

Curso de actualización docente. Genética básica, 2a. parte*

3. Diferenciación sexual normal y patológica

Dra. Susana Kofman Alfaro**

Diferenciación sexual normal

El programa biológico de la diferenciación sexual se realiza en tres etapas sucesivas 1) cromosómica, 2) gonadal y 3) fenotípica.

1. Diferenciación cromosómica

La diferenciación cromosómica se establece en el momento de la fertilización cuando un espermatozoide que puede llevar cromosoma X ó Y fertiliza un óvulo que siempre lleva cromosoma X, estableciéndose el sexo femenino 46XX ó masculino 46XY.

Cromosoma Y

Su presencia es necesaria para la diferenciación testicular de la gónada primitiva habiéndose sugerido que los genes testículo determinantes se encuentran en los brazos cortos del cromosoma Y. Recientemente se ha identificado una proteína de superficie con capacidad antigénica presente exclusivamente en células masculinas, el antígeno HY, probable inductor de la diferenciación testicular, cuya producción depende de genes localizados en el Y, en el X y posiblemente en un par aún no determinado de autosomas.

Cromosoma X

La participación de este cromosoma es fundamental en la determinación gonadal y gametogénica en ambos sexos. Un fenómeno no interesante es la inactivación de uno de los cromosomas X en individuos femeninos, manteniéndose el equilibrio génico en ambos sexos al igualar el contenido de ADN cromosómico activo. La inactivación del X se traduce en la formación de una partícula heterocro-

* La primera parte de este curso se publicó en el número Abril 1984.

** Jefe del Servicio de Genética, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Hospital General de México, SSA.

Tabla I. Diferenciación sexual patológica

Anormalidades de los sexocromosomas

- 1) Síndrome de Turner
- 2) Poli X
- 3) Síndrome de Klinefelter
- 4) XYY
- 5) 45X/46XY

Anormalidades de la diferenciación gonadal

- 1) hermafroditismo verdadero
- 2) Varón XX
- 3) Disgenesia gonadal pura XX
- 4) Disgenesia gonadal pura XY

Anormalidades de la diferenciación fenotípica

- 1) Pseudohermafroditismos masculinos
- 2) Pseudohermafroditismos femeninos

mática conocida como corpúsculo de Barr o cromatina X.

