

Trastornos genéticos de la diferenciación sexual en el humano

I. Introducción

FABIO SALAMANCA-GOMEZ*

La diferenciación sexual constituye un fenómeno biológico trascendental, ya que permite la perpetuación de las especies que se reproducen sexualmente y, a lo largo del proceso evolutivo, asegura una mayor variabilidad genética en los individuos de una especie y, por lo mismo, una más ventajosa adaptación al medio ambiente.

A pesar de que la determinación del sexo en los mamíferos depende del dimorfismo cromosómico XX y XY¹ se conoce desde tiempo atrás, todavía no se ha alcanzado un entendimiento cabal de las complejas interrelaciones que implica el proceso de la diferenciación sexual. Sin embargo, los recientes avances de la biología y la genética molecular aplicados a este campo, permiten vislumbrar su esclarecimiento en breve plazo.²

Con la dotación cromosómica se desencadena un proceso secuencial que implica la diferenciación progresiva de las gónadas, de los genitales internos, de la morfología de los genitales externos, la asignación del sexo al nacimiento, la identidad de cada uno con su propio papel sexual o sexo psicológico, la aparición de los caracteres sexuales secundarios y el establecimiento del sexo familiar, social y legal.

El proceso se inicia en el momento mismo de la fecundación, cuando el espermatozoide fertiliza el óvulo. Si el gameto masculino aporta un cromosoma X, el cigoto tendrá una dotación XX y se diferenciará como mujer, pero si el espermatozoide lleva el cromosoma Y, el cigoto será XY y originará un varón, siempre y

cuando el resto de factores de la diferenciación sean normales. Esto significa que el sexo homogamético es el femenino y que el heterogamético, y por consiguiente del que depende la diferenciación del cigoto, es el masculino.³

A partir de dos cromosomas homólogos originales, el proceso de la evolución permitió el dimorfismo sexual al lograr que sólo uno de los miembros del par portara los factores de la diferenciación del sexo heterogamético, y apareciera así el cromosoma Y o cromosoma masculino. Por el contrario, el cromosoma X ha permanecido casi sin cambios a lo largo de la evolución.

El dimorfismo sexual se puede poner de manifiesto en las células en interfase, cuando los fenómenos de la división celular aún no son aparentes. Las células femeninas normales muestran un corpúsculo adherido a la membrana nuclear mucho tiempo conocido como corpúsculo de Barr,⁴ que ahora se denomina más adecuadamente cromatina X. Las células masculinas normales carecen de este corpúsculo.

El número de corpúsculos de cromatina presentes en una célula guarda relación con el número de cromosomas X que hay en ella, de tal manera que el número de corpúsculos es uno menos que el número de X. Así por ejemplo, una paciente con síndrome de Turner y cariotipo 45,X no presenta corpúsculo de Barr; un paciente con síndrome de Klinefelter y cariotipo 47,XXY tiene un corpúsculo de cromatina y una mujer con cariotipo 47,XXX posee dos corpúsculos.

La presencia del corpúsculo de Barr está relacionada con el fenómeno de la inactivación temprana del cromosoma X, de acuerdo con la hipótesis o principio de

Símpoio presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 16 de mayo de 1990.

* Académico numerario. Unidad de Investigación Clínica en Genética Humana.

Lyon.^{5,6} Este fue formulado al inicio de la década de los sesenta y postula que hacia el décimo cuarto día del desarrollo embrionario toda mujer inactiva uno de sus cromosomas X, inactivación que ocurre al azar; es decir, se puede activar el X que provino del padre o que provino de la madre. Una vez que la célula inactiva uno u otro de sus cromosomas X, todas las derivadas en ella llevan el mismo X inactivo. Esta inactivación explica el fenotipo moteado de «variegado» del pelaje de las gatas o el fenómeno de compensación de dosis⁷ según el cual las concentraciones o niveles de productos codificados por genes localizados en el cromosoma X que se encuentran en las células femeninas no son el doble de los que hay en las células masculinas, como sería de esperar por existir dos cromosomas X en la mujer y sólo uno en el varón, sino sus concentraciones son comparables.

La inactivación del cromosoma X explica el corpúsculo de Barr, pues el X inactivado se condensa y forma el corpúsculo. El tamaño del corpúsculo varía de acuerdo con el tamaño del cromosoma X cuando es anormal. Así por ejemplo, un isocromosoma de brazos largos produce un corpúsculo bipartito, más grande que el normal, mientras que una delección o pérdida de un segmento cromosómico reducirá el tamaño del corpúsculo. Cuando un cromosoma X es normal y el otro estructuralmente anormal, se inactiva éste último.⁸

Se debe señalar que la inactivación del cromosoma X no es total, la porción distal a la banda p22 no se inactiva y en ella quedan involucrados los genes del grupo sanguíneo Xga y de la esteroideosulfatasa.^{9,10} Por otra parte, durante la meiosis en la mujer se requieren los dos cromosomas X activos en las células germinales con el objeto de asegurar la diferenciación ovárica y la fertilidad.^{11,12} Por contraste, para lograr una espermatogénesis normal se requiere la inactivación del X en el espermatozoides primario. Con el advenimiento de las técnicas de fluorescencia se puso de manifiesto que la región más brillante del cariotipo correspondía al segmento distal del brazo largo del cromosoma Y.¹³ Esta fluorescencia también se pudo observar en los núcleos en interfase, tanto con mostaza de quinacrina como con clorometacrina.^{14,15} Este hallazgo permite distinguir citológicamente espermatozoides que portan cromosoma Y y los que llevan gonosoma X así como observar el corpúsculo fluorescente (cromatina Y) tanto en células amnióticas como en las de vellosidades coriales a propósito del diagnóstico prenatal. Los sujetos con complemento gonosómico XYY muestran dos corpúsculos de fluorescencia en sus células en interfase.

Las anomalías de la diferenciación sexual pue-

den surgir como resultado de cambios o mutaciones de los genes o por alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas. En el primer caso, se transmiten con patrones de herencia mendeliana simple, autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Tal ocurre, por ejemplo, en la hiperplasia suprarrenal congénita, en el hipospadias perineo-escrotal pseudovaginal y en el síndrome de feminización testicular. En estos casos no sólo es menester estudiar al paciente sino también al resto de la familia,²

Las alteraciones en el número de los cromosomas surgen como resultado del fenómeno de la no disyunción o no separación cromosómica que da origen a las *aneuploidias*, es decir, cambios en el número de los cromosomas por pérdida (monosomía) o por presencia de cromosomas adicionales (trisomías, tetrasomías). Estas fallas pueden suceder en las células gaméticas (óvulos y espermatozoides) como resultado de alteraciones de la división de meiosis, o presentarse en las células somáticas por alteraciones en la división de mitosis. Cuando falla la meiosis la gran mayoría de las células de un paciente tienen la alteración cromosómica, pero si falla la mitosis en los estadios tempranos de diferenciación y desarrollo, se ocasionan los mosaicos o *mixoploidias*. En estos casos el sujeto presenta líneas celulares con distinta constitución cromosómica como puede suceder en una paciente Turner con tres líneas celulares y cariotipo 45, X/46, XX/47, XXX.

El desarrollo de la biología molecular ha revolucionado el campo de la genética médica y, por supuesto, ha contribuido a esclarecer el complejo proceso de la diferenciación sexual. En estos logros merecen destacarse el aislamiento del factor de la diferenciación testicular en el humano,¹⁶ el gen para el receptor de las hormonas androgénicas,^{17,18} los genes para la 21-hidroxilasa,^{19,20} y las aplicaciones que estos hallazgos tienen para el diagnóstico prenatal temprano y su futuro tratamiento.²¹

En el presente simposio se tratarán aspectos relevantes de los mecanismos de la diferenciación sexual normal, las alteraciones de los gonosomas, los padecimientos de herencia mendeliana, se abordarán tratamiento quirúrgico y factores de asesoramiento genético y así como el manejo de los trastornos de la diferenciación sexual. Se hace énfasis en la necesidad de diagnosticar y tratar tempranamente las anomalías de la diferenciación sexual ya que la identidad psicológica con el propio papel sexual ocurre tan temprano como al año de edad. Para el abordaje adecuado es fundamental contar con un equipo interdisciplinario que incluya

pediatras, genetistas, endocrinólogos, urólogos, cirujanos pediatras, psiquiatras y psicólogos.

Referencias

1. Ohno S. Sex chromosomes and sex linked genes. E: Labhart A, Mann T, Zander J, (eds), Monographs on Endocrinology. Berlin: Springer Verlag, 1967: 5.
2. Salamanca F. Citogenética Humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas. México: Editorial Médica Panamericana, 1990: 65.
3. Gordon JW, Ruddle FH. Mammalian gonadal determination and gametogenesis. Science 1981; 211: 1265.
4. Barr ML, Bertram EG. A morphological distinction between heronines of the male and female, and the behavior of the nuclear satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature 1949; 163: 676.
5. Lyon MF. Gene action in the X chromosome of the mouse (*Musculus*). Natur e1961; 190: 372.
6. Lyon MF. Mechanism and evolutionary origins of variable X-chromosome activity in mammals. Proc R Soc London 1974; 187: 243.
7. Tonz O, Rossi E. Morphological demonstration of two red cell population in human females heterozygous for glucos-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Nature 1964; 202: 606.
8. Salamanca F. Desarrollo de la metodología citogenética; contribuciones al conocimiento de la estructura cromosómica y sus aplicaciones en la clínica. Gac Méd Méx 1983; 119: 315.
9. Shapiro LI. Non inactivation of an X chromosome locus in man. Science 1979; 204: 1224.
10. Schempp W, Meier B. Cytologic evidence for three human X-chromosomal segments escaping inactivation. Hum Genet 1983; 63: 171.
11. Gartler SM, Liskay RM, Grant N. Two functional X chromosomes in human fetal oocytes. Exp Cell Res 1973; 82: 464.
12. Migeon BR, Jellalian KI. Evidence for two active X chromosomes in germ cells of female before meiotic entry. Nature 1977; 269: 242.
13. Caspersson T, Farber S, Followy GE y cols. Chemical differentiation along metaphase chromosomes. Exp Cell Res 1968; 49: 219.
14. Salamanca F, Guzmán M, Barbosa E y col. A new fluorescent compound for cytogenetic studies. Ann Génét 1972; 15: 127.
15. Salamanca F. Demonstration of kinetoplast DNA in trypanosomidae by using a fluorescent compound employed in human cytogenetics. Life Sci 1976; 19: 1793.
16. Page D, Mosher R, Simpson J y col. The sex determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. Cell 1987; 51: 1091.
17. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM y col. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. Science 1988; 240: 327.
18. Sai T, Seino S, Chang C y col. An exonic point mutation of the androgen receptor gene in a family with complete androgen insensitivity. Am J Hum Genet 1990; 46: 1095.
19. White PC, New MI, Dupont BS. Congenital adrenal hyperplasia. N Eng J Med 1987; 316: 1580.
20. Partanen J, Koskimies S, Sipilä I, Lipsanen V. Major histocompatibility complex gene markers and restriction fragment analysis of steroid 21-hydroxylase and complement C4 genes in classical congenital adrenal hyperplasia patients in a single population. Am J Hum Genet 1989; 44: 660.
21. Salamanca F. Logros y perspectivas de la citogenética humana. Rev Invest Clín Méx 1989; 41; 265.

II. Avances en el conocimiento de los cromosomas sexuales

SUSANA H. KOFMAN-ALFARO*
SERGIO A. CUEVAS-COVARRUBIAS

El dimorfismo sexual

Introducción

La regulación del dimorfismo sexual en las especies está controlada por diferentes factores según la escala evolutiva. El control ambiental es el primer factor importante en la diferenciación sexual normal tal como ocurre en el gusano *Bonellia viridia*, donde el sexo fenotípico está determinado por la madre quien aparentemente secreta una hormona masculinizante dentro del agua.¹ En el pez rojo *Anthias squamipinnis*, la relación hembra/macho está determinada por estímulos visuales.² Asimismo, en algunos anfibios y peces genéticamente masculinos la administración de estradiol causa que las gónadas y genitales se desarrollen en forma femenina.^{3,4} Un hermafroditismo especial puede verse en *Centropistes striatus* quien en sus primeras etapas funciona como femenino sufriendo reversión sexual masculina alrededor del quinto año de vida.⁵ Con excepción de algunos peces hermafroditas, el mecanismo cromosómico de determinación sexual no existe aún en vertebrados inferiores. La presencia de los cromosomas sexuales en estas especies no define en forma completa el dimorfismo sexual. Cuando en los peces *Ambystoma tigrinum* y *Ambystoma mexicanum* se trasplantan gónadas femeninas embrionarias con cromosomas sexuales ZW a machos ZZ en el mismo período de desarrollo, el testículo del huésped modifica al ovario injertado hacia testículo, obteniéndose de esta manera machos que forman gametos genéticamente femeninos. Estos datos indican una gran homología entre los cromosomas Z y W.⁵

La condición heterogamética que define la diferenciación sexual puede variar aun en la misma especie, como el pez luna, cuyo sexo heterogamético lo tiene en México el macho y en Honduras Británicas la hembra.^{6,7}

El siguiente factor en la determinación sexual es la relación cromosómica sexo autosomas. El sexo de las

* Académico numerario.

