

DIFERENCIACIÓN SEXUAL FEMENINA

El sexo cromosómico de un embrión es determinado en el momento de la fecundación, dependiendo del cromosoma sexual que aporte el espermatozoide que fecunda al óvulo. En la etapa inicial del desarrollo de las gónadas de ambos sexos, éstas poseen un aspecto idéntico y se denominan gónadas indiferenciadas. A la séptima semana de gestación adquieren caracteres morfológicos masculinos o femeninos. La clave de la diferenciación gonadal es el cromosoma Y, que contiene el gen SRY (*Sex Determining Region Y*), que codifica un Factor Determinante del Testículo (TDF, por sus siglas en inglés); su presencia lleva al desarrollo en sentido masculino y su ausencia, al desarrollo femenino.

DETERMINACIÓN SEXUAL

El sexo cromosómico se establece cuando el espermatozoide aporta un cromosoma sexual X o Y al óvulo, el cual posee un cromosoma X. El tipo de gónadas que se desarrollan se determina por el complejo cromosómico sexual del embrión (XX o XY) (fig. 1.1). A continuación, el tipo de gónada con esa información genética determina el tipo de diferenciación sexual que ocurre en los conductos genitales y en los genitales externos. La testosterona y la hormona inhibidora de Müller, producida por la gónada fetal masculina, determina el desarrollo masculino. La diferenciación sexual femenina primaria en el feto no depende de la producción hormonal femenina; se produce incluso cuando no hay ovarios¹⁻⁴.

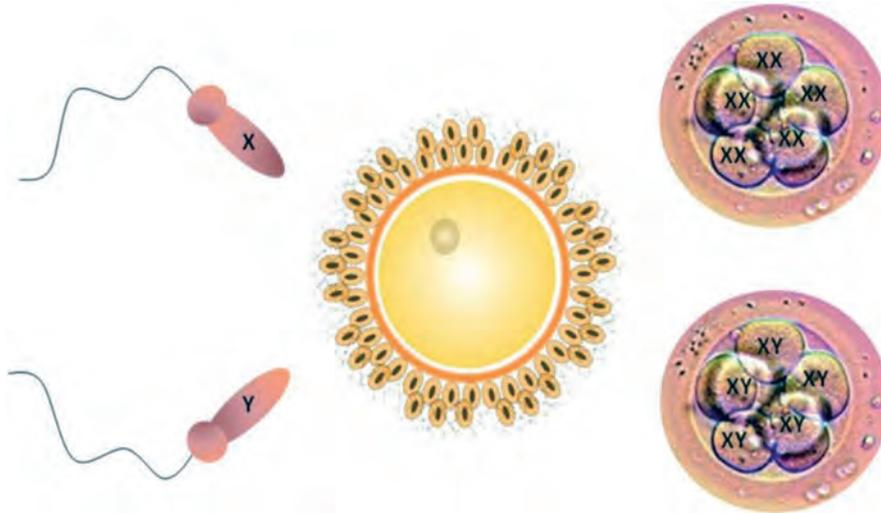


Figura 1.1. Espermatozoides fecundando un óvulo. Dependiendo del cromosoma sexual aportado por el espermatozoide, se producirán células con carga cromosómica masculina o femenina.

GÓNADAS

Las gónadas (testículos y ovarios) proceden de tres orígenes (fig. 1.2):

- El mesotelio (epitelio mesodérmico) que reviste la pared abdominal posterior.
- El mesénquima subyacente (tejido conjuntivo embrionario).
- Las células germinales primitivas¹.

Las futuras gónadas aparecen inicialmente como un par de eminencias longitudinales; se aprecian como pliegues o crestas genitales o gonadales (fig. 1.3), que se forman por la proliferación del mesotelio y la condensación del mesénquima subyacente. En seguida crecen unos cordones epiteliales de forma irregular, conocidos como los cordones sexuales primitivos^{1,3-5} (fig. 1.4).

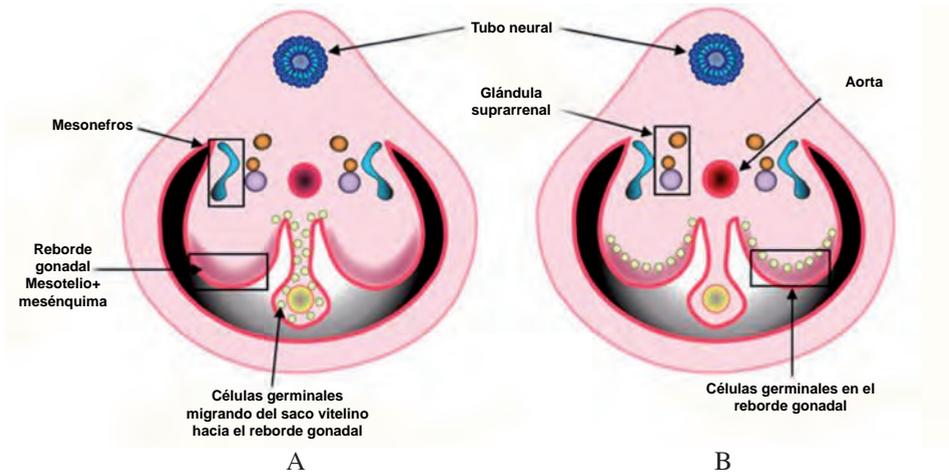


Figura 1.2. Corte transversal de un embrión de 4 semanas. A. Se observan las estructuras que conformarán la glándula suprarrenal y el mesonefros. Alrededor de la futura asa intestinal células germinales que migrarán hacia el reborde gonadal. B. Corte de embrión de 6 semanas, se observan las células germinales alojadas en el reborde gonadal, estas tendrán información cromosómica XX o XY, y llevarán a la transformación de la gónada a ovario o a testículo.

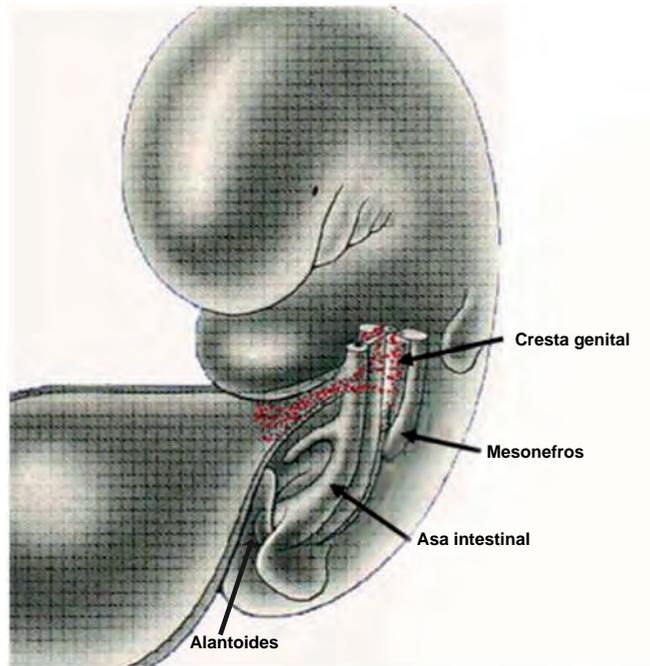


Figura 1.3. Embrión en la cuarta semana de desarrollo. Se observan células germinales que migran del saco vitelino al reborde gonadal.

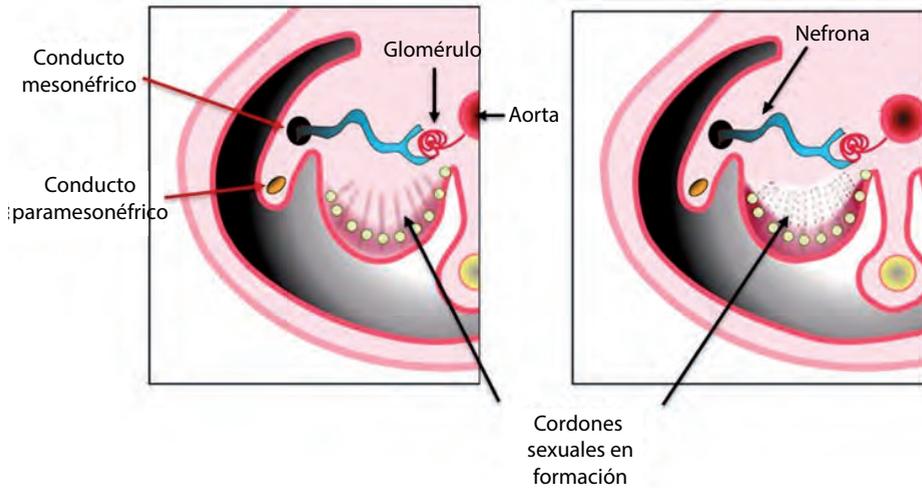


Figura 1.4. Corte axial a través de la región lumbar en un embrión al finalizar la sexta semana. Se observa el mesodermo intermedio con la nefrona alcanzando contacto con el sistema arterial, la gónada en diferenciación, con los cordones sexuales primitivos y el reborde gonadal con las células germinales.