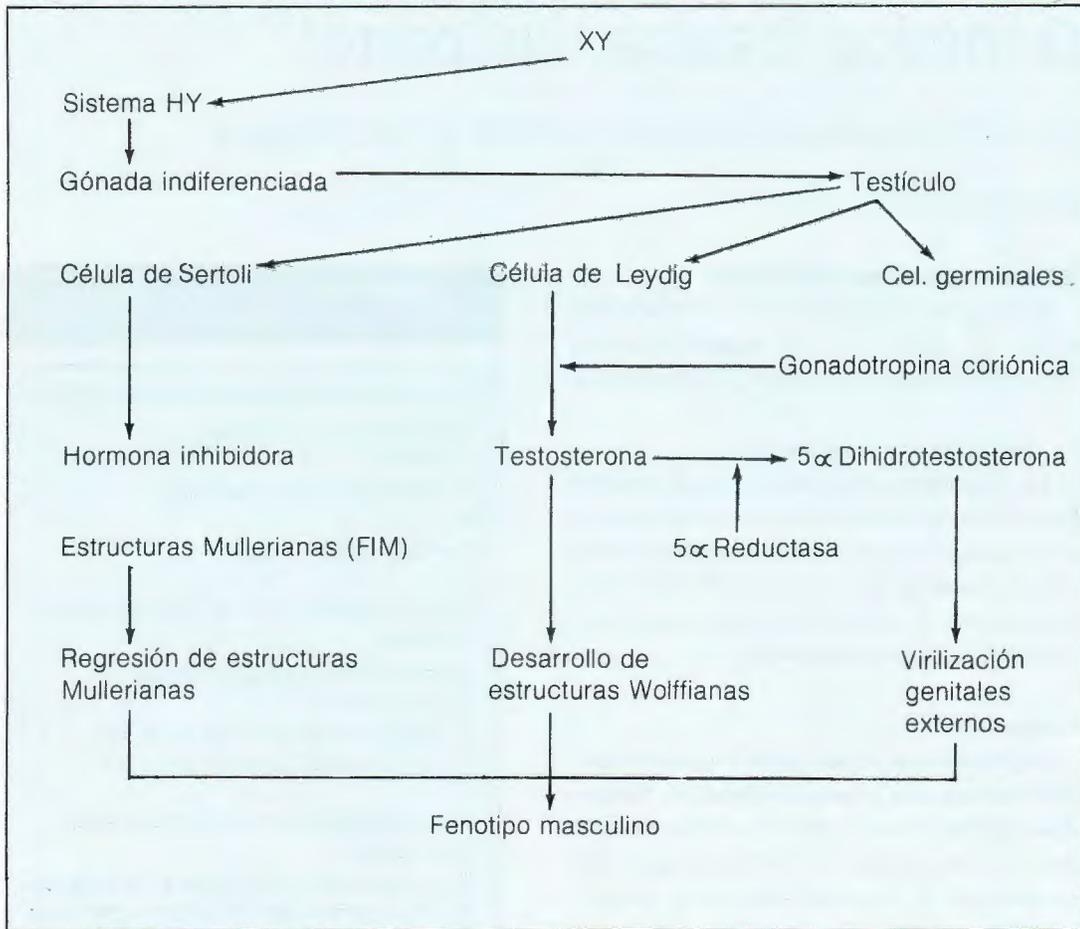
2. Diferenciación gonadal

Esta se establece a partir de la semana 6° a 7° de la vida intrauterina. Las células germinales, de origen extragonadal tienen capacidad migratoria a partir del endodermo del intestino, habilidad para establecer contacto con células somáticas y capacidad de proliferación. Estas características les permiten formar parte del blastema gonadal conjuntamente con las células somáticas para formar el ovario o testículo definitivo.

3. Diferenciación fenotípica

A partir de la 8a. semana de la gestación comienzan las divergencias anatómicas y funcionales de las gónadas y se inicia la construcción del fenotipo. Jost demostró que en pre-

Figura 1



sencia de cromosoma Y, la gónada primitiva se diferencia a testículo y sus secreciones hormonales inducen la virilización. Si la diferenciación gonadal ocurre hacia ovario, el fenotipo, pasivamente será femenino. La ausencia temprana de gónadas fetales también conduce a feminización apoyando el concepto de inactividad endócrina del ovario fetal. Las estructuras que darán origen a los genitales internos son los conductos de Wolff y los conductos de Muller, presentes en ambos sexos. Los genitales externos se desarrollan a partir de un primordio común.

La figura 1 ilustra la construcción del fenotipo masculino, mediante la acción de antígeno HY y la acción de las hormonas producidas por el testículo fetal durante la vida embrionaria.

En la figura 2 se observa cómo en forma pasiva se estructura el fenotipo femenino.

Diferenciación sexual patológica

Alteraciones en cualquiera de las etapas de la diferenciación sexual normal, se traduce en procesos patológicos. Así podemos clasificar estas anomalías como se observa en la tabla I.

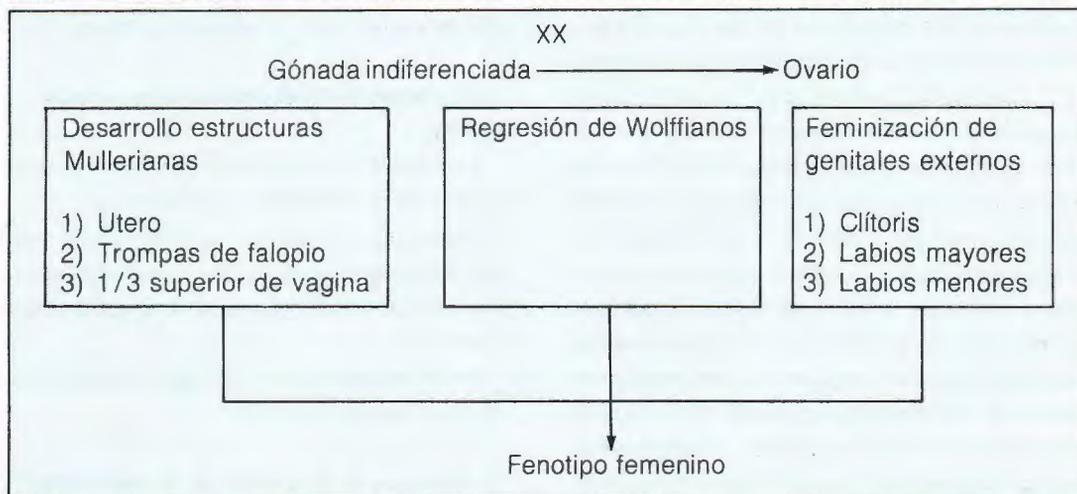
Anormalidades de los cromosomas sexuales