Ambos autores: Servicio de Genética. Hospital General de México. Secretaría de Salud.

moscas depende de un balance entre los cromosomas X, que determinan el sexo femenino y los autosomas que determinan el masculino.⁸ Las moscas con un complemento diploide de autosomas y dos cromosomas sexuales X son femeninas, las moscas con tres complementos de autosomas y dos cromosomas X son llamadas intersexo y las moscas con dos o tres complementos de autosomas pero sólo un cromosoma X son machos.¹ Los autosomas son así determinantes masculinos y el cromosoma X determinante femenino.⁹ Sin embargo, no existe una región específica del cromosoma X responsable de la determinación femenina, ya que la adición de cualquier fragmento de este cromosoma a las moscas monosómicas tiene un efecto determinante femenino. Cuanto mayor sea el fragmento del cromosoma X presente, mayor será la diferenciación femenina.¹⁰

En mamíferos, la determinación sexual es tema de controversia. El cromosoma Y determina la formación del testículo independientemente del número de cromosomas X presentes en el genoma. Sin embargo, al parecer sólo una pequeña fracción de este cromosoma, quizás un único gen, es el responsable de tal inducción.

Evolución de los cromosomas sexuales

Estudios realizados con diferentes especies de serpientes han permitido reconocer la evolución de los cromosomas sexuales a partir de un par de homólogos.¹¹ En la familia más primitiva, *Boidae*, los cromosomas sexuales Z y W son homomórficos y se encuentran en un estadio primitivo de diferenciación.⁵ En la familia *Colubridae* los cromosomas Z y W son del mismo tamaño pero difieren porque uno de ellos ha sufrido una inversión pericéntrica convirtiéndose en un cromosoma submetacéntrico.¹¹ En las familias *Crotalidae*, *Elapidae* y *Viperidae*, las más evolucionadas de los reptiles, la inversión pericéntrica condujo a un entrecruzamiento desigual favoreciendo la pérdida de algunas regiones y formando así un cromosoma pequeño (W).⁵ En los mamíferos, los cromosomas sexuales muestran una gran diferencia en el sexo heterogamético. El cromosoma X mantiene las secuencias originales mientras que el cromosoma Y las ha perdido casi todas conservando los genes responsables de la diferenciación sexual masculina.

Cromosoma «Y» humano

El cromosoma Y es pequeño, acrocéntrico y presenta dos regiones, una eucromática localizada en su brazo corto y en la región proximal de su brazo largo; la otra

heterocromática ubicada en la región distal de su brazo largo y hasta la fecha considerada inerte en cuanto a su expresión génica.¹² Hasta la fecha alrededor de 10 genes que participan en el desarrollo somático y sexual han sido asignados al cromosoma Y. Sin embargo, el único efecto bien establecido es su papel dominante en la diferenciación masculina.¹³

Desarrollo somático. Los genes asociados al cromosoma Y que influyen en el desarrollo somático han sido relacionados con el crecimiento, maduración esquelética, desarrollo dental y prevención de los estigmas del síndrome de Turner. Según Tanner y col,¹⁴ el cromosoma Y es causante de retardo en el desarrollo del sistema óseo. Según parece, los factores que influyen en la edad ósea se hallan situados en los brazos largos del cromosoma Y (Yq).¹⁴⁻¹⁶ El crecimiento corporal parece estar influido por genes autosómicos ligados a los cromosomas X y Y.¹⁷⁻¹⁸

En 1966, Jacobs y Ross¹⁹ propusieron que los genes en el cromosoma Y que controlan el crecimiento se encuentran en los brazos largos. No obstante, estudios en individuos con aberraciones estructurales del Y sugieren que los factores que promueven el crecimiento corporal se encuentran tanto en sus brazos cortos como en sus brazos largos.^{12,19-23} Alvesalo y col^{14,25} sugieren una influencia directa del cromosoma Y en la regulación del tamaño de los dientes, ubican al gen responsable en la región Yq11 y lo simbolizan TD (tamaño dental).³⁸ Numerosas evidencias han sugerido que la presencia de los factores que previenen los estigmas de síndrome de Turner se localizan en la región proximal de los brazos cortos.^{12,26,27} Además, se asume la presencia de un factor implicado en la espermatogénesis denominado factor de la fertilidad.²⁸

Desarrollo sexual. El cromosoma Y es el inductor de la diferenciación masculina en los mamíferos. Varias teorías han sido propuestas para explicar la participación del cromosoma Y en la diferenciación sexual masculina; el antígeno H-Y, las secuencias Bkm y el factor rdeterminante del testículo.

Antígeno H-Y. Este antígeno fue reconocido al realizar trasplantes de tejido de machos a hembras singénicas²⁹ y postulado como el principal inductor de la diferenciación testicular.³⁰ Sin embargo, hallazgos tales como la presencia de dos antígenos, uno histogénico y otro serológico³¹ y la dificultad de reconocer las variaciones normales pusieron en duda su función en la organogénesis testicular.³²

Por otra parte, se ha observado diferenciación testicular en ratones H-Y negativos³³ y recientemente se ha

mapeado la región que codifica para este antígeno en Yq mientras que el factor determinante del testículo se localiza en Yp.³⁴ Aún cuando este antígeno no parece ser el factor fundamental en la determinación del testículo, existe evidencia de su participación en la espermatogénesis del ratón.³⁵

Secuencias Bkm. Estas secuencias de DNA altamente repetitivo aisladas de la víbora *Banded krait* (*banded krait minor*), fueron consideradas como las responsables de la diferenciación sexual en el sexo heterogamético.³⁶ Se encuentran ampliamente distribuidas en el genoma de los diferentes organismos. En el humano se localizan preferentemente en los cromosomas 6, 11 y X pero no en el Y, lo que descartaría su participación en la determinación sexual.³⁷

Factor determinante del testículo (FDT). En 1987 Page y col³⁸ clonaron un segmento del cromosoma Y de 230 Kb que parecería contener al FDT. Estas secuencias presentan una gran homología en el cromosoma Y de todos los mamíferos estudiados y también se ha encontrado en el X. El producto de este gen es una proteína de 404 aminoácidos, con un ión zinc en el centro, de múltiples dominios y clasificada como *finger protein*.³⁸ Se ha postulado que esta proteína se une en forma específica a los ácidos nucleicos, comportándose como un regulador génico. Recientemente se ha sugerido que mientras no exista una evidencia directa de su función como determinante sexual, el gen que codifica esta proteína debería denominarse XFY (*Ylinked zinc finger protein*).³⁹ Las secuencias homólogas encontradas en el cromosoma X se han denominado ZFX.³⁹

Diferentes autores han cuestionado al gen ZFY como responsable de la diferenciación testicular.⁴⁰ Sinclair y col⁴¹ han observado que en marsupiales las regiones homólogas al ZFY se localizan en autosomas. Además, no se han encontrado productos génicos del *Zfy-1* en las gónadas de ratones XY al inicio de la diferenciación sexual⁴² y, finalmente, en 20 por ciento de los varones XX no se detectan secuencias del Y.⁴³ Estas argumentaciones sugieren que la localización y las secuencias determinantes del gen que controla la diferenciación testicular aún no han sido completamente dilucidadas.

Región pseudoautosómica. El apareamiento meiótico de los cromosomas X y Y en los seres humanos ocurre entre sus brazos cortos en forma término-terminal, lo que permite en este segmento homólogo una recombinación durante la meiosis.⁴⁴ A los loci contenidos en esta región distal se los ha denominado pseudoautosómicos.⁴⁵

Cromosoma «X» humano

El cromosoma X es un cromosoma submetacéntrico que se ha conservado durante la evolución en los mamíferos placentarios y corresponde a un poco más de 5 % del total del genoma humano.⁵ Algunos de los genes originales del X primitivo sufrieron mutaciones durante la evolución, adquiriendo diferentes funciones. Sin embargo, muchos de ellos se conservaron pudiendo ser observados como el mismo gen en diferentes especies.⁵ Tal es el caso del gen responsable de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) que se reconoce en el hombre, el caballo, el burro⁴⁶ y la liebre europea;⁴⁷ el de la hemofilia A y B y el del factor IX de la coagulación que se encuentran en el hombre, el perro⁴⁸ y el caballo.⁴⁹ Estos ejemplos demuestran la importancia que tiene el cromosoma X en los mamíferos. Actualmente, le han sido asignados más de 120 loci al cromosoma X habiéndose sugerido la existencia de otros 120 cuya localización aún no ha sido comprobada.¹³

Inactivación del X. Dado que la mujer normal presenta 2 cromosomas X y el hombre sólo uno, la cantidad de DNA en el sexo femenino es mayor que en el varón. Para igualar los niveles de expresión génica entre ambos sexos existe un mecanismo de compensación de dosis que consiste en la inactivación de uno de los cromosomas X en la mujer. Esta hipótesis fue sugerida por Lyon,⁵⁰ quien postuló que durante el desarrollo temprano del embrión femenino, uno de los dos cromosomas X (paterno o materno) se inactiva en forma aleatoria para dar una relación autosomas/cromosomas sexuales igual que en las células masculinas; aproximadamente la mitad de las células femeninas presentan activo al cromosoma X paterno mientras la otra mitad al materno, por lo que se considera a la mujer como un mosaico natural. Este mecanismo de inactivación confiere también protección a las células con polisomía X ya que en presencia de cromosomas X supernumerarios, la inactivación se hace extensiva a los X adicionales aminorando los efectos deletéreos de la aneuploidía.⁵⁰ El cromosoma X inactivo se condensa y puede ser observado en células en interfase cerca de la membrana nuclear como un pequeño corpúsculo denominado cuerpo de Barr, sexocromatina o cromatina X. En condiciones normales, existe un cuerpo de Barr en la mujer y ninguno en el hombre. La presencia de más corpúsculos nos indicaría cromosoma X adicionales y esto puede observarse en ambos sexos.¹⁹

El análisis enzimático de productos génicos del cromosoma X tales como la G6PD⁵¹ y la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa⁵² permiten inferir el

momento de su inactivación. Cuando ambos cromosomas X están activos la distribución de la actividad enzimática es bimodal, mientras que, cuando uno se inactiva es unimodal.

Ciclo de inactivación-reactivación. El proceso de inactivación,⁵³ es secuencial y se inicia en la transición de mórula a blastocisto. En el blastocisto intermedio la inactivación abarca al endodermo primitivo de origen extraembrionario. En estas dos etapas la inactivación ocurre en forma preferencial en el cromosoma X paterno debido probablemente a que este se encuentra metilado en el momento de la fecundación. En el blastocisto tardío comienza la inactivación en el polo embrionario de manera aleatoria, pudiendo establecerse ya sea en el cromosoma X paterno o materno. En este estadio, las células de la masa interna continúan inactivándose en forma permanente, iniciándose en el epiblasto hacia la formación del disco trilaminar embrionario. En forma particular las células germinales primitivas que han migrado del saco vitelino hacia el primordio gonadal presentan nuevamente dos cromosomas X activos, esto es, el cromosoma X inactivo ha sufrido un proceso de reactivación. Este proceso es necesario para que se inicie la meiosis, se formen los folículos y el ovario definitivo.

La inactivación se inicia en un sólo sitio de control (Xce) que ha sido asignado a la región proximal del brazo largo del cromosoma X.⁵³ A partir de esta región la inactivación se hace extensiva a casi todo el cromosoma. Sin embargo, se han observado *loci* (sulfatasa esteroidea y antígeno Xg) en Xpter que escapan a la inactivación.^{54,55}

Para tratar de explicar el proceso de inactivación se han propuesto diversos modelos que implican la metilación del DNA. De ellos, el que parece más plausible es la activación del centro de inactivación primario mediante la inversión de un transposón integrado (el transposón se define como un gen que tiene la facultad de ubicarse en lugares distintos al que se encuentra originalmente). Este proceso favorece la unión de una proteína reguladora y el acercamiento del cromosoma a una estructura membranosa. En el momento de la diferenciación tisular y durante la extensión del estado genéticamente inactivo, una proteína no histona estabilizaría el DNA-Z (DNA que presenta giro a la izquierda en lugar de la derecha además de otras características) produciéndose un proceso de condensación cooperativa a lo largo del cromosoma. La configuración inactiva es metilada en sitios críticos y de esta forma es heredada somáticamente. Para mantener esta in-

activación parece probable que el DNA se metile en múltiples sitios del cromosoma, tal vez en cada gen.

Conclusión

Es evidente que aún cuando la morfología de los cromosomas sexuales se ha establecido desde hace años, el avance en el conocimiento de su estructura y de la secuencia de los diferentes genes contenidos en ellos es aún materia de especulación. Sin duda en un futuro próximo las interpretaciones en el área nos permitirán dilucidar sus funciones y así poder entender su participación en el complejo problema de la diferenciación sexual.

