



Desarrollo genital normal y patológico

A. Binet, D. Gorduza, A. Kallas Chemaly, C.-L. Gay, L. Margain, A. Scalabre, P. Mouriquand

El desarrollo genital normal es un fenómeno complejo que depende de diferentes actores, cuya presencia, sincronización temporal y duración de acción condicionan su realización óptima. Una modificación durante este proceso complejo y frágil puede en ocasiones dar lugar a una anomalía de la diferenciación sexual. Después de la exposición de las diferentes etapas del desarrollo genital normal, este artículo presenta en detalle las anomalías de la diferenciación sexual.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Embriología; Desarrollo genital femenino; Desarrollo genital masculino; Diferenciación sexual; Anomalías de la diferenciación sexual

Plan

■ Introducción	1
■ Embriología de la diferenciación sexual normal	1
Determinación del sexo cromosómico: X o Y	1
Formación de la gónada primitiva bipotencial	1
Determinación gonadal	2
Diferenciación de los órganos genitales internos	3
Diferenciación de los órganos genitales externos	4
■ Trastornos del desarrollo sexual	6
Definición de los trastornos del desarrollo sexual	6
Clasificación de los diferentes trastornos del desarrollo sexual	6
■ Conclusión	9

■ Introducción

El desarrollo del sistema genital en el ser humano puede definirse como la sucesión de acontecimientos durante los cuales el feto, inicialmente indiferenciado, adquiere progresivamente características masculinas o femeninas en cuanto a gónadas, tracto genital interno, órganos genitales externos (OGE) y otros órganos, entre ellos el cerebro.

Conviene señalar dos puntos en el desarrollo del aparato genital: la existencia de un estadio indiferenciado hasta el final de la sexta semana de embarazo, a pesar de la determinación sexual cromosómica del individuo, y la interacción estrecha y conjunta del desarrollo del aparato genital y del aparato urinario a partir de esbozos casi comunes.

■ Embriología de la diferenciación sexual normal

Determinación del sexo cromosómico: X o Y

Durante la fecundación, un ovocito portador de un cromosoma X se fusiona con un espermatozoide portador de un cromosoma X o Y. El sexo cromosómico es pues el resultado de esta asociación, XX o XY ^[1], que determina el encadenamiento en cascada de la diferenciación sexual anatómica.

Formación de la gónada primitiva bipotencial

La gónada primitiva bipotencial indiferenciada se forma de la cuarta a la sexta semana de gestación, a partir de la cresta urogenital, derivada del mesoblasto intermedio. Está compuesta por dos partes: el cordón nefrótico, que da lugar al aparato urinario, y la cresta genital, que levanta la pared dorsal de la cavidad celómica y constituye el esbozo de la gónada. Esta proximidad embriológica explica la importante correlación entre las malformaciones del aparato urinario y el aparato genital. En el seno del mesénquima, se multiplican las crestas urogenitales con invaginaciones epiteliales, que conducen a la formación de los cordones sexuales primitivos ^[2].

Las células germinales primordiales son de origen epiblastico. Migran de forma extraembrionaria en la vesícula vitelina hasta las crestas urogenitales y colonizan estos

cordones sexuales primitivos. Están destinadas a formar los gametos (espermatozoides u ovocitos).

Así, se constituyen las gónadas primitivas bipotenciales al final de la sexta semana de gestación [2].

Los mecanismos moleculares que dirigen las migraciones celulares no se conocen todavía. Sin embargo, se han identificado dos genes que tienen un papel esencial [3]:

- *WT1* (*Wilms tumor 1*), oncogén del brazo corto del cromosoma 11, implicado en el desarrollo renal y gonadal. Desempeña un papel de factor de transcripción, expresado muy precozmente en las células somáticas en las crestas urogenitales y posteriormente en las células renales y las células de Sertoli en el varón o de la granulosa en la mujer. Es indispensable para la morfogénesis del sistema urinario y genital. Se presenta como un regulador de la transcripción del *SRY*;
- *SF1* (*steroidogenic factor 1*), situado en el cromosoma 9, es un receptor nuclear implicado en la formación y la diferenciación de la gónada y la suprarrenal. Las mutaciones del *SF1* en el ser humano conducen a cuadros variables, con una disgenesia gonadal pura, un fenotipo femenino y, a veces, una insuficiencia suprarrenal, pero no sistemáticamente asociada. Se encuentra en las células de todos los tejidos implicados en la esteroidogénesis: en las células de Leydig del testículo y las células ováricas responsables de la producción de hormonas esteroideas.

Las células primordiales gonadales mantienen su pluripotencialidad gracias a un proceso de metilación precoz del ácido desoxirribonucleico (ADN) hasta su migración a las crestas. De esta manera, hasta el final de la sexta semana, la gónada presenta una morfología similar en los dos sexos, con un carácter bipotencial. Está formada por dos contingentes celulares de orígenes diferentes que ejercen recíprocamente efectos inductores.

Determinación gonadal

La diferenciación de las gónadas depende directamente de la presencia o la ausencia de ciertos genes del cromosoma Y. En el varón, la presencia del cromosoma Y comporta el desarrollo de los testículos, bajo la influencia de los genes *SRY* y *SOX9*, que inducen, en el seno del esbozo gonadal, la diferenciación de las células de Sertoli y dan lugar al primer acontecimiento de la organogénesis testicular [2]. Estas células procedentes del epitelio celómico pluripotente conducen al final a la formación de los tubos seminíferos con las células germinales primordiales que engloban. Producirán la hormona antimülleriana (AMH). En el seno del mesénquima y a partir de la octava semana, se diferencia un contingente celular que conduce a la formación de las células de Leydig, que secretan testosterona.

El mesénquima separa los cordones testiculares y se condensa. Separa así incompletamente el testículo en lóbulos y, en el exterior, forma la albugínea, que aísla el epitelio celómico de los cordones sexuales.

Después, los cordones sexuales se diferencian en túbulos seminíferos, llenos hasta la pubertad, momento en el que se forma una luz. Por su parte, las células germinales se multiplican mediante divisiones mitóticas, pero no entran en meiosis antes de la pubertad.

Los canalículos eferentes, procedentes de la diferenciación de varios túbulos mesonefróticos (5-12) durante la novena semana, se conectan a la red testicular durante el tercer mes. Estos canalículos unen la red testicular con los conductos mesonefróticos, que al final darán lugar al epidídimo y al conducto deferente. Estos últimos, procedentes de la parte craneal del conducto de Wolff, se desarrollan directamente bajo la influencia de la testosterona a partir de la octava semana.

Entre