Se trata casi siempre de casos esporádicos y resultan de un error en la disyunción en la meiosis materna o paterna, dando lugar a individuos aneuploides, o bien durante las primeras divisiones meióticas del cigoto, originando mosaicos.

Síndrome de Turner

Son pacientes que se caracterizan por corta estatura, amenorrea primaria con ausencia de caracteres sexuales secundarios y anomalías somáticas. En la mayoría de los casos el cario-

Figura 2



tipo es 45, X, sin embargo aberraciones estructurales del X tales como 46, XiXq, 46, X del Xp pueden presentar los mismos estigmas.

Polisomía X (47, XXX)

El padecimiento no presenta un cuadro clínico definido, pero en la mayoría se observa obesidad y retraso mental. Algunos pacientes son fértiles pero frecuentemente hay menarca tardía y menopausia precoz.

Síndrome de Klinefelter

Los pacientes, fenotípicamente masculinos, se caracterizan por hábito enucoide, genitales externos bien diferenciados, gonadotropinas hipofisarias elevadas y azoospermia. Existe ginecomastia en numerosos individuos y el carcinoma de la mama es 20 veces más frecuente que en hombres normales. El cariotipo más frecuente es 47, XXY y la cromatina X positiva.

47, XYY

Estos pacientes presentan alta estatura y fenotipo masculino. Muchos de ellos son fértiles, sin embargo frecuentemente se observan anomalías en la espermatogénesis.

45X/46XY

Este síndrome con mosaicismo cromosómico abarca un amplio aspecto fenotípico: masculino con testículos bilaterales, ambigüedad genital con un testículo de un lado y

una estría fibrosa del otro (disgenesia gonadal mixta o asimétrica) o mujeres con estrías bilaterales y estigmas de Turner. En estos pacientes el riesgo de malignización de las gónadas es elevado.

Alteraciones de la diferenciación gonadal

El segundo nivel que puede estar afectado es la diferenciación de la gónada, resultado en padecimientos tales como hermafroditismo verdadero, varón XX y disgenesias gonadales puras 46XX y 46XY.

Hermafroditismo verdadero

Son aquellos individuos en que coexisten ambos tipos de gónadas, ovario y testículo, u ovotestes, (tejido ovárico y testicular fusionado). Los genitales internos y externos varían dependiendo del tipo de gónada presente. Sin embargo el sexo de asignación en estos pacientes es frecuentemente masculino y el cariotipo en la mayoría de los casos es 46XX.

Varón XX o inversión sexual

Estos pacientes son fenotípicamente masculinos, con testículos bilaterales descendidos, y genitales externos normales en la mayoría de los casos. Sin embargo el desarrollo de caracteres sexuales secundarios es deficiente y todos son estériles. Lo más interesante en ambos padecimientos, hermafroditismo verdadero y varón XX es discutir porque en ausencia de cromosoma Y se desarrolla tejido testi-

cular. Para ello se han propuesto varias hipótesis: en primer lugar que se trate de un mosaico cromosómico en el que no se ha podido detectar la línea celular con cromosoma Y. La segunda hipótesis se refiere a una translocación de los determinantes testiculares del Y al X durante la meiosis paterna o bien de entrecruzamiento de estos genes durante la primera profase meiótica. Esta hipótesis se apoya en la positividad del Ag HY en todos estos pacientes. La tercera hipótesis que podría explicar estas alteraciones es la mutación de genes autosómicos que originan alteraciones de la diferenciación gonadal. Esto ha sido observado en otros organismos e incluso en la especie humana se ha informado de familias en las que varios miembros están afectados con hermafroditismo verdadero, otros en que el síndrome de varón XX es familiar e incluso algunos en las que coexisten ambos padecimientos.