Referencias

1. Simpson J. Disorders of sexual differentiation. Academic Press, San Francisco, London. New York 1976.
2. Fishelson L. Protogynous sex regulated by the presence or absence of male fish. *Nature* 1970; 227: 90-2.
3. Yamamoto S. Sex differentiation. In «Fish Physiology». New York: Academic Press, 1969.
4. Chang C, Witschi E. Genetic control and hormonal reversal sex differentiation in *Xenopus*. *Proc Soc Exp Bio Med* 1956; 93: 140-144.
5. Ohono S. Sex chromosomes and sex linked genes. Ed. A. Labhart, Zurich. Vol. 1. New York, 1967.
6. Gordon M. Genetics in *Platyopocilus maculatus* IV. The Sex-Determining mechanism in two wild populations of the Mexican Platyfish. *Genetics* 1947; 32: 8-17.
7. Gordon M. Genetics in *Platyopocilus maculatus* V. Heterogametic Sex-Determining Mechanism in Females of a domesticated stock originally from British Honduras. *Zoologica* 1951; 32: 127-34.
8. Bridges C. Cytological and genetic basis in sex. London. Alen Ed. 2a ed. 1939.
9. Witschi E, Opitz J. Fundamental aspects on inter sexuality. New York: Academic Press, 1963.
10. Dobzhansky T, Schultz J. The distribution of sex factor in the X-chromosome of *Drosophila melanogaster*. *J Genet* 1934; 28: 349-386.
11. Mittwoch U. Sex chromosomes. New York: Academic Press, 1967.
12. Buhler E. A synopsis of the human Y chromosome. *Hum Genet* 1980; 55: 145-175.
13. McKusick V. Mendelian Inheritance in Man. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1986.
14. Tanner J, Prader A, Habich H, Ferguson-Smith M. Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man. *Lancet* 1959; II: 141-144.
15. Sandberg A, Ashihara T, Crosswhite L, Koepf G. XYY genotype. *New Eng J Med* 1963; 268: 585-589.
16. Cleveland W, Arias D, Smith G. Radioulnar synostosis, behavioural disturbance and XYY chromosomes. *J Pediat* 1969; 74: 103-106.
17. Ryman N, Lindstein J, Leikans S et al. A genetic analysis of the

- normal body height, growth and dental development in man. *Ann Hum Genet* 1975; 39: 163-71.
18. Nielsen J. Chromosome constitution 47, XYY in relation to stature. *Humangenetik* 1974; 24: 339.
 19. Jacobs R, Ross A. Structural abnormalities of the Y chromosome in man. *Nature* 1966; 210: 352-354.
 20. Rosenfeld R, Luzzati L, Hintz R, Miller O, Koo G, Wachtel S. Sexual and somatic determinants of the Y chromosome: Studies in a 46, XYY-phenotypic female. *Am J Hum Genet* 1979; 31: 458-468.
 21. Armendares S, Buenteello L, Salamaña F, Cantu Garza J. A dicentric Y chromosome without evidence of sex chromosomal mosaicism 46, XYqdic in a patient with features of Turner's syndrome. *J Med Genet* 1972; 9: 96-101.
 22. Telfer M, Baker D, Rollin J. Probable long arm deletion of Y chromosome in boy of short stature. *Lancet* 1973; 1: 608.
 23. Yunis E, Garcia-Conti F, Torres de Caballero O, Giraldo A. Yq deletion, aspermia, and short stature. *Hum Genet* 1977; 39: 117-122.
 24. Alvesalo L, Kari M. Sizes of deciduous teeth in 47, XYY males. *Am J Hum Genet* 1977; 29: 486-489.
 25. Alvesalo L, Porti D. 47, XYY males: Sex chromosomes and tooth size. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 955-958.
 26. Lonberg N, Erlendson J, Nielsen M, Saldana-Garcia P, Phillip J. Isochromosome Yq in a woman with atypical Turner's syndrome. *Hum Genet* 1977; 38: 49-75.
 27. Conen P, Bailey J, Alleman W, Thompson D, Ezrin C. A probable deletion of the Y chromosome in an intersex patient. *Lancet* 1961; II: 294-295.
 28. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non-fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34: 119-24.
 29. Billingham R, Silvers W. Studies on tolerance of the Y chromosome antigen in mice. *J Immunol* 1960; 85: 14-26.
 30. Wachtel S, Ohno S, Koo G, Boyse S. Possible role of H-Y Antigen in Primary Sex Determination. *Nature* 1975; 257: 235-6.
 31. Muller U. Identification and function of serologically detectable antigen. *Hum Genet* 1982; 61: 91-95.
 32. Zenzes M, Reed E. Variability in serologically detected male antigen titer and some resulting problems: A critical view. *Hum Genet* 1984; 66: 103-109.
 33. McLaren A, Simpson E, Tomonari K et al. Male sexual differentiation in mice lacking H-Y antigen. *Nature* 1984; 312: 552-555.
 34. Simpson E, Chandler P, Goulym E et al. Separation of the genetic loci for the H-Y antigen for testis determination on human Y chromosome. *Nature* 1987; 326: 876-879.
 35. Burgoyne P, Levy E, McLaren A. Spermatogenic failure in male mice lacking H-Y antigen. *Nature* 1986; 320: 170-173.
 36. Jones K, Singh L. Conserved repeated DNA sequences in vertebrate sex chromosomes. *Hum Genet* 1981; 58: 46-53.
 37. Kiel-Metzger K, Warren G, Wilson G, Erickson R. Evidence that the human Y chromosome does not contain clustered DNA sequences (Bkm) associated with heterogametic sex determination in other vertebrates. *Nes Eng J Med* 1985; 313: 242-245.
 38. Page D, Mosher R, Simpson J et al. The sex determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 1987; 51: 1091-104.
 39. Page D. Is ZFY the sex-determining gene on the human Y chromosome? *Phil Trans R Soc Lond B* 1988; 322: 1557-1557.
 40. Ericson R and Vera V. Minireview: Is Zinc-Finger Y the Sex-determining Gene? *Am J Hum Genet* 1989; 45: 671-674.
 41. Sinclair H, Poster J, Spencer J, Page D, Palmer M, Goodfellow P, Marshall-Graves J. Sequences homologous to ZFY, a candidate human sex-determining gene, are autosome in marsupials. *Nature* 1988; 336: 780-783.
 42. Mardon G, Page DC. The sex-determining region of the mouse Y chromosome encodes a protein with a highly acid domain and 13 zinc fingers. *Cell* 1989; 56: 765-770.
 43. Vergnaud G, Page D, Simmler M et al. A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 109-122.
 44. Polani P. Pairing of X and Y chromosomes, non inactivation of X-linked genes, and the maleness factor. *Human Genet* 1982; 60: 207-11.
 45. Cooke H, Brown W, Rappold G. Hypervariable telomeric sequences from the human sex chromosomes are pseudoautosomal. *Nature* 1985; 317: 687-692.
 46. Trujillo, Stenius C, Christian L, Ohno S. Chromosomes of the horse, the donkey and the mule. *Chromosoma* 1962; 12: 243-248.
 47. Poole, Gustavsson I. Sex-linkage of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase in two species of wild hares. *Science* 1965; 150: 1737-1738.
 48. Hutt F, Rickard C, Field R. Sex-linked haemophilia in dogs. *J Hered* 1948; 39: 2-9.
 49. Nossel H, Archer R, Mac Farlane R. Equine haemophilia: Report of a case and its response to multiple infusions of heterospecific AHG. *Brit J Haematol* 1962; 8: 335-42.
 50. Lyon M. Gene Action in the X chromosome in the mouse (*Mus musculus*). *Nature* 1961; 190: 372-373.
 51. Beutler E, Yehy M, Fairbanks B. The normal human female as a mosaic of the X chromosome activity: Studies using the gene for G-6-PD deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962; 48: 9-16.
 52. Kratzer P, Gartner S. HGPRT activity changes in preimplantation mouse embryos. *Nature* 1978; 274: 503-504.
 53. Therman E, Sarto G, Patau K. Center for Barr Body consideration on the proximal part of the human Xq: A hypothesis. *Chromosoma* 1974; 44: 361-366.
 54. Gartner S, Riggs A. Mammalian X-chromosome inactivation. *Ann Rev Genet* 1983; 17: 155-90.
 55. Epstein Ch. In the consequences of chromosome imbalance. Cambridge University Press. Cambridge. 1986.

III. Anormalidades del cromosoma X

SALVADOR ARMENDARES*

Síndrome de Turner 45,X

Entre los trastornos de la diferenciación sexual en el ser humano se encuentran las disgenesias gonadales, usualmente asociadas con anomalías del número o de la estructura de los gonosomas. Los individuos con disgenesia gonadal y fenotipo femenino tienen «cintas» de tejido conectivo en lugar de gónadas, ausencia o dis-

* Académico titular.

minución de las células germinales y pueden presentar también baja estatura y otras anomalías somáticas, lo que en conjunto constituye lo que conocemos como síndrome de Turner.

El complemento cromosómico más frecuente en el síndrome de Turner es el 45,X o monosomía X, aunque otras anomalías de los gonosomas pueden dar lugar a fenotipos semejantes. En general, estas variantes cromosómicas se pueden dividir en tres grupos: a) Uno de los dos gonosomas, el X o el Y, es estructuralmente anormal; b) Mosaicos gonosómicos, y c) Combinación de a y b. Su frecuencia al nacimiento es de 1 en 2500 recién nacidas vivas. La frecuencia del complemento cromosómico 45,X a la concepción es mucho mayor, pero 99 por ciento son abortados en forma espontánea y se pueden identificar cromosómicamente entre los abortos espontáneos del primer trimestre; 10 % son monosómicos para el cromosoma X. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS, entre niños menores de dieciséis años se diagnosticaron aproximadamente cinco casos nuevos de síndrome de Turner cada año durante catorce años. En esta revisión se mencionan algunos de los datos obtenidos en estos casos.¹

El diagnóstico se puede hacer al nacimiento cuando se encuentra piel redundante en la nuca o cuello alado y linfedema del dorso de los pies y/o de las manos. Posteriormente, además de otros signos, los que más orientan hacia el diagnóstico son la baja estatura y la amenorrea primaria. La baja talla es manifiesta desde la infancia y al no ocurrir el brote puberal de crecimiento, la talla de la mujer adulta es muy reducida: en un grupo de mujeres mexicanas con síndrome de Turner con complemento cromosómico 45,X la estatura final fue de 137.6 ± 5.8 centímetros.

Los signos clínicos más frecuentes son los siguientes (Cuadro I): baja talla en 100 %; *pterygium colli* 59 %; implantación baja del cabello en la nuca 78 %; epicanto 76 %; linfedema 67 %; nevos pigmentados 44 %; *cutibius valgus* 96 %; acortamiento de metacarpios 33 %; cardiopatía congénita 54 % y malformación renal 60 por ciento.

En la mayor parte de las pacientes las gónadas están representadas por estrías o cintas de tejido fibroso similar al estroma ovárico, y excepcionalmente se encuentran ovocitos. En la pubertad el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios como el crecimiento mamario, vello púbico y axilar, es prácticamente nulo o muy pobre, y en la inmensa mayoría de los casos se presenta amenorrea primaria. Como resultado de la insuficiencia gonadal, los niveles de gonadotropinas se

Cuadro I. HALLAZGOS CLÍNICOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER 45, X

Signo	%
Baja talla	100
<i>Pterygium colli</i>	59
Implantación baja del cabello en la nuca	78
Epicanto	76
Linfedema (en recién nacidas)	67
Nevos pigmentados (en mayores de tres años)	44
<i>Cubitus valgus</i>	96
Acortamiento de los metacarpios, metatarsianos o falanges	33
Cardiopatía congénita	53
Malformación renal	60

encuentran elevados. El cociente intelectual se encuentra 10 a 15 puntos por abajo del de las hermanas y el área más afectada es la ejecución con dificultad muy manifiesta para el manejo de cifras.

La mayor parte de las pacientes con síndrome de Turner tienen el complemento cromosómico 45,X, pero otros cariotipos determinan el mismo síndrome clínico, o muy semejante, y tienen en común la pérdida de todo un cromosoma X o de una porción más o menos grande de los brazos cortos del X (Cuadro II).

Cuadro II. FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES COMPLEMENTOS CROMOSÓMICOS EN EL SÍNDROME DE TURNER

Cariotipo	%
45, X	60
Isocromosoma de los brazos largos del X	16
Mosaicos	15
Deleción de los brazos cortos del X	8
Otros	1

El hombre normal por tener un solo cromosoma X es cromatina-negativo, en cambio la mujer, que tiene dos cromosomas X, es cromatina-positiva. La mujer con síndrome de Turner y complemento 45,X también es cromatina-negativa y el procedimiento, por sencillo y rápido se utilizó hace muchos años para fines diagnósticos, pero los mosaicos y las anomalías estructurales de cromosoma X pueden dar cromatina positiva y si sólo se utilizara este método para el diagnóstico del síndrome de Turner pasarían inadvertidas casi 25 % de las pacientes (Cuadro III). En caso de sospecha clínica del diagnóstico, éste debe comprobarse mediante el cariotipo.

La monosomía X se origina por no disyunción en cualquiera de los dos progenitores, pero en la mayor

Cuadro III. CROMATINA X EN 74 CASOS DE SÍNDROME DE TURNER

Cariotipo	Núm. de casos	Negativa	Positiva
45, X	51	51	*
46, X, i(Xq) ó 45, X/46, X, i(Xq)	8	1	7
45, X/46, XX	5	1	4
45, X/46, XX/47, XXX	2	*	2
46, XXp-	3	*	3
45, X/46, XY	2	2	*
45, X/47, XXX	1	*	1
45, X/46, XX/46, X, r(X)	1	*	1
46, Xdic(yq)	1	1	*
Total	74	56	18 (24.3 %)

parte de las ocasiones el cromosoma X presente es el materno, lo cual significa que el error ocurre con mayor frecuencia en la espermatogénesis (75 %).

La amenorrea primaria y la infertilidad son lo común; sin embargo, algunos casos, sobre todo los de mosaicos, pueden presentar oligomenorrea y se han descrito pacientes fértiles. Teóricamente éstas pueden tener cuatro tipos de productos: 46,XX (hijas normales), 46,XY (hijos normales), 45,X (hijas con síndrome de Turner) y 45,Y (productos no viables).

