

Alteraciones en la diferenciación gonadal

DR. RAÚL CALZADA LEÓN,* DRA. MARÍA DEL CARMEN ESMER SÁNCHEZ,**
 DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE,* DRA. MARÍA DE LA LUZ RUIZ REYES,*
 DRA. ARIADNA GONZÁLEZ DEL ÁNGEL,** DRA. ESTHER LIEBERMAN HERNÁNDEZ,**
 DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ**

RESUMEN

Las anomalías en la fórmula cromosómica o las alteraciones de los genes involucrados en la diferenciación gonadal producen cambios morfológicos y funcionales en las gónadas que se traducen en modificaciones cualitativas y cuantitativas de su producción hormonal, con la consecuente repercusión en el crecimiento y diferenciación de los genitales internos y externos. La disgenesia gonadal es causada por un defecto en la determinación testicular y en todos los casos se deben descartar malformaciones asociadas. En el hermafroditismo verdadero, caracterizado por la presencia de tejido testicular y ovárico en una misma persona, pueden presentarse genitales externos ambiguos pero también un fenotipo totalmente femenino o masculino que puede no ser identificado sino hasta la pubertad, cuando se altera la progresión de ésta, o cuando se presenta infertilidad.

Palabras clave: Disgenesia gonadal, hermafroditismo verdadero, ambigüedad de genitales, intersexo.

ABSTRACT

Growth and development of internal and external genitalia are disrupted when qualitative and quantitative changes in hormonal production occur as a result of morphological and functional gonadal alterations caused by abnormalities in chromosomal complement and/or in the genes involved in gonadal differentiation. Gonadal dysgenesis refers to abnormal testicular determination and in all other malformations must always be excluded. True hermaphroditism is characterized by testicular and ovarian tissue in the same patient. In some cases genitalia are ambiguous at birth, but in others the phenotype are normal and the diagnosis is delayed until puberal development or fertility problems become evident.

Key words: Gonadal dysgenesis, true hermaphroditism, ambiguous genitalia, intersex.

El desarrollo de un fenotipo sexual adecuado y funcional, está condicionado por cuatro estadios consecutivos: la determinación cromosómica, el proceso de diferenciación gonadal hacia testículo u ovario, la diferenciación sexual primaria y la diferenciación sexual secundaria.

Las anomalías en la fórmula cromosómica, particularmente en los cromosomas X y Y, y en otros genes involucrados en la diferenciación gonadal, producen cambios funcionales de las gónadas que se traducen en modificaciones cualitativas y cuantitativas de su producción hormonal, que repercuten en el crecimiento y diferenciación de los genitales internos y externos.

Las alteraciones de la diferenciación gonadal se manifiestan frecuentemente por ambigüedad de genitales o por alteraciones en la edad de presentación y calidad del desarrollo puberal.

El abordaje de estas patologías es difícil, por lo que en este trabajo se revisan los criterios actuales de diagnóstico y tratamiento y se hace una revisión completa de los nuevos conceptos fisiopatogénicos de formas de disgenesia gonadal manifestados por un fenotipo sexual ambiguo. Los síndromes de Turner y de Klinefelter y sus respectivas variantes, también cursan con disgenesia gonadal, pero no se incluyen por que no cursan con estado intersexual. (Cuadro 1)

DISGENESIA GONADAL 46,XY

Bajo este nombre se agrupan una variedad heterogénea de patologías caracterizadas por defectos para la correcta diferenciación de la gónada hacia testículo. El término disgenesia gonadal completa 46,XY, pura o síndrome de Swyer, se reserva para casos en que no es

* Servicio de Endocrinología

** Departamento de Genética

Correspondencia: Dr. Raúl Calzada León, Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco, México D.F. 04530

Recibido: febrero, 2000. *Aceptado:* mayo, 2000.



posible demostrar la existencia de testículos: cuando los testículos están presentes pero son anormales se trata de disgenesia gonadal parcial 46,XY o pseudohermafroditismo disgenético masculino ¹.

Disgenesia gonadal completa

En general los pacientes tienen un fenotipo femenino normal, sin signos de síndrome de Turner ni malformaciones genitales ni somáticas graves. En la etapa prepuberal la estatura tiende a ser normal o elevada cuando se les considera como mujeres, pero normal o baja de acuerdo a la esperada para los varones de su familia. Debido al cierre tardío de los cartílagos de crecimiento por falta de producción de esteroides sexuales y probablemente por la presencia de un gen promotor del crecimiento en el cromosoma Y, la estatura final tiende a ser alta. Las proporciones corporales son eunucoideas a partir de los ocho a 10 años de edad, es decir, tanto la brazada como el segmento inferior tienen una longitud mayor de lo esperado para la talla ^{1,2}.