Las células germinales primordiales son visibles a comienzos de la cuarta semana entre las células endodérmicas de la pared del saco vitelino (fig. 1.2A) cerca del alantoides (fig. 1.3). Al mismo tiempo que el saco vitelino se incorpora al embrión, las células germinales primordiales emigran por movimientos ameboides a lo largo del mesenterio dorsal del intestino posterior, llegan a las gónadas primitivas al comienzo de la quinta semana. En la sexta semana las células germinales primordiales invaden las crestas genitales (fig. 1.2A, 1.2B y 1.3). Si no alcanzan a llegar a éstas las gónadas no se desarrollan, por lo tanto, las células germinales primordiales tienen una influencia inductora sobre el desarrollo de la gónada en el ovario o el testículo^{1,3-6}.

DESARROLLO MOLECULAR DE LA GÓNADA INDIFERENTE

En el desarrollo de la gónada indiferente, el gen *SRY*, ubicado en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11.3), conocido como el factor determinante testicular, va a representar un papel importante. Éste codifica el Factor de Transcripción HMGbox (*Hight Mobility Group*), el cual regula la expresión de un segundo gen autónomico –el *SOX9*– ubicado en el locus 17q 23.3-25.1; estos dos genes inducirán la diferenciación testicular. El *SOX9* se une a la región promotora del gen de la Hormona Inhibidora

de Müller (HIM), 19p13.3, regulando positivamente su expresión. Al principio, SRY y SOX9 inducen a las gónadas masculinas a secretar Factor de Crecimiento Fibroblástico 9 (*Factor Grow Fibroblastic 9*), que actúa como un factor quimioatrayente que lleva a los túbulos del conducto mesonéfrico a invadir la cresta gonadal, lo que se requiere para la diferenciación de cada testículo. Luego SRY, directa o indirectamente a través de SOX9, regula de manera positiva la producción de Factor de Esteroidogénesis 1 (SF1) con locus 9q33, que estimula la diferenciación de las células de Sertoli y de Leydig. SF1 junto con SOX9 aumentan la concentración de HIM y determinan la regresión de los conductos paramesonéfricos. En las células de Leydig SF1 regula positivamente los genes para las enzimas que sintetizan testosterona. La testosterona ingresa en las células de los tejidos efectoros donde permanece intacta o se convierte en dihidrotestosterona por acción de la enzima 5 α reductasa (5p15); estas dos, la testosterona y la dihidrotestosterona, se unen a una proteína receptora intracelular de alta afinidad y especificidad para ella; este complejo hormona-receptor es transportado al núcleo donde se une al DNA para regular la transcripción de genes específicos de los tejidos y sus productos proteicos, produciendo la virilización de los conductos mesonéfricos que han de formar los conductos deferentes, las vesículas seminales, los conductillos eferentes y el epidídimo. Los complejos dihidrotestosterona-receptor modulan la diferenciación de los genitales externos masculinos^{1,3,7}.

El gen WNT4 (1p35) es el determinante en el desarrollo del ovario. Este gen regula a DAX1 (Xp21.3-p21.2), un miembro de los genes de la familia de los receptores de hormonas nucleares, que inhibe la función de SOX9. Además, WNT4 regula la expresión de otros genes responsables de la diferenciación del ovario, que aún no han sido identificados con claridad. Un gen candidato es el TAFII105 (18q11.2), cuyo producto proteico es una subunidad de la proteína de unión TATA para la RNA polimerasa en las células foliculares del ovario^{1,3,7,8}.

Los estrógenos intervienen en la diferenciación sexual y bajo su influencia los conductos paramesonéfricos son estimulados a formar las trompas uterinas, el útero, el cérvix y el tercio superior o proximal de la vagina. Además actúan sobre genitales externos en el estadio indiferente para formar los labios mayores, los labios menores, el clítoris y la porción inferior de la vagina^{1,3,5}.

OVARIO

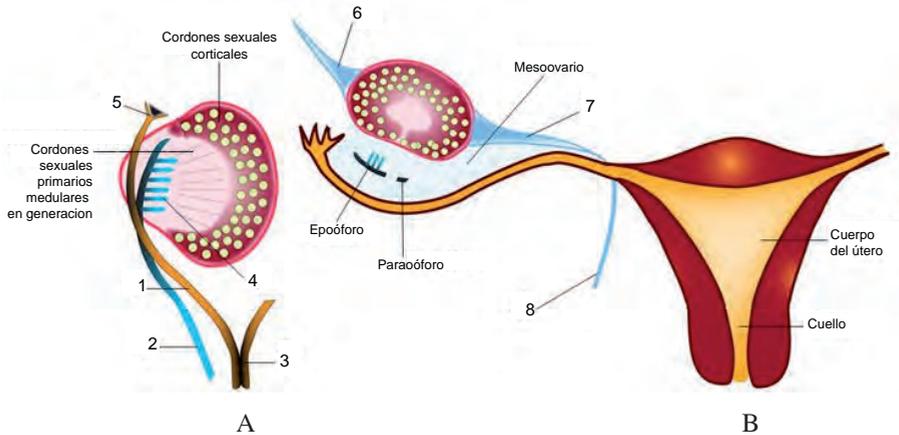
En la sexta semana de desarrollo la gónada indiferente está constituida por cordones sexuales, células germinales y un epitelio superficial (fig. 1.4). En embriones femeninos con complemento cromosómico sexual XX y en ausencia del gen SRY, los cordones sexuales primitivos en la gónada van a degenerar, formando agrupaciones celulares irregulares situadas principalmente en la porción medular del ovario. Más adelante desaparecen y son sustituidos por un estroma vascularizado que forma la médula ovárica. En la séptima semana da origen a una segunda generación de cordones –los cordones corticales– que penetran en el mesénquima subyacente aunque permanecen cerca de la superficie (fig. 1.5A y 1.5B). A medida que aumenta el tamaño de los cordones corticales, se incorporan a ellos las células germinales primordiales, conformando las estructuras que en el futuro serán los folículos^{1,3,5,9}.

En el cuarto mes estos cordones también se disgregan en cúmulos celulares aislados –los folículos primitivos–, cada uno de los cuales consta de un oogonio, derivado de una célula germinal primordial, rodeada de una monocapa de células foliculares aplanadas procedentes del epitelio de superficie (fig. 1.5B). A lo largo de la vida fetal se producen mitosis activas en los oogonios, lo que origina miles de folículos primitivos (Véase Foliculogénesis y Oogénesis). De esta forma la gónada indiferente se ha convertido en el ovario embrionario al finalizar semana octava luego de la fecha de concepción^{1,3,5,9,10}.

Después del nacimiento no se forma ningún oogonio; por el contrario, muchos de ellos degeneran antes de nacer; los dos millones que permanecen aumentan de tamaño y se convierten en ovocitos primarios antes del nacimiento; estos volverán a transformarse con el desarrollo folicular en la adolescencia en los ciclos mensuales (Véase Foliculogénesis y Oogénesis). A partir de la semana octava el epitelio de superficie del ovario se aplanan hasta dar lugar a una monocapa de células continuas con el mesotelio del peritoneo en el hilio ovárico. El epitelio de superficie se separa de los folículos de la corteza por medio de una delgada cápsula fibrosa, la túnica albugínea. Conforme se separa del mesonefros en regresión, el ovario queda suspendido por su mesenterio: el mesovario^{1,3,5,9-12} (Véase Anatomía de pelvis femenina, Ovario).

Descenso de los ovarios

En la mujer, el descenso de las gónadas es considerablemente menor que en el varón y los ovarios, por último, se sitúan inmediatamente por



1. Conducto paramesonérfico; 2. Conducto mesonérfico; 3. Conducto uterino; 4. Mesonefros; 5. Orificio abdominal de la trompa uterina; 6. Ligamento suspensorio del ovario; 7. Ligamento propio del ovario; 8. Ligamento redondo del útero.