El tratamiento de las pacientes con síndrome de Turner persigue dos objetivos: procurar el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y que la paciente alcance una mayor estatura. El primer objetivo se logra prácticamente en todos los casos con la administración de estrógenos y progesterona. Para el segundo objetivo se han utilizado distintos medicamentos: oxandrolona, antes de iniciar el tratamiento con estrógenos;¹ dosis bajas de estrógenos en edades comprendidas entre los ocho y los trece años;² hormona humana de crecimiento obtenida a través de ADN recombinante (somatrem) en diferentes combinaciones con oxandrolona.³

En suma, con cualquiera de los tratamientos antes mencionados se obtiene un incremento en la velocidad de crecimiento en los primeros 12 ó 24 meses; sobre todo con la combinación de hormona de crecimiento y oxandrolona, pero los efectos sobre la estatura final son difíciles de predecir; sin embargo, el último tratamiento mencionado (combinación de oxandrolona con hormona de crecimiento) hace concebir ciertas esperanzas.³

Síndrome de Klinefelter 47,XXY

Los individuos con fenotipo masculino que tienen por lo menos un cromosoma Y, y cuando menos dos cromosomas X, tienen lo que llamamos síndrome de Klinefelter.

La presencia de genitales externos bien diferenciados y la aberración numérica de los cromosomas sexuales permiten distinguir fácilmente a los individuos con síndrome de Klinefelter de la mayor parte de los pseudohermafroditas verdaderos. Las anomalías en el número de los gonosomas separa a los pacientes con síndrome de Klinefelter de otros individuos con fenotipo masculino, hipogonadismo y genitales externos bien diferenciados.

El complemento cromosómico más frecuente es el 47,XXY, aunque el mosaico 46,XY/47,XXY se encuentra en alrededor de 15 % de los casos. La frecuencia al nacimiento es de 1 por 1000 nacidos vivos con sexo masculino. En ciertos grupos de población la frecuencia es mayor: entre hombres infértiles, de 100 a 1000; un grupo de 71 azoospermicos en México,⁴ de 15 % tenían complemento cromosómico 47,XXY; en instituciones para retrasados mentales dicha frecuencia es del orden de 10 en 1000.

La característica más frecuente en el adulto es la hialinización y atrofia de los túbulos seminíferos y aumento relativo en el número de las células de Leydig. Por la ausencia de signos clínicos el diagnóstico rara vez se hace en la infancia y en la edad adulta generalmente se realiza al investigar parejas infértiles pues el síndrome de Klinefelter es la causa más común de hipogonadismo con infertilidad en el hombre.

Desde la adolescencia se aprecian testículos pequeños, azoospermia u oligospermia y niveles disminuidos de testosterona, lo que determina pobre desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y en 40 % de los casos ginecomastia. Desde la infancia las extremidades son alargadas y en la adolescencia el *habitus* es longilíneo y eunucoide con muy baja relación segmento superior/segmento inferior.

El tratamiento con testosterona mejora el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. El cociente intelectual de estos pacientes está diez a quince puntos por abajo del de sus hermanos y en 20 % de los casos hay retraso mental moderado.

En 60 % de los casos el origen del cromosoma X extra es materno y la anomalía se produce por no-disyunción en la primera o segunda división meiótica, pero cuando el cromosoma X extra es paterno (40 % de casos), la anomalía sólo puede originarse en la primera división meiótica para dar origen a una espermátide XY.

Los individuos con un cromosoma Y y tres o más cromosomas X constituyen los complementos cromosómicos 48, XXX, Y ó 49, XXXXY. Estos casos suelen

presentar las mismas características de los individuos con síndrome de Klinefelter 47, XXY pero se acepta que el retraso mental es mayor en la medida en que aumenta el número de cromosomas X,⁵ que las malformaciones esqueléticas revisten mayor gravedad, y que con frecuencia se aprecia sinostosis radiocubital.

Síndrome del cromosoma X frágil o síndrome de Martin-Bell

Si bien es verdad que este trastorno manifestado citogenéticamente por anomalía estructural del cromosoma X, no se puede considerar estrictamente como alteración de la diferenciación sexual, excepto si acaso por la macro-orquidia, es interesante describirla por su frecuencia, sus características clínicas y la particular y sorprendente manera de transmitirse.

Desde hace mucho se sabe que el retraso mental es más común entre los varones. La explicación de este hecho procede de los estudios efectuados en Australia a mediados de los años setenta, para definir un trastorno muy común causado por efecto de un gen único localizado en el cromosoma X, con gran variabilidad de signos que incluyen retraso mental, testículos grandes y facies característica. El gen anormal se encuentra en un sitio preciso y lábil de los brazos largos del cromosoma X (Xq27), cuya tendencia a romperse valida el nombre de síndrome del X frágil.⁶ Sólo de 10 a 50 por ciento de las células de los hombres afectados muestran tal sitio.

Debido a la gran variedad de características físicas, del comportamiento y desarrollo del síndrome del X frágil, aunado a la aparición tardía de algunos de los signos capitales, el síndrome no pudo ser identificado por muchos años. Desde el punto de vista genético la confusión se generó igualmente por el hecho de que si bien los varones eran los primariamente afectados, dentro de una misma familia se observaban también mujeres moderadamente afectadas. En efecto, actualmente se sabe que de cada 1000 niños uno tiene el síndrome del X frágil y que el trastorno es responsable de 25 % de todos los casos de retraso mental en varones y alrededor de 10 % en las mujeres.⁶

Entre las características clínicas se cuentan la facies con la cabeza voluminosa, las orejas grandes y prominentes, la frente abombada y la mandíbula inferior sobresaliente; las cejas o los bordes superciliares abultados y la nariz larga. Estos rasgos faciales se hacen más evidentes entre los ocho y doce años de edad.

En los niños es común el retraso para hablar y después son característicos los trastornos del lenguaje

con problemas de articulación y tendencia a saltarse palabras o repetir las continuamente.

Los jóvenes afectados son tímidos y ansiosos aunque se pueden volver amigables, cariñosos y cooperadores. Sin embargo, no es extraño el comportamiento conflictivo que puede variar desde simple hiperactividad hasta franca psicosis. Alrededor de 2 a 5 % de todos los varones con autismo infantil pueden tener el síndrome del X frágil.⁶

Aunque se ha intentado tratamiento con ácido fólico, aparentemente éste no ha sido efectivo, por lo que el asesoramiento genético es de capital importancia para prevenir el síndrome.

Al principio, por la localización del gen en el cromosoma X se pensó que la transmisión del síndrome del X frágil se comportaría de acuerdo con lo observado, con los trastornos ligados al cromosoma X como, por ejemplo, la hemofilia o la distrofia muscular progresiva. Sin embargo, de manera sorprendente, la experiencia ha mostrado un modo singular de transmisión del padecimiento que no corresponde exactamente al de la herencia ligada al cromosoma X. Con base en la experiencia el cálculo de riesgos es el siguiente:⁷

1) Una mujer intelectualmente normal que herede el gen X frágil de su madre tiene 50 % de probabilidades de tener un hijo afectado cuyo riesgo de manifestar retraso mental es a su vez de 40 %; la mitad de sus hijas serán portadoras del gen, pero sólo 16 % tendrán retraso mental.

2) Si la hija es retrasada mental, el riesgo de tener un hijo afectado y retrasado es de 50 %; y si tiene una hija, la probabilidad de que ésta nazca afectada mentalmente es de 28 por ciento.

3) Los hombres que son en apariencia completamente normales, que ni siquiera muestran el cromosoma X frágil pueden transmitirlo a todas sus hijas. Esas mujeres son habitualmente normales; sin embargo, cuando se reproducen 50 % de sus hijos estarán afectados y 40 % de ellos tendrán retraso mental. La mitad de sus hijas serán portadoras y entre ellas 16 % tendrán retraso mental.

4) Los varones normales, pero transmisores del gen, pueden ser los responsables de la ocurrencia de 20 % de todos los casos del síndrome del X frágil. Desgraciadamente, sólo serán detectados mediante nuevas técnicas o hasta que uno de sus hijos o nietos manifiesten el padecimiento.

5) Curiosamente, el hijo de mujer portadora que es normal pero transmisor del gen tiene a su vez 50 % de

probabilidades de procrear un hijo afectado, mismo que sólo tiene un riesgo de 9 % de ser retrasado mental. La mujer portadora puede tener 50 % de hijas portadoras y ellas sólo un riesgo de 5 % de estar intelectualmente afectadas.

Las razones para estas diferencias en los riesgos observados y los esperados no han sido completamente explicadas. Si las especulaciones actuales son correctas, la pérdida de huevos fertilizados que estaban destinados a ser mujeres portadoras o varones afectados, o el debilitamiento o efectos variables del gen transmitido, podrían explicar las diferencias en los riesgos de este peculiar trastorno.⁷

Investigaciones recientes sugieren que las mutaciones del gen se producen exclusivamente en los espermatozoides, y que esta frecuencia de mutación es la más alta detectada en el hombre y otros mamíferos. Otras observaciones sugieren que los varones normales que transmiten el X frágil portan un gen parcialmente mutado que se vuelve completamente mutado sólo cuando el cromosoma X portador del gen pasa a través de una mujer.⁸

En la actualidad el empleo del diagnóstico prenatal ofrece 90 por ciento de certeza para detectar varones afectados.

Referencias

1. Armendares S. Síndrome de Turner. Diagnóstico y manejo terapéutico. México, Salvat Editores, S.A. de C.V. 1979.
2. Martínez A, Heinrich JJ, Domené H, Escobar ME, Jasper H, Montouury E. Growth in Turner's syndrome: Long term treatment with low dose ethinyl estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 253-7.
3. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, Sherman B and the Genentech Collaborative Group. Results from the first 2 years of a clinical trial with recombinant DNA-derived human growth hormone (Somatrem) in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1987; 331: 59-66.
4. Armendares S, Giner J, Merino G, Salamanca F. Estudios cromosómicos en pacientes azospermicos. *Rev Invest Clin (Méx)* 1976; 28: 315-9.
5. Salamanca-Gómez F, Cortés R, Sánchez J, Armendares S. A 49,XXXXY male. *Am J Med Genet* 1981; 10: 351-5.
6. Linked mental retardation 2. *American Journal of Medical Genetics*. Eds: Opitz JM, Reynolds JF, Shapiro LM. 1986; 23: 1-737.
7. Milunsky A. Choices not chances. An essential guide to your heredity and health. Boston: Little, Brown Co. 1989; 67-71.
8. Laird CD, Lamb MM, Thorne L. Two progenitor cells for human zoogonia inferred from pedigree data and the X-inactivation imprinting model of the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 696-719.

IV. Alteraciones del cromosoma Y

FABIO SALAMANCA-GOMEZ

El cromosoma Y (cromosoma masculino) es uno de los más pequeños del criotipo y por su tamaño se incluye en el grupo G, al que también pertenecen los acrocéntricos 21 y 22, aunque el cromosoma Y carece de satélites.¹ Las técnicas de bandas Q, utilizando mostaza de quinacrina² o clorometacrina,³ permitieron su precisa identificación al revelar la más intensa fluorescencia del cariotipo en la porción distal de su brazo largo. Este segmento presenta una notable variabilidad en su tamaño cuando se comparan los cromosomas de distintos sujetos, por lo que se dice que es polimórfico (Figura 1). Este segmento distal replica o duplica tardíamente en el ciclo celular, ya que está formado por heterocromatina constitutiva.⁴

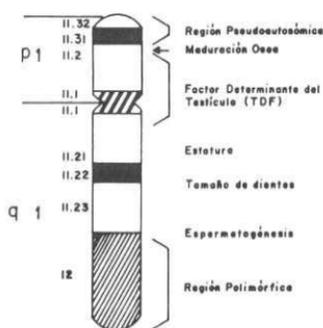


Fig. 1. Representación esquemática del cromosoma Y humano. Del lado izquierdo aparece la nomenclatura de las bandas en el brazo corto (p) y en el brazo largo (q). Del lado derecho se indica la posible localización de los genes responsables de efectos fenotípicos

Con el advenimiento de las técnicas del ADN recombinante ha sido posible hacer un mapa muy completo de este cromosoma y descubrir algunas secuencias altamente específicas, siendo las mejor conocidas las que tienen 2.1 y 3.4 kilobases cuando se utiliza la enzima de restricción Hae III.⁵ Algunas secuencias presentan una gran homología con las que se encuentran en el cromosoma X y las regiones distales de los brazos cortos

de estos dos cromosomas presentan casi 100 % de homología.⁶⁹ Por lo que se denominan regiones pseudoautosómicas (Figura 1). Algunas otras secuencias tienen poca homología con el cromosoma X¹⁰ o con los autosomas.¹¹ Estos y otros hallazgos principalmente derivados de estudios moleculares en hermafroditas verdaderos, hombres XX y pacientes con alteraciones estructurales del cromosoma Y, le han permitido a Vergnaud y colaboradores¹² proponer la división del cromosoma Y en siete intervalos, localizados los tres primeros en el brazo corto, el cuarto en el centrómero y los tres restantes en el brazo largo. Muy recientemente Ellis y colaboradores¹³ han demostrado que una secuencia Alu de inserción, específica del cromosoma Y, separa la región de homología mayor de 99 por ciento entre el cromosoma X y el Y, de otra región de sólo 77 por ciento de homología que tiene solamente 225 pares de bases. Esto permite postular que el cambio de inserción de la secuencia Alu ocurrió en el cromosoma Y hace alrededor de veinticinco millones de años.

