

Defectos de conversión y acción de las hormonas gonadales

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

RESUMEN

En algunas causas de ambigüedad de genitales y alteraciones en la diferenciación sexual debe considerarse la posibilidad de que existan diferentes grados de afección funcional, pero en casos de defectos en la conversión y acción de las hormonas sexuales es muy importante tener en cuenta este hecho, ya que muchos pacientes con hipospadias simple o con criptorquidia unilateral, se deben a déficits parciales con expresión fenotípica limitada de deficiencias enzimáticas, defectos del receptor hormonal o problemas del postreceptor.

Por otro lado, recientemente se ha caracterizado la deficiencia de aromatasa de andrógenos como causa de pseudohermafroditismo femenino que produce virilización intensa, comparable a la de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, cuyas madres sufrieron virilización durante la gestación.

Palabras claves: Seudohermafroditismo masculino, hipospadias, virilización prenatal

ABSTRACT

For patients with abnormal sexual differentiation, variability in the degree of the functional defect must be considered, but for androgen conversion alterations and androgen receptor dysfunction this is of particular importance, since males with hypospadias or unilateral cryptorchidism may have partial defects in dihydrotestosterone synthesis or androgens action.

Aromatase deficiency was described recently as a cause of female pseudohermaphroditism with severe fetal virilization, similar to patients with congenital adrenal hyperplasia, whose mothers had virilization during pregnancy.

Key words: Male pseudohermaphroditism, hypospadias, prenatal virilization

Entre las causas de pseudohermafroditismo masculino, los defectos en la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, y los trastornos del receptor para andrógenos, son responsables de muchos casos. Recientemente se ha descrito un defecto en la síntesis de estrógenos producidos por la deficiencia de aromatasa de andrógenos como causa de pseudohermafroditismo femenino.

Aunque para otras causas de ambigüedad de

genitales y alteraciones en la diferenciación sexual debe considerarse la posibilidad de que existan diferentes grados de afección funcional, en casos de defectos en la conversión y acción de las hormonas sexuales es particularmente importante tener en cuenta este hecho, pues se piensa que la mayoría de los pacientes con hipospadias simple o con criptorquidia unilateral, corresponden a déficits parciales con expresión fenotípica limitada de deficiencias enzimáticas, defectos de receptor hormonal o problemas del postreceptor.

Por ello es importante presentar una actualización de la fisiopatología de estas entidades, a fin de alertar al médico para su detección temprana y oportuna evitando asignaciones sexuales equivocadas.

* Servicio de Endocrinología
 ** Departamento de Genética
 Instituto Nacional de Pediatría

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

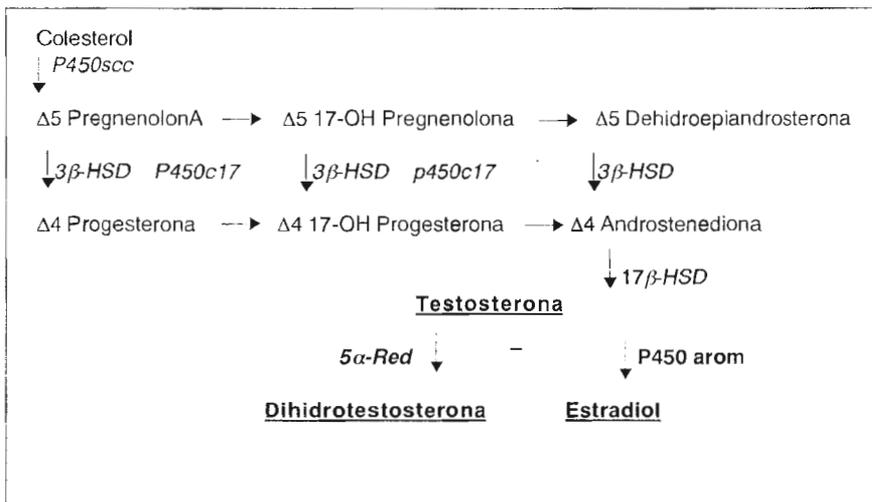
Recibido: Febrero, 2000. Aceptado: Septiembre, 2000.



DEFECTOS ENZIMÁTICOS EN LA CONVERSIÓN DE ANDRÓGENOS

Una vez realizada la síntesis de testosterona, ésta se convierte periféricamente en dihidrotestosterona que aumenta los efectos androgénicos en algunos tejidos, particularmente los genitales externos, el conducto deferente y la próstata. Asimismo, la obtención de estrógenos a partir de precursores con acción androgénica, es indispensable en la vida prenatal y postnatal de las mujeres para la diferenciación y crecimiento genital.

Las enzimas necesarias para la síntesis de dihidrotestosterona y estradiol, son el Citocromo P450 mitocondrial (P450_{scc}), que convierte colesterol en pregnenolona; la 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD), que transforma la pregnenolona, 17-OH pregnenolona y dehidroepiandrosterona en progesterona, 17-OH progesterona, y androstenediona, respectivamente; la 17-hidroxilasa 17-20 liasa (P450_{c17}), que hidroxila la pregnenolona y la progesterona para transformarlos en sus derivados 17-hidroxilados; la 17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β-HSD), que con-



vierte la androstenediona en testosterona; la 5α-reductasa (5α-Red), que transforma la testosterona en dihidrotestosterona y la aromatasa (P450_{arom}) que convierte la testosterona en estradiol. (Fig 1)

DEFICIENCIA DE 5-REDUCTASA (5α-RD)

Esta enzima microsomal, es una proteína dependiente de NADPH que puede reducir la doble unión entre las posiciones 4 y 5 de una gran variedad de esteroides de 19 y de 21 carbonos; su función biológica principal es convertir a la testosterona en dihidrotestosterona, que es un andrógeno más potente.