Figura 1.5 A: Corte sagital del ovario a la octava semana de la vida intrauterina. Obsérvese la degeneración de los cordones medulares. La zona cortical del ovario contiene grupos de oogonios rodeados de células foliculares. B: Corte coronal que incluye ovario, trompa y útero, en el cuarto mes de vida intrauterina. Conductos genitales tras el descenso del ovario. Las únicas partes que se conservan del mesonefros son el epoóforo y el paraoóforo. Obsérvese el ligamento suspensorio del ovario, el ligamento propio del útero y el ligamento redondo del útero.

debajo del borde de la pelvis verdadera. El ligamento genital craneal forma el ligamento suspensorio del ovario, mientras que el ligamento genital caudal origina el ligamento útero-ovárico o ligamento ovárico propio y el ligamento redondo del útero (fig. 1.5B), que se extiende hasta los labios mayores^{1,3,9}.

CONDUCTOS GENITALES Y GENITALES INTERNOS

Periodo indiferente

Tanto los embriones masculinos como los femeninos, en cada gónada, tienen un par de conductos genitales: el conducto mesonérfico (de Wolf) y el paramesonérfico (de Müller), respectivamente. La porción craneal del conducto paramesonérfico desemboca en la cavidad abdominal; está ubicado lateral al conducto mesonérfico, pero después lo cruza ventralmente y se desarrolla en dirección caudal e interna. Los dos conductos paramesonérficos en su porción caudal están separados al comienzo por un tabique; dependiendo de si el desarrollo es masculino o femenino se fusionarán o involucionarán (fig. 1.5A y 1.5B). El extremo caudal de los conductos

combinados se proyecta hacia la pared posterior del seno urogenital, donde produce un pequeño abultamiento, el tubérculo paramesonéfrico o de Müller. Los conductos mesonéfricos desembocan en el seno urogenital a cada lado del tubérculo de Müller^{1,3,5,13}.

Conductos genitales femeninos

En los embriones femeninos, los conductos mesonéfricos involucionan por ausencia de testosterona y los paramesonéfricos se desarrollan como consecuencia de la ausencia de la sustancia inhibidora mülleriana (SIM). Los conductos paramesonéfricos se convierten en los genitales internos femeninos^{1,3,5,13}.

Al comienzo se identifican tres porciones en cada conducto (fig. 1.5A):

- Una porción craneal vertical, que desemboca en la cavidad abdominal.
- Una porción horizontal, que atraviesa el conducto mesonéfrico.
- Una porción caudal vertical que se fusiona con la correspondiente del lado opuesto.

Las dos primeras porciones se convierten en la trompa uterina o de Falopio (fig. 1.5B). Las porciones caudales fusionadas forman el primordio uterovaginal, que da lugar al útero y a la parte superior de la vagina. Cuando la segunda parte del conducto paramesonéfrico sigue una dirección caudal e interna, las crestas urogenitales poco a poco se sitúan en un plano transversal (fig. 1.6A y 1.6B). Después de que los conductos se han fusionado en la línea media se forma el repliegue pelviano transversal ancho (fig. 1.6C). Este pliegue, que se extiende a cada lado de los conductos paramesonéfricos fusionados hasta la pared pelviana, se llama ligamento ancho del útero. En su borde superior está la trompa uterina y en la superficie posterior el ovario. El útero y los ligamentos anchos dividen a la cavidad pélvica en el fondo del saco vesicouterino o anterior y el fondo del saco rectouterino o posterior (fig. 1.6C). La porción de los conductos paramesonéfricos que se fusionó da origen al cuerpo y al cérvix (cuello) del útero. Están rodeados por una capa de mesénquima que constituye la túnica muscular del útero o miometrio, y su revestimiento peritoneal, el perimetrio o capa serosa del útero^{1,3-5,13}.

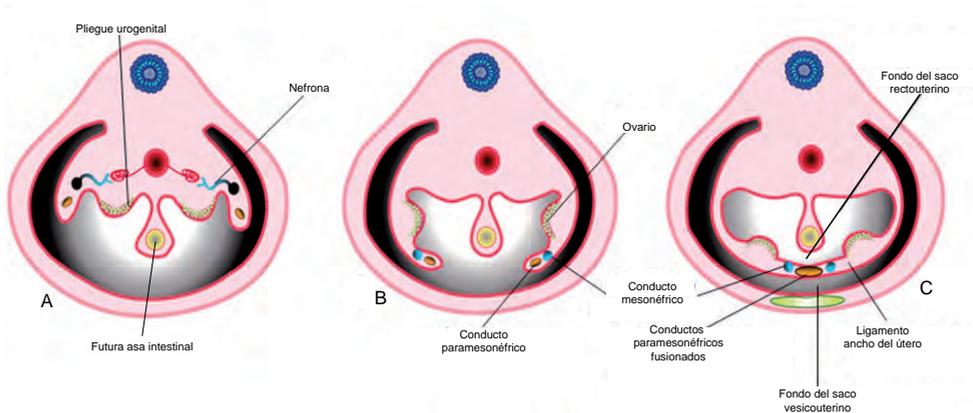


Figura 1.6. Cortes transversales a través del pliegue urogenital en niveles progresivamente más bajos. A, B. Los conductos paramesonéfricos se aproximan entre sí en la línea media para fusionarse. C. Como consecuencia de esta fusión, en la pelvis se forma un pliegue transversal, el ligamento ancho del útero. Las gónadas quedan situadas en la cara posterior del pliegue transversal.

Vagina

El epitelio vaginal procede del endodermo del seno urogenital y la pared fibromuscular se forma a partir del mesénquima circundante. El contacto del primordio uterovaginal (derivado de la porción caudal de los conductos paramesonéfricos con origen mesodérmico, y el seno urogenital, derivado endodérmico que origina el tubérculo sinusal) (fig. 1.7) induce la formación de evaginaciones endodérmicas en pares, llamadas bulbos sinovaginales (fig. 1.8), que se fusionan y forman una placa vaginal maciza (fig. 1.9). La proliferación continúa en el extremo craneal de la lámina y aumenta la distancia entre el útero y el seno urogenital, produciendo un alargamiento de lo que será la vagina. Posteriormente, las células centrales de esta lámina degeneran, formando la luz de la vagina. Las células periféricas de la placa dan lugar al epitelio vaginal (fig. 1.9). De tal modo, la vagina tiene dos orígenes: el tercio superior deriva del conducto uterino (mesodermo) y los dos tercios inferiores del seno urogenital (endodermo)^{1,3-5,13}.

La luz de la vagina permanece separada de la luz del seno urogenital por una lámina delgada, el himen (fig. 1.10), formado por el revestimiento epitelial del seno (externamente) y una delgada capa de células vaginales (internamente). Normalmente se forma en el himen un pequeño orificio después del séptimo mes de gestación^{1,3-5,13}.

En la mujer pueden encontrarse algunos remanentes de los conductos mesonéfricos. El extremo craneal genera el epoóforo ubicado en el mesoovario entre el ovario y la trompa uterina, también el paraoóforo, en conti-

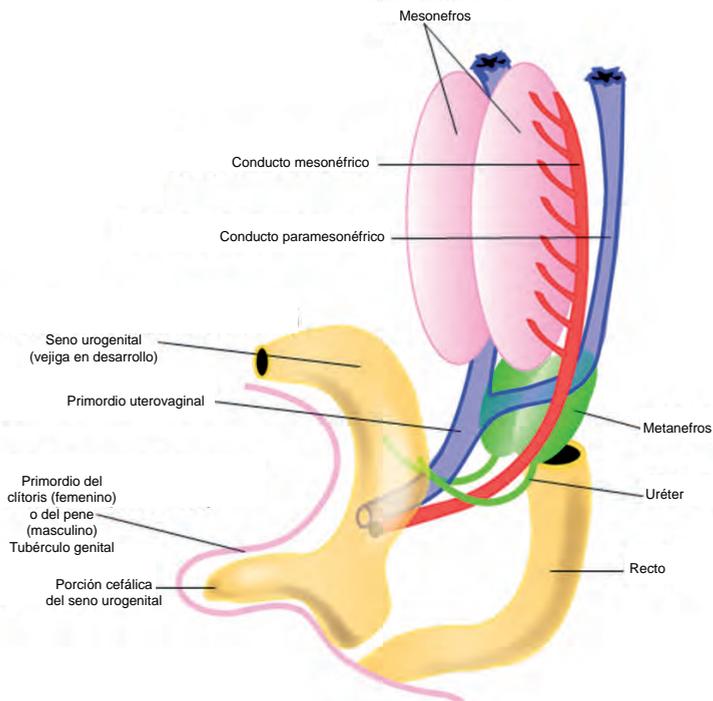


Figura 1.7. Vista lateral de un feto de nueve semanas que representa el tubérculo sinusal (tubérculo mülleriano) en la pared posterior del seno urogenital. En mujeres se convierte en el himen y en varones en el colículo seminal. El colículo es una parte elevada de la cresta uretral en la pared posterior de la uretra prostática.

nuidad con el anterior y en sentido inferior. Del extremo caudal se deriva el conducto de Gartner, ubicado entre las capas del ligamento ancho a lo largo de la pared lateral del útero y la pared de la vagina^{1,3-5,13} (fig. 1.5B).