Desde el punto de vista de los genes localizados en el cromosoma Y (Figura 1), Tanner¹⁴ ha postulado la existencia de uno para la maduración esquelética que estaría localizado en el brazo corto (Yp); genes relacionados con la talla deben estar localizados en el cromosoma Y, ya que las pacientes con síndrome de Turner (45,X) son de baja estatura, mientras que los sujetos con síndrome de Klinefelter (47,XXY) y los varones 47,XYY presentan talla mayor que la de la población general. Nielsen ha estimado que 30 % de los individuos con una estatura igual o superior a 1.93 m tienen el cariotipo 47,XYY. Se ha propuesto que estos genes para la talla se encuentran localizados en el brazo largo.¹⁶ Por otra parte, el tamaño de los dientes en los hombres es generalmente mayor que en las mujeres y tanto los dientes deciduales como los permanentes son más largos en los sujetos 47,XYY, por lo que se ha propuesto un gen para el tamaño de los dientes en la región Yq11.¹⁷

Los estimas del síndrome de Turner son menores cuando existe una línea celular con cromosoma Y, por lo que, correlacionando las alteraciones estructurales de este cromosoma con el fenotipo que ocasionan, se ha sugerido que los factores que previenen la aparición de los estigmas del síndrome de Turner están localizados en la región proximal del brazo corto.¹⁸

Tiepolo y Zuffardi¹⁹ propusieron la localización de genes que controlan la espermatogénesis en el brazo largo del cromosoma Y al describir la delección de la región distal del brazo largo en seis pacientes azoospermicos.

Este factor, denominado tercer factor de azoospermia (sp-3) o FAZ, ha sido designado factor de fertilidad por Andersson y colaboradores.²⁰ En la región Yq11 se ha localizado también un pseudogen de la esteroides sulfatasa.²¹ La región más distal o Yq12 es, como ya se señaló, heterocromatina constitutiva, la cual está formada por ADN satélite o repetitivo y es genéticamente inactiva; sin embargo, se la relaciona con el origen de aneuploidías²² y con el aborto habitual.²³

Como se dijo antes, el cromosoma Y es el que define el sexo del cigoto. El factor que determina la diferenciación testicular está localizado en la región pericentrométrica de este cromosoma y se relaciona con la presencia del antígeno H-Y. Este antígeno es secretado por las células de Sertoli²⁴ y está presente en casi todas las células de los mamíferos de sexo masculino, por lo que inicialmente se pensó que era el factor principal de la diferenciación testicular. Sin embargo, el hecho de encontrar que las pacientes con síndrome de Turner son H-Y positivas²⁵ y que ratones con fórmula cromosómica XY, pero con antígeno H-Y positivo, presenten diferenciación masculina,²⁶ además de las dificultades metodológicas para su estandarización y para establecer sus variaciones en la población normal, crearon escepticismo respecto de su papel preponderante en la diferenciación testicular. Recientemente Simpson y colaboradores²⁷ han demostrado que el *locus* del antígeno H-Y se localiza en la región proximal del brazo largo, mientras que el factor determinante testicular se encuentra en el brazo corto, no muy distante de la región pseudoautosómica.²⁸ Burgoyne y colaboradores²⁹ asignan un papel importante en la espermatogénesis al antígeno H-Y debido a las fallas en este proceso demostradas en ratones que carecen del antígeno.

Con relación al factor determinante testicular, recientemente Page y colaboradores³⁰ clonaron un segmento del cromosoma y donde parece encontrarse este gen. Sus secuencias se han conservado en el cromosoma Y de los mamíferos y muestran homología con secuencias localizadas en el cromosoma X. Estas secuencias están presentes en los varones XX³¹ y ausentes en mujeres XY.³² El gen codifica para una proteína de 404 aminoácidos con trece repeticiones de 20 a 30 residuos de cisteína-cisteína-histidina-histidina, que tiene la forma de un tetrahedro con un ión zinc en el centro, por lo que ha sido denominada proteína zinc dactilar unida al cromosoma Y (ZFY).

El sexo gonadal estaría finalmente determinado por la interacción de las secuencias homólogas localizadas, tanto en el cromosoma X con el Y,³³ para las cuales

German³⁴ ha propuesto la denominación de *locus* de la diferenciación gonadal (LDG). Su transcripción sería activa, tanto en el cromosoma X como en el Y, por lo que por efecto de dosis, en el individuo XY, la diferenciación sería masculina, mientras que en la mujer por la inactivación del X sólo uno de los *loci* sería activo y la diferenciación sería femenina.

Con relación a las aneuploidías que involucran el cromosoma Y, la constitución 47, XYY se encuentra en 1 de 750 recién nacidos varones consecutivos.¹ El hallazgo inicial de este cariotipo en algunos individuos con antecedentes de homicidio en una prisión de alta seguridad en Inglaterra,³⁵ hizo suponer que este complemento gonosómico condicionaba una conducta antisocial o disocial. En esa época se desconocía su verdadera frecuencia entre la población general, y los estudios posteriores demostraron que la presencia del cromosoma Y adicional no predispone indefectiblemente a esta conducta.

Los sujetos con este cariotipo habitualmente son de estatura superior a 1.80 m, lo que ha permitido estimar que el 30 % de los individuos con talla igual o superior a 1.93 m presentan el cariotipo 47, XYY.¹⁵ Los dientes deciduales y los permanentes son de mayor tamaño¹⁷ y en menos del cinco por ciento de los casos se pueden encontrar fallas de la diferenciación sexual por la presencia de líneas celulares en mosaico que pueden ser responsables de oligospermia. Las mixoploidías pueden ser 45, X/47, XYY y otras variantes menos frecuentes incluyen 48, XYYYY y 49, XYYYY.

Las alteraciones estructurales del cromosoma Y incluyen deleciones, inversiones, translocaciones isocromosomas, cromosoma dicéntrico, cromosoma en anillo, presencia de satélites, etc., y se caracterizan desde el punto de vista clínico, por una amplia variación fenotípica. Nos referimos sólo a algunas de ellas. Algunas de las aberraciones estructurales presentan estigmas del síndrome de Turner. Este hecho puede ilustrarse con el informe de Armendares y colaboradores³⁶ de una paciente de 1.38 m de estatura, *pterygium colli*, *cubitus valgus*; vello púbico y axilar escaso, falta de desarrollo mamario, amenorrea primaria, gónadas acintadas y cariotipo 46, X, dic(Yq). En este cromosoma dicén-

trico se debieron perder los genes, que se mencionaron anteriormente, y que previenen la aparición de los estigmas del síndrome de Turner.¹⁸ Por otra parte, el hallazgo citogenético en esta paciente es interesante por no haber detectado una línea celular en mosaico (Cuadro I) y por ser el primer caso con estudios cromosómicos de fluorescencia en México. Algunos mosaicos presentan en forma característica una línea celular 45, X y la otra 46, XY, pudiendo ser el cromosoma Y morfológicamente normal o estructuralmente alterado. El espectro fenotípico es muy amplio y puede variar desde un fenotipo masculino con testículos disgenéticos hasta un fenotipo femenino con gónadas acintadas.³⁷ Cuando se presenta gónada fibrótica de un lado y testículo descendido del otro lado, la condición se conoce como disgenesia gonadal mixta. Tal es el caso del informe de un paciente con cinco años de edad, con falo pequeño, hipospadias, gónada descendida del lado izquierdo y ausencia de gónada del lado derecho en quien el estudio citogenético reveló un complemento 45, X/46, X, dic(Yq).³⁸ En este caso la región de brazos cortos situada entre los dos centrómeros portaba secuencias del factor determinante testicular, ya que logró inducirse la presencia de un testículo disgenético. De estos pacientes entre quince y veinte por ciento presentan neoplasias del tipo de gonadoblastoma o del disgerminoma,³⁹ por lo que las estrías gonadales y los testículos criptorquídicos se deben extirpar y vigilar periódicamente los testículos descendidos. Se pueden presentar simultáneamente en un mismo sujeto aneuploidías del cromosoma X y del Y. Tal es el caso del informe de una paciente con cariotipo 49, XXXYY.⁴⁰ Aunque la condición es rara sirve para ilustrar cómo, además de las alteraciones de la diferenciación sexual, la presencia adicional de los gonosomas tiene otros efectos fenotípicos notables, ya que el paciente presentaba retardo mental, habitus eunocóide, hipogenitalismo con criptorquidia bilateral, ginecomastia, voz aguda, ausencia de vello facial, púbico y axilar, estrabismo convergente, prognatismo, maloclusión dentaria, genu varo, limitación de extensión, pronación y supinación de antebrazos, miopía, ambliopía y degeneración miópica bilateral de la mácula. La cromatina X mostraba

Cuadro I. RESULTADOS CITOGENÉTICOS EN UNA PACIENTE CON CARIOTIPO 45, X, DIC(YQ) HALLAZGOS CROMOSÓMICOS

Células	<45 sin dic(Yq)	<45 con dic(Yq)	45 sin dic(Yq)	45 con dic(Yq)	46, X, dic(Yq)	Total
Linfocitos	4	42	0	12	107	165
Médula ósea	2	10	0	4	45	61
Fibroblastos	3	11	0	9	27	50

dos corpúsculos y la cromatina Y dos cuerpos fluorescentes en los núcleos en interfase. Aunque esta aneuploidía pudo haber surgido por una no separación cromosómica simultánea en la meiosis materna y la paterna, o por una falla postcigótica en un cigoto anormal XXY o XYY, lo más probable es que se deba a una no disyunción en la primera y en la segunda divisiones meióticas paternas.

Como se ha visto, las alteraciones del cromosoma Y son importantes porque ocasionan graves fallas a nivel de la diferenciación gonadal y un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Los pacientes deben recibir oportuno tratamiento y vigilancia periódica para evitar los riesgos de la transformación maligna en las gónadas disgenéticas.

Referencias

- Salamanca F. Citogenética Humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas. México: Editorial Médica Panamericana. 1990; 26.
- Caspersson T, Farber S, Followy GE y col. Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp Cell Res* 1968; 49: 219.
- Salamanca F, Guzmán M, Barbosa E, Martínez I. A new fluorescent compound for cytogenetic studies. *Ann Génét* 1972; 15: 127.
- Arrighi FE, HSU TC. Localization of heterochromatin in human chromosomes. *Cytogenetics* 1971; 10: 81.
- Schmidtke J, Schmid M. Regional assignment of a 2.1 Kb repetitive sequence to the distal part of the human Y heterochromatin. *Hum Genet* 1980; 55: 255.
- Page D, DeMartinville B, Barker D y col. Single copy sequence hybridizes to polymorphic and homologous loci on human X and Y chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982; 79: 2352.
- Page DC, Harper M, Love J, Botstein D. Occurrence of a transposition from the X-chromosome long arm to the Y-chromosome short arm during human evolution. *Nature* 1984; 311: 119.
- Cooke IJ, Brown WAR, Rappold GA. Closely related sequences on human X and Y chromosomes outside the pairing region. *Nature* 1984; 311: 259.
- Geldwerth D, Bishop C, Guellaou G y col. Extensive DNA sequence homologies between the human Y and the long arm of the X chromosome. *EMBO J* 1985; 4: 1739.
- Koening M, Camerino G, Heilig R, Mandel JL. A DNA fragment from the human X chromosome short arm which detects a partially homologous sequence on the Y chromosome long arm. *Nucleic Acids Res* 1984; 12: 4097.
- Bishop C, Guellaou G, Geldwerth D, Fellous M, Weissenbach J. Extensive sequence homologies between Y and other human chromosomes. *J Mol Biol* 1984; 173: 403.
- Verngand G, Page D, Simmler M y cols. A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 109.
- Ellis N, Kidd J, Goodfellow PJ, Kidd K, Goodfellow PN. Strong linkage disequilibrium between the XY274 polymorphism and the pseudoautosomal boundary. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 950.
- Tanner J. Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man. *Lancet* 1959; 14: 144.
- Nielsen J. Chromosome constitution 47, XYY in relation to stature. *Humangenetik* 1974; 24: 339.
- Jacobs P, Ross A. Structural abnormalities of the Y chromosome in man. *Nature* 1966; 210: 352.
- Alvesalo L, Porti D. 47, XYY males: sex chromosomes and tooth size. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 955.
- Buhler EM. A synopsis of the Y chromosome. *Hum Genet* 1980; 55: 145.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non-fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34: 119.
- Andersson M, Page D, Pettaty O y cols. Y-autosome translocation and mosaicism in the etiology of 45,X maleness, assignment of fertility factor to distal Yq11. *Hum Genet* 1988; 79: 2.
- Fraser N, Ballabio A, Zollo M y cols. Identification of incomplete sequences of steroid sulphatase on the human Y chromosome. Evidence for an ancestral pseudoautosomal gene. *Development* 1987; 101: 127.
- Babu A, Verma R. Chromosome structure: Euchromatin and heterochromatin. *Inter Rev Cytol* 1987; 108: 1.
- Patil S, Lubs H. A possible association of long Y chromosome and fetal loss. *Hum Genet* 1977; 69: 125.
- Muller U. Identification and function of serologically detectable H-Y antigen. *Hum Genet* 1982; 61: 91.
- Wolf U. Genetic Aspects of H-Y antigen. *Hum Genet* 1981; 58: 25.
- McLaren A, Simpson E, Tomonari K y cols. Male sexual differentiation in mice lacking H-Y antigen. *Nature* 1984; 312: 552.
- Simpson E, Chandler P, Gouly E y cols. Separation of the genetic loci for the H-Y antigen for testis determination on human Y chromosome. *Nature* 1987; 326: 876.
- McLaren A. Sex determination in mammals. *TIG* 1988; 4: 153.
- Burgoyne P, Levy E, McLaren A. Spermatogenic failure in male mice lacking H-Y antigen. *Nature* 1986; 320: 170.
- Page D, Mosher R, Simpson J y cols. The sex determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 1987; 51: 1091.
- De la Chapelle A, Tippett PA, Wetterstrad G, Page D. Genetic evidence of X-Y interchance in a human XX male. *Nature* 1984; 307: 170.
- Page DC. Sex reversal: deletion mapping the male determining function of the human Y chromosome. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1986; 51: 229.
- Chandra S. Is human X chromosome inactivation a sex determining device. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6947.
- German J. Gonadal dimorphism explained as a dosage effect of a locus on the sex chromosomes, the gonadal differentiation locus (GDL). *Am J Hum Genet* 1988; 42: 414.
- Jacobs PA, Brunton M, Melville MM, Britain RP, McClemtent WF. Aggressive behaviour, mental subnormality and the XYY male. *Nature* 1965; 208: 1351.
- Armendares S, Salamanca F, Buentello L, Cantó JM. A dicentric Y chromosome without evidence of sex chromosomal mosaicism 46,XY die in a patient with features of Turner's syndrome. *J Med Genet* 1972; 9: 96.
- Kofman S. Clinical and endocrine spectrum in patients with 45,X/46,XY karyotype. *Hum Genet* 1981; 58: 373.
- Armendares S, Salamanca F, Cos J, Chavarria C. 45,X/46,X,dic(Yq) mosaicism and mixed gonadal dysgenesis. *Ann Génét* 1977; 20: 269.
- Manuel M, Katayama KP, John HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obst Gynecol* 1976; 124: 292.
- Salamanca F, Cortés R, Sánchez J, Armendares S. A 49,XXXYY male. *Amer J Med Genet* 1981; 10: 351.

