

ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

L Audí Parera⁽¹⁾, R Gracia Bouthelie⁽²⁾, L Castaño González⁽³⁾,
A Carrascosa Lezcano⁽¹⁾, J Barreiro Conde⁽⁴⁾, JA Bermúdez de la Vega⁽⁵⁾,
A Gutiérrez Macías⁽⁶⁾; Grupo de Trabajo sobre Anomalías
de la Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

⁽¹⁾Unidad de Investigación en Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría e Institut de Recerca. Hospital Vall d'Hebron. CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III (CIBERER). Hospital Vall d'Hebron y Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

⁽²⁾Servicio de Endocrinología Pediátrica. CIBERER. Hospital Infantil La Paz y Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

⁽³⁾Unidad de Investigación, Endocrinología Pediátrica. CIBERER. Hospital de Cruces y Universidad del País Vasco. Baracaldo.

⁽⁴⁾Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

⁽⁵⁾Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla.

⁽⁶⁾Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Audí Parera L, Gracia Bouthelie R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA *et al.*; Grupo de Trabajo sobre Anomalías de la Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:1-12

RESUMEN

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) constituyen un amplio abanico de patologías originadas por alguna anomalía en alguna de las etapas del desarrollo fetal imprescindibles para el desarrollo normal del sexo genético (cariotipo, gonosomas), del sexo gonadal (ovarios o testículos) y/o del sexo genital interno y/o externo (masculino o femenino). Su frecuencia es baja e inferior a 1/2000 recién nacidos, aunque variable según las etiologías, por lo que se incluyen actualmente dentro de la definición de las “enfermedades raras”, entendidas como “poco frecuentes”. Su etiología es genética y monogénica en su mayor proporción, habiéndose clonado y descrito unos 32-40 genes en la cascada de proteínas necesarias para una normal diferenciación femenina o masculina. La clasificación actual de las ADS debe adecuarse a un consenso internacional alcanzado en el año 2006. Se han descrito mutaciones inactivadoras en la mayor parte de estos genes, aunque también existen anomalías por haploinsuficiencia o por exceso de dosis en alguno de ellos. A pesar de los avances alcanzados a lo largo de los últimos 20 años, algunos casos quedan aún sin diagnóstico etiológico definido, sea por falta de estudio molecular o a la espera de la descripción de un nuevo gen. El diagnóstico y el tratamiento de las ADS debe ser pluridisciplinar (a cargo de pediatras, endocrinólogos, bioquímicos, genetistas, cirujanos, radiólogos, anatómopatólogos, psicólogos y psiquiatras).

Palabras clave: Anomalías de la diferenciación sexual (ADS). Estados intersexuales.

FUNDAMENTOS GENÉTICOS Y HORMONALES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La determinación del sexo genético tiene lugar en el momento de la fecundación, mientras que la diferenciación de los sexos gonadal y genital se produce durante periodos críticos de la vida fetal¹. Sus etapas, su regulación génica y las proteínas y esteroides implicados en la diferenciación sexual han sido objeto de numerosos estudios a lo largo de la segunda mitad del siglo xx; sin embargo, prosiguen las investigaciones a principios del siglo xxi. Cada etapa está sujeta a posibles alteraciones que pueden condicionar anomalías en todos o en alguno de los tres ni-

veles de diferenciación sexual: el cromosómico, el gonadal o el genital, dando lugar a los denominados “trastornos o anomalías de la diferenciación sexual”. Cuando estos comportan una diferenciación genital externa ambigua o discordante con el sexo genético o gonadal, pueden ser denominadas “estados intersexuales”².

ALTERACIONES EN LA NORMAL DIFERENCIACIÓN SEXUAL Y CLASIFICACIÓN DE LAS CORRESPONDIENTES ANOMALÍAS

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS), comporten o no un “estado interse-

Tabla 1. Clasificación de las anomalías de la diferenciación sexual.

Anomalías de la diferenciación sexual con anomalías de los cromosomas sexuales:
<ul style="list-style-type: none"> • 45,X y mosaico 45,X/46,XX (síndrome de Turner y variantes) • 47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes) • Mosaico 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta) • Mosaico 46,XX/46,XY (quimerismo, ADS ovotesticular)
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX (anteriormente pseudohermafroditismo femenino)
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY (anteriormente pseudohermafroditismo masculino)

Tabla 2. Etiología de las anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX.