Defectos uterinos y vaginales

Las anomalías congénitas del útero y la vagina, también llamadas malformaciones müllerianas, son el resultado de una falla en la elongación de los conductos paramesonéfricos, una falta de fusión o una recanalización incompleta, y pueden ocurrir en cualquier etapa del desarrollo embrionario de los genitales internos. La etiología de estas anomalías es desconocida pero se considera poligénica y multifactorial. No se conoce con exactitud la verdadera incidencia de las malformaciones congénitas del tracto genital femenino; se han reportado incidencias de alrededor del 5% en la población general, pero se calcula que esta incidencia es mayor en aquellas mujeres con problemas reproductivos como infertilidad, pérdidas recurrentes de embarazos y partos pretérminos^{2,5,9,12,14-16}.

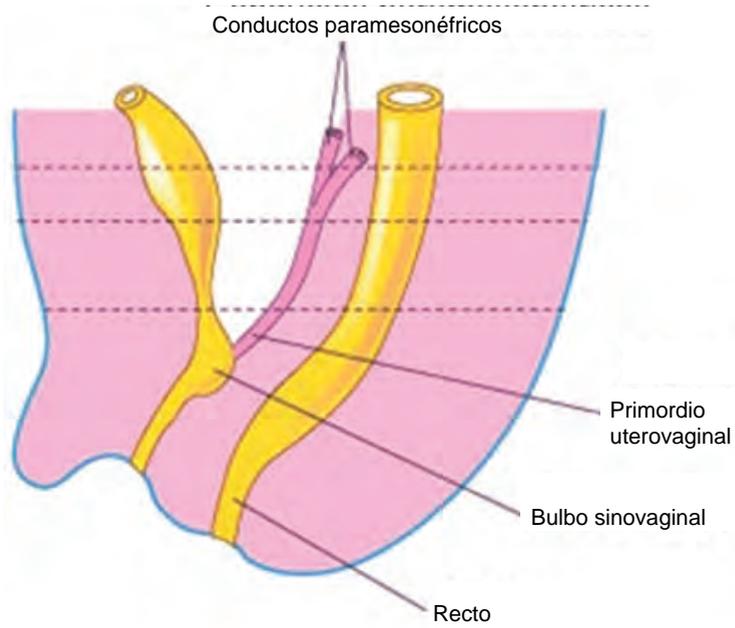


Figura 1.8. Esquema de un corte sagital de una región caudal de un embrión femenino de ocho semanas.

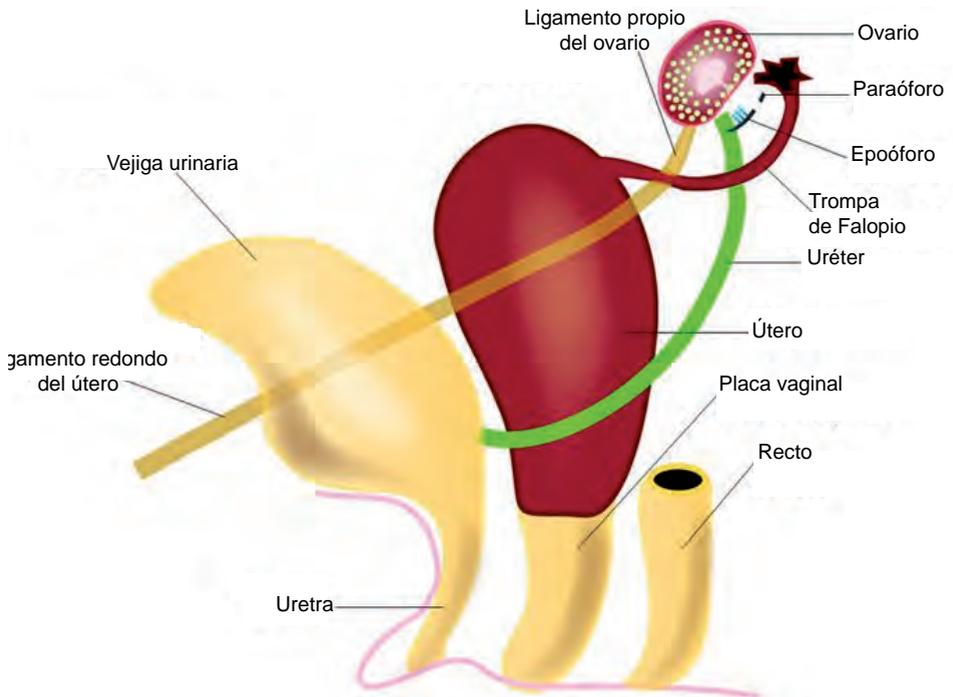


Figura 1.9. Aparato reproductor femenino de un feto de 12 semanas.

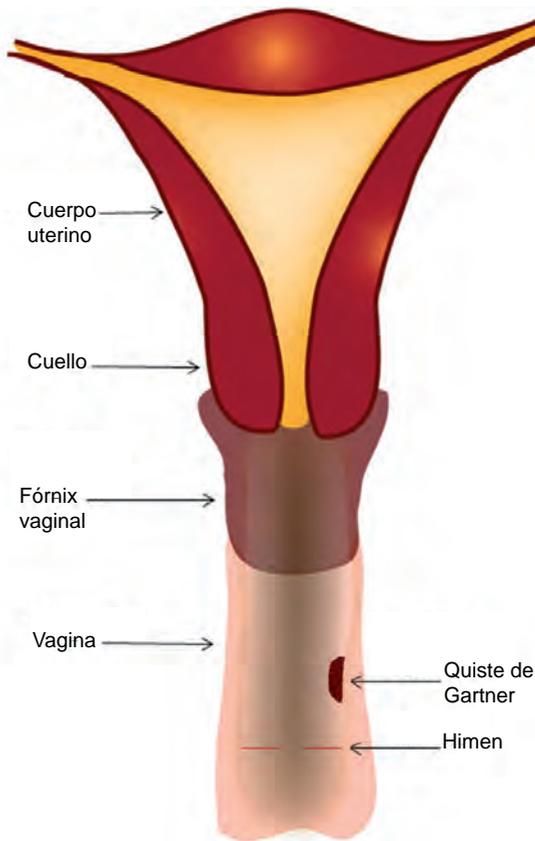


Figura 1.10. Origen del útero y la vagina; en el neonato femenino, el útero tiene origen mesodérmico en los conductos paramesonéfricos a través de su fusión. El tercio superior de la vagina y la cúpula vaginal se forman por vacuolización del tejido paramesonéfrico (en el dibujo nombrado como fórnix vaginal); mientras que la porción inferior de la vagina se forma por vacuolización de los bulbos senovaginales originados en tejido endodérmico.

Clasificación

De acuerdo con la American Fertility Society¹⁶⁻¹⁹, las malformaciones congénitas del tracto genital femenino se dividen en 7 clases, dependiendo del grado de desarrollo de las estructuras müllerianas (fig. 1.11):

- Clase 1: Hipoplasia o agenesia segmentaria
- Clase 2: Útero unicorne
- Clase 3: Útero didelfo
- Clase 4: Útero bicorne
- Clase 5: Útero septado

Clase 6: Útero arcuato

Clase 7: Malformaciones relacionadas con el uso de dietilestilbestrol.

Hipoplasia o agenesia segmentaria

En la agenesia no se desarrollan derivados müllerianos. Pueden estar ausentes: las trompas, el útero, el cérvix y el tercio superior de la vagina.

Cuando la agenesia es de todos los derivados müllerianos se le denomina síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser-Mayer. En otros casos se forman sólo algunas estructuras. En la agenesia completa, el himen está intacto y la vagina termina en un pequeño fondo de saco ciego. Sin embargo, las gónadas son normales, por lo que los niveles de hormonas ováricas son normales y por lo tanto estas mujeres tienen un desarrollo de caracteres secundarios normal. Presentan crecimiento mamario normal, vello púbico, axilar y genitales externos normales. El motivo de consulta es generalmente amenorrea primaria y esterilidad. El pronóstico reproductivo es pobre.