Disgenesias gonadales puras XX y XY

En general las disgenesias gónadales se asocian con aberraciones cromosómicas, sin embargo en ocasiones el cariotipo es normal. Estas se consideran formas genéticas.

Disgenesia gonadal pura 46XX

Son pacientes con fenotipo femenino, amenorrea primaria, sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios ni estigmas de síndrome de Turner. En ocasiones se reporta sordera como efecto pleiotrópico del gen. El padecimiento se hereda en forma autosómica recesiva habiéndose observado varias hermanas afectadas y consanguinidad entre los padres.

Disgenesia gonadal pura XY

En este padecimiento el fenotipo es femenino, sin alteraciones somáticas y el cariotipo 46,XY. Las estrías fibrosas bilaterales deben ser extirpadas precozmente debido a su elevado riesgo de malignización. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se ha informado de familias en las que se reconoce herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Errores en el sexo fenotípico

Se denomina pseudohermafroditas a aque-

llos individuos en los que el sexo genético coincide con el sexo gonadal, pero con alteraciones variables en el sexo fenotípico.

Pseudohermafroditismos masculinos (PHM)

Los PHM se caracterizan por tener cariotipo 46,XY y testículos bilaterales, pero con alteraciones de amplio espectro en el sexo fenotípico que incluyen pacientes con fenotipo femenino, con genitales ambiguos o aún masculinos.

Se puede reconocer 4 categorías básicas para clasificar a los PHM:

1. Defectos en la síntesis de testosterona (T).

Dentro de este capítulo encontraremos varios síndromes en los cuales la anomalía reside en la falta de producción de T durante la vida intrauterina y en la pubertad.

Síndrome de ausencia gonadal

Este síndrome podría definirse como la ausencia de tejido testicular durante la vida adulta, en individuos 46XY. Una revisión de la literatura demostró en estos pacientes variabilidad de genitales internos y externos, sugiriendo que el testículo existió en algún momento de la vida intrauterina y luego se reabsorbió. La etiología de esta reabsorción testicular embrionaria aún no se conoce.

Falta de respuesta a la acción de gonadotropinas

Bardin y col. estudiaron una forma de PHM en ratas, caracterizado por fenotipo femenino y testículos vestigiales, (ratas VET), postulando que un defecto o ausencia del receptor para hCG-LH en la célula de Leydig, resultaría en ausencia o producción inadecuada de T. Recientemente hemos tenido la oportunidad de estudiar, en colaboración con el I.N.N. una familia en la que tres hermanas 46XY, presentaban fenotipo femenino con ausencia de caracteres sexuales secundarios y testículos bilaterales. Su patrón endocrinológico mostró integridad funcional del eje hipotálamo-hipofisiario y un defecto a nivel testicular, probablemente debido a falta de respuesta de las células de Leydig a la acción

de LH, lo que impide la esteriodogénesis testicular. Este padecimiento podría representar en humanos un síndrome similar al de la rata VET.

Deficiencias enzimáticas

Las deficiencias de algunas de las enzimas necesarias en la biosíntesis de T, se heredan en forma autosómica recesiva, con expresión clínica en los homocigotos, produciendo formas de virilización incompleta. El grado de ambigüedad de los genitales externos en el momento del nacimiento y la virilización que puede alcanzarse en la pubertad reflejan el grado de severidad del defecto enzimático.

2. Alteraciones en la acción de T (defectos en el receptor androgénico en órganos blancos)

El defecto mejor conocido en el *síndrome de feminización testicular*.

Los individuos afectados tienen un cariotipo 46XY y testículos bilaterales, pero sus genitales externos y orientación psicosexual son femeninos. En la pubertad presentan desarrollo mamario y ausencia de vello axilar y pubiano. Durante la vida intrauterina los testículos secretan cantidades normales de factor inhibidor Mülleriano (FIM), el cual inhibe el desarrollo de estructuras Müllerianas, y cantidades normales de T., sin embargo, esta es incapaz de masculinizar los órganos andrógenos dependientes durante la vida intrauterina y en la pubertad, consecuentemente no hay virilización de genitales internos o externos y el fenotipo es femenino.

Los niveles plasmáticos de LH están ligeramente elevados, a pesar de que los niveles de T son normales o elevados y FSH se encuentra normal o ligeramente alta.