Anomalías del desarrollo gonadal (ovario):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Disgenesia gonadal 46,XX 2. Quimera ovotesticular 46,XX 3. Desarrollo testicular con cariotipo 46,XX (por ejemplo, SRY⁺, dup SOX9, mutaciones en RSPO1)
Exceso de andrógenos:
<ol style="list-style-type: none"> 1. De origen fetal: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia suprarrenal congénita por: <ul style="list-style-type: none"> – Déficit de 21-hidroxilasa – Déficit de 11-β-hidroxilasa – Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa – Déficit de P450 oxido-reductasa • Tumores fetales productores de andrógenos • Mutaciones del receptos de glucocorticoides 2. De origen fetoplacentario: <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de aromatasas • Déficit de oxido-reductasa 3. De origen materno: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores maternos virilizantes (por ejemplo, tumor de Krukenberg, luteoma, etc.) • Hiperplasia suprarrenal materna incorrectamente tratada • Fármacos androgénicos
Otros: malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

xual”, han sido clasificadas de diversas formas. En este artículo seguimos la clasificación derivada del consenso internacional alcanzado en el año 2006³ sobre nomenclatura y clasificación y presentada en la **tabla 1**. Esta primera clasificación está basada en el cariotipo, de modo que se distinguen tres grandes tipos de ADS: cuando existen anomalías en los cromosomas sexuales (en la **tabla 1** se mencionan

los más frecuentes y se evidencia que no en todos los casos existe un estado intersexual, como sucede en los síndromes de Turner y de Klinefelter), cuando el cariotipo es femenino 46,XX y finalmente cuando el cariotipo es masculino 46,XY. Es importante recalcar que en este consenso³ han desaparecido varios términos anteriormente utilizados: “hermafroditismo verdadero” ha sido sustituido por “qui-

Tabla 3. Etiología de las anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY.

<p>Anomalías del desarrollo gonadal (testículo):</p> <ol style="list-style-type: none"> Disgenesia gonadal completa o parcial: <ul style="list-style-type: none"> Genes <i>DMRT1</i> y <i>DMRT2</i> Gen <i>WNT4</i> Gen <i>DAX1</i> Gen <i>SRY</i> Gen <i>WT1</i> Gen <i>SOX9</i> Gen <i>SF1</i> o <i>NR5A1</i> Gen <i>CBX2</i> Genes <i>DHH</i>, <i>ATRX</i>, <i>ARX</i> y <i>TSPYL1</i> Quimera ovotesticular Regresión testicular
<p>Anomalías de la síntesis de la acción de los andrógenos:</p> <ol style="list-style-type: none"> Mutaciones del gen LH-beta (síntesis de LH anómala) Mutaciones del gen LHCGR (aplasia o hipoplasia de las células de Leydig) Déficits enzimáticos en la biosíntesis de testosterona: <ul style="list-style-type: none"> Afectan a las glándulas suprarrenales y a los testículos: <ul style="list-style-type: none"> Mutaciones del gen <i>7-dehidro-colesterol desmolasa</i> (síndrome de Smith-Lemli-Opit) Mutaciones del gen <i>StAR</i> Mutaciones del gen <i>colesterol-desmolasa</i> Mutaciones 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (gen <i>HSD3B2</i>) Mutaciones P450 oxido-reductasa (gen <i>POR</i>) Mutaciones 17-α-hidroxilasa (gen <i>CYP17</i>) Afectan solo a los testículos: <ul style="list-style-type: none"> Mutaciones 17,20-desmolasa (gen <i>CYP17</i>) Mutaciones 17-ceto-reductasa (gen <i>HSD17B3</i>) Anomalías en la acción de los andrógenos: <ul style="list-style-type: none"> Déficit de 5-α-reductasa (gen <i>SRD5A2</i>) Insensibilidad a los andrógenos (gen <i>AR</i>) Yatrogenia materna o contaminantes ambientales
<p>Anomalías en la síntesis o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller (ADS 46,XY interno):</p> <ol style="list-style-type: none"> Déficit de hormona anti-mülleriana (mutaciones del gen <i>AMH</i>) Resistencia a la hormona anti-mülleriana (gen <i>AMHR</i>)
<p>Otros:</p> <ol style="list-style-type: none"> Síndromes malformativos que asocian anomalías del desarrollo genital: <ul style="list-style-type: none"> Anomalías cloacales Síndrome de Robinow Síndrome de Aarskog Síndrome pie-mano-genital Hipospadias aislado Criptorquidia

mera o ADS ovotesticular”, el “pseudohermafroditismo femenino” por “ADS 46,XX” y el “pseudohermafroditismo masculino” por “ADS 46,XY”.