Útero unicorne

Esta malformación representa el 20% de las malformaciones müllerianas. La causa del útero unicorne es la agenesia o hipoplasia de uno de los conductos paramesonéfricos y pueden existir variaciones de esta anomalía. El conducto que sí se desarrolla forma un útero funcional y paralelamente puede existir un cuerno uterino rudimentario con o sin cavidad que puede a su vez estar o no comunicado con el útero funcional (fig. 1.11F). Cuando el útero rudimentario tiene cavidad con revestimiento endometrial y no se comunica con el útero funcional, la paciente presenta característicamente dolor pélvico cíclico por el acúmulo de sangre.

Las anomalías renales están presentes en 40% de las pacientes que presentan útero unicorne y suelen ser ipsilaterales a la malformación uterina. Estas pacientes tienen mayor riesgo de presentar abortos a repetición y complicaciones obstétricas como partos prematuros y recién nacidos con bajo peso al nacer. La causa de esto es la reducida cavidad uterina con un riego sanguíneo disminuido para el feto y la placenta. En los casos en los que el útero rudimentario tenga cavidad sin comunicación al exterior, se recomienda la resección del cuerno rudimentario para evitar la dismenorrea causada por el hematómetra.

Útero didelfo

La causa del útero didelfo es una falla en la fusión de los conductos paramesonéfricos por lo que el útero, el cérvix y la vagina se encuentran duplicados (fig. 1.11A). Esta anomalía representa sólo 5% de las malfor-

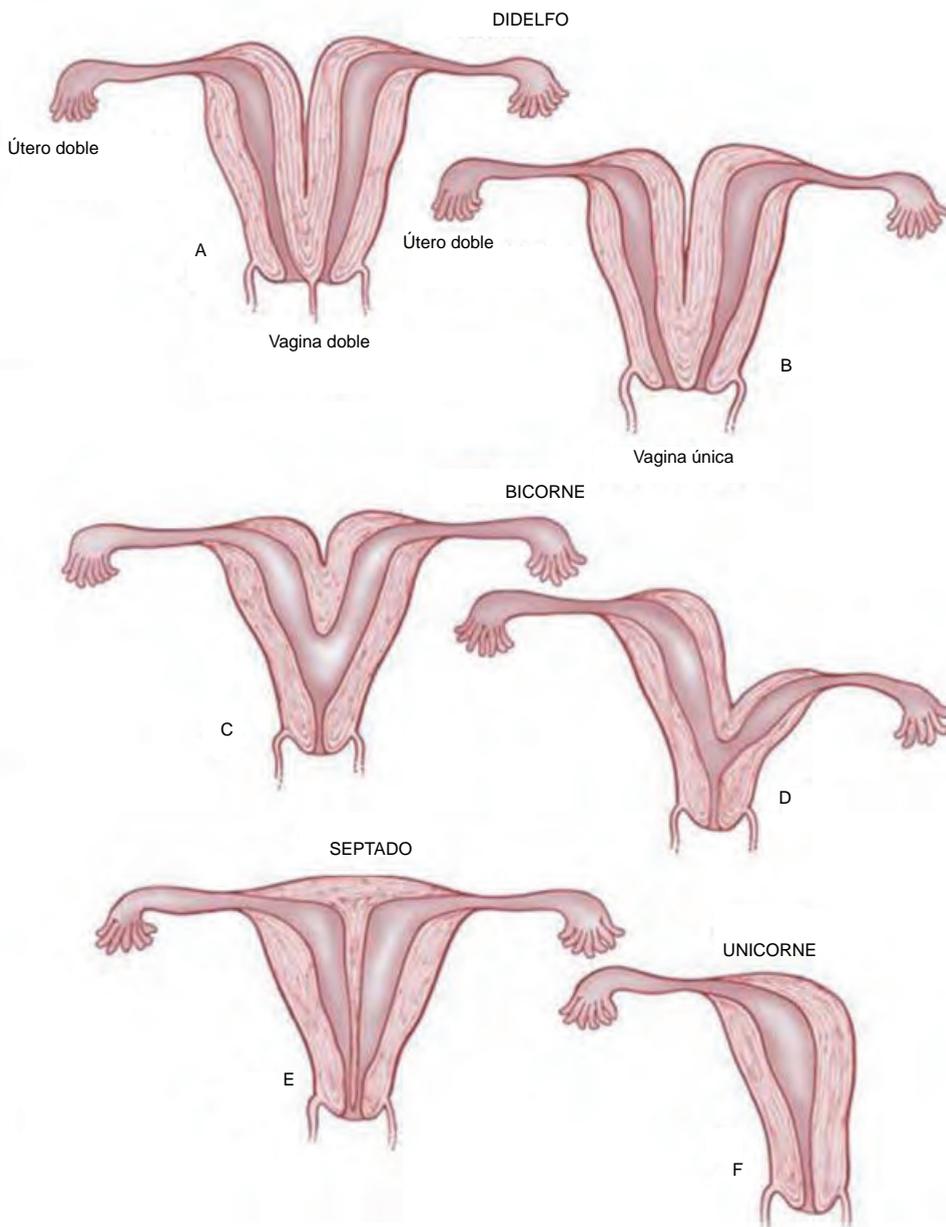


Figura 1.11. Anomalías müllerianas. Principales anomalías del útero y la vagina, ocasionadas por persistencia del tabique uterino u obliteración de la luz del conducto uterino, cada una con su nombre. A. Útero didelfo con vagina doble, B. Útero didelfo con vagina única, C. y D. Representaciones de útero bicornue, E. Útero septado, F. Útero unicornue.

maciones müllerianas y también es causa de abortos a repetición y partos prematuros. En algunas pacientes puede realizarse la resección del tabique vaginal y una reconstrucción del útero llamada metroplastia de Strassman.

Útero bicorne y útero arcuato

El útero bicorne representa el 10% de las malformaciones müllerianas y es el resultado de la fusión incompleta de los conductos paramesonéfricos a nivel del fondo del útero, con el resto de la cavidad uterina normal (fig. 1.11C y 1.11D). El útero arcuato se presenta por la falta de reabsorción de la pared fusionada de los conductos paramesonéfricos y se caracteriza por un arco a nivel del fondo uterino. En estas dos anomalías, el defecto puede variar de tamaño y de esto dependerá la presentación de abortos a repetición y partos prematuros.

Útero septado

Es la anomalía congénita más frecuente; representa el 55% de todas las malformaciones müllerianas. La causa es la reabsorción incompleta o la falta de reabsorción de la pared de los conductos paramesonéfricos fusionados en la línea media. El septo fibromuscular divide a la cavidad uterina por dentro, parcial o totalmente, dependiendo de su tamaño. Al ser avascular, el septo no permite la adecuada implantación del embrión y, por lo tanto, estas pacientes presentan abortos a repetición; de lograrse la implantación, el riego sanguíneo placentario puede ser deficiente y entonces las pacientes pueden tener recién nacidos de bajo peso. El tratamiento de elección para los tabiques o septos uterinos es la resección por histeroscopia. El tabique se corta con microtijeras, láser o electrocauterio. La resección puede hacerse con control laparoscópico o ultrasonográfico para evitar perforaciones uterinas.

Malformaciones asociadas al uso de dietilestilbestrol

El dietilestilbestrol es un estrógeno sintético que se utilizó en los años 40 para tratar a las pacientes con abortos recurrentes y dejó de usarse en los años setenta. Su uso *in útero* causa malformaciones uterinas en 69% de las pacientes expuestas. Se observan malformaciones como útero en forma de T, cavidad uterina pequeña e irregular, hipoplasia del cérvix y pólipos uterinos, entre otras^{9,17}.

Causa de consulta y orientación médica

La sospecha diagnóstica de las malformaciones müllerianas puede darse en pacientes con causas de consulta como: amenorrea primaria, dismenorrea intensa desde la menarca, infertilidad, abortos a repetición, partos prematuros o recién nacidos con bajo peso al nacimiento.

El diagnóstico puede realizarse con métodos no invasivos como el ultrasonido de útero y anexos o la resonancia magnética. Se puede realizar una sonohisterografía que consiste en introducir líquido en el útero por vía vaginal y realizar un ultrasonido con la cavidad uterina distendida por el líquido para observar con mayor claridad las paredes uterinas. En la histerosalpingografía se utiliza medio de contraste introducido por el cérvix y radiografías seriadas del llenado uterino, valora la permeabilidad tubárica y pueden detectarse algunas malformaciones müllerianas (fig. 1.12).

La histeroscopia consiste en introducir una cámara por vía vaginal al útero y ayuda a diagnosticar las anomalías por visión directa permitiendo además realizar el tratamiento pertinente en casos de úteros septados. Con la laparoscopia pueden diagnosticarse las malformaciones müllerianas por visión directa del útero por vía abdominal.