Si bien la diferenciación de las estructuras wolffianas (epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal), dependen de la existencia de testosterona, el crecimiento de la próstata, la elongación del conducto deferente y la diferenciación de los genitales externos hacia el sexo masculino (pene, escroto y uretra), se deben a la acción de la dihidrotestosterona (DHT), por lo que la deficiencia de 5α-RD produce un fenotipo femenino o en ocasiones ambiguo, que presenta testículos abdominales o inguinales¹.

La descripción original de la Dra. Julianne Imperato en la Villa de Salinas de la República Dominicana correlaciona por primera vez el aspecto de todo un síndrome con el defecto bioquímico en la población estudiada: "Los varones afectados muestran una ambigüedad marcada de los genitales ex-

ternos y antes de que el padecimiento se hiciera obvio para la comunidad, éstos se criaron como niñas. Al nacimiento se encuentran los testículos como masas inguinales o labiales, el escroto es semejante a labios; existe seno urogenital y una bolsa vaginal ciega; el falo semeja a un clítoris. No hay estructuras müllerianas. En la pubertad la voz se hace grave y desarrollan un fenotipo típicamente masculino con incremento substancial de la masa muscular; no hay crecimiento mamario, el falo se alarga y llega a ser un pene funcional y el cambio es tan dramático

que la gente de la comunidad los llama "guevedoces-pene a los 12 años de edad". El escroto se vuelve rugoso e hiperpigmentado, los testículos descienden del canal inguinal y hay eyaculaciones. La próstata perma-

nece pequeña, la barba es escasa y no hay recesión de la línea de implantación del cabello en la región temporal ni acné. La orientación psicosexual es masculina. La biopsia testicular muestra espermatogénesis completa con células de Leydig normales. El epidídimo y los vasos deferentes son normales”².

A partir de la década de los 90, se demostró la existencia de dos genes distintos, cada uno de los cuales codifica para la síntesis de una isoenzima³; a) 5α -RD-1: Codificada en el cromosoma 5p15, en un gen que contiene 5 exones y 4 intrones y dirige la síntesis de una proteína de 259 aminoácidos que se expresa en hígado y piel no genital (en próstata también se puede encontrar aunque en niveles muy bajos), predominantemente en la vida postnatal⁴; b) 5α -RD-2: Se encuentra codificada en el cromosoma 2p23, en un gen que contiene 5 exones y 4 intrones. La proteína sintetizada tiene 254 aminoácidos y se expresa en próstata, epidídimo, vesícula seminal, piel genital, útero, hígado, mama, folículo piloso, placenta y corteza cerebral (aunque algunos estudios sugieren que también se expresa en ovario, testículo, riñón y glándula suprarrenal). Su deficiencia produce pseudohermafroditismo masculino⁵.

Los individuos afectados de manera homocigota, presentan al nacimiento ambigüedad de genitales caracterizada por un falo que semeja clítoris, escroto severamente bífido, hipospadias perineoescrotal (pseudovagina) y una próstata rudimentaria; consecuentemente son asignados al sexo femenino, aunque se han descrito también individuos más virilizados que muestran una bolsa vaginal ciega que se abre a la uretra, hipospadias e incluso uretra peneana normal⁶.

Existe una diferenciación normal de estructuras wolffianas, con vesículas seminales, conducto deferente, epidídimo y conducto eyaculador normales, en tanto que no hay evidencia de estructuras müllerianas⁷.

Si bien la mayoría de los pacientes presenta criptorquidia bilateral con testículos localizados a nivel inguinal o escrotal (y menos frecuentemente abdominales), también se han descrito individuos con testículos descendidos uni o bilateralmente⁸.

Al inicio de la pubertad en estos casos, se observa aumento importante de la masa muscular, agravamiento del tono de la voz, ausencia de ginecomastia y patrón de crecimiento y maduración esquelética similares a

los de sus hermanos varones normales. El falo tiende a mostrar crecimiento substancial con hiperpigmentación y formación de rugosidades normales en el escroto. La libido está presente y existen erecciones. En todos los individuos afectados, el desarrollo de vello corporal y facial y la presencia de acné son menores que los de sus hermanos varones sanos; en ningún caso se ha observado calvicie⁹.

La próstata no es palpable por un tacto rectal. Los estudios imagenológicos muestran que su volumen es de una décima parte de lo observado en pacientes no afectados¹⁰.

Aunque en la mayoría de los pacientes se ha encontrado oligo-azospermia, algunos individuos sin criptorquidia muestran una concentración normal de espermatozoides, e incluso en tres casos se ha demostrado capacidad normal de reproducción¹¹.

El examen histopatológico de los testículos criptorquídicos muestra atrofia tubular y ausencia completa de espermatogénesis con numerosas células de Leydig conteniendo cristales de Reinke formados por acumulación de esteroides¹².