A su vez, las ADS con cariotipo 46,XX se subclasifican (**tabla 2**) según las etiologías en anomalías del desarrollo ovárico, cuando ha existido una virilización por la presencia de un exceso de andrógenos durante la vida fetal con las diferentes etiologías y finalmente algunas malformaciones múltiples. Las ADS con cariotipo 46,XY se clasifican también según las etiologías (**tabla 3**) en anomalías primarias del desarrollo testicular con los diferentes genes implicados hasta ahora conocidos, las anomalías de la síntesis o de la acción de los andrógenos con los diferentes genes implicados, las anomalías de la síntesis o de la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller, otros síndromes que asocian malformaciones múltiples y finalmente se mencionan el hipospadias aislado y la criptorquidia.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA: CLÍNICA, HORMONAL Y MOLECULAR

El diagnóstico de las ADS es pluridisciplinario y requiere primero la conjunción de los estudios clínicos (antecedentes personales y familiares, exploración clínica y de imagen) y bioquímicos (bioquímica general y análisis hormonales) a los que debe añadirse la determinación del cariotipo. A su vez, y en función del cariotipo y del análisis de los datos clínicos y bioquímicos, se podrá analizar uno o varios genes candidatos, a condición de que se haya conseguido una orientación clara del diagnóstico etiológico (**figura 1**).

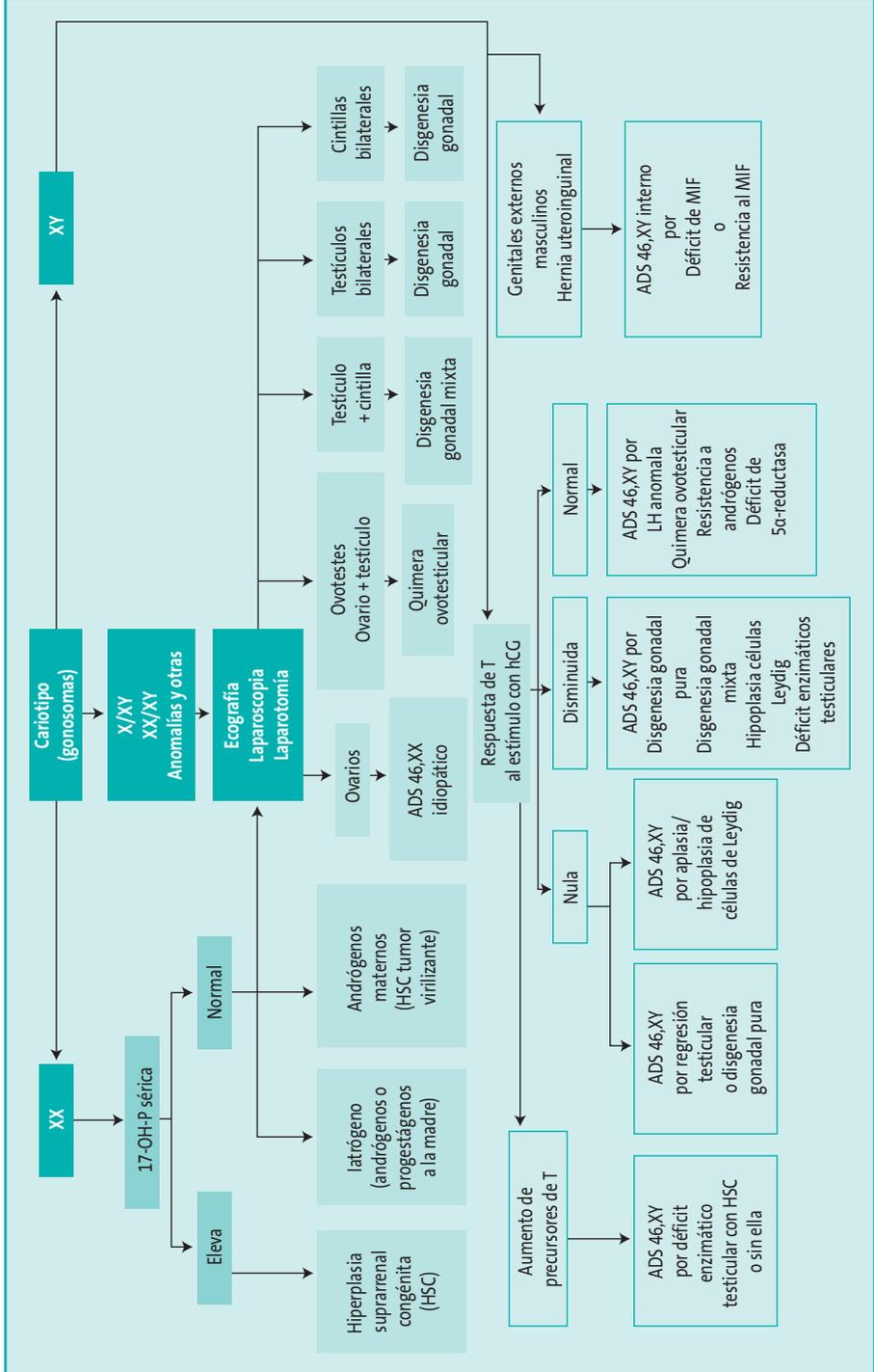
La primera etapa con posibles anomalías es la del sexo genético o cromosómico. Su consecuencia serán anomalías en la segunda etapa de la diferenciación sexual, la gonadal, acompañadas o no de anomalías en la tercera etapa de la diferenciación sexual, la genital interna o externa. Dentro de este capítulo figuran las disgenesias gonadales tipo síndrome de Turner con cariotipo 45,X y otros, las disgenesias gonadales mixtas con mosaicos 45,X/46,XY y el quimerismo ovotesticular con mosaico 46,XX/46,XY. La determinación del cariotipo permite pues la clasificación del paciente en uno de los tres grandes apartados de la clasificación actual (**tabla 1**).