Cuando se alcanza una edad adecuada para desarrollar la pubertad, se observa falta de aparición de los caracteres sexuales secundarios, y por ello la mayoría de los individuos afectados se identifican entre 10 a 14 años por presentar pubertad retardada, clitoromegalia muy discreta o amenorrea primaria; el ultrasonido abdominal revela ausencia de gónadas, con trompas y útero normales aunque pequeños. Hay concentraciones séricas anormalmente elevadas de gonadotropinas hipofisarias. El análisis del cariotipo permite establecer el diagnóstico. En los pacientes con desarrollo mamario e incluso sangrados transvaginales, debe descartarse la presencia de un tumor gonadal productor de estrógenos ³.

El análisis histológico de las gónadas demuestra la presencia de estrías gonadales, generalmente constituidas por estroma ovárico laxo y ausencia de folículos, con grados variables de fibrosis; derivados müllerianos normales y genitales externos femeninos. Esto ha llevado a considerar que se trata en realidad de ovarios

Cuadro 1. Clasificación de las alteraciones del sexo gonadal

<i>Anormalidades del cromosoma Y</i>	<i>Gonada</i>	<i>Genitales</i>
Disgenesia gonadal completa	Estria	Femenino
Disgenesia gonadal parcial	Testículo disgenético	Ambigüo
Mujer XY	Estria	Femenino
Individuos SRY+, ZFY-	Testículo disgenético	Ambigüo
Azoospermia por alteraciones en Yq	Testículo	Masculino
<i>Anormalidades del cromosoma X</i>		
<i>Cromosómicas</i>		
Sx Turner	Estria	Femenino
Sx Klinefelter	Testículo	Masculino
Disgenesia Gonadal Mixta	Estria/Testículo	Ambigüo
Hermafroditismo verdadero	Testículo/Ovario	Ambigüo
Quimera	Testículo/Ovario	Ambigüo
<i>Genómicas</i>		
Duplicaciones Xp21 en mujeres 46, XY	Estria	Femenino
Falla ovárica en deleciones Xq	Estria	Femenino
Varones XX, SRY+	Testículo	Masculino
<i>Genes ligados A X</i>		
Talasemia y Retraso Mental ligado al X	Testículo	Masculino
<i>Desórdenes autosómicos</i>		
SOX-9	Testículo	Femenino
WT-1	Testículo	Femenino
SF-1	Desconocido	Desconocido
C-KIT	Desconocido	Desconocido
DSS	Desconocido	Desconocido
SLF	Desconocido	Desconocido

intrauterinos que sufrieron degeneración prenatal en individuos con cariotipo 46,XY. Este concepto se apoya por el hallazgo ocasional de folículos y el hecho de que la imagen histológica es muy parecida a la de los ovarios de pacientes con síndrome de Turner ^{4,5}.

El 15 a 20% de los pacientes presentan una deleción pequeña del brazo corto del cromosoma Y, y en otros se han identificado diversas mutaciones puntuales del gen SRY, la mayoría de las cuales se localizan en el dominio de unión al DNA, que afectan el segmento distal del gen por lo menos en las últimas 1.8 kb; algunas producen un fenotipo de varón fértil que puede transmitirlos y procrear hijas XY, lo que sugiere que en estos casos puede afectarse la calidad o el tiempo de expresión del gen y causar desarrollo testicular normal en el padre y anormal en la descendencia. En otros casos los genes del cromosoma Y son normales, por lo

que se ha postulado que genes autosómicos o ligados al X pueden ser los responsables, o incluso que la enfermedad puede ser producida por mosaicismo, incluyendo la línea germinal.

En cuanto se identifica la enfermedad, se debe realizar gonadectomía bilateral, debido a que cerca del 30% de los casos presenta tumores gonadales; el gonadoblastoma es el más frecuente; también se han descrito disgerminomas y otros tumores malignos ⁶.

Puesto que los genitales externos son femeninos, y la mayoría de los casos han sido educados como mujer, no hay indicación para tratar de producir virilización mediante el uso de testosterona. Es incluso cuestionable si se debe explicar al paciente, a sus familiares o a ambos, la fisiopatología de la enfermedad, si hasta ese momento no ha existido duda del género al que pertenece el paciente.