Las mujeres homocigotas para 5α -RD2 son fenotípicamente femeninas; sin embargo, un estudio más fino permite señalar disminución del vello corporal: no presentan acné aunque su producción sebácea es normal; su menarca se retrasa pero su fertilidad es normal; con mayor frecuencia tienen embarazos de gemelos dicigotos¹³.

Síntesis de características bioquímicas de los pacientes con deficiencia de 5α -RD-2:

- a. Niveles séricos elevados de testosterona y bajos de DHT, con aumento de la relación testosterona/DHT en condiciones basales y mediante estimulación con hCG debido a una conversión del 1% o menor de testosterona a DHT. Esta relación, basal o estimulada mediante el uso de hCG, es muy sugestiva del diagnóstico cuando es mayor de 16 ng/dL¹⁴.
- b. Disminución de la actividad de 5α -RD en tejido genital y cultivo de fibroblastos. Se trata de utilizar una clasificación clínica basada en la severidad de la masculinización para correlacionar el fenotipo y el genotipo con la actividad enzimática, considerando que la relación testosterona/DHT se encuentra incrementada en más de 50 en el síndrome clásico

(tipo 5 o fenotipo completamente femenino), pero es variable en pacientes menos afectados (tipo 4 o predominantemente femenino, tipo 3 o ambiguo, tipo 2 o predominantemente masculino y tipo 1 o completamente masculino con signos francos de subvirilización)¹⁵.

- c. Recientemente se ha encontrado un fragmento de DNA de respuesta temprana (TDD5) en cultivos de células T deficientes de la enzima 5 α -RD. Este fragmento codifica para una proteína androgénica que existe en varios tejidos pero abunda en riñón y es suprimida por la acción de la testosterona y de la DHT. Su determinación es útil para establecer el diagnóstico de la enfermedad¹⁶.
- d. Depuración normal de testosterona y de DHT, con disminución de la excreción urinaria de andrógenos y otros esteroides 5 α -reducidos (cortisol, corticosterona, androstenediona y 11 β -hidroxiandrostenediona), aunque en estos últimos no existe significancia biológica ni clínica¹⁷.
- e. Disminución de la concentración sérica y urinaria de glucuronido de 3 α -androstanediol, principal metabolito de la DHT. El diagnóstico se confirma cuando al medir los metabolitos urinarios reducidos y establecer la relación que existe entre los 5 β /5 α (etiocolanendiol/androstendiol), se encuentra un valor superior a 4¹⁸.
- f. Elevación de LH al doble de los valores fisiológicos, con aumento en la amplitud pero sin alteración de la frecuencia de los pulsos de secreción. La FSH muestra una correlación fisiológica con el grado de afección de la espermatogénesis¹⁹.

Se han identificado más de 30 mutaciones en el gen de la 5 α -RD-2; cada una ha sido descrita predominantemente en un grupo étnico con frecuente endogamia²⁰⁻²⁹. Por ejemplo, la mutación puntual en el exón 5, que condiciona el cambio de un triptofano (no polar) por una arginina (polar) en la posición 246, modifica el sitio de unión con el cofactor NADPH y causa una pérdida de la actividad del 95%. Es predominante en la población de la República Dominicana y en la de Egipto, en tanto que la delección puntual del exón 5 que causa falta del aminoácido 251 (metionina) y la adición de 23 aminoácidos en el extremo carboxilo terminal, ocasionando una pérdida total de la función enzimática, se describe en la población turca^{20,21}.

En México se han descrito mutaciones puntuales en los exones 1, 2 y 4^{22,23}.

El 35% de los pacientes con deficiencia de 5 α -RD-2, son heterocigotos compuestos que presentan mutaciones en dos loci independientes, sin una correlación adecuada entre el genotipo y el fenotipo³⁰.

La importancia de conocer el tipo de mutación radica en la posibilidad de correlacionar con el fenotipo y proporcionar orientación genética a la familia afectada, ya que el grado de expresión de la deficiencia enzimática puede ser variable y polimórfico.

DEFICIENCIA DE AROMATASA

A partir de la descripción original de una niña japonesa con un defecto genético en la aromatasa, numerosos trabajos permiten conocer la función de esta enzima, que convierte esteroides de 19 carbonos en estrógenos, en las células granulosas del ovario (mujeres), o en el tejido adiposo y los testículos (varones), pero que también se encuentra en placenta y cerebro³¹.

Fisiológicamente la corteza suprarrenal fetal produce grandes cantidades de dehidroepiandrosterona (DHEA) que puede ser hidroxilada en la posición 16- α (16OH-DHEA). Ambos compuestos son posteriormente sulfatados y enviados a la placenta como DHEA-S y 16OH-DHEA-S, donde la sulfatasa placentaria remueve el grupo sulfato tanto de los productos fetales como de la DHEA-S materna y los desconjuga. Una vez que existen andrógenos no conjugados (androstenediona y testosterona), se requiere la acción de la citocromo P450-aromatasa para convertirlos en estrógenos (estrone y estradiol, respectivamente). La 16OH-DHEA-S se convierte en estriol³².

La deficiencia placentaria de aromatasa (por mutaciones homocigóticas o por heterocigotas compuestas heterocigóticas), se ha descrito en pocas familias consanguíneas. Ocasiona disminución de la síntesis de estrógenos, con acumulación de andrógenos libres, que mediante las enzimas 3 β -deshidrogenasa y 17 β -deshidrogenasa, se convierten en androstenediona y testosterona y sus derivados 16-hidroxilados; esto causa virilización severa del producto y de la madre, a diferencia de las hiperplasias suprarrenales congénitas en las que sólo se viriliza el producto. En estos casos, el

diagnóstico diferencial se debe establecer con un tumor materno productor de andrógenos ^{33,36}.