Cuando el cariotipo es 46,XX o 46,XY pero la diferenciación gonadal y/o la genital son discordantes con el sexo genético, las terminologías a aplicar son de ADS con cariotipo 46,XX (**tabla 2**) o de ADS con cariotipo 46,XY (**tabla 3**).

La información aportada por el cariotipo queda limitada a las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales. Pero, en algunos casos, es necesario estudiar la presencia y las posibles anomalías del gen *SRY* (el principal determinante en el cromosoma Y de la diferenciación testicular). Así, es necesario estudiar la presencia y las anomalías en el gen *SRY* en los pacientes 46,XX con tejido testicular, en los 46,XY con disgenesia gonadal y en el síndrome de Turner.

Actualmente está bien establecido que la etiología de un número importante de ADS son mutaciones en genes necesarios para la diferenciación sexual normal. En la **tabla 4** se resumen las ADS de causa monogénica o

Figura 1. Algoritmo diagnóstico diferencial de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) según el cariotipo y las exploraciones clínicas, de imagen, bioquímica y molecular.



cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas. La demostración de la mutación o mutaciones establece el diagnóstico etiológico definitivo y permite los estudios familiares, el consejo genético y el diagnóstico prenatal. Para ello es necesario utilizar técnicas de biología molecular, entre las cuales la secuenciación automática de fragmentos amplificados por PCR facilita enormemente la obtención de resultados rápidos. Las mutaciones detectadas pueden ir desde la delección total del gen, que a veces incluye material genético contiguo, pasando por delecciones parciales (desde varios exones hasta una sola base), hasta cambios puntuales de un solo nucleótido que puede provocar desde una parada en la pauta de lectura hasta una proteína con estructura anómala y pérdida de función. Los resultados obtenidos en los defectos estructurales y en las secuencias se comparan con las secuencias registradas en las bases de datos genéticos del National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Es muy importante recalcar que el análisis de genes candidatos a ser la causa de una ADS solo está justificado cuando los diagnósticos clínico y bioquímico han podido orientar adecuadamente el estudio (figura 1).

Es muy probable que en un futuro próximo podamos disponer de microarrays diseñados para el diagnóstico de anomalías en varios de los genes que regulan la diferenciación sexual. Ello facilitará enormemente el trabajo de los laboratorios de diagnóstico molecular.