Las anomalías müllerianas se asocian con frecuencia a anomalías del tracto urinario por la relación que guardan durante el desarrollo embrionario; por esto, a toda paciente que se le diagnostique una malformación congénita del útero se le deberá estudiar también el aparato urinario, con ultrasonografía renal y de vías urinarias o urografía excretora^{2, 5, 9, 12, 14-16, 18, 19}.



Figura 1.12. Histerosalpingografía. Obsérvese la aplicación de medio de contraste transcervical; en la placa de la izquierda, un útero sin defectos müllerianos; a la derecha, un útero didelfo. (Tomado de: <http://enlafiladeespera.wordpress.com/2009/05/05/histerosalpingografia>).

GENITALES EXTERNOS

Periodo indiferente

En la tercera semana del desarrollo, las células mesenquimatosas originadas en la región de la línea primitiva emigran alrededor de la membrana cloacal y forman un par de leves eminencias, conocidas como pliegues cloacales (fig. 1.13). En su región craneal los pliegues se unen formando el tubérculo genital. En continuidad y en sentido caudal desarrollarán los pliegues uretrales (anteriormente) y anales (posteriormente). Además, a cada lado de los pliegues se desarrollan con rapidez tumefacciones o pliegues labioescrotales. El tubérculo genital pronto se alarga y forma un falo primitivo. Cuando el tabique urorectal se fusiona con la membrana cloacal a finales de la sexta semana, la divide en una membrana anal dorsal y una membrana urogenital ventral (fig. 1.13). La membrana urogenital se encuentra en el suelo de una hendidura media, el surco urogenital, limitado por las crestas urogenitales. Las membranas anal y urogenital se rasgan aproximadamente una semana después y forman el ano y el orificio urogenital, respectivamente. En el feto femenino, la uretra y la vagina se abren a una cavidad común, el vestíbulo^{1,3,5,9,13,20}.

Genitales externos femeninos

No se comprende con claridad la feminización de los genitales externos femeninos, pero parecen estar implicados los estrógenos producidos por la placenta y los ovarios fetales (fig. 1.14D, 1.14F y 1.14H). El crecimiento del falo primitivo cesa de modo gradual y se convierte en el clítoris, un órgano sexual muy sensible. El clítoris, de tamaño aún relativamente grande a las 18 semanas, se desarrolla de forma similar al pene, pero los pliegues urogenitales tan solo se unen en la parte posterior donde forman el frenillo de los labios menores. Las partes no fusionadas de los pliegues urogenitales originan los labios menores. Los pliegues labioescrotales se fusionan en la parte posterior, formando la comisura labial posterior, y en la parte anterior, dando lugar a la comisura labial anterior y al monte del pubis (fig. 1.14H). La mayoría de las partes de los pliegues labioescrotales permanece sin fusionar y forma dos grandes pliegues cutáneos, los labios mayores, estructuras homólogas del escroto^{1,3,5,9,13,20}.

Si bien en la mujer el tubérculo genital no se alarga en gran medida, es más grande que en el varón durante los primeros periodos del desarrollo. En efecto, el empleo de la longitud del tubérculo (monitorizado con ecografía), como parámetro, ha llevado a errores de identificación del sexo durante el tercero y el cuarto mes de la gestación.

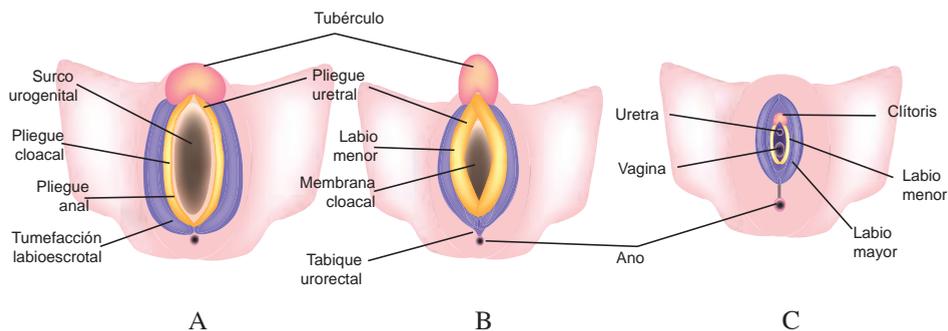


Figura 1.13. Desarrollo de los genitales externos femeninos. A. Genitales externos indiferenciados. B. Crecimiento del tubérculo genital, pliegues cloacales con diferenciación en labios menores, desarrollo de pliegue uretral, aparición de tabique uorrectal. C. Genitales externos femeninos diferenciados.

Defectos en la diferenciación sexual

Como ya se manifestó, la diferenciación sexual ocurre en varias etapas: cromosómica, gonadal, genitales internos y genitales externos, por lo tanto, cuando un paciente asiste a consulta por un defecto en la diferenciación sexual, los motivos de consulta pueden ser muy diversos, por ejemplo, niños con genitales ambiguos, adolescentes con amenorrea primaria, aparición anormal de caracteres sexuales secundarios, o mujeres y hombres en edad reproductiva con problemas de fertilidad. El desarrollo de estas patologías en profundidad se escapa de los objetivos de este libro, pero a continuación pretendemos aportar una integración entre los conocimientos en embriología del tracto reproductor femenino y el enfoque semiológico y diagnóstico de estos pacientes.

En el recién nacido se deben sospechar defectos en la diferenciación sexual cuando al realizar el examen físico de los genitales externos se observan ambiguos, lo que quiere decir que no tienen la apariencia característica y definida ni masculina ni femenina.

El enfoque semiológico de los genitales ambiguos deberá iniciarse con una historia clínica completa, haciendo énfasis en el control prenatal y posibles exposiciones de la madre a exceso de andrógenos: hiperplasia suprarrenal congénita materna, tumores maternos productores de andrógenos o por consumo; buscar otros sistemas afectados por defectos congénitos como el renal y urinario, cardíaco, osteomuscular, etc., por la posibilidad de configurar un síndrome, en el que no sólo estén implicados genitales.

En el examen físico de los genitales externos se deben describir las siguientes características:

- Aspecto general: masculino, femenino, indefinido
- Piel genital:
 - Pigmentación: Normal, aumentada
 - Textura: Normal, seca, oleosa
 - Pelo o vello: Ausente, presente.
- Falo (pene o clítoris): Tamaño (longitud y diámetro) en mm
- Meato urinario: Posición, se debe observar por dónde orina el niño. Glande, surco balanoprepucial, cuerpo del pene, escroto, periné.
- Orificio vaginal: ausente o presente, tamaño y forma.
- Distancia furculo - anal (entre la horquilla posterior del orificio vaginal y el ano): en mm.
- Escroto o labios mayores:
 - Fusionado en línea media, abierto, bífido, etc.
 - Aspecto: Normal, muy liso, muy rugoso, hipoplásico, bífido.
- Gónadas palpables: sí o no, lado, localización.

Estas anomalías sugieren que los individuos poseen características de ambos sexos, por esto reciben el nombre de hermafroditas*. El examen inicial de estos pacientes deberá ser un cariotipo con el objeto de establecer el sexo cromosómico, XX o XY, y descartar algún síndrome cromosómico relacionado como Síndrome de Turner 45, X0; Síndrome de Klinefelter 47, XXY.

Los hermafroditas verdaderos tienen tanto tejido testicular como ovárico, generalmente combinado en un ovotestis. En el 70% de los casos el cariotipo es 46, XX y suele haber útero. Los genitales externos son ambiguos o predominantemente femeninos, lo cual hace que la mayoría de estas personas sean criadas como mujeres.

En los estados de pseudohermafroditismo, el sexo genotípico está oculto por el aspecto fenotípico muy semejante al sexo opuesto. Si el pseudohermafrodita tiene testículos, cariotipo 46, XY, pero con genitales externos de apariencia femenina, se dice que es un pseudohermafrodita masculino; si

* Este término es tomado de la mitología griega, donde Hermafrodito era hijo de Afrodita y de Hermes, en honor de los cuales recibió su nombre. El niño se convirtió en un joven de gran belleza. Un buen día, Hermafrodito decidió salir a recorrer las tierras griegas. Un día soleado le hizo aproximarse a un lago para refrescarse, al que se lanzó a nadar desnudo. La náyade Salmacis, espíritu de aquel lago, al notar su presencia y observar su cuerpo desnudo, sintió una atracción inmediata hacia él y no tardó en desnudarse y acercarsele para tratar de conquistarlo, pero el joven se resistió. Salmacis se abrazó a él fuertemente, lo arrastró al fondo, y mientras forcejeaba con él, suplicó a los dioses que no separaran sus cuerpos, diciendo: “¡Te debates en vano, hombre cruel! ¡Dioses! Haced que nada pueda jamás separarlo de mí ni separarme de él”. Los dioses, atendiendo su súplica, le concedieron su deseo y ambos cuerpos se fusionaron para siempre en un solo ser, de doble sexo.

tiene ovarios, cariotipo 46, XX, con genitales de apariencia masculina, se llama pseudohermafrodita femenino²².