Las manifestaciones clínicas son producidas por la deficiencia estrogénica y por la acumulación de precursores esteroideos. Al momento del nacimiento los varones son normales, pero las niñas presentan clitoromegalia y fusión labioescrotal; durante la infancia no aparecen manifestaciones clínicas agregadas en ningún sexo, pero a partir de la pubertad las mujeres sufren virilización y deficiencia estrogénica y posteriormente edad ósea retrasada, talla alta y ovarios poliquísticos; los varones, talla extremadamente alta, macroorquidismo, osteoporosis e infertilidad ³⁷⁻³⁹.

El estudio bioquímico muestra niveles bajos o indetectables de estrona, estradiol y estriol, así como elevación en la concentración sérica de las gonadotropinas hipofisarias, DHEA, androstenediona y testosterona, tanto en varones como en mujeres. Los varones muestran además hiperinsulinismo, disminución de la relación HDL/LDL y alteraciones en la espermatogénesis ^{33,40}.

El complejo enzimático aromatasa es parte de una gran familia de enzimas P450 localizadas en el retículo endoplásmico y se expresa en una gran variedad de tejidos, incluyendo la placenta, las gónadas, el cerebro, el hígado, la glándula mamaria, la piel y los adipocitos. Sólo se ha identificado un gen responsable de su síntesis (CYP19), codificado en el cromosoma 15q21, constituido por 10 exones. La especificidad de expresión tisular radica en la existencia de múltiples genes promotores y en la expresión del exón 1 o del exón 2, lo que produce distintos tipos de RNA ^{37,41}.

Se ha descrito la sobreexpresión del gene de la aromatasa, que se transmite en forma mendeliana autosómica dominante y se asocia con ginecomastia familiar que aparece de manera concomitante con la pubarca y cursa con un patrón de maduración esquelética acelerado que puede ocasionar estatura final menor a lo esperado para la familia y se hereda con un patrón autosómico dominante; en una familia se ha demostrado una transmisión ligada al X. Los individuos afectados mostraron un exón 1 diferente, lo que ocasiona aumento en la actividad enzimática y permite su expresión extragonadal ⁴².

RESISTENCIA A LOS ANDRÓGENOS

La testosterona producida por las células de Leydig, es transportada en la sangre por la globulina transportadora de esteroides sexuales. Una vez en el espacio intersticial es liberada de esta proteína y entra a la célula por difusión, pero en el citoplasma requiere la unión con un receptor específico (receptor de andrógenos) o es metabolizada a dihidrotestosterona, la cual tiene mayor afinidad por el receptor de andrógenos. Ambos andrógenos requieren un receptor funcional para inducir la regulación transcripcional necesaria para la diferenciación y desarrollo de los genitales masculinos internos y externos ⁴³.

El receptor para andrógenos se encuentra codificado en el cromosoma Xq11-12. El gen tiene una longitud de 90 kb y contiene ocho exones. La proteína sintetizada por su acción, tiene un peso molecular de 110 kDa y consta de 910 a 919 aminoácidos, con tres dominios funcionales:

- Un extremo N-terminal largo, codificado por el exón 1. Algunos segmentos de esta región están involucrados en la activación de la transcripción y en la modulación de la actividad promotora, particularmente las repeticiones polimórficas de trinucleótidos, para poliglutamina (CAG/CAA desde el codón 249) y para poliglicina (GGC/GGT desde el codón 248). La expansión progresiva de la poliglutamina causa disminución de la función de transactivación, que se requiere para una sensibilidad androgénica completa, y con incremento de la toxicidad neuromotora ^{44,45}.
- Un dominio de unión a DNA, codificado por los exones 2 a 4 que contiene nueve residuos de cisteína, cuatro de los cuales se unen a iones de zinc, formando dos "dedos de zinc". El primer "dedo" está codificado por el exón 2 e interviene en la interacción entre el receptor y el DNA. El segundo "dedo de zinc", codificado por el exón 3, es responsable de la dimerización del receptor. La región N terminal del exón 4, codifica a la región carboxilo terminal del segundo "dedo", y determina la capacidad de translocación del receptor activado al interior del núcleo ⁴⁶.
- El extremo carboxilo terminal del exón 4 y los exones 5 a 8 codifican la síntesis de la región de unión a los

andrógenos. La función principal de esta región consiste en determinar la especificidad de unión, iniciando la activación del receptor, pero también está involucrada en la dimerización del receptor, la regulación transcripcional y la unión a proteínas de choque de calor ^{47,48}.

Mientras que la isoenzima 5 α -reductasa tipo 2 se sintetiza a partir de la 13^a semana de gestación, el receptor para andrógenos se expresa, tanto en fetos masculinos como femeninos desde la 9^a semana, en cantidades similares, lo que explica la posibilidad de que fetos femeninos expuestos a concentraciones elevadas de andrógenos (como en hiperplasia suprarrenal congénita), puedan virilizarse ⁴⁹.