CUADROS CLÍNICOS MÁS RELEVANTES

Anomalías de la diferenciación sexual con anomalías de los cromosomas sexuales

Cariotipo 45,X y mosaico 45,X/46,XX: síndrome de Turner y variantes

La mayor parte de las anomalías de la diferenciación ovárica no modifican la diferenciación genital femenina y provocan, en el sexo femenino, un hipogonadismo primario.

Cariotipo 47,XXY: síndrome de Klinefelter y variantes

En el síndrome de Klinefelter rara vez existe ambigüedad de los genitales externos, pero sí es frecuente la ginecomastia a partir de la pubertad. Los síndromes con múltiples X o Y rara vez asocian hipospadias, pene hipoplásico y criptorquidia.

Mosaico 45,X/46,XY: disgenesias gonadales mixtas

El diagnóstico de disgenesia gonadal mixta (DGM) o disgenesia gonadal asimétrica se aplica a un grupo heterogéneo de pacientes que presentan ambigüedad de los genitales externos y cuyas gónadas, asimétricas, consisten en un testículo con grados variables de disgenesia en un lado y una gónada fibrosa, indiferenciada, en el otro.

Muchos presentan anomalías gonosómicas, predominando el cariotipo 45,X/46,XY, pero el cariotipo puede ser 45,X o 46,XY. El estudio del cariotipo en sangre periférica y en tejido gonadal puede revelar idénticas o distintas proporciones de líneas celulares. Algunos pacientes,

y más los mosaicos 45,X/46,XY, presentan características fenotípicas del síndrome de Turner, incluidos la talla baja y, con mucha menor frecuencia, malformaciones renales y cardíacas.

Se trata de un abanico de anomalías de la diferenciación gonadal provocado por la ausencia de la doble dotación cromosómica XX, que impide la normal diferenciación ovárica y la presencia de gen(es) del cromosoma Y, virilizante(s) de la gónada primitiva, pero que no llega(n) a conseguir la diferenciación completa a testículo. En pacientes con síndrome de Turner, la detección mediante amplificación por PCR del gen SRY demuestra que un cierto porcentaje de estas enfermas presenta este material genético, a pesar de no tener ningún grado de virilización, por lo que se aconseja la extirpación de sus restos gonadales.

El diagnóstico prenatal por amniocentesis ha revelado que existe una proporción de pacientes con cariotipo 45,X/46,XY que presenta virilización normal de los genitales externos, desconociéndose la capacidad funcional de las gónadas de estos pacientes, así como su riesgo de malignización.

Mosaico 46,XX/46,XY: quimera ovotesticular

La quimera ovotesticular (anteriormente denominada hermafroditismo verdadero) consiste teóricamente, en la presencia, en un mismo individuo, de los dos tipos de gónada, testículo y ovario, cuyas estructuras deben estar bien diferenciadas y cuya función debiera ser normal. En la práctica, el diagnóstico es anatomopatológico y el fenotipo y el genotipo son variables.

El genotipo más frecuente hallado en los pacientes con “quimera ovotesticular” bien demostrada es el 46,XX, pero también puede contener un cromosoma Y, pudiendo entonces ser 46,XY o el mosaico 46,XX/46,XY.

Los mecanismos a través de los cuales es posible la doble diferenciación gonadal han sido explicados primero a nivel cromosómico por la presencia de, por lo menos, dos líneas celulares en las gonadas que permite la asimetría o la doble diferenciación en función de su predominio respectivo. Estos mosaicos se producirían por errores mitóticos o meióticos o por quimera por doble fertilización o por fusión de dos huevos. En los pacientes con cariotipo 46,XX, se está describiendo la detección de material del brazo corto del cromosoma Y que incluye el gen SRY sobre el cromosoma X. En algunos pacientes con cariotipo 46,XY o 46,XX/46,XY se describen deleciones de porciones del brazo corto del cromosoma Y, así como mutaciones en el gen SRY. Se han descrito casos familiares en los que la herencia parece ser autosómica dominante o ligada al cromosoma X. En estos casos, se desconoce qué genes autosómicos o del cromosoma X pueden ser responsables del síndrome. En todo caso, la quimera ovotesticular probablemente sea genéticamente heterogénea.

Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX

La clasificación actual de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) que se acompañan de cariotipo 46,XX se presenta en la [tabla 2](#). El primer apartado incluye todas las posibles anomalías de diferenciación de la gonada femenina, el ovario, mientras que en el segundo se presentan todas las causas de virilización de los genitales femeninos cuando la gonada pre-

senta una diferenciación normal en ovario y el tercer apartado incluye malformaciones urogenitales múltiples que simulan una virilización. En la **tabla 4** se resumen las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas, entre ellas las que llevan el cariotipo 46,XX. Las características clínicas, bioquímicas y moleculares y el tratamiento de la forma más frecuente (la hiperplasia suprarrenal congénita, HSC) pueden ser revisados en las referencias 2 y 4, así como en el Protocolo correspondiente a la HSC.

Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY

La clasificación actual de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) que se acompañan de cariotipo 46,XY se presenta en la **tabla 3**. El primer apartado incluye las anomalías de diferenciación de la gonada masculina, el testículo, en el segundo se presentan las anomalías en la síntesis o en la acción de los andrógenos, en el tercero las anomalías de síntesis o de acción del factor inhibidor de los conductos de Müller (MIF) y en el cuarto se clasifican síndromes malformativos aislados o complejos. En la **tabla 4** se resumen las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas que pueden ser revisadas junto con el tratamiento en la referencia 2.

Otros

Síndromes malformativos que asocian anomalías del desarrollo genital

Existen diversos síndromes genéticos que pueden asociar a otras anomalías la presencia

de hipospadias con o sin criptorquidia: síndrome de Opitz (hipospadias e hipertelorismo), de Opitz-Frías (hipospadias, hipertelorismo, anomalía esofágica), de Fraser (criptofthalmos, sindactilia y otras anomalías), de Dubowitz (retraso intrauterino del crecimiento, hipospadias y otras anomalías), de Rapp-Hodgkin (displasia ectodérmica hipohidrótica), de McKusik-Kaufman, asociación CHARGE (coloboma de iris o retina, cardiopatía, atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipoplasia genital y anomalías auriculares), de Pallister-Hall, de Marden-Walker, síndrome del leopardo (lentiginosis y cardiomiopatía), síndrome de Silver-Russel, síndrome de Robinow (OMIM 180700)⁵ y síndrome de Aarskog (OMIM 305400 y 300546)⁵. En la mayoría de estos casos, la causa de la virilización incompleta es una disgenesia testicular, demostrable mediante exploración hormonal y biopsia testicular.

Se han descrito casos familiares de malformaciones congénitas múltiples que afectan a la diferenciación testicular, por lo que los sujetos 46,XY presentan una falta de diferenciación testicular y, por lo tanto ADS 46,XY. Se desconocen el o los genes implicados en estas patologías de la embriogénesis.

En el caso del síndrome pie-mano-genital por delección o mutaciones en el gen HOXA-13 (OMIM 142959)⁵, ambos sexos presentan anomalías en el desarrollo de los conductos genitales.

Las delecciones de 6q21-q27 provocan malformaciones múltiples en los 46,XY entre las que se encuentran disgenesia testicular y ADS. También las delecciones y duplicaciones de 6p pueden provocar ADS en los sujetos 46,XY.

Tabla 4. Anomalías de la diferenciación sexual de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas.