V. Defectos mendelianos de la diferenciación sexual

ALESSANDRA CARNEVALE*

La diferenciación sexual normal se inicia con la definición del sexo genético, es decir de la constitución serocromosómica (XX o XY) del cigoto que a su vez determina el sexo gonadal (ovario o testículo). Por la presencia de las hormonas androgénicas y a través de su acción sobre los órganos blanco se define el sexo fenotípico, es decir se desarrollan los genitales internos y externos acordes con el sexo genético y gonadal. El mecanismo es complejo y se puede alterar por anomalías de los sexocromosomas y por mutaciones génicas que se heredan en forma mendeliana y que se relacionan con algunos de los procesos de interacción entre genes, hormonas, receptores hormonales, diferenciación celular y morfogénesis.

En esta sección, se enfocan algunos defectos de la diferenciación sexual debido a mutaciones génicas mendelianas, en particular los que producen alteraciones en el sexo fenotípico denominados pseudohermafroditismo masculino o pseudohermafroditismo femenino.

Pseudohermafroditismo masculino

Se entiende por pseudohermafroditismo masculino el grupo de defectos en el cual los individuos tienen un complemento gonosómico XY, desarrollan testículos pero la diferenciación masculina de genitales internos y externos no es adecuada.

En términos generales la diferenciación de los genitales hacia el fenotipo masculino es incompleta, como consecuencia de alguno de los siguientes defectos:

- 1) Deficiencia enzimática que bloquea la síntesis de testosterona.
- 2) Deficiencia de 5-alfa-reductasa que impide la reducción de testosterona a dihidrotestosterona.
- 3) Ausencia completa o parcial, así como alteraciones funcionales, de los receptores de andrógenos en las células blanco.

1. La disminución en la síntesis de testosterona se puede deber a deficiencia de una de las enzimas necesarias

* Académico numerario. División de Investigación. Instituto Nacional de Pediatría.

para la conversión del colesterol a la testosterona. Tres de estas deficiencias afectan tanto la síntesis del cortisol como de la testosterona y son formas de hiperplasia suprarrenal congénita mientras que la deficiencia de la 17.20 desmolasa y de la 17-hidroxisteroide deshidrogenasa sólo afectan la síntesis de los esteroides sexuales.¹ El fenotipo de los afectados es variable y depende de cual es la enzima deficiente pero se caracteriza por una pobre virilización y ambigüedad de genitales acompañadas o no de la deficiencia de gluco y minerocorticoides. En estos casos la prueba de reserva testicular por medio de la estimulación con hormona gonadotrófica muestra la falla en la síntesis de la testosterona y la elevación del o de los sustratos previos al bloqueo enzimático.²

2. La deficiencia de 5-alfa-reductasa se denominó originalmente hipospadias perineoescretal pseudovaginal por el fenotipo predominantemente femenino que presentan los individuos afectados a pesar del cariotipo XY, los testículos, los niveles normales de testosterona y las estructuras wolffianas normales. Esto se debe a la ausencia de la dihidrotestosterona cuya acción principal es sobre las estructuras embrionarias que originan los genitales externos masculinos.³ Es un defecto autosómico recesivo, en el que los niños afectados, son generalmente criados como mujeres, por su fenotipo, pero presentan virilización parcial al llegar a la pubertad por las pequeñas cantidades circulantes de la enzima. El diagnóstico temprano es importante para decidir la asignación del sexo, planear el tratamiento y asesorar a la familia. Ante la sospecha clínica, la prueba de reserva testicular con gonadotropina coriónica muestra una discrepancia en la relación testosterona-dihidrotestosterona y la medición de la actividad enzimática en fibroblastos comprueba el diagnóstico.

3. Finalmente los defectos en la función del receptor de los andrógenos comprende un espectro de anomalías fenotípicas desde mujeres con amenorrea primaria hasta hombres con hipospadias.

En el extremo femenino se encuentra el síndrome de feminización testicular en el que los afectados son fenotípicamente femeninos con desarrollo mamario normal, pobre desarrollo del vello púbico y axilar y vagina corta que termina en un fondo de saco ciego. Los testículos pueden estar intrabdominales o situarse en el canal inguinal o en los labios mayores. Hacia el lado masculino del espectro se encuentran fenotipos variables con ambigüedad de genitales, hipospadias perineoescretal, testículos pequeños y ginecomastia.

El perfil endocrinológico de estas anomalías es similar

con niveles normales o altos de testosterona para el sexo masculino y niveles altos de hormona luteinizante.³

Se sabe que en el humano el gen responsable del receptor de los andrógenos se localiza en el cromosoma X,⁵ y en los pacientes con síndrome de feminización testicular se confirma ausencia total o parcial del receptor. Los estudios funcionales muestran que las mutaciones en el gen del receptor androgénico usualmente afectan la unión de la hormona y el receptor, la estabilidad del complejo hormona-receptor, o bien la unión del complejo hormona-receptor al sitio aceptor en el ADN.⁶ Los experimentos recientes en células híbridas ratón-hombre que contenían un cromosoma X anormal han permitido localizar el gen del receptor cerca del centrómero entre las bandas 13 y 11 del brazo largo (q13 y q11). Con estos datos y con el uso de las técnicas de biología molecular se pudo clonar el ADN complementario del gen del receptor androgénico y demostrar la ausencia del ARN mensajero correspondiente en los fibroblastos de ratones con insensibilidad a los andrógenos.⁷

En la actualidad se sabe que el gen comprende más de 90kb pero sólo se traduce alrededor de tres por ciento dividido en ocho exones.⁸

En un informe preliminar Trifiro⁹ describió una mutación «sin sentido» en el exon 6 que eliminaba la actividad del complejo andrógeno-receptor en una familia con el síndrome de feminización testicular completo. Una reciente publicación de Sai y colaboradores¹⁰ demostró una mutación puntual en el exon 4: un cambio de guanina a adenina produjo una señal de *stop* de la traducción de tal forma que se sintetizaba un receptor truncado al que le faltaba la mayor parte de su dominio de unión con el andrógeno.

Es evidente que estos avances han abierto nuevos caminos para el estudio de la relación estructura-función del receptor de los andrógenos y la identificación de las mutaciones que alteran estas funciones y producen anomalías en el desarrollo sexual normal.

Seudohermafroditismo femenino

Comprende aquel grupo de defectos en el cual el individuo es cromosómicamente XX, tiene gónadas femeninas (ovarios) pero presenta virilización de los genitales externos por la presencia de andrógenos ya sea exógenos o endógenos.

Así, la ingesta de hormonas durante el embarazo o bien un tumor virilizante de la madre pueden producir

virilización de un feto femenino. Sin embargo, la causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) que es un grupo de anomalías de la síntesis de los esteroides adrenales.

La glándula suprarrenal sintetiza tres tipos de hormonas mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides sexuales y su producción es regulada a través del sistema de retroalimentación hipotálamo-pituitaria-suprarrenal que depende de los niveles plasmáticos del cortisol.

En la HSC un bloqueo enzimático en la síntesis del cortisol afecta el sistema de retroalimentación, de tal forma que hay una sobreestimación de la glándula suprarrenal con una sobreproducción de los precursores del bloqueo enzimático y de las hormonas cuyas síntesis no está alterada.

Las manifestaciones clínicas de los diferentes tipos de HSC dependen de la deficiencia enzimática específica y de sus consecuencias. La más frecuente es la deficiencia de la 21-hidroxilasa en la que la vía de la aldosterona y del cortisol están bloqueadas mientras que la vía de los andrógenos que es normal, está sobreestimada.¹¹ La manifestación clínica más llamativa es la virilización del feto femenino por la presencia de andrógenos adrenales que producen ambigüedad de los genitales.

En la forma perdedora de sal la deficiencia de aldosterona causa disminución del Na sérico, aumento del K sérico y colapso vascular que ponen en peligro la vida y que constituyen una urgencia pediátrica.¹²

Desde el punto de vista genético hace tiempo se conoce que este defecto tiene una forma de transmisión autosómica recesiva, es decir que la persona afectada es homocigota para el gen mutante. En estos casos se considera que los padres son heterocigotos y tienen riesgo de 25 % en cada embarazo de procrear otro hijo afectado.

En los últimos años han ocurrido grandes avances en el conocimiento de la genética de esta anomalía al descubrir que la deficiencia de la 21-hidroxilasa estaba ligada a los genes del complejo HLA.¹³

Los genes que codifican para los antígenos HLA-A, B, C y D-DR constituyen un complejo de por lo menos cuatro localizados en el brazo corto del cromosoma 6 para los cuales se han demostrado múltiples alelos. Cada individuo hereda un haplotipo HLA de un progenitor y uno del otro, por lo tanto el niño con deficiencia de 21-hidroxilasa que es homocigoto heredó de cada progenitor el cromosoma 6 con el gen mutante de la 21 hidroxilasa y un determinado haplotipo HLA.

Los hermanos sanos que heredaron el cromosoma 6 con el gen de la 21-hidroxilasa normal tendrán haplotipos HLA diferentes. Los hermanos heterocigotos habrán heredado un haplotipo HLA. Los hermanos sanos que el cromosoma 6 con el gen de la 21-hidroxilasa normal tendrán haplotipos HLA diferentes. Los hermanos heterocigotos habrán heredado un haplotipo HLA igual a uno del niño enfermo y uno diferente.

Por lo tanto estos conocimientos permiten identificar en una familia a los homocigotos enfermos a los heterocigotos y a los homocigotos normales y se pueden aplicar para realizar el diagnóstico prenatal y proporcionar tratamiento temprano *in utero* que evite la virilización del producto femenino.¹¹

Más recientemente, con el uso de las metodologías de biología molecular y ADN recombinante, se ha identificado dos genes para la 21-hidroxilasa denominados CYP21A y B que están adyacentes a los genes del complemento C4 que también son dos, A y B.¹⁴

Al analizar las secuencias de nucleótidos de ambos genes CYP21, se observó que eran homólogos en 98 % de la región codificadora pero que existían algunas diferencias. Estos cambios en el gen A aparentemente impiden la síntesis de una proteína activa y por lo tanto este es un pseudogen sin función evidente, y el único gen activo para la 21-hidroxilasa es CYP 21 B.¹⁵

Con el uso de las enzimas de restricción y de las técnicas de *Southern blot* se puede ahora estudiar el ADN genómico de los afectados y sus familiares, descubrir los cambios en el ADN como las deleciones y otras modificaciones estructurales del gen y saber el tipo de mutaciones que pueden producir la deficiencia de la enzima.¹⁵

En resumen, las mutaciones génicas capaces de alterar los complejos mecanismos de la diferenciación sexual son múltiples y su estudio clínico, bioquímico y molecular está permitiendo la mejor comprensión de la diferenciación sexual normal así como de sus anomalías.

Referencias

- Bongiovanni A. Congenital adrenal hyperplasia and related conditions. En Stanbury JB, Wyngarden JB., Fredericksen D S. McGraw-Hill, eds: The metabolic basis of inherited disease. New York: 1978: 868.
- Saenger P. Abnormal sex differentiation. *J Pediatr* 1984; 104: 1.
- Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 1980; 4: 198.
- Price P, Wass JAH Griffin JE y cols. High dose androgen therapy in male pseudohermaphroditism due to 5-alfa-reductase deficiency and disorders of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1984; 74: 1496.