Una vez en el interior de la célula, la testosterona o su derivado intracelular la dihidrotestosterona (que tiene 7 veces mayor afinidad), se unen al dominio de unión del receptor, y lo activan. Este dominio funciona como un inhibidor de la activación si no se encuentra unido a andrógenos, por lo que una delección a este nivel produce una activación constitucional del receptor ^{43,50}.

La secuencia de eventos intracelulares responsables de la acción del complejo andrógeno-receptor, no está totalmente dilucidada, pero comparte características con los modelos descritos para otras hormonas esteroideas:

1. La unión de los andrógenos al receptor produce la disociación de éste con los complejos heteroméricos (diferentes proteínas asociadas con su porción citoplásmica, particularmente con hsp-90), cuya función es facilitar la unión de andrógenos y el tráfico intracelular, pero sobre todo la captación nuclear, ya que la persistencia de la unión entre el complejo andrógeno-receptor y las proteínas heteroméricas evita la unión con el DNA ^{51,52}.
2. La translocación nuclear del receptor para andrógenos, requiere secuencias específicas de su estructura primaria, sobre todo en el extremo carboxilo terminal del segundo "dedo de zinc" y de la región localizada entre los dominios de unión al DNA y a los andrógenos. Una vez en el interior del núcleo, se requiere la dimerización de un par de receptores para unirse al DNA. Una señal de dimerización depende de la secuencia del dominio de unión a DNA (segundo "dedo de zinc"), y otra se encuentra en el dominio de unión a la hormona ⁵³.

3. La unión del homodímero activado del receptor de andrógenos a los "elementos de respuesta hormonal" dentro de los genes promotores del gen diana, representan la etapa final de su mecanismo de acción intracelular. El dominio N terminal del receptor contribuye a la especificidad de la regulación transcripcional ⁵⁴.

Los defectos genéticos del receptor de andrógeno, pueden ser responsables de una gran variedad de síndromes de insensibilidad. La mayoría de estos defectos son ocasionados por mutaciones puntuales que causan sustitución de aminoácidos, pero aún no se sabe por qué ciertas mutaciones producen síndromes parciales y otras, aún en el mismo exón, causan resistencia completa ⁵⁵.

Las mutaciones de novo son muy frecuentes (26.7%) y se han detectado mosaicismos somáticos postcigóticos, por lo que sólo el análisis directo de la mutación subyacente del receptor de andrógenos en el caso índice y en su familia puede dar la base para el consejo genético ⁵⁶.

La inhibición de la biosíntesis de andrógenos o la disfunción del receptor para andrógenos durante el desarrollo fetal es causa de virilización incompleta o ausente. Los individuos con insensibilidad a los andrógenos presentan un cariotipo 46,XY y testículos bien diferenciados que contienen células de Leydig y de Sertoli funcionales. Dado que las células de Sertoli producen hormona antimülleriana, los derivados müllerianos presentan una regresión total (ausencia de trompas y útero), pero debido a la ausencia total o parcial del receptor para andrógenos se presentan alteraciones en los genitales internos y externos. El fenotipo puede variar considerablemente y tiene valor diagnóstico debido a su correlación con la severidad de la resistencia hormonal ⁵⁷:

- a. Tipo 1: Corresponde a un varón anatómicamente normal con alteración de la virilización puberal, de la espermatogénesis o de ambas. El diagnóstico se establece frecuentemente hasta la edad puberal o adulta. Algunos de estos pacientes pueden presentar atrofia muscular espinobulbar por expansión de la tripleta CAG (enfermedad de Kennedy). En el dominio de transactivación de la región no polimórfica del exón 1, se encuentran polimorfismos responsables de grados variables de infertilidad masculina,

- algunos de los cuales tienen origen étnico⁵⁸.
- b. Tipo 2: El fenotipo es predominantemente masculino pero existe hipospadias aislada (tipo 2-a) o asociada con micropene y escroto bífido (tipo 2-b). Una de las mutaciones en esta forma parcial del síndrome es arg871gli⁵⁹.
- c. Tipo 3: Existe ambigüedad de genitales con microfalo y labios mayores rugosos o semi-escrotalizados. El orificio uretral frecuentemente se localiza a nivel perineal (tipo 3-a) o forma parte de un seno urogenital asociado con una vagina corta que termina en fondo de saco (tipo 3-b). El diagnóstico se establece tempranamente, ya que la mayoría de estos pacientes son estudiados por ambigüedad de genitales, y se ha establecido correlación con diversas mutaciones puntuales⁶⁰.
- d. Tipo 4: Fenotipo predominantemente femenino con pequeños signos de efectos androgénicos, como clitoromegalia, fusión parcial de labios menores y seno urogenital (tipo 4-a), o aperturas independientes para la uretra y la vagina (tipo 4-b). El tipo 4-a se diagnostica pronto, cuando se sospecha ambigüedad genital, en tanto que el tipo 4-b suele diagnosticarse hasta la infancia⁶¹.
- e. Tipo 5: Fenotipo totalmente femenino. Al llegar a la pubertad puede presentarse vello púbico y axilar escaso (tipo 5-a), o carencia total de vello dependiente de andrógenos (tipo 5-b). Frecuentemente los pacientes tienen sexo de asignación femenino y consultan al médico por amenorrea primaria. Algunos casos se diagnostican en la infancia, sobre todo si existe hernia inguinal y durante la exploración quirúrgica se descubren testículos abdominales⁶².