El mecanismo hereditario en la especie humana es recesivo ligado al cromosoma X lo que había sido ya observado en otros organismos, tales como el ratón y la rata Tfm/Y. En pacientes con feminización testicular se ha observado anomalía en la unión del andrógeno al receptor del citosol, postulándose como defecto primario la falta de habilidad de T y DHT de unirse al receptor citoplasmático. Sin embargo una observación reciente en al-

gunos de estos pacientes mostró unión normal de DHT al receptor citoplasmático con posterior translocación del complejo receptor-andrógeno al núcleo, sugiriendo un defecto a nivel de la unión con la cromatina.

Insensibilidad parcial a la acción androgénica

El PHM familiar tipo I, incluye una serie de síndromes que van desde una falla casi completa en la virilización hasta la casi completa masculinización e invariablemente presentan desarrollo mamario.

En ninguno de estos padecimientos se observan genitales internos femeninos, pudiendo asumirse que la producción de FIM y la regresión Mülleriana es normal.

El perfil endocrinológico es similar en todos estos síndromes encontrándose niveles de T y DHT normales o elevados lo que sugiere una función testicular adecuada.

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la LH plasmática se encuentra elevada, debido a una anomalía en el mecanismo de retroalimentación.

Este dato y la virilización incompleta en estos pacientes sugieren insensibilidad parcial de los órganos blanco a la acción androgénica.

Originalmente se consideró a estos síndromes como debidos a mutaciones en diferentes genes, sin embargo se han informado dos familias en las cuales existían varios miembros afectados cuyos fenotipos iban desde un defecto mínimo en la virilización hasta casi completa masculinización, sugiriendo que estos síndromes representan manifestaciones variables de un mismo defecto genético que se hereda en forma recesiva ligada al X. Recientemente Amrhein y col. reestudiaron varios pacientes con insensibilidad parcial a andrógenos, reconociendo tal como lo hicieron para el síndrome de feminización testicular, dos variantes genéticas en cuanto a la unión del andrógeno al receptor citoplasmático.

3. Alteraciones en la reducción de T a su forma 5 alfa reducida (DHT)

El PHM familiar tipo 2 o hipospadias perineoscrotal pseudovaginal se debe a un defecto

extragonadal en la conversión de T a DHT por deficiencia en el área genital de la enzima 5 alfa esteroide reductasa. La disminución de DHT resulta en una marcada ambigüedad genital. Los genitales internos son masculinos y los testículos de apariencia normal, se encuentran en labios o canal inguinal. Llegada la pubertad hay franca virilización, tendencia al descenso testicular y libido con erección y eyaculación normal. Los estudios endocrinológicos en individuos postpuberales revelan gonadotropinas, T y E, en niveles normales con valores de DHT francamente disminuidos.

Los hallazgos clínicos y endocrinológicos permiten la caracterización del síndrome. En primer lugar, la presencia de derivados Wolfianos indican función normal de T durante la vida intrauterina; en segundo lugar los estudios hormonales revelan integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, debiendo además señalarse la ausencia de ginecomastia.

Finalmente, el hallazgo de genitales externos ambigüos indican que la falla en la diferenciación sexual está restringida al seno urogenital, lo que ha permitido reconocer como causa fundamental en este padecimiento, una falla en la conversión de T a DHT que es la hormona necesaria para la virilización adecuada de genitales externos. El padecimiento se hereda en forma autosómica recesiva, y vale la pena señalar que el cambio de conducta hacia el lado masculino al llegar a la pubertad en pacientes educados como mujeres lo que sugiere una acción preponderante de T sobre la conducta sexual.

4. Deficiente supresión de los ductos müllerianos

Hernia uteri inguinali: Anormalidades que afecten la síntesis o la acción de FIM permiten el desarrollo de útero, trompas y tercio superior de vagina en individuos XY y fenotípicamente masculinos. Estos presentan una hernia inguinal en la cual están contenidas las estructuras müllerianas y criptorquidia uni o bilateral. La histología testicular muestra anormalidades en la espermatogénesis y alta frecuencia de malignización, pero ambos da-

tos podrían deberse a la posición intraabdominal de los testículos.