- Myiogen BR, Brown TR, Ayselman J y cols. Studies of the locus for androgen receptor: localization on the human X-chromosome and evidence for homology with the Tim locus in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6339.
- Wilson JD, Griffin JE. Mutations that impair androgen action. *Trends in Genetics* 1985; 1: 335.
- Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 1988; 240: 327.
- Kuiper GGJM, Faber PW, van Rooij HCJ y cols. Structural organization of the human androgen receptor gene. *J Mol Endocrinol* 1989; 2: R 1.
- Trifiro M, Prior J, Wilson EM, Griffin JE, Wilson EM, Chang C, Trapman J, Brinkmann A. A mutation in the androgen receptor gene at an exonic CpG site causes complete androgen resistance. *Am J Hum Genet* 1989; 45 (suppl): A 225.
- Sai T, Seino S, Chang C y cols. An exonic point mutation of the androgen receptor gene in a family with complete androgen insensitivity. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 1095.
- New MI, Speiser PW. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 1986; 7: 331.
- White PC, New MI, Dupont BS. Congenital adrenal hyperplasia (first of two parts). *N Engl J Med* 1987; 316: 1519.
- Dupont BS, Oberfield EM, Smithwick TD, Levine LS. Close genetic linkage between HLA and congenital Adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 1977; 2: 1309.
- White PC, New MI, Dupont BS. Congenital adrenal hyperplasia (second of two parts). *N Engl J Med* 1987; 316: 1580.
- Partanen J, Koskimies S, Sipilä I, Lipsanen V. Major-histocompatibility-complex gene markers and restriction-fragment analysis of steroid 21-hydroxylase (CYP 21) and complement C4 genes in classical congenital adrenal hyperplasia patients in a single population. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 660.

VI. Tratamiento quirúrgico de los trastornos de la diferenciación sexual

GIOVANNI PORRAS-RAMIREZ*

Introducción

Uno de los grandes de la cirugía pediátrica, el doctor Wills J. Potts, señaló en alguno de sus discursos: «La Cirugía Pediátrica es tan amplia como para interesar al laborioso, tan difícil como para satisfacer al ambicioso y tan nueva como para estimular la imaginación». Es así como el tratamiento quirúrgico de los trastornos de la diferenciación sexual, en base a este bello concepto,

* Académico titular. Jefe de Cirugía Pediátrica. Unidad Hospitalaria La Paz. Puebla, Pue.

satisface las cualidades enunciadas y continúa siendo un reto a la imaginación y a la creatividad.

Dentro de la maravillosa imaginación humana, surge la leyenda mitológica greco-romana de Hermafrodito, bello hijo de Hermes (Mercurio) y Afrodita (Venus), educado por las ninfas en las florestas del Monte Ida en Frigia. A los quince años empezó a recorrer el mundo y llegó a Caria; allí a orillas de un lago, fue visto por la ninfa Salmacis que se enamoró de él tratando en vano de seducirlo. Cuando Hermafrodito se arrojó desnudo al agua para bañarse, Salmacis se unió a él desnuda, lo abrazó suplicando a los dioses que se unieran. Atendiendo a este ruego de Salmacis, los dioses unieron para siempre en un ser de doble naturaleza hombre-mujer.¹

Ahora sabemos que el embrión posee potencialmente ambos sexos ya que las gónadas primitivas contienen elementos que pueden originar testículos u ovarios; que el desarrollo temprano de los genitales externos es similar en ambos sexos; que las características sexuales que se pueden distinguir comienzan a aparecer durante la séptima semana, y que los genitales externos quedan completamente formados hasta la duodécima semana de vida intrauterina.²

Las bases genéticas, embriológicas y bioquímicas de esta problemática han sido tratadas anteriormente en este simposio, por lo que nos concretaremos de una manera muy general al estudio clínico preoperatorio y tratamiento quirúrgico de estos pacientes que, indudablemente, requieren del manejo de un equipo multidisciplinario en el que intervienen fundamentalmente: el pediatra internista, el genetista, el endocrinólogo, el cirujano pediatra, el cirujano plástico y el psicólogo.

Estudio clínico inicial para asignación de sexos

Todo recién nacido con genitales ambiguos debe ser considerado como una «urgencia biopsico-social». La incertidumbre en la determinación fenotípica del sexo altera definitivamente el equilibrio y la dinámica de la familia y del paciente con repercusiones psicológicas y sociales muy serias. La pregunta lógica y ansiosa de los padres «Doctor, ¿es niño o niña?», crea en el ambiente una situación de angustia profesional y humana al no poder responderles de manera afirmativa en uno u otro sentido.

De ahí la urgencia de determinar biológicamente el sexo el primer día de nacido, mediante estudio clínico y de laboratorio, que comprende: investigación de simetría de genitales externos, masa de cromatina sexual (cuer-

pos de Barr) y tinción fluorescente de Y. Estos datos permiten identificar en 90 % de los casos la categoría de intersexo a la que pertenece el paciente, antes de disponer del cariotipo y del análisis de esteroides cuyos resultados precisarán el diagnóstico definitivo.³

Los errores en el desarrollo sexual que conducen a confusión genética al nacimiento se traducen en cuatro categorías de intersexo:³

- 1) Pseudohermafroditismo femenino (cromatina sexual positiva con simetría de genitales externos).
- 2) Hermafroditismo verdadero (cromatina sexual positiva con asimetría de genitales externos).
- 3) Pseudohermafroditismo masculino (cromatina sexual negativa con simetría de genitales externos).
- 4) Disgenesia gonadal mixta (cromatina sexual negativa con asimetría de genitales externos).

Sin embargo, esta clasificación tan simplista da margen a todo un espectro de malformaciones, algunas de ellas muy complejas cuando se completa el estudio genético, bioquímico e histológico tal y como lo ilustran Donahoe y Hendren⁴ (Figura 1).

Evaluación diagnóstica preoperatoria

En la evaluación de un recién nacido con trastornos de la diferenciación sexual, seguimos los parámetros magistralmente descritos por Donahoe, Crawford y Hendren^{3,5} que de una manera general comprenden:

- 1) Historia clínica que incluya en los antecedentes: uso de anticonceptivos, tipo de dosis de los mismos; enfermedades y medicamentos durante el embarazo; amenaza de aborto y fármacos utilizados para evitarlo, especialmente sustancias androgénicas y progestacionales, e ingesta de drogas y bebidas alcohólicas. Se debe detallar en cada uno de las fechas y tiempo de duración.
- 2) Elaboración de un árbol genealógico investigando malformaciones genitourinarias familiares; muerte inexplicable en las dos primeras semanas de la vida de hermanos o familiares; tías con amenorrea, esterilidad o hernia inguinal con «ovario encarcelado».
- 3) El examen físico del recién nacido es fundamental para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del paciente. Este examen debe buscar mediante la inspección y la palpación cuidadosa; simetría de las gónadas, su localización por arriba o por abajo del anillo inguinal, su tamaño y consistencia palpando con deli-

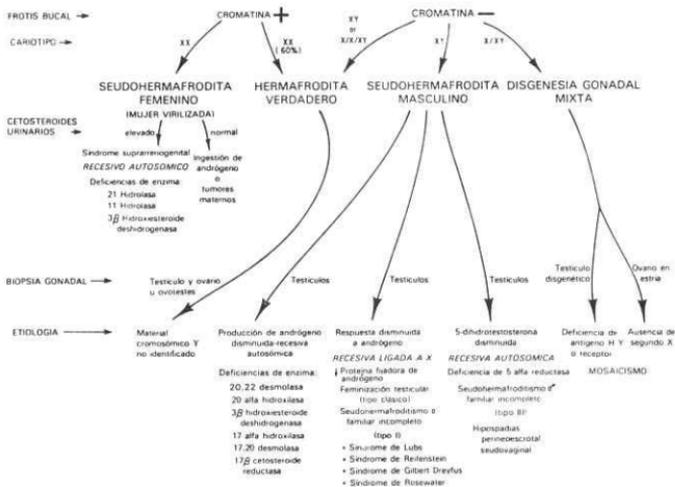


Fig. 1. Anomalías intersexuales más importantes en el recién nacido que causan confusión diagnóstica

caeza para confirmar la presencia o ausencia de epidídimo; tamaño de los hemiescrotos; existencia o no de escroto bifido, colocación anterior o posterior del escroto con respecto al pene; rugosidad del escroto; existencia o no de pliegues labio-escrotales; grosor y tamaño del pene, medido a lo largo del dorso de la sínfisis del pubis a la punta del glande; presencia y tipo de hipospadias con o sin cuerda, y búsqueda de pigmentación excesiva de genitales o signos de deshidratación. El tacto rectal muestra si existe útero y si está en la línea media. Durante esta maniobra es posible comprimir la uretra y/o la vagina y obtener una muestra de secreción que se debe teñir y examinar microscópicamente buscando células epiteliales vaginales.

4) Exámenes de laboratorio y gabinete que incluyen: la ya mencionada búsqueda de cuerpos de Barr, cariotipo, tinción fluorescente de Y; determinación de creatinina y 17 cetosteroides; estudios radiológicos urogenitales con medio de contraste; endoscopia y laparotomía con biopsia gonadal.

Una vez concluido el estudio clínico, de laboratorio y gabinete se reúne el grupo multidisciplinario y decide en base a sus hallazgos qué sexo se le va a asignar al paciente. Este es el momento de comentar con los

padres los resultados explicando y aclarando dudas, así como los riesgos que la malformación por sí misma implica y a la que se agregan los riesgos de la intervención quirúrgica. Todas las preguntas de los padres requieren de respuestas satisfactorias dichas frente a frente, cara a cara, con la humana sinceridad y sencillez del gesto y la palabra, sin afectaciones ni poses teatrales, con bondad y comprensión, sin exageraciones ni falsas promesas. Se debe hablar con la verdad revestida de esperanza. Sólo así, mediante una sólida relación médico-paciente-familia, basada en la magia del contacto humano que alivia tensiones y angustias que engendran temores, se obtienen los mejores resultados biopsico-sociales en el tratamiento de este tipo de patología.^{6,7}

Tratamiento quirúrgico

En todos los casos de trastornos de la diferenciación sexual, el objetivo es dar al individuo el sexo más acorde con sus posibilidades anatómicas. Por lo que una vez decidido el género sexual es más importante la anatomía del paciente que el cariotipo cromosómico. Como medida prudente se aconseja considerar a un varón genético como mujer que a la inversa cuando el falo está

ausente o es rudimentario, pues siempre será más fácil crear una vagina que un pene satisfactorio. Sólo aquellos varones con pene de buen tamaño y grosor se deben considerar adecuados para ser educados como hombres. En las demás circunstancias deberán ser educados como mujeres.⁴

Cuando hay predominio de anatomía femenina, las cuatro categorías de malformaciones mencionadas se pueden tratar con extirpación, recesión o resección del clítoris, vaginoplastia perineal, reducción labioescrotal y extirpación de gónadas masculinas disgenéticas, como sucede en los casos con síndrome de testículos feminizantes o en los casos con ovarios estriados presentes, tipo síndrome de Swyer, por el peligro de malignización futura hacia gonadoblastoma o disgerminoma.^{8,9} (Figura 2).

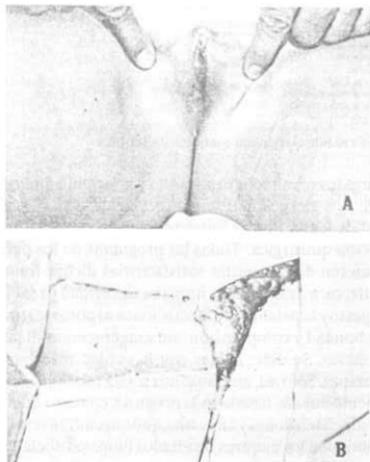


Fig. 2. Predominio de anatomía femenina. 2A. resección de clítoris. 2B. Extirpación de gónadas masculinas disgenéticas

Cuando predomina anatomía masculina, se repara el hipospadias, se extirpan las gónadas disgenéticas y restos embrionarios de los cuerpos de Müller, que también pueden sufrir degeneración maligna,⁸ y con fines estéticos se colocan prótesis testiculares^{3,4} (Figura 3). En los casos de pseudohermafroditismo masculino que van a ser criados como varones, al igual que en los

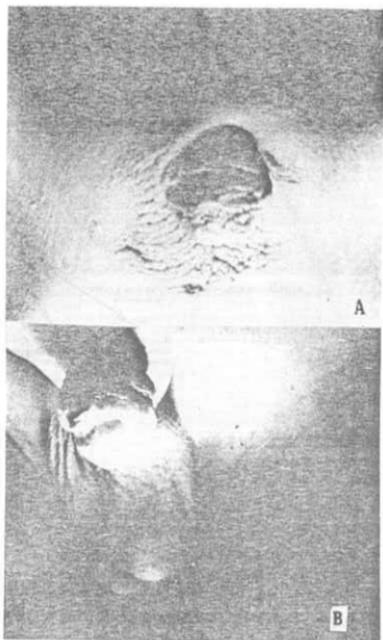


Fig. 3. Predominio de anatomía masculina. 3A. Hipospadias con criptorquidia bilateral de gónadas disgenéticas y restos embrionarios de cuerpos de Mueller. 3B. Extirpación de gónadas, reparación de hipospadias y colocación de prótesis testiculares

casos con síndrome de Klinefelter, se recomienda mastectomía cuando el crecimiento glandular lo amerita.

Todas estas correcciones quirúrgicas, excepto las mamas, se efectúan preferentemente antes de los dos años de edad con objeto de evitarle trauma psicológico al paciente. En los desafortunados pacientes con genitales ambiguos que llegan a edades mayores al hospital es muy conveniente analizar las posibilidades quirúrgicas siempre en función de su anatomía genital, pero también es conveniente analizar las tendencias y educación del sujeto. De lo contrario, será mejor esperar a que el paciente adquiera todavía edad mayor y por sí mismo decida si quiere o no cambiar de sexo.

La calidad de vida futura de todos aquellos pacientes con trastornos de la diferenciación sexual depen-

derá de la decisión, colaboración y manejo conjunto del equipo multidisciplinario con el paciente y su familia pero también, y en forma sobresaliente, de la habilidad y experiencia de los cirujanos para resolver satisfactoriamente este problema.