Después de la gonadectomía o bien alrededor de los 12 años de edad si se realizó en la etapa prepuberal, se debe iniciar tratamiento hormonal de reemplazo para asegurar una feminización adecuada. Los derivados müllerianos se encuentran presentes aunque hipodesarrollados, por lo que en caso de amenorrea primaria el crecimiento uterino requerirá un período aproximado de seis a nueve meses antes de alcanzar un desarrollo del endometrio que permita el primer sangrado menstrual.

Recientemente se ha descrito la posibilidad de lograr embarazos a través de fertilización *in vitro* con un huevo fecundado y la implantación del embrión ⁷.

Disgenesia gonadal parcial o incompleta:

Existe gran variabilidad en las características de los genitales internos y externos, debido a que la disgenesia de los testículos varía en severidad y en ocasiones la función prenatal está mejor conservada que la postnatal.

No existen malformaciones asociadas, a excepción de que los genitales son habitualmente ambiguos; algunos pacientes se presentan sólo por micropene. En general se observa microfalo, criptorquidia uni o bilateral, labios mayores "escrotalizados" y parcialmente fusionados e hipospadias escrotal. Otras características que pueden estar presentes son:

- a) Presencia de derivados müllerianos, uni o bilaterales. Por lo general, a mayor disgenesia más temprana es la alteración funcional, con falta de generación de hormona antimülleriana en las primeras semanas de la vida, lo que permite el desarrollo de útero y trompas.
- b) Desarrollo incompleto de estructuras wolffianas,

con hipoplasia de epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales.

- c) Capacidad variable de aumentar la síntesis y secreción de testosterona con una prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana. La intensidad de la respuesta depende de la función de las gónadas en el momento de la prueba, por lo que en ocasiones no existe concordancia entre ésta y las características de las estructuras müllerianas ni wolffianas.

El estudio citogenético muestra por lo general un cariotipo 46,XY sin alteraciones estructurales.

El diagnóstico se establece mediante el análisis histológico de las gónadas. Algunos pacientes muestran estría gonadal de un lado del abdomen y un testículo disgenético en el otro lado. En otros, ambos testículos son disgenéticos. El grado de alteración histológica es variable, pero los túbulos seminíferos están casi siempre malformados, rodeados de estroma edematoso o de estroma que recuerda al ovárico. Una tercera parte de los pacientes presenta áreas de testículo normal diseminadas en la gónada ⁸.

Existe riesgo elevado para el desarrollo de tumores gonadales (16 a 30%), particularmente para gonadoblastoma y disgerminomas, por lo que una vez establecido el diagnóstico debe valorarse la realización de gonadectomía ⁹.

Una vez que se alcance la edad cronológica en la que habitualmente se desarrolla la pubertad, se deberá iniciar tratamiento hormonal substitutivo de acuerdo al sexo de asignación.

El defecto básico parece ocurrir en los genes autosómicos que regulan el desarrollo de las gónadas (WT-1 y SOX-9) o en el SRY (deleciones de 2-3 kb en el extremo 3'), que puede asociarse a fenotipos de disgenesia gonadal completa y rara vez a formas parciales, incluso dentro de una misma familia ¹⁰⁻¹².

Disgenesia gonadal mixta:

En esta categoría se incluyen pacientes con anomalías del desarrollo gonadal por alteración cromosómica que involucra al cromosoma Y. Por lo general se trata de mosaicos, es decir, presencia de dos o más líneas celulares con diferentes cariotipos en el mismo cigoto.

Lo habitual es una fórmula cromosómica 45,X/46,XY debido a la pérdida de un cromosoma Y por no disyunción de la mitosis en etapas tempranas. Se desconoce de qué depende el grado de alteración genital;

algunos estudios sugieren que cuando exista más de 24% de células con cariotipo 45,X se presentará la ambigüedad; en otros no se encuentra correlación entre el desarrollo del tejido testicular u ovárico con el número de células afectadas ¹³.

La mayoría de los pacientes (90-95%) presentan genitales externos totalmente masculinos, pero cuando existe ambigüedad genital, ésta se caracteriza por microfalo, criptorquidia uni o bilateral e hipospadias severa o pseudovagina. En ocasiones existe franca asimetría de los genitales externos, con criptorquidia y labio mayor de un lado, y gónada palpable y “escrotalización” del pliegue lateral en el otro. Muchos pacientes presentan talla baja y un fenotipo que recuerda al del síndrome de Turner ¹⁴.