En la infancia y en la etapa prepuberal la determinación de testosterona basal no informa sobre la existencia de esta entidad, y se requiere una prueba de estimulación con hCG para evidenciar una elevación marcada de testosterona y DHT; en algunos pacientes este efecto no se produce y obliga a descartar alteraciones en la síntesis de andrógenos. En la etapa puberal los valores de testosterona sérica son normales o elevados, pero hay elevación importante de la LH debido a la falta de retroalimentación negativa en la secreción de GHRH^{63,64}.

Cuando se sospecha insensibilidad a andrógenos, excepto durante los primeros 6 meses de la vida extrauterina, es muy útil determinar la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG) antes y después de una estimulación androgénica. En sujetos sanos, la SHBG disminuye después de esta estimulación, sea que se haya aplicado hCG para producir una elevación de testosterona o se haya administrado un anabólico sintético (estanozolol 0.2 mg/kg VO por 3 noches consecutivas). Los valores más bajos de SHBG se encuentran en los días 5 a 8 posteriores a la prueba. En individuos con insensibilidad a andrógenos, la disminución postestimulación en relación a los valores basales guarda relación inversa con la severidad del defecto del receptor. Sin embargo, en pacientes con grados leves de insensibilidad a andrógenos, la disminución de la SHBG puede ser normal^{65,66}.

Se han descrito más de 300 mutaciones en el gen del receptor para andrógenos, que van desde la delección de uno o más exones que condicionan la terminación prematura de la síntesis de éste, y por consiguiente a pérdida total de la acción androgénica, hasta sustituciones de aminoácidos en las regiones de unión al DNA o al andrógeno, que producen resistencia parcial. La elongación de la región rica en poliglutaminas produce pérdida de la función y atrofia muscular neurodegenerativa a nivel bulbar y espinal^{67,68}.

El estándar de oro del diagnóstico y el mecanismo etiopatogénico de la resistencia a andrógenos es el análisis *in vitro* de la actividad por transactivación del receptor mutado en un estudio de genes, pero aún existen variaciones significativas; incluso algunas mutaciones asociadas con insensibilidad parcial desde el punto de vista clínico, muestran un defecto funcional más severo que el observado en pacientes con insensibilidad total, lo que sugiere la existencia de factores moduladores suplementarios de la acción de los andrógenos que aún no han sido determinados. Probablemente la introducción de genes responsables de la respuesta androgénica en fibroblastos de piel genital de pacientes con insensibilidad a andrógenos, permitan resolver estos interrogantes^{69,70}.

SÍNDROME DE PERSISTENCIA DE ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS

Este tipo de pseudohermafroditismo masculino se caracteriza por la presencia de trompas de Falopio y útero en un sujeto normalmente virilizado y con cariotipo XY. Por definición, nunca coexiste con hipospadias y se encuentran estructuras müllerianas habitualmente durante la cirugía por criptorquidia uni o bilateral que frecuentemente se acompaña de hernia inguinal.

Aproximadamente en la mitad de los sujetos estudiados, las concentraciones séricas de hormona antimülleriana (AMH) son normales o se encuentran en el límite superior (sugestivo de resistencia), y en el resto de los pacientes son muy bajas se encuentra ausente (falta de producción por alteraciones en el gen que codifica para AMH).

a. Mutaciones del gen para AMH:

El gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19, en la sub-banda 19p13.3; codifica para la síntesis de una glicoproteína dimérica, unida por puentes de disulfuro intracatenarios y forma parte de la superfamilia de factores de crecimiento y diferenciación, mostrando su mayor homología con el factor transformador del crecimiento- β . Se ha descrito un gran número de mutaciones que ocasionan un fenotipo muy parecido, caracterizadas por la presencia de codones de paro de transcripción, mutaciones sin sentido, mutaciones cortas o cambio en el código de iniciación. Llama la atención que cada familia estudiada tiene una mutación propia y diferente con respecto a otras familias ⁷¹.

b. Mutaciones en gene del receptor tipo II para AMH:

Este gen, localizado en el cromosoma 12q13, tiene una longitud de 8.5 kb y está contenido en 11 exones; los exones 1 a 3 codifican para el dominio extracelular o de unión con la hormona, el exón 4 es el responsable de la síntesis del dominio transmembrana, y los exones 5 a 11 son necesarios para el dominio intracelular rico en cinasas serina/treonina. Se han descrito múltiples mutaciones, pero la más frecuente, observada en 10 de 16 familias estudiadas, es la delección de 27 pares de bases en el exón 10, que produce la pérdida de 9 aminoácidos adyacentes a la región rica en serina/treonina. El patrón hereditario

es compatible con la forma autosómica recesiva. No se han encontrado alteraciones relacionadas con el receptor tipo I ⁷².