La causa más común del pseudohermafroditismo femenino es la hiperplasia suprarrenal congénita (síndrome adrenogenital). Las alteraciones bioquímicas de la glándula suprarrenal, secundarias a déficit enzimáticos, producen una disminución de la síntesis de cortisol y aumentan la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), llevando al exceso en la producción de andrógenos. Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son las de la 21 hidroxilasa, 11 β hidroxilasa y 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa. Los déficit de 17 α hidroxilasa y colesterol desmolasa son muy raros. Todas se transmiten en forma autosómica recesiva^{6,11,18-20,22-25}.

En la mayoría de los casos, la 21-hidroxilación está inhibida, de modo que la 17 hidroxiprogesterona (17 OHP) no se convierte en 11 desoxicortisol. Los niveles de ACTH se incrementan en respuesta a la producción defectuosa de cortisol, que lleva a cantidades crecientes de 17 OHP y esta desplaza la vía metabólica a una excesiva producción de andrógenos. Los pacientes tienen un complemento cromosómico 46, XX, y ovarios, pero la gran cantidad de andrógenos conduce a la masculinización de los genitales externos. La cual puede variar desde un aumento del volumen del clítoris hasta genitales de aspecto casi masculino (fig. 1.15). Además, en la forma clásica, perdedora de sal, se presenta hiponatremia, hiperkalemia, acidosis que ocurren durante crisis de deshidratación e hiperglicemia; estos hallazgos se presentan en las primeras semanas de vida. El diagnóstico se confirmará con la elevación de la 17 OHP. También podrán realizarse pruebas de biología molecular para el gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa ubicado en el brazo corto del cromosoma 6^{6,11,18-20,22-25}.

Los pseudohermafroditas masculinos tienen un complemento cromosómico de 46, XY. Se considera como causa la producción insuficiente de hormonas androgénicas y de Factor Inhibidor de Müller. El desarrollo de los caracteres sexuales internos: conductos mesonéfricos y presencia de derivados de Müller; y de genitales externos varían considerablemente según el grado de acción de las hormonas deficientes^{6,11,18-20,22-25}.

Estos casos pueden estar dados por diferentes defectos manifestados durante la vida intrauterina, entre otros:

- El déficit en la producción de testosterona, que puede estar dado por deficiencias enzimáticas; entre las más frecuentemente afectadas tenemos: 20,22 desmolasa (colesterol desmolasa o P450 SCC); 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa; 17 α hidroxilasa; 17, 20 desmolasa; 17 β hidroxireductasa.
- Insensibilidad a la Hormona Gonadotropina Coriónica (hGC)/Hor-

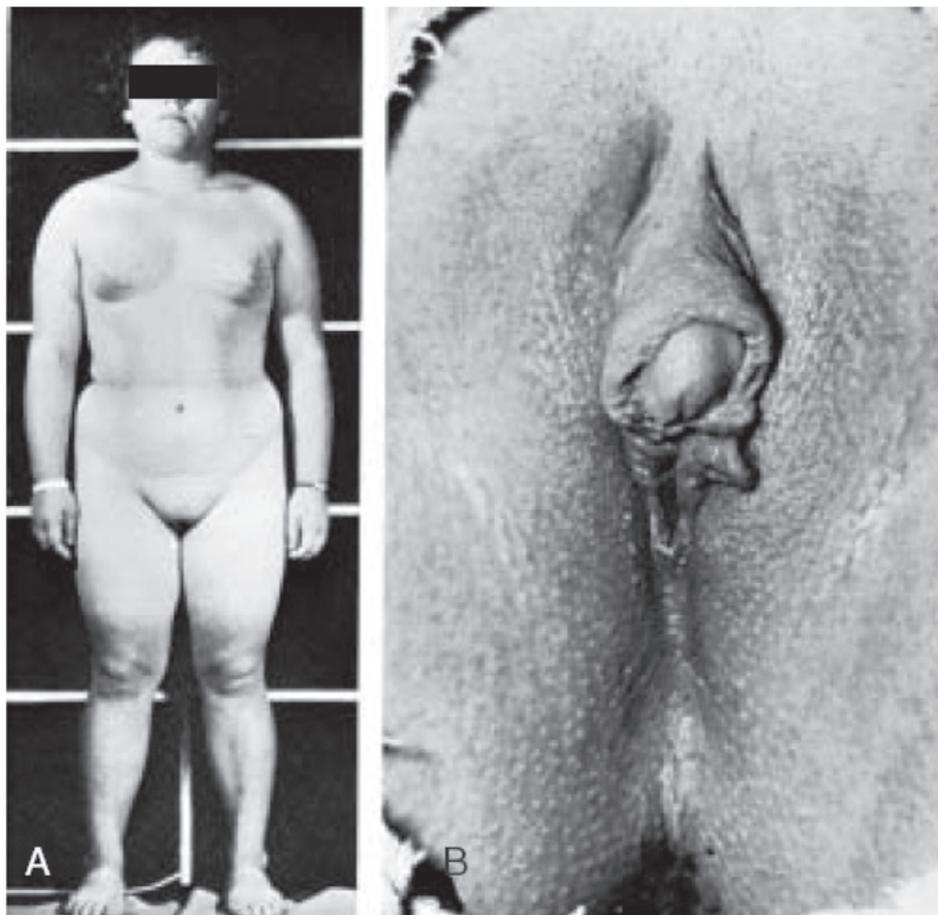


Figura 1.15. A. Paciente con pseudohermafroditismo femenino causado por hiperplasia suprarrenal congénita (síndrome adrenogenital). B. Los genitales externos muestran fusión de los labios mayores e hipertrofia del clítoris. (Tomado de: Sadler T. Embriología médica con orientación clínica Langman. 10a. edición. Capítulo 14. 2009. pp. 339-383).

mona Luteinizante (LH), por parte de las células de Leydig por su ausencia o hipoplasia, produciendo déficit de testosterona.

En estos casos, si existe una apropiada producción de hormona inhibidora de Müller, estos conductos involucionarán, pero no habrá un adecuado desarrollo de los conductos de Wolf y de los genitales externos. Los testículos pueden estar presentes en cavidad abdominal o en el conducto inguinal, hipoplásicos, con células de Sertoli, sin espermatozoides. Las gonadotropinas estarán elevadas, las relaciones androstenediona/testosterona y estrona/estradiol basales y post estímulo con hGC estarán aumentadas. La diferenciación puntual del defecto enzimático se realizará a través de

la búsqueda de otros hallazgos específicos para cada caso, o de pruebas de biología molecular^{6,11,18-20,22-25}.

- Deficiencia de 5 α reductasa: esta enzima convierte la testosterona de los tejidos periféricos en dehidrotestosterona (DHT), un andrógeno 2.5 veces más potente que la testosterona, que es responsable de la virilización de los genitales externos. Cuando existe deficiencia de la 5 α reductasa se presentarán hombres con genitales externos ambiguos, pobre diferenciación de las vesículas seminales y la próstata. Usualmente de pene pequeño, hipospadias perineoescrotal, escroto bífido y seno urogenital con un pequeño saco vaginal ciego. El diagnóstico se hace con un aumento de la relación testosterona/DHT después de estímulo con hGC.

Amenorrea primaria e infertilidad

Los casos de amenorrea primaria e infertilidad secundarios a defectos en la diferenciación de los conductos de Müller ya fueron mencionados en este mismo capítulo. Así es que nos dedicaremos ahora a pacientes cuya causa de consulta es amenorrea primaria e infertilidad de otro origen, con una relación embriológica.

En el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (antes conocido como síndrome de feminización testicular), las pacientes tienen complemento cromosómico 46,XY, pero su aspecto externo es el de mujeres casi normales (fig. 1.16), que usualmente consultan por amenorrea primaria, ausencia o disminución del vello axilar o púbico, pero senos bien desarrollados. Este trastorno es el resultado de un receptor para andrógeno cualitativa o cuantitativamente anormal produciendo una falla de los tejidos para responder al complejo receptor-dihidrotestosterona. El gen que codifica para el receptor se localiza en el cromosoma X; se han descrito deleciones totales del gen, deleción del dominio de unión de la hormona, y en la mayoría de los casos mutaciones puntuales de los exones 5 a 8. En consecuencia, los andrógenos producidos por los testículos no inducen la diferenciación de los genitales masculinos.

