentemente criptorquídicos, azoospermia y esterilidad. Vello axilar y púbico normales. Vello corporal y facial escaso o ausente.

Niveles de testosterona normales o elevados. Niveles estrogénicos elevados. Gonadotropinas: FSH normal y LH elevada. Biopsia de piel genital: Déficit de receptor androgénico funcionante.

Tratamiento: Cirugía de la ginecomastia, hipospadias y criptorquidia. Tratamiento hormonal sustitutivo con andrógenos. La esterilidad no tiene tratamiento.

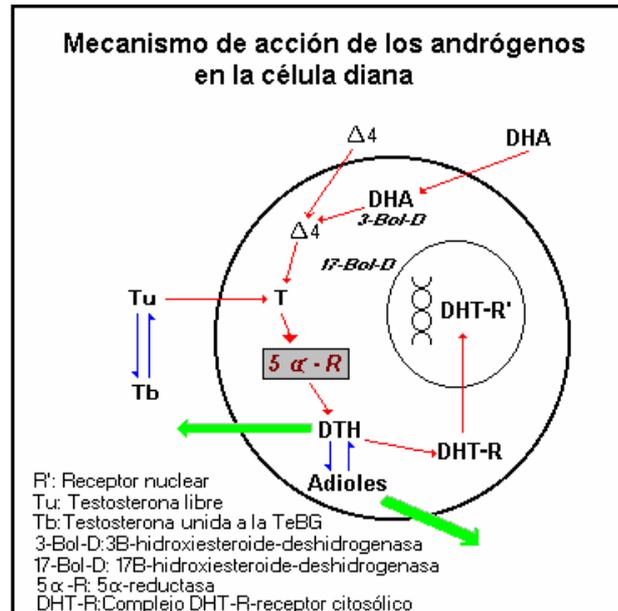
b) *Síndrome del hombre infértil:* Fenotipo masculino normal con oligospermia y esterilidad como única manifestación de la resistencia androgénica. Puede existir ginecomastia.

c) *Insensibilidad a los andrógenos receptor-positiva:* Se aplica esta denominación a los casos en los que no se ha hallado ningún defecto en el receptor androgénico, ni cuantitativo ni cualitativo, y se supone que existe un defecto postreceptor.

Déficit de 5 α -reductasa: Descrito en 1961 por Nowakowski y Lenz. Fue denominado también pseudohermafroditismo familiar masculino incompleto tipo II. Se presenta con

ambigüedad importante en el momento del nacimiento y con grado variable de virilización en la pubertad. Tienen un cariotipo 46,XY. Aquí la patología no es del receptor, sino de la conversión periférica de la testosterona.

Etiopatogenia: Déficit enzimático que bloquea el paso de testosterona a dihidrotestosterona (metabolito activo) en la célula androgénica efectora.



La razón por la que, durante la pubertad, se induce un efecto virilizante en un individuo con una feminización pasiva, radica, con toda probabilidad, en que durante este periodo, a expensas de un importante incremento de andrógenos y de que estamos ante formas parciales de este déficit enzimático, ya que no ha sido descrito ningún caso de ausencia total de actividad 5-alfa-reductasa, se obtienen tasas suficientes de dihidrotestosterona como para inducir la diferenciación mencionada, que resulta espectacular para un individuo con fenotipo femenino. Además del aporte de otros metabolitos androgénicamente débiles de origen suprarrenal.

Genética: 46XY. Herencia autosómica recesiva.

Clínica: Generalmente los individuos afectados presentan un fenotipo prepuberal femenino. La diferenciación del seno urogenital y genitales externos es predominantemente femenina, con escroto bífido, abocamiento uretral perineal y pseudointroito. A pesar de la discreta clitoromegalia, habitualmente se les asigna sexo femenino al nacimiento.

La maduración puberal se desarrolla en sentido masculino. No se produce desarrollo mamario, presentan escaso vello corporal y facial, ausencia de acné y un importante desarrollo muscular. Un porcentaje importante de pacientes llegan a tener hábito masculino, con un desarrollo completo del aparato genital masculino, con posible erección, eyaculación y orgasmo. Este hecho da lugar a dificultades de adaptación personal y social por los cambios físicos y psicosexuales ocurridos en la adolescencia.

Los genitales internos son normales masculinos. Los conductos eyaculadores habitualmente terminan en una vagina corta abierta al seno urogenital. Los testículos se pueden hallar en conducto inguinal o labios, por lo que no es rara la existencia de antecedentes de hernias inguinales. La espermatogénesis está alterada, por lo que se produce esterilidad. La próstata está ausente ya que su diferenciación depende de la acción de la dihidrotestosterona.

Los metabolitos androgénicos se hallan elevados, pudiendo exigir un diagnóstico diferencial con niveles tumorales. El cociente dihidrotestosterona/testosterona está

disminuido en adultos y en niños tras estimulación con hCG (1/40 cuando la proporción normal es 1/20). Las gonadotropinas son normales o con niveles de LH ligeramente elevados. Existe una disminución de los metabolitos 5α -reducidos y aumento de los 5β -reducidos en la orina.

La prueba diagnóstica definitiva es la evidencia directa de actividad 5α -reductasa disminuida en cultivos de fibroblastos tras biopsia de piel genital, incubados en medio de testosterona.

Tratamiento: No presentan complicaciones graves. La infertilidad no tiene tratamiento. Se potenciará el sexo asumido: Si es varón, se administra tratamiento sustitutivo con testosterona a dosis elevadas y puede ser necesaria la cirugía correctora de la criptorquidia y del hipospadias. En el caso de sexo femenino asumido, se realizará orquiectomía antes de la pubertad con terapia estrogénica para desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Puede ser necesaria la corrección quirúrgica de genitales externos, básicamente de la clitoromegalia.

Falta de producción de MIS:

Se trata de individuos con fenotipo masculino, aunque con desarrollo variable de estructuras müllerianas. El cariotipo es 46,XY.

Etiopatogenia: Deficiencia o una anomalía en la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller (MIS). La testosterona es normal, ya que los testículos funcionan correctamente, por lo que pueden desarrollarse las estructuras wolffianas.

Características clínicas:

-Genitales externos: Los genitales externos son masculinos, pudiendo ser, en ocasiones, ambiguos, lo que se ha explicado por una resistencia parcial a la testosterona.

-Genitales internos: Los genitales internos y las gónadas tienen desarrollo masculino, y, pesar de que las gónadas son normales, es frecuente la criptorquidia uni o bilateral (la localización más frecuente es la inguinal), situación ésta a corregir para evitar la espermatogénesis disminuida y esclerosis tubular.

-En los casos extremos, se describe infertilidad.

-La diferenciación puberal es normal.

-El útero suele ser rudimentario, y, en ocasiones, se trata de un hallazgo en el curso de una laparotomía o como contenido de saco herniario (*uteri inguinale*).

Diagnóstico: Evidencia de conductos müllerianos, en grado variable de desarrollo, en un individuo 46,XY.

Tratamiento: Se basa, únicamente, la corrección quirúrgica de la criptorquidia, para evitar los cambios posteriores y la extirpación de las estructuras anómalas.