El estudio imagenológico o por laparoscopia muestra frecuentemente derivados müllerianos del lado de la gónada disgenética, con conductos wolffianos bilaterales; existe correlación entre el desarrollo de los genitales internos y el de la gónada homolateral ¹⁵.

La histología de las gónadas, tanto en pacientes con genitales masculinos como en los que tienen genitales ambiguos suele ser anormal (27 y 95% respectivamente), ya sea que ambas gónadas muestren disgenesia, o que exista testículo de un lado y estría gonadal del otro ¹⁶.

Durante la etapa prepuberal, las concentraciones de testosterona son habitualmente normales para la edad cronológica, y no existe aumento de los esteroides precursores. La prueba de estimulación con hCG, muestra respuestas muy variadas; sin embargo, hay una correlación directa entre el grado de afección de ambas gónadas y el incremento en la testosterona sérica ^{13,15}.

Los tumores gonadales se presentan en 10 a 20% de los casos, tanto gonadoblastoma como disgerminomas, por lo que es recomendable la gonadectomía preventiva. Cuando los pacientes son criados como mujeres es necesario hacer la gonadectomía en cuanto se realiza el diagnóstico, para evitar el riesgo de tumores y porque se puede producir virilización. Cuando son asignados como varones, se debe realizar exéresis de los restos müllerianos y las gónadas que ópticamente correspondan a estría; los testículos disgenéticos deben descenderse al escroto y explorarlos regularmente para detectar en forma temprana la aparición de un tumor. Al llegar a la pubertad es necesario valorar la necesidad de administrar testosterona para lograr una virilización adecuada ⁶.

Malformaciones asociadas a disgenesia gonadal:

La asociación de disgenesia gonadal, parcial o mixta, con otras anomalías congénitas se halla en diferentes entidades monogénicas, entre las que se encuentran:

1. Síndrome WAGR: Se caracteriza por tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental. El defecto génico está localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13), en donde se encuentra el gen WT-1, que codifica para la síntesis de una proteína que contiene “dedos de zinc” y cuya función es regular la transcripción del DNA ^{17,18}.
2. Síndrome de Denys-Drash: Los pacientes presentan disgenesia gonadal, insuficiencia renal por síndrome nefrótico congénito y tumor de Wilms. Se debe a la expresión heterocigota de un defecto en el gen supresor del tumor de Wilms (WT-1). Los individuos con cariotipo XY presentan ambigüedad de genitales y trastornos en la diferenciación gonadal, particularmente estrías, gónadas inmaduras y ovotestis, en tanto que los pacientes con complemento cromosómico XX presentan sólo defectos gonadales. La nefropatía se manifiesta por proteinuria precoz y el tumor de Wilms suele ser bilateral y se desarrolla antes de los dos años de edad. Algunos autores lo consideran una variante del síndrome de WAGR ¹⁹⁻²¹.
3. Síndrome de Frasier: Clínicamente es parecido a los anteriores, pero los pacientes no desarrollan tumor de Wilms. También se debe a mutaciones en el gen WT-1, y es considerado por algunos como una variante del síndrome WAGR ²².
4. Displasia campomélica: Los pacientes afectados presentan un cariotipo XY, displasia ósea de tipo campomélica (dimorfismo craneofacial, alteraciones de las extremidades e hipoplasia de la tráquea) y malformaciones gonadales y genitales. Se debe a una alteración del gen SOX-9, que pertenece a los genes relacionados con SRY, y es un regulador de la transcripción de DNA. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para la mutación, lo que sugiere transmisión con carácter dominante. Como no se han encontrado mutaciones en individuos que no presentan la asociación de anomalías óseas y alteraciones gonadales, se asume que son inseparables las funciones sobre el desarrollo del testículo y en la acondrogénesis. En esta última, es un factor activador del gen para la colágena tipo II, que sintetiza una proteína constituyente de la matriz extracelular del cartílago. A nivel gonadal, poten-

ciado por SRY, induce la diferenciación hacia testículo, por lo que su mutación se asocia a disgenesia o incluso síndrome de reversión sexual, con diferenciación de la gónada indiferenciada hacia ovario^{23,25}.

5. Otros cuadros asociados con disgenesia gonadal incluyen malformaciones múltiples a nivel craneofacial, corazón, paladar y retraso mental; se han descrito en pacientes con duplicaciones parciales del cromosoma X y en deleciones del brazo corto del cromosoma 9²⁶⁻²⁸.