ANOMALÍA	GEN	OMIM ⁵	ÚTERO	AFECTACIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX por anomalías del desarrollo ovárico						
Translocación SRY	<i>SRY</i>	480000	+/-	-	-	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
Duplicación SOX9	<i>SOX9</i>	114290	+/-	-	-	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
Hiperqueratosis palmoplantar en hombres 46,XX	<i>RSP01</i>	610644	+/-	-	Hiperqueratosis palmoplantar carcinomas	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos						
Déficit 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	<i>HSD3B2</i>	201810	+	+	Virilización parcial por conversión periférica de DHEA	↑ ACTH ↑ cociente Δ ₅ /Δ ₄ Déficit mineralocorticoides +/-
Déficit de 21-hidroxilasa	<i>CYP21A2</i>	201910	+	+	Virilización precoz	↑ ACTH, ↑ 17-OHP Déficit mineralocorticoides +/-
Déficit de 11-β-hidroxilasa	<i>CYP11B1</i>	202010	+	+	Virilización precoz, hipertensión por ↑ DOCA, pero normotensión o pérdida de sal en el lactante	↑ ACTH, ↑ DOCA, ↑ 11-desoxicortisol
Déficit de P450-oxido-reductasa	<i>POR</i>	124015	+	+	Síndrome de Antley-Bixler, craniosinostosis (+/-)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de aromataza	<i>CYP19</i>	107910	+	-	Virilización materna, ausencia desarrollo mamario, ovarios poliquísticos, retardo maduración ósea	↑ Δ ₄ , ↑ T ↓ Estrógenos ↑ FSH/LH
Resistencia a glucocorticoides	<i>GRα (NR3C1)</i>	138040	+	-	Hipertensión	↑ ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos No supresión por dexametasona
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo mosaico 46,X/46,XY						
Disgenesia gonadal mixta	-		+/-	-	Características de síndrome de Turner (+/-)	-
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier	<i>WT1</i>	607102	+/-	-	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales	Proteinuria
Steroidogenic factor 1	<i>NR5A1</i>	184757	+/-	+/-	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial (+/-)	Déficit de biosíntesis de andrógenos, déficit de biosíntesis suprarrenal (+/-)
SRY	<i>SRY</i>	480000	+/-	-	-	-
SOX9	<i>SOX9</i>	114290	+/-	-	Displasia campomélica	-

Continúa en pág. siguiente

Tabla 4. Anomalías de la diferenciación sexual de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas.

ANOMALÍA	GEN	OMIM ^s	ÚTERO	AFECTACIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
Ovarios en 46,XY	<i>CBX2</i>	602770	+	-	-	LH N, ↑ FSH AMH indetectable
Desert hedgehog	<i>DHH</i>	605423	+	-	Neuropatía minifascicular (+/-)	-
Lisencefalia ligada al X	<i>ARX</i>	300382	-	-	Lisencefalia, epilepsia	-
Síndrome SIDDT	<i>TSPYL1</i>	604714	-	-	Muerte súbita infantil	-
Delección 9p24.3	<i>DMRT1</i>	602424	+/-	-	Retardo mental	-
Delección Xq13.3	<i>ATRX</i>	300032	-	-	Retardo mental, talasemia	-
Duplicación Xp21	<i>DAX1</i>	300018	+/-	-	-	-
Duplicación 1q35	<i>WNT4 (?)</i>	603490	+/-	-	-	-
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos						
LH anómala	<i>LHβ</i>	152780	-	-	LH bioinactiva	Déficit andrógenos testiculares Respuesta a hCG
Insensibilidad a la LH/CG	<i>LHCGR</i>	152790	-	-	Aplasia/ Hipoplasia de células de Leydig	Déficit andrógenos testiculares ↑ LH No respuesta o ↓ respuesta hCG
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	602858	-	+/-	Facies tosca, sindactilia pie, retraso psicomotor, anomalías cardíacas y viscerales	↑ 7-dehidro-colesterol
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	<i>STAR</i>	600617	-	+	Acúmulo lípidos suprarrenales, fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales) ↑ ACTH
Déficit de colesterol desmolasa	<i>CYP11A1</i>	118485	-	+	Fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales)
Déficit de 3-β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa	<i>HSD3B2</i>	201810	-	+	Fallo puberal	↑ cociente Δ5/Δ4 déficit mineralocorticoides (+/-) ↑ ACTH
Déficit de 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa	<i>CYP17</i>	202110	-	+	Hipertensión por ↑DOCA (excepto en déficit aislado de 17,20-desmolasa) Fallo puberal	↑ Pregnenolona, progesterona, DOCA ↓ esteroides 17-hidroxilados (17-OHP, Δ4, cortisol) Déficit andrógenos suprarrenales y gonadales ↑ LH, ACTH
Déficit de P450-oxido-reductasa	<i>POR</i>	124015	-	+	Síndrome de Antley-Bixler, craniosinostosis (+/-)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente

Continúa en pág. siguiente

Tabla 4. Anomalías de la diferenciación sexual de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas.