En la forma pura del síndrome, los sujetos afectados son varones normalmente virilizados que se identifican durante la cirugía de hernia inguinal unilateral o de criptorquidia unilateral asociada; presentan un testículo normal, en tanto que del lado de la hernia se encuentra un útero hipoplásico con trompa de Falopio, aplasia del epidídimo y de los vasos deferentes superiores ⁷³.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imperato-McGinley J, Gautier T. Inherited 5 α -reductase deficiency in man. *Trends Genet* 1986;2:130-3
2. Imperato McGinley J. Steroid 5 α -reductase deficiency in man: An inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974;186:1213-5
3. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 α -reductase: two genes/ two enzymes. *Ann Rev Biochem* 1994;63:25-61
4. Thigpen AE, Silver IR, Guileyardo JM, et al. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 α -reductase isoenzyme expression. *J Clin Invest* 1993;92:903-10
5. Eicheler W, Tuohimaa P, Vilja P, et al. Immunocytochemical localization of human 5 α -reductase 2 with polyclonal antibodies in androgen target and non-target human tissues. *J Histochem Cytochem* 1994;42:667-75
6. Canto P, Vilchis F, Chávez B. Mutations of the 5- α -reductase type 2 gene in eight Mexican patients from six different pedigrees with 5- α -reductase-2 deficiency. *Clin Endocrinol* 1997;46:155-60
7. Peterson RE, Imperato-McGinley J, Gautier T, Sturla E. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase deficiency. *Am J Med* 1977;62:170-91
8. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Sturla E. Male pseudohermaphroditism secondary to 5 α -RD: a model for the role of androgens in both the development of the male phenotype and the evolution of a male gender identity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1979;11:637-45
9. Imperato 1979 (Imperato-McGinley J, Peterson RE. Male pseudohermaphroditism: complexities of male sexual development. *Am J Med* 1976;61:251-72
10. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, et al. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 α -reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1022-6
11. Ivarsson SA. 5- α -reductase deficient men are fertile. *Eur J Pediatr* 1996;155:425
12. Okon E, Livni N, Rosler A, et al. Male pseudohermaphroditism due to 5 α -reductase deficiency. Ultrastructure of the gonads. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:363-7
13. Katz MD, Cai LQ, Zhu YS, et al. The biochemical and phenotypic characterization of females homozygous for 5- α -reductase-2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3160-7

14. Hiort O, Willenbring H, Albers N, et al. Molecular genetic analysis and hCG stimulation tests in the diagnosis of prepubertal patients with partial 5 alpha-reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155:445-51
15. Sinnecker GH, Hiort O, Dibbekt Km et al. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet* 1996;63:223-30
16. Lin TM, Chang C: TDD5, a novel DNA-fragment encodes for an androgenic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4988-4993
17. Imperato-McGinley J. Male pseudohermaphroditism. En Adashi EY, Rock JA y Rosenwaks Z (editores: *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996:936-55
18. Wilson JD, Griffin JE, Russell W. Steroid 5 a-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev* 1993;14:577-93
19. Canovatchel WJ, Volquez D, Huang S, et al. LH pulsatility in subjects with 5-alpha-reductase deficiency and decreased dihydrotestosterone production. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:916-21
20. Essawi M, Gad YZ, el-Rouby O, et al. Molecular analysis of androgen resistance syndromes in Egyptian patients. *Dis Markers* 1997;132:99-105
21. Walden U, Rauch R, Hiort O, et al. Diagnosis of 5 alpha reductase in a teenage Turkish girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11:39-42
22. Canto P, Vilchis F, Chávez B. Mutations of the 5-apha-reductase type 2 gene in eight Mexican patients from six different pedigrees with 5 apha-reductase 2 deficiency. *Clin Endocrinol* 1997;46:155-60
23. Vilchis F, Canto P, Chávez B, et al. Molecular analysis of the 5 alpha steroid reductase type 2 gene in a family with deficiency of the enzyme. *Am J Med Genet* 1997;69:69-72
24. Nordenskjold A, Magnus O, Aagenaes O, Knudtson J. Homozygous mutation (A228T) in 5 alpha reductase 2 gene in a boy with 5a-RD: genotype, phenotype correlations. *Am J Med Genet* 1998;80:269-72
25. Ivarsson SA. 5 alpha reductase deficient men are fertile. *Eur J Pediatr* 1996;155:425
26. Anwar R, Gilbey SG, New JP, Markham AF. Male pseudohermaphroditism resulting from a novel mutation in the human 5 alpha reductase 2 gene. *Mol Pathol* 1997;50:51-2
27. Hochberg Z, Chayen R, Reiss N, et al. Clinical, biochemical, and genetic findings in a large pedigree of male and female patients with 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2821-7
28. Boudon C, Lumbroso S, Lobaccaro JM, et al. Molecular study of the 5 alpha-reductase type 2 gene in three European families with 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2149-53
29. Hiort O, Sinnecker GH, Willengring H, et al. Nonisotopic single strand conformation analysis of the 5 alpha-reductase 2 gene for the diagnosis of 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3415-8
30. Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A, et al. The molecular genetics of steroid 5a-reductase 2 deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:799-809
31. Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. *Am J Hum Genet* 1992;51:666-72
32. MacGillivray MH, Morishima A, Conte F, et al. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: Lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm Res* 1998;49:2-8
33. Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, et al. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450 arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1739-45
34. Harada N. Genetic analysis of human placental aromatase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:331-40
35. Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, et al. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1739-45
36. Miroshima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-98
37. Simpson ER. Genetic mutations resulting in estrogen insufficiency in the male. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145:55-9
38. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, et al. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1287-92
39. Ito Y, Fisher CR, Conte FA, et al. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11673-77
40. Bulun SE. Aromatase deficiency in women and men: Would you have predicted the phenotypes? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:867-71
41. Simpson ER, Mahendroo MS, Means ED, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994;15:342-55
42. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1348-57
43. Quigley CA, DeBellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271-321
44. Sleddens HFBM, Oostra BA, Brinkmann AO, Trapman J. Trinucleotide (GGN) repeat polymorphism in the human androgen receptor gene. *Hum Mol Genet* 1993;2:493
45. Jenster G, van der Korput HAGM, van Vroonhoven C, et al. Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding transcriptional activation and subcellular localization. *Mol Endocrinol* 1991;5:1396-404
46. Jenster G, Trapman J, Brinkmann AO. Nuclear import of the human androgen receptor. *Biochem J* 1993;293:761-8
47. Wong CI, Zhou ZX, Sar M, Wilson EM: Steroid requirement for