HERMAFRODITISMO VERDADERO

Se define por la presencia, en una misma persona, de tejido testicular y ovárico. En realidad es una forma de disgenesia gonadal, ya que aunque al nacimiento, pueden ser histológicamente normales cuando ambos tejidos gonadales están separados, más tarde degeneran.

El aspecto de los genitales externos es variable, incluso con apariencia totalmente masculina o femenina, aunque el motivo principal de consulta es la ambigüedad genital. El falo puede semejar un clitoris hipertrófico o un pene hipoplásico con hipospadias y cuerda. Las formaciones labioescrotales pueden presentarse como escroto bifido o como labios mayores con una o ambas gónadas palpables, o como labio de un lado y escroto del otro. Con frecuencia se encuentra un seno urogenital con orificio genitourinario único situado en la base del falo²⁹.

En los pacientes con genitales sin ambigüedad, el diagnóstico se establece con frecuencia hasta el inicio de la pubertad, cuando aparecen datos de heterosexualidad (clitoromegalia, hirsutismo, ginecomastia, hemorragia uretral, etc.). En otros pacientes la disgenesia gonadal progresiva ocasiona una pubertad retrasada²⁹.

Los genitales internos también muestran características variables; se pueden encontrar conjuntamente derivados müllerianos y wolffianos con diferenciación simétrica. Debido a que el daño testicular es frecuentemente mayor que el ovárico, las estructuras wolffianas suelen ser menos desarrolladas o incluso estar ausentes, por falta de producción de testosterona. Por otro lado, debido a la falta de producción de hormona antimülleriana, es frecuente que el útero y la vagina estén más o menos desarrollados; más rara vez que haya útero sin vagina o viceversa. El desarrollo de las trompas es variable; es excepcional que falten los derivados müllerianos²⁹.

La etiología del hermafroditismo verdadero depende del tipo de complemento cromosómico, por lo que conviene describir por separado cada uno.

Hermafroditismo verdadero 46,XY

Se desconoce la etiología, aún cuando se han descrito mutaciones del gen que codifica para SRY, y también se han descrito mutaciones de la línea germinal y mutaciones postcigóticas^{30,31}.

Se caracteriza por la presencia de tejido testicular y ovárico en un mismo individuo. El análisis cromosómico demuestra una fórmula 46,XY en el 12% de los pacientes con hermafroditismo verdadero³².

Cuando la fórmula es 46,XY el ovario es muy inmaduro. En los ovotestes los tejidos testicular y ovárico están directamente unidos, aunque suele existir una zona de transición entre ellos³⁰.

Los sujetos afectados presentan genitales ambiguos, cuyo grado de virilización y desarrollo de genitales internos depende del grado de desarrollo testicular y ovárico.

Las características histológicas de las gónadas son variables, pero cerca del 50% presentan testículo de un lado, ya en el abdomen o escrotal, con ovario abdominal contralateral. Otros tienen ovotestis en un lado del abdomen con testículo, ovario o incluso otro ovotestis contralateral^{31,32}.

Cerca del 10% de los pacientes presentan tumores gonadales⁶.

Se ha sugerido la asociación etiológica entre el hermafroditismo verdadero 46,XY y la disgenesia gonadal 46,XY, ya que en ambas entidades se han descrito mutaciones para el gen que codifica para SRY. El que en la segunda exista tejido gonadal sugiere la existencia de un ovario intrauterino, y el estudio de Eicher demostró que la introducción de un cromosoma Y produce gónadas intrauterinas con testículos, ovotestes y ovarios, pero al término de la gestación sólo presentan tejido testicular disgenético, cuando han desaparecido el ovárico y el ovotestes³⁴.

Hermafroditismo verdadero 46,XX

Se define como la presencia de tejido testicular y ovárico en un mismo individuo cuya fórmula cromosómica es 46,XX. Corresponde a la forma más frecuente de hermafroditismo verdadero, ya que el 58% de los casos presenta este cariotipo.

La etiopatogenia no ha sido dilucidada. Algunos autores proponen que puede existir una mutación del gen que codifica para SRY como consecuencia de una

translocación, lo que permite su activación en individuos XX que tienen secuencias del cromosoma Y. Sin embargo, por otro lado la expresión del SRY se encuentra disminuida por la presencia de secuencias bloqueadoras del cromosoma X. Esto puede explicar por qué en algunas familias coexisten casos de hermafroditismo verdadero XX y varones XX; sin embargo, la teoría más aceptada en estos casos es que el cromosoma X translocado corresponde al inactivo³⁵⁻³⁷.