ANOMALÍA	GEN	OMIM ⁵	ÚTERO	AFECTACIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos						
Déficit de 17β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa tipo 3 (17-ceto-reductasa)	<i>HSD17B3</i>	605573	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↓ cociente testosterona/Δ ₄ (< 0,6)
Déficit de 5α-reductasa tipo 2	<i>SRD5A2</i>	607306	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↑ cociente testosterona/DHT (> 20, test hCG)
Resistencia a andrógenos	<i>AR</i>	313700	–	–	–	Aumento variable de testosterona y LH/FSH
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller u hormona anti-Mülleriana						
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	<i>AMH</i> o <i>MIF</i>	600957	+	–	Criptorquidia	↓ AMH
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	<i>AMHR</i>	600956	+	–	Criptorquidia	↑ AMH

Hipospadias aislado

La presencia de hipospadias debe hacer considerar a un recién nacido con cariotipo 46,XY y gónadas palpables como portador de un ADS 46,XY. En un porcentaje importante de hipospadias, todas las exploraciones hormonales y anatomopatológicas pueden ser normales, no hallándose causa hormonal para la virilización insuficiente del feto. En algunas ocasiones no se habrá hallado la causa por no haberse realizado todas las exploraciones, que a menudo son laboriosas y se encuentran fuera del alcance del laboratorio de bioquímica. Sin embargo, todos los autores que han publicado los porcentajes de diagnósticos realizados en sus series de ADS 46,XY han reconocido que un porcentaje importante de ellos queda sin diagnóstico etiológico. Se habla entonces de posibles cronopatías, por

retraso en la cronología de la secreción testicular fetal que incide en el periodo crítico de la diferenciación y que se ha solucionado posteriormente, hallándose todas las exploraciones normales después del nacimiento. Pero se trata de una hipótesis que no puede ser comprobada. Algunos autores han realizado un análisis molecular sistemático de algunos genes (WT1, receptor de andrógenos o SRD5A2, 5α-reductasa tipo 2) en series más o menos amplias de pacientes con el síndrome de “hipospadias simple”, hallando alguna mutación en un porcentaje reducido de ellos. Recientemente se hipotetiza que otros genes, probablemente relacionados con proteínas que intervienen en la morfogénesis, pueden estar afectados. Entre ellos se comienzan a describir genes candidatos como CXorf6 (también abreviado como MAMLD1) (OMIM-300120) (5), HOXA4, HOXB6,

BMP4, BMP7, FGFR2, FGF8 y FGF10, esperándose llegar a la descripción de nuevos genes que intervienen en la diferenciación de los genitales masculinos, probablemente regulados por andrógenos.

Criptorquidia aislada

Poco se conoce sobre la regulación del descenso de las gonadas masculinas a las bolsas

escrotales durante la vida fetal. Entre los reguladores intervienen sin duda los andrógenos y el factor inhibidor de los conductos de Müller, habiéndose identificado más recientemente los genes (OMIM-219050)⁵ del factor insulinoide 3 (INSL3, OMIM-146738)⁵ y el gen LGR8 (OMIM-606655)⁵ como otros candidatos, pues se han identificado mutaciones inactivadoras en pacientes con criptorquidia aislada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rey R, Copelli SB. Diferenciación sexual embrionario-fetal. En: Pombo M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2009. p. 125-37.
Capítulo de la última edición del Tratado de Endocrinología Pediátrica, que presenta una revisión puesta al día de la fisiología normal de la diferenciación sexual durante el desarrollo fetal humano.
2. Audí L, Fernández-Cancio M, Torán N, Piró C. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Pombo M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2009. p. 583-609.
Capítulo de la última edición del Tratado de Endocrinología Pediátrica, que presenta una revisión puesta al día de las patologías de la diferenciación sexual humana, incluyendo su diagnóstico clínico, bioquímico y molecular, así como su tratamiento, exceptuando la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) que se desarrolla en otro capítulo (referencia 4).
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006;91:554-63.
Artículo que relata el consenso alcanzado por los grupos de trabajo de la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) y la Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society (LWPES) acerca de la terminología que se debe aplicar a las diferentes patologías de la diferenciación (o desarrollo) sexual humano, su diagnóstico y tratamiento.
4. Sánchez Bachega T, Bilharino de Mendonça B. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2009. p. 662-73.
Capítulo de la última edición del Tratado de Endocrinología Pediátrica, que presenta una revisión puesta al día sobre las diferentes etiologías de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), su diagnóstico clínico, bioquímico y molecular, así como su tratamiento.
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (Online Mendelian Inheritance in Man).
Página web del NIH en la que se halla información sobre genes y patologías humanas relacionadas.