Referencias

1. Encyclopaedia Britannica. Micropedia. 15th Edition. Chicago: Helen Hemingway Benton Publisher, 1980; IV: 1048.
2. Moore LK. Embriología clínica. 3a. Edición. México: Nueva Editorial Interamericana, 1987; 288-308.
3. Donahoe PK, Crawford JD. Ambiguous genitalia in the newborn. En: Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA, Rowe MI, eds. Pediatric Surgery. 4th Edition. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986; 2: 1363.
4. Donahoe PK, Hendren WH. Anormalidades intersexuales en el lactante recién nacido. En: Holder, TM; Aschcraft KW. eds. Cirugía Pediátrica, 1a. Edición. México: Nueva Editorial Interamericana, 1984; 936.
5. Hendren WH, Crawford JD. Evaluation of the newborn with ambiguous genitalia: Symposium on recent clinical advances. *Pediatr Clin North Am* 1976; 23: 361-170.
6. Prado-Núñez G, Nares-Rodríguez D, Porras-Ramírez G. Investigación psicológica de los estados intersexuales en la infancia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1971; 28: 129-134.
7. Porras-Ramírez G, Nasrallah-Rada E, Nares-Rodríguez D. Consideraciones sobre el manejo psicológico de la familia del niño sometido a invertención quirúrgica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1972; 29: 321-323.
8. Donahoe PK, Crawford JD, Hendren WH. Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis and human testes after birth. *J Pediatr Surg* 1977; 7: 323-330.
9. Olsen MM, Caldameo AA, Kackson CL, Zinn A. Gonadoblastoma in infancy; Indications for early gonadectomy in 46 XY Gonadal dysgenesis. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 270-271.

VII. Asesoramiento genético y manejo de trastornos en la diferenciación sexual

RUBEN LISKER*

En el asesoramiento genético en los trastornos de la diferenciación sexual, no difiere en su esencia del que se proporciona en otro tipo de enfermedades, hereditarias aun cuando si puede tener algunas particularidades. Como en todos los casos, se requiere tener un diagnóstico exacto del padecimiento, debe hacerse un árbol genealógico cuidadoso en cada caso y revisar la literatu-

* Académico titular. Departamento de Genética. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud.

ra relevante para conocer la forma de herencia del trastorno que se esta investigando. Para realizar un diagnóstico preciso se necesitan además de los datos clínicos, estudios de laboratorio y gabinete, como cromatina sexual y cariotipo, determinación de gonadotropinas coriónicas y otras pruebas endocrinológicas, ultrasonido abdominal y a veces biopsia gonadal.

En los trastornos de diferenciación sexual de origen genético se han postulado diversas formas de transmisión hereditaria y mecanismos fisiopatológicos. Predominando las deficiencias enzimáticas específicas de forma autosómica recesiva, como se observa en el pseudohermafroditismo femenino consecutivo a la diferencia de 21 hidroxilasa, que produce la forma más común de hiperplasia adrenal congénita, (o en el pseudohermafroditismo masculino) debido a la deficiencia de 5 alfa reductasa. Existen trastornos que se heredan en forma recesiva ligada al cromosoma X, como el síndrome de feminización testicular que obedece a falla de los órganos blanco de responder a la testosterona. En la disgenesia gonadal con cardiotipo XY se ha propuesto que se hereda en forma autosómica dominante limitada al varón y en el hipospandia que no forma parte de un síndrome con deficiencia enzimática específica, se ha postulado que obedece a herencia multifactorial.

Como en todos los casos de herencia autosómica recesiva, el riesgo para futuros hermanos de sujetos afectados es de 25 % ya que ambos padres son portadores clínicamente sanos, y si la enfermedad no impide la reproducción el riesgo es bajo para los hijos, recomendándose evitar matrimonios consanguíneos que aumentaría mucho la posibilidad de que el cónyuge fuera heterocigoto para el mismo gen recesivo. En el caso de la herencia autosómica dominante los riesgos para hermanos e hijos de sujetos afectados es de 50 % tanto para varones como mujeres. En la herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X, cada hermano varón tiene 50 % de riesgo de heredar la misma enfermedad y si el padecimiento no interfiere con la reproducción, todos los hijos varones serían sanos y todas las hijas heterocigotas, clínicamente sanas pero en riesgo de transmitir el padecimiento a sus hijos varones. El riesgo para los hijos es de cero por ciento, ya que tales enfermas no pueden embarazarse por carecer de útero.

Para establecer el riesgo en el caso de herencia multifactorial, es necesario realizar una investigación de la frecuencia con que ocurre esta enfermedad entre los familiares. El análisis del grado en que se presenta en un grupo de sujetos afectados proporciona la probabilidad de riesgo empírico de que repita dicho pa-

decimiento. Un hecho reciente de interés en este campo, es que se ha ubicado el gen que codifica para la 21-hidroxilasa en el brazo corto del cromosoma 6, en la región HLA, con cuyos genes se encuentran ligados.² Esto significa que los hermanos haploidenticos de un sujeto afectado estarán igualmente enfermos, lo que eventualmente podrá usarse para fines de diagnóstico prenatal.

En relación con el manejo de estos enfermos hay que distinguir dos situaciones: manejo al nacimiento y período perinatal, y diagnóstico posterior, con frecuencia postpuberal.

Ante el nacimiento de un niño con ambigüedad genital es necesario decidir el sexo de crianza, lo que constituye un problema crítico. Este proceso lleva algún tiempo por lo que se recomienda en primer lugar, que se le dé al recién nacido un nombre como Guadalupe, que pueda usar posteriormente sin importar que se le críe como varón o como mujer, y se tranquiliza a los padres en el sentido de que se puede esperar una orientación psicosexual normal independientemente del sexo que se decida, siempre y cuando no se le informe a la criatura de su ambigüedad sexual.

Los factores más importantes para determinar el sexo de crianza es el diagnóstico y el estado de los genitales externos. Idealmente el niño deberá criarse según su sexo genético real, mujer en pseudohermafroditas femeninos, en particular porque son potencialmente fértiles y varón los pseudohermafroditas masculinos. En este último caso cuando se tengan fuertes dudas de que pueda funcionar sexualmente como varón el enfermo, debe criarse como niña. En este caso se realiza orquidectomía bilateral y reconstrucción de los genitales externos para intentar volverlos femeninos funcionales. Después de los dieciocho meses de edad el sexo de crianza no puede cambiarse sin ocasionar trastornos psicológicos adversos y se suele contemplar únicamente cuando se identifica que un niño que esta siendo criado como varón no podrá funcionar como tal.

Una posible ruta crítica a seguir en el diagnóstico diferencial al nacimiento puede ser la que a continuación detallamos:³ se realiza un estudio de cromatina sexual y cariotipo, que de ser positivo el corpúsculo de Barr o 46, XX el cariotipo sugiere que la ambigüedad genital se trata de pseudohermafroditismo femenino o de un hermafrodita verdadero. Se realiza a continuación determinación urinaria de 17 cetoesteroides, que de resultar aumentados hacen el diagnóstico de pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal que es el padecimiento más importante de descartar,

puesto que la forma perdedora de sal puede matar al individuo y el padecimiento es curable con tratamiento médico, siendo potencialmente fértil la enferma. Después se deben realizar estudios endocrinológicos más finos para identificar con precisión el tipo de deficiencia enzimática presente. Cuando los 17 cetoesteroides son normales se puede tratar de un hermafrodita verdadero o haber estado expuesta la madre a andrógenos durante el embarazo. Si esto último no ocurrió el diagnóstico más probable es el de hermafroditismo verdadero y debe realizarse laparotomía con biopsia gonadal para confirmar el diagnóstico.

Cuando el corpúsculo de Barr es negativo y el cariotipo 46,XY, puede tratarse de un pseudohermafroditismo verdadero. Una historia familiar positiva con más sujetos afectados sugiere algunas de las formas familiares como el síndrome de Lubs, el de Gilbert Dreyfus, el de Reifenstein o de deficiencia de 5 alfa reductasa. Una historia familiar negativa no descarta las anteriores posibilidades, pero sugiere otras que se han englobado bajo el rubro de pseudohermafroditismo masculino disgenético, para cuyo diagnóstico diferencial se requiere laparotomía y biopsia gonadal. Cuando el cariotipo es un mosaico cromosómico 45X 46XY, el diagnóstico más probable es el de disgenesia gonadal mixta que se caracteriza por una diferenciación asimétrica de las gonadas, usualmente un testículo de un lado y una estría en el otro o tumor gonadal. Los genitales internos son femeninos, pero ocasionalmente puede haber organismos derivados de los conductos de Wolff.

Los problemas del manejo de los estados intersexuales diagnosticados tardíamente son varios, y en nuestro medio ocurre con frecuencia. En primer lugar está lo ya señalado que cambiar la asignación de sexo a un sujeto después de los dieciocho meses, lo cual resulta muy problemático, ya que la identidad sexual está muy bien definida para esa época. Siendo necesario; como ejemplos podemos citar al paciente femenino con hiperplasia adrenal congénita criado como varón, con fallo funcional y que sólo podría tener descendencia si se le amputa el pene y quirúrgicamente se le hace una vagina. El hermafrodita verdadero 46,XX, criado como varón por el tipo de genitales externos que al llegar la pubertad empieza a menstruar periódicamente. El varón 46,XY con deficiencia de 5 alfa reductasa que es criado casi siempre como mujer y que en la pubertad se le vuelve la voz más ronca, adquiere masa muscular y no rara vez desarrolla gusto por el sexo femenino. Todos son casos difíciles de manejar y en los que no hay una receta única de que hacer y es necesario individualizar

cada caso, en particular, debiéndose estudiar muy bien la problemática psicosexual de cada sujeto e intentar ayudarlo a que funcione como él o ella piensan que quieren hacerlo.

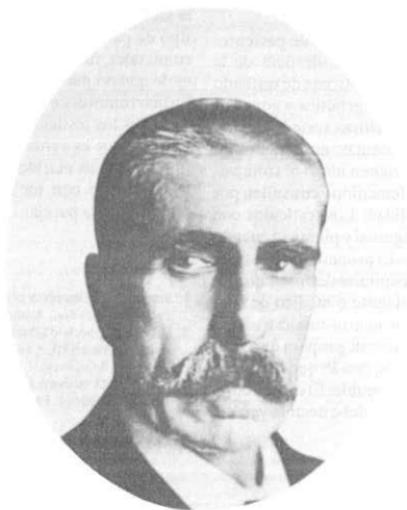
Por último, hay problemas de manejo de pacientes que se diagnostican más tardíamente, después de la pubertad y el caso típico es el (del síndrome de testículo feminizante). Estos enfermos son genética y gonadalmente varones pero sus características sexuales secundarias son completamente femeninas, no tienen vello sexual, su vagina es corta y no tienen útero ni trompas. Su sexo de crianza es siempre femenino y consultan por amenorrea primaria o esterilidad. Los testículos con frecuencia están en el canal inguinal y plantean cuando menos dos tipos de problemas. El primero es de naturaleza práctica y ocurre en los hospitales de enseñanza en donde no falta el interno, residente o médico de base que al explorar al enfermo encuentra una estructura inguinal y en voz alta llama a sus colegas para que vean como esta mujer tiene testículos, con lo que el trauma para la enferma puede ser considerable. El otro problema es el de que el médico siempre debe decir la verdad.

Según esto a una paciente con testículo feminizante el médico debería decirle: señora usted en realidad es hombre y tiene testículos. Pienso que esto es un error si la medicina lo que busca es ayudar a los enfermos. Este tipo de pacientes se criaron como mujeres, se sienten como tales, funcionan sexualmente bien y su problema es de que no pueden tener hijos y de que se les pueden formar tumores en los testículos. En mi opinión hay que quitarles los testículos y decirles que no podrán tener hijos, lo que es verdad, pero si adoptarlos y lo mismo informar a sus maridos, ya que el declarar: señor esta usted casado con un hombre, dudo que ayude a la felicidad de la pareja.

Referencias

1. Simpson JL. Disorders of sexual differentiation. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1976.
2. Dupont B, Oberfeld S, Smithwick E, Lee T, Levine L. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 1977; 2: 1309-1312.
3. Federman D. Abnormal sexual development. London: W.B. Saunders, Philadelphia, 1967.





JULIUS WAGNER-JAUREGG
(1857-1940)

Nacido el 7 de marzo de 1857 en Wels (Austria) estudió medicina en Viena, doctorándose en 1880. De 1883 a 1889, fue ayudante del Profesor *Leiderdorf* en la clínica psiquiátrica de dicha ciudad, y, en 1893, sucedió a *Meynert* en la cátedra de psiquiatría, ocupando ese puesto durante 35 años. Desde el comienzo de su actividad profesional se interesó Wagner-Jauregg por el tratamiento de la parálisis general. Algunas observaciones hechas entonces le incitaron a tratar de influir sobre los alienados crónicos por medio de una infección pirogénica. En 1887 publicó un estudio sobre esta cuestión, pero no halló el eco merecido. No se desanimó y prosiguió sus investigaciones. Después de un largo período de espera pudo, al fin, realizar su idea. En 1917 inoculó sangre de un malárico a 9 paralíticos. No se había equivocado. Tres de ellos, considerados incurables, mejoraron hasta el punto de poder reemprender sus ocupaciones. Tuvo así la inmensa satisfacción de comprobar que la preocupación constante de su vida le había permitido rendir, inestimables servicios a la humanidad. Recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1927 "por su descubrimiento de la importancia terapéutica de la inoculación de la malaria en los casos de parálisis general (demencia paralítica)".

J. S. P.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1927.