Pseudohermafroditismos femeninos (PHF)

Se incluyen bajo esta denominación aquellas pacientes con cariotipo 46XX, ovarios bilaterales pero con virilización de genitales externos.

La causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino es la hiperplasia adrenal congénita por defectos enzimáticos en la vía metabólica del cortisol que se hereda en forma autosómica recesiva.

Deficiencia de 21 hidroxilasa

Es el bloqueo enzimático más frecuente y se han descrito dos variedades, una forma leve y otra severa perdedora de sal. En ambas hay virilización de genitales externos en grado variable. Sin embargo en la perdedora de sal se presenta además insuficiencia adrenal durante los primeros días de la vida, constituyendo una verdadera emergencia pediátrica.

Deficiencia de 3 α OH deshidrogenasa

Se caracteriza por escasa virilización, pero está asociada a severa pérdida de electrolitos que no mejora con tratamiento.

deficiencia de 11 hidroxilasa

Esta entidad presenta genitales ambigüos en grado variable asociados con hipertensión severa.

Otras causas asociadas a PHF son aquellas producidas por tumores maternos secretores de andrógenos durante el embarazo, o bien por drogas administradas a la madre durante los primeros meses de la gestación o sea andrógenos o progestágenos.

Bibliografía

- Ohno, S. *Sex chromosomes and sex linked genes. Monographs on endocrinology.* (A. Labhart T. Mann, L.T. Samuels and J. Zander Eds) Springer Verlag, Berlin, 1967.
- Polani, E. *Pairing of X and Y chromosomes, non inactivation of X linked genes and the maleness factor.* Hum. Genet. 60:207-211, 1982.
- Wolf, U. *Genetics aspects of H-Y antigen.* Hum. Genet. 58:25-28, 1981.
- Gordon, J.W. y Ruddle, F.H. *Mammalian gonadal determination and gametogenesis.* Science 211:1265, 1981.
- Haseltine, F.P. y Ohno, S. *Mechanisms of gonadal diffe-*