Aunque la mayoría de los casos se presenta de manera esporádica, en algunos se observa una tendencia familiar que parece corresponder a una forma multigénica o con penetración incompleta y expresión variable de un solo gene³⁸.

En la mayoría de los casos existe ovotestes bilateral, pero la distribución gonadal es variable; en algunos casos los tejidos testicular y ovárico se encuentran bien delimitados y separados, mientras que en otros existe mezcla de ambos. El testículo suele ser displásico, con fibrosis intersticial, túbulos inmaduros y esclerosados y la espermatogénesis es excepcional. El ovario en cambio, suele estar menos alterado, incluso con presencia de folículos primordiales bien desarrollados que pueden madurar y permitir ciclos ováricos fisiológicos con menstruaciones regulares y fecundidad. Se han descrito 22 gestaciones en diez hermafroditas. En la mayoría de los casos la evolución natural del ovario es hacia la falla funcional temprana, ya que se vuelve disgenético con una estructura similar a la observada en el síndrome de Turner³⁰.

La prevalencia de tumores gonadales es baja (4%), a diferencia de lo encontrado en el hermafroditismo verdadero 46,XY³⁹.

Los genitales generalmente son ambiguos, aunque se han descrito casos de genitales externos totalmente femeninos o totalmente masculinos. Existen tanto estructuras müllerianas como wolffianas, cuyo grado de desarrollo se correlaciona con el estado funcional testicular.

Quimerismo 46,XX/46,XY

El quimerismo se presenta cuando una célula derivada de dos cigotos presenta diferentes cariotipos. Cuando el cariotipo resultante es 46,XX/46,XY se pueden presentar alteraciones en la diferenciación sexual, que en la mayoría de los casos corresponden a hermafroditismo verdadero⁴⁰.

El quimerismo puede producirse por una fertilización doble, o bien por el intercambio celular entre gemelos dicigóticos de diferente sexo.

La confirmación se realiza mediante pruebas genéticas específicas para determinar que varias líneas celulares derivan de fondos genéticos diferentes, que incluyen determinación del grupo sanguíneo ABO, tipificación de enzimas de eritrocitos y análisis de secuencias polimórficas en el DNA genómico⁴¹.

VARÓN XX

Se refiere a los casos en los cuales se desarrolla tejido testicular en individuos con cariotipo 46,XX; se les conoce también como "varón XX". Los casos con determinación incompleta del testículo producen hermafroditismo verdadero 46,XX.

Aunque el 10 a 15% de los casos presentan hipospadias o genitales ambiguos, la mayoría de los pacientes presentan genitales externos totalmente masculinos y son llevados al médico por presentar pubertad retrasada. En ese momento el fenotipo general es parecido al descrito para el síndrome de Klinefelter, con hábito eunucoide, testículos pequeños y elevación de los niveles séricos de gonadotropinas hipofisarias. Se han descrito casos excepcionales con alteraciones cardíacas o retraso psicomotriz⁴².

El tejido gonadal generalmente es normal al nacimiento, pero al alcanzar la edad puberal, se observa pérdida de células germinales, degeneración de túbulos seminíferos e hiperplasia de las células de Leydig, cambios similares a los descritos para el síndrome de Klinefelter⁴³.

En dos tercios de los casos la etiología se debe a la translocación de secuencias del cromosoma Y paterno, que contienen el gen para SRY, al cromosoma X paterno. Estos pacientes presentan un fenotipo masculino normal⁴⁴.

Otros pacientes presentan SRY positivo pero ZFY negativo, con un fenotipo caracterizado por talla baja, testículos descendidos con histología igual a la mencionada previamente, e infertilidad⁴⁵.