Como estos pacientes tienen testículos y está presente el Factor Inhibidor de Müller, el sistema paramesonéfrico es suprimido y no se observan trompas uterinas ni útero. La vagina es corta y termina en un saco ciego. A menudo se encuentran los testículos en las regiones inguinales o de los pliegues genitales pero sin espermatogénesis. Además, aumenta el riesgo de formación de tumores en estas estructuras, y en el 33% de los pacientes se presentan procesos malignos antes de los 50 años. El síndrome es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, y se observa en 1 de cada

60.000 nacidos vivos masculinos. La testosterona se encuentra en rangos para un hombre adulto normal y existe un predominio franco de la LH sobre la FSH, como consecuencia de la insensibilidad a los andrógenos a nivel central (hipotálamo - hipófisis)^{22,26}.

En la disgenesia gonadal, los oocitos están ausentes y los ovarios aparecen como estrías gonadales. Los pacientes presentan un fenotipo femenino, y pueden tener diversos complementos cromosómicos. La disgenesia gonadal femenina 46, XY, Sd de Sawyer, es la consecuencia de mutaciones puntuales o deleciones del gen SRY, el cual al no ser funcional no produce la señalización para la diferenciación sexual masculina. Los pacientes parecen ser mujeres normales pero consultan por amenorrea primaria y

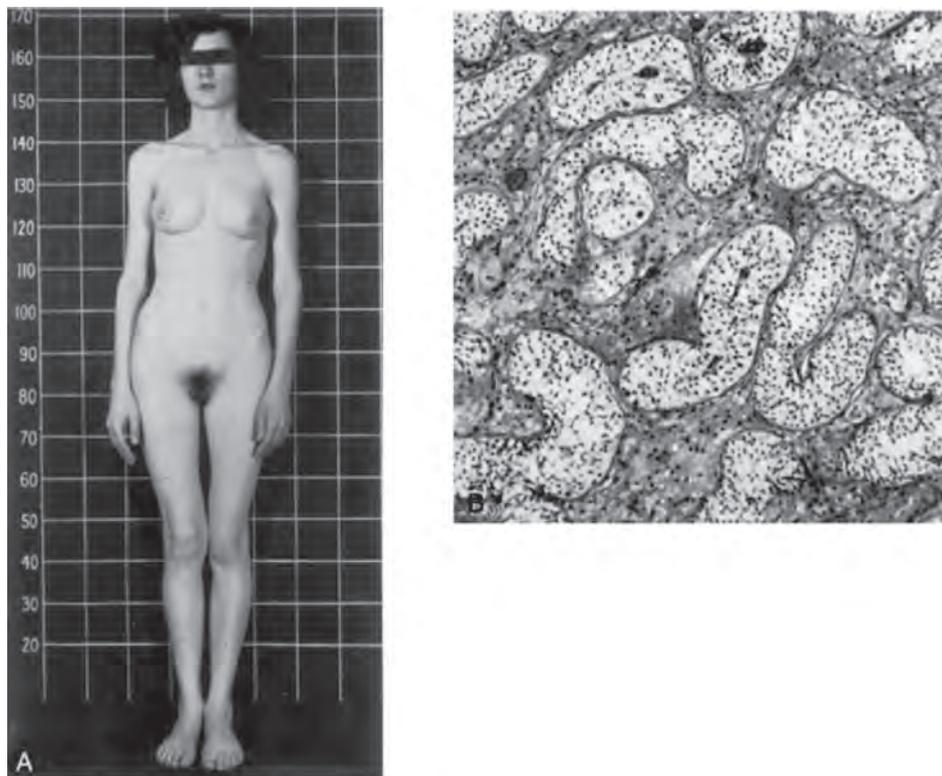


Figura 1.16. A. Fotografía de una mujer de 17 años de edad con síndrome de insensibilidad a los andrógenos (síndrome de feminización testicular). Los genitales externos son femeninos, pero la paciente posee un cariotipo 46 XY y testículos. B. Microfotografía de un corte de un testículo extirpado de la región inguinal de esta mujer que muestra túbulos seminíferos recubiertos por células de Sertoli. No hay células germinales y las intersticiales son hipoplásicas. Desde los puntos de vista médico, legal y social, estas personas son mujeres.

no desarrollan caracteres sexuales secundarios en la pubertad. Presentan niveles bajos de andrógenos y estrógenos^{22,27,28}.

En el Síndrome de Turner (45,X0) también se aprecia disgenesia gonadal, ovarios con ausencia de oocitos, secundarios a una mayor pérdida y no a anomalías de las células germinales, con pobre diferenciación de los derivados müllerianos, útero y trompas hipoplásicas, amenorrea primaria, déficit estrogénico, pobre desarrollo mamario, hipertelorismo mamario, baja talla, cuello alado, anomalías cardíacas y renales^{23,30}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

1. Moore K, Persaud T. Embriología clínica. 8a. ed. Barcelona: Elsevier, 2008.
2. American Academy of Pediatrics: Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 106:138, 2000.
3. Sadler TW. Langman. Embriología médica: con orientación clínica. 10a. ed. Buenos Aires: Panamericana, 2007.
4. Simpson JL. Genetics of the female reproductive ducts. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 89:224, 1999.
5. Persaud TVN. Embriology of the female genital tract and gonads. In: Copeland LJ, Jarrell J (eds): *Textbook of Gynecology*. 2a. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
6. DiGeorge AM. Hermaphroditism. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15a. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
7. Kitajewski J, Sassoon D. The emergence of molecular gynecology: homeobox and Wirt genes in the female reproductive tract. *BioEssays* 2000, 22:902.
8. Paalman M, Hartz PA, Amberger JS, Hamosh A. TAF4B RNA polimerase II, TATA box-binding protein-associated factor, 105-KD; TAF4B. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>> [Última actualización: mayo 5 de 2005]
9. Speroff L, Fritz MA. The Uterus. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Cap. 4, pp. 112-144.
10. Ostrer H. Sex determination: lessons from families and embryos. *Clin Genet* 2001, 59:207.
11. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic & Clinic Endocrinology*. Appleton & Lange. 7th edition. 2003. p. 976.
12. Williams RH, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Wilson JD, Shlomo M, Foster DW (eds). *Williams Testbook of Endocrinology*. WB Saunders. 10th edition. 2002. p. 1820.
13. Pedernera E, Méndez C. *Embriología en la clínica: casos médicos*. 2a. ed. México: Médica Panamericana, 2006.
14. Muram D: Developmental anomalies. In: Copeland LJ, et al. (eds). *Textbook of gynecology*, 2nd. edition. Philadelphia, WB Saunders.

15. Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, et al. Prevalence of Müllerian duct anomalies detected by ultrasound. *Am J Med Genet* 94:9, 2000.
16. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital müllerian anomalies. *Human Reproduction* 1997, 12(10): 2277-2281.
17. Trimble EL. Update on diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 56:187, 2001.
18. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb; 22(1):119-34.
19. Kolon TF. Disorders of sexual development. *Curr Urol Rep.* 2008 Mar; 9(2):172-7.
20. White PC. The endocrinologist's approach to the intersex patient. *Adv Exp Med Biol* 2002, 511: 107 – 19.
21. Castilla E, Orioli I. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet* 2004; 7: 76-94.
22. Ruiz A. Ambigüedad sexual: diagnóstico y manejo. En: Cifuentes R, Lomanto A. *Obstetricia y ginecología*. 1a. edición. Bogotá: Distribuna; 2004.
23. Sultan C, Lumbroso S, Paris F, Jeandel C, Terouranne B, et al. Disorders of androgen action. *Semin Reprod Med.* 2002; 20(3): 217 - 28.
24. Rangescroft; British Association of paediatric surgeons working party on the surgical management of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2003; 88(9): 799 - 801.
25. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006 Aug;118(2): 814-5.
26. Onatra W. Amenorrea primaria y secundaria. Gómez G. *Endocrinología reproductiva e infertilidad*. 1a. edición. Cali: Catorce; 1999.
27. Firth H, Hurst. Female Infertility and amenorrhoea: genetic aspects. In: *Oxford Desk Referente Clinical Genetics*. 1st. edition. New York: Oxford University Press. 2007. pp. 258-260.
28. Marla J. F. O'Neill. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=400044>> updated: 10/7/2009.
29. Jones K. Síndrome 45 X. En: Smith. *Patrones reconocibles de malformaciones humanas*. 6a. edición. Madrid: Elsevier; 2007. pp. 76-81.
30. Firth H, Hurst. Turner syndrome, 45 X and variants. In: *Oxford Desk Referent Clinical Genetics*. 1st. edition. New York: Oxford University Press. 2007. pp. 558 - 560.