- rentiation. *Science* 211, 1272, 1981.
- Wilson, J.D., Griffin, J.E., Leshin, M., y George, F.W. *Role of gonadal hormones of the sexual phenotypes*. *Hum. Genet.* 58:78-84, 1981.
- Faiman, C.H., Winter, J.D.S., y Reyes, F.I. *Endocrinology of the fetal testis*. In: The testis (H. Burger and De Kretser, Eds.) Raven Press, Nueva York, p. 81, 1981.
- Jost, A., Vigier, B., Prepin, J., Perchellet, J.P. *Studies on sex differentiation in mammals*. *Recent Prog Horm Res.* 29:1-41, 1973.
- Vigier, B., Picard, J.Y., Bezard, J., Josso, N. *Antimüllerian Hormone: a local or long distance morphogenetic factor*. *Hum. Genet.* 58:85-90, 1981.
- Merchant-Larios, H. *Ovarian differentiation*. In: The vertebrate ovary. (E.R. Johns, Ed.) Plenum Press, Nueva York, p. 47, 1978.
- Simpson, J.L. *Disorders of sexual differentiation*. Academic Press, Nueva York, San Francisco, Londres. 1976
- Borgaonkar, D.S. y Shah, S.A. *The XYY chromosome male-or syndrome*. *Progress in Medical Genetics*, Vol. X 1974, p. 135.
- Kofman, S., Pérez Palacios, G., Medina, M., Escobar, N., García, M., Ruz, L., Mutchinik, O., Lisker, R. *Clinical and endocrine spectrum in patients with the 45X/46XY karyotype*. *Hum. Genet* 58:373-376, 1981.
- Van Niekerk, W.A. y Retief, A.E. *The gonads of true hermaphrodites*. *Hum. Genet* 58:117-122, 1981.
- Evans, H. J., Buckton, K.E., Spotwart, G., Carothers, A.D. *Heteromorphic X chromosomes in 46 XX males. Evidence for the involvement of XY interchange*. *Hum. Genet* 49:11-31, 1979.
- De la Chapelle, A. *The etiology of maleness in XX men*. *Hum. Genet.* 58:105-116, 1981.
- Armendares, S., Salamanca, F., Cantú, J.M., Del Castillo, V., Nava, S., Dominguez, E., Cortés-Gallegos, A., Cervantes, C., y Parra, A. *Familial true hermaphroditism in three siblings*. *Human. Genet.* 2:99, 1975.
- De la Chapelle, A., Schroder, J., Murros, J., y Tallquist, G. *Two XX males in one family and additional observations bearing the etiology of XX males*. *Clin. Genet.* 11:91, 1977.
- Kasdan, R., Nankin, H.R., Troen, P., Wald, N., Pan, S., y Yanaihara, T. *Paternal transmission of maleness in XX human beings*. *N. Engl. J. Med.* 288: 539, 1973.
- Simpson, J.L., Christakos, A.C., Horwith, M. y Silverman, F.S. *Gonadal dysgenesis in individuals with apparently normal chromosomes complement*. *Birth Defects Orig. Art Ser* 7 (6) 215, 1971.
- Wachtel, S.S., Kou, G.C., De la Chapelle, A., Kallio, H., Heyman, J.M., y Miller, O.J. *H-Y antigen in 46 XY gonadal dysgenesis*. *Hum. Genet.* 49:269-277, 1980.
- New, M.I., Dupont, B., Pollack, M.S. y Levine, L.S. *The biochemical basis for genotyping 21-hidroxilase deficiency*. *Hum. Genet.* 38:123-127, 1981.
- Imperato-MC Ginley, J., y Peterson R.E. *Male pseudohermaphroditism. The complexities of male phenotypic*. *Am. J Med* 61:251-273, 1976.
- Kofman-Alfaro, S., Saavedra, D., Scaglia, H. y Pérez-Palacios, G. *XY gonadal absence syndrome*. *J. Med Genet.* 13:242, 1976.
- Pérez-Palacios, G., Scaglia, H., Kofman-Alfaro, S., Saavedra, D., Ochoa, S., Larraza, O., Pérez, A.E. *Inherited male pseudohermaphroditism due to gonadotrophin unresponsiveness*. *Acta Endocrinológica (kbn)* 98:148-155, 1981.
- Amrhein, J.A., Meyer, W.J., Jones H.W. *Androgen insensitivity in man. Evidence for genetic heterogeneity*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 891-894, 1976.
- Wilson, J.D., Harrod, M.J. y Goldstein, J.L. *Familial incomplete male pseudohermaphroditism type I. Evidence for androgen resistance and variable clinical manifestations in a family with the reinfenstein syndrome*. *N Engl J. Med.* 290:1079, 1974.
- Imperato-Mc. Ginley, J., Peterson, R., Gautier, T., y Sturla E. *Androgens and the evolution of male gender identity among male pseudohermaphroditas with 5 alfa reductase deficiency*. *N Engl. J. Med.* 300:1233-1237, 1979.
- Brook, C.G., Wagner, H., Zachman, M., Prader A., Armendares, S., Frenk, S., Aleman P., Najjar, S., Slim, M.S., Genton, N. Bosik, C. *Familial occurrence of persistent müllerian structures in otherwise normal males*. *Brit. Med J.* 1:771-773, 1973.
- Handwerker, S., y silverstein, J.H. *Congenital adrenal hyperplasia*. *Urologic Clinics of North America* 4:193, 1977.

4. Estructura cromosómica y ciclo celular

Q.F.B. Alicia Cervantes

El material genético de los núcleos de las células eucariotes se encuentra en forma de redes de cromatina en interfase y en cromosoma en proceso de división, lo cual indica un cambio de estructura a través del ciclo celular de un estado difuso a uno condensado.

La cromatina contiene ADN, ARN y proteínas, formando un complejo de nucleoproteínas, en el que las proteínas interactúan con el ADN y entre ellas.

La estructura de la cromatina y por consiguiente de los cromosomas, ha constituido uno de los principales problemas de la citogenética molecular. Los adelantos técnicos han

permitido un mejor conocimiento de estas estructuras y la construcción de modelos que se apeguen más a la realidad.

Componentes de la cromatina

Las porciones relativas de ADN, ARN y proteínas de la cromatina varían de acuerdo al organismo, tejido y método de preparación empleado.

Las proteínas de la cromatina se dividen en dos grupos: proteínas muy básicas, llamadas histonas y las restantes descritas como "no histonas" que son menos básicas, por lo que se les ha llamado "ácidas". Este término es