El resto de los pacientes no muestran secuencias del cromosoma Y en el DNA genómico, y con frecuencia presentan ambigüedad de genitales o hipospadias. La explicación que se ha dado a estos casos es la misma que la expuesta para el hermafroditismo verdadero 46,XX, lo que se ve apoyado por el informe de pacientes con fenotipo masculino, cariotipo 46,XX, SRY negativo, desarrollo de estructuras tanto wolffianas como müllerianas y gónadas que corresponden a testículos disgenéticos⁴⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berkovitz GD, Fechner PY, Zacur HW, et al. Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: its relevance to the understanding of sex differentiation. *Medicine* 1991;70:375-83.
2. Ogata T, Matsuo N. Comparison of adult height between patients with XX and XY gonadal dysgenesis: support for a Y specific growth gene(s). *J Med Genet* 1992;29:539-41.
3. Berkovitz GD, Seeherunvong T. Abnormalities of gonadal differentiation. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:133-42.
4. Bernstein R, Koo GC, Wachtel SS. Abnormalities of the X chromosome in human 46,XY female siblings with dysgenetic ovaries. *Science* 1980;207:768-9.
5. Brown S, Yu CC, Lanzano P, et al. A de novo mutation (Gln2Stop) at the 5' end of the SRY gene leads to sex reversal with partial ovarian function. *Am J Hum Genet* 1998;62:189-92.
6. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;25:191-218.
7. Frydman R, Parneix I, Fries N, et al. Pregnancy in a 46,XY patient. *Fert Ster* 1988;50:813-14.
8. Robboy SJ, Miller T, Donahoe PK, et al. Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis. *Hum Pathol* 1982;13:700-16.
9. Olsen MM, Caldamone AA, Jackson CL, Zinn A. Gonadoblastoma in infancy: indications for early gonadectomy in 46,XY gonadal dysgenesis. *J Pediatr Surg* 1988;23:270-1.
10. Cameron FJ, Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX-9: testis-determining genes. *Hum Mut* 1997;9:388-95.
11. Coppes MJ, Liefers GJ, Higuchi M, et al. Inherited WT1 mutation in Denys-Drash syndrome. *Cancer Res* 1992;52:6125-8.
12. McElreavey K, Vilain E, Barbaux J, et al. Loss of sequences 3' to the SRY gene, including the Y chromosome pseudoautosomal boundary, associated with partial testicular determination. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996;93:8950-4.
13. Kofman S, Pérez-Palacios G, Medina M, et al. Clinical and endocrine spectrum in patients with the 45,X/46,XY karyotype. *Hum Genet* 1981;58:373-6.
14. Hsu LYF. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism - a review and update. *Prenatal Diag* 1989;9:31-48.
15. Calzada León R, Franco RVA, Méndez BJP, et al. Histopathological & endocrinological correlations in nine patients with mixed gonadal dysgenesis. (enviado para publicación).
16. Chang HG, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 1990;45:156-67.
17. Hastie ND. The genetics of Wilms' tumor. A case disrupted development. *Ann Rev Genet* 1994;28:523-58.
18. Pritchard JK, Fleming S, Davidson D, et al. The candidate Wilms' tumor gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990;346:194-7.
19. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994;31:471-7.
20. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutation. *Human Mutation* 1997;9:209-25.
21. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993;74:679-91.
22. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997; 17: 467-70.
23. Foster JW, Domínguez-Steglich MA, Guioli S, et al. Camptomic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994;372:525-30.
24. Da Silva SM, Hacker A, Harley V, et al. SOX9 expression during gonadal development implies a conserved role for the development in testis differentiation in mammals and birds. *Nature Genet* 1996;14:62-8.
25. Lefebvre V, Huang W, Harley VR, et al. SOX9 is a potent activator of the chondrocyte-specific enhancer of the proa1(II) collagen gene. *Mol Cell Biol* 1997;17:2336-46.
26. Arn P, Chen H, TuckMuller CM, et al. SRVX, a sex reversing locus in Xp21.2-22.11 *Hum Genet* 1994;93:389-93.
27. Bardoni B, Zanaòria E, Guioli S, et al. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nature Genet* 1994;7:497-501.
28. Joo JJ, Salafsky IS, Lin CC, Pinsky L. Possible location of a testes forming gene on 9p24. *Am J Hum Genet* 1989;45:78.
29. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr* 1994;153:2-10.
30. Starcesky PJ, Sieber WK, Lee PA. Fertility in true hermaphroditism: *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988;1:55-6.
31. Hiort O, Gramms B, Klanber GT. True hermaphroditism with 46,XY karyotype and a point mutation in the SRY gene. *J Pediatr* 1995;126-1022.
32. Braun A, Kammerer S, Cleve H, et al. True hermaphroditism in a 46,XY individual, caused by a postzygotic somatic point mutation in the male gonadal SRY: molecular genetic and histologic findings in a sporadic case. *Am J Hum Genet* 1993;52:578-85.
33. Van Niekerk WA. True hermaphroditism: an analytical review with a report of 3 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:890-907.
34. Eicher EM, Washburn LL. Genetic control of primary sex determination in mice. *Ann Rev Genet* 1986;20:327-60.
35. Fechner PY, Rosenberg C, Stetten G, et al. Nonrandom inactivation of the Y-bearing X chromosome in a 46,XX individual: evidence for the etiology of 46,XX true hermaphroditism. *Cytogenet Cell Genet* 1994;66:22-6.
36. Graves JAM. Two uses for old SOX. *Nature Genet* 1997;16:114-5.
37. Ferguson-Smith MA. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966;2:475-6.
38. Spurdle AB, Shankman S, Ramsay M. XX true hermaphroditism in Southern African Blacks: exclusion of SRY sequences and uniparental disomy of the X chromosome. *Am J Med Genet* 1995;55:53-6.
39. Migeon CJ, Berkovitz GD, Brown TR. Sexual differentiation and ambiguity, en Kappy MS, Bliizzard RE y Migeon CJ (ed): *Wilkins' The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. 4ª edición. Springfield: Charles C Thomas 1994:573-715.
40. Verp MS, Harrison HH, Ober S, et al. Chimerism as the etiology of a 46,XX/46,XY fertile true hermaphrodite. *Fert Steril* 1992;57:346-9.
41. Uehara S, Nata M, Nagae M, et al. Molecular biologic

- analysis of tetragametic chimerism in a true hermaphroditism with 46,XX/46,XY. *Fert Steril* 1995;63:189-92.
42. Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, et al. The role of sex determining region Y gene (SRY) in the etiology of XX maleness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:690-5.
43. Chapelle A. Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Med Genet* 1972;24:71-105.
44. Schiebel K, Winkelmann M, Mertz A. Abnormal XY interchange between a novel isolated protein kinase gene, PRKY, and its homologue PRKX, accounts for one third of all (Y+) XX males and (Y-) XY females. *Hum Mol Genet* 1997;6:1985-9.
45. López M, Torres L, Méndez JP, et al. Clinical traits and molecular findings in 46,XX males. *Clin Genet* 1995;48:29-34.
46. Turner B, Fechner PY, Fuqua JS, et al. Combined Leydig cell and Sertoli cell dysfunction in 46,XX males lacking the sex determining region Y gene. *Am J Med Genet* 1995;57:440-3.

LA UNIVERSIDAD PARÍS XIII, FRANCIA, LA UNIVERSIDAD VIRTUAL EURO-AMÉRICA,
LA EMBAJADA DE FRANCIA EN MÉXICO, LA ASOCIACIÓN FRANCO-MEXICANA DE PSIQUIATRÍA Y SM,
POSGRADO MÉXICO XXI, LA FEDERACIÓN DE ALIANZAS FRANCESAS EN MÉXICO,
LA SOCIEDAD MEXICANA DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA AC, Y LA CASA DE FRANCIA

lo invitan al

Diplomado Universitario a Distancia de Psicopatología del Bebé

Objetivo: Estudio y manejo clínico a través de la consulta terapéutica de las interacciones precoces entre padres y lactante que anteceden y/o propician los síntomas del bebé.

Sedes participantes (en México)

Ciudad de México
Guadalajara, Jal.
Mérida, Yuc.
Oaxaca, Oax.
Toluca, Méx.
Zacatecas, Zac.

Cuernavaca, Mor.
Matamoros, Tam.
Monterrey, NL
Querétaro, Qro.
Torreón, Coah.

Horario: los seminarios del programa para el Diplomado en Psicopatología del Bebé tienen una duración de 3 horas. En México: de las 7:00 a las 10:00 h.

Requisitos para la obtención del Diploma *Especialista en Interacciones Tempranas y Psicopatología del Bebé:*

Al finalizar el diplomado que consta de 12 sesiones y mediante el cumplimiento de: una asistencia mínima del 90%, haber presentado la revisión de un trabajo teórico en el verano, elaborar una tesina y presentar un examen final, el alumno tendrá derecho a recibir un diploma que lo reconoce como Especialista en Interacciones Tempranas y Psicopatología del Bebé expedido por la Universidad de París XIII en Bobigny (doctores Lebovici y Moro) y la Universidad Virtual Euro-América (doctores Barriguete, Salinas y Casamadrid).

Informes: Dirección General Operativa UVEA

Ing. Federico González, Querétaro 8, col. Héroes de Padierna, 10700, México, DF.
Tel.: (52) 5652-8199, 5652-8099, 5568-6130, fax: (52) 5652-8003,
e-mail: vitrum@supernet.com.mx

Coordinadora operativa

Betania de la Vega, Río San Ángel 63-1, col. Guadalupe Inn, 01020, México, DF.
Tel.: (52) 5661-3286, 5661-9664, fax: (52) 5661-9664, e-mail: abarriguete@mexis.com

Asistente operativo: Alfredo Ramírez.