- androgen receptor dimerization and DNA binding. *J Biol Chem* 1993;268:19004-19012
48. Smith DF, Toft DO. Steroid receptors and their associated proteins. *Mol Endocrinol* 1993
 49. Kalloo NB, Gehart JP, Barrack ER. Sexually dimorphic expression of estrogen receptors, but not of androgen receptors in human fetal external genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:692-8
 50. Simental JA, Sar M, Lane MV, et al. Transcriptional activation and nuclear targeting signals of the human androgen receptor. *J Biol Chem* 1991;266:510-8.
 51. Pratt WB. The role of heat shock proteins in regulating the function, folding, and trafficking of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1993;268:21455-8
 52. Housley PR, Sánchez ER, Danielsen M, et al. Evidence that the conserved region in the steroid binding domain of the glucocorticoid receptor is required for both optimal binding of hsp90 and protection from proteolytic cleavage. A two site model for hsp90 binding of the steroid-binding domain. *J Biol Chem* 1990;265:12778-81
 53. Truss M, Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with DNA and transcription factors. *Endocr Rev* 1993;14:459-79
 54. Pearce D, Yamamoto KR. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor activities distinguished by nonreceptor factors at a composite response element. *Science* 1993;259:1161-5
 55. Yong EL, Tut TG, Ghadessy FJ, et al. Partial androgen insensitivity and correlations with the predicted three dimensional structure of the androgen receptor ligand-binding domain. *Mol Cell Endocrinol* 1998;137:41-50
 56. Hiort O, Sinnecker GH, Holterhus PM, et al. Inherited and de novo androgen receptor gene mutations: investigation on single-case families. *J Pediatr* 1998;132:939-43
 57. Sinnecker GHG, Hiort O, Nitsche E, et al. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. *Eur J Pediatr* 1997;156:7-14
 58. Wang O, Ghadessy FJ, Yong EL. Analysis of the transactivation domain of the androgen receptor in patients with male infertility. *Clin Genet* 1998;54:185-92
 59. Shkolny DL, Beitel LK, Ginsberg J, et al. Discordant measures of androgen-binding kinetics in two mutant androgen receptors causing mild or partial androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:805-10
 60. Lundberg GY, Nikoshkov A, Lindsten K, et al. Functional characterization of mutations in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene in patients with androgen insensitivity syndrome. *Hum Genet* 1998;103:529-31
 61. Cabral DF, Maciel GAT, Hackel C. Mutations of androgen receptor gene in Brazilian patients with male pseudohermaphroditism. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:775-8
 62. Tanaka H, Komori S, Sataka K, et al. One additional mutation at exon A amplifies thermolability of androgen receptor in a case with complete androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:75-82
 63. Hiort O, Willenbring H, Albers N, et al. Molecular genetic analysis and hCG stimulation tests in the diagnosis of prepubertal patients with partial 5-alpha reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155:445-51
 64. Hiort O, Sinnecker GHG, Horter T, et al. Minimal androgen resistance as evidenced by androgen receptor gene abnormalities. *Horm Res* 1996;46(suppl 2):96
 65. Bertelloni S, Federico G, Broncelli G, et al. Biochemical selection of prepubertal patients with androgen insensitivity syndrome by sex hormone-binding globulin response to the human chorionic gonadotropin test. *Pediatr Res* 1997;41:266-71
 66. Albers N, Ulrichs C, Glüer S, et al. Etiologic classification of severe hypospadias: implications for prognosis and management. *J Pediatr* 1997;131:386-92
 67. Gottlieb B, Trifiro M, Lumbroso R, et al. The androgen receptor gene mutations database. *Nucleic Acids Res* 1997;24:151-4
 68. Mhatre AN, Trifiro MA, Kaufman M, et al. Reduced transcriptional regulatory competence of the androgen receptor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 1993;5:184-7
 69. Bevan CL, Brown BD, Davies HR. Wide variation in androgen receptor dysfunction in complete androgen insensitivity syndrome. *J Ster Biochem Mol Biol* 1997;61:19-26
 70. McPhaul MJ, Schweikert HU, Allman DR. Assessment of androgen receptor function in genital skin fibroblast using a recombinant adenovirus to deliver an androgen-responsive reporter gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1944-8
 71. Carré-Eusèbe D, Imbeaud S, Harbison M, et al. Variants of the AMH gene in a compound heterozygote with the persistent Müllerian duct syndrome and his family. *Hum Genet* 1992;90:389-94
 72. Imbeaud B, Belville C, Messika-Zeitoun L, et al. A 27 base-pair deletion of the AMH-type II receptor gene is the most common cause of the persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Mol Genet* 1996;5:1269-79
 73. Hutson JM, Baker ML. A hypothesis to explain abnormal gonadal descent in persistent Müllerian duct syndrome. *Pediatr Surg Int* 1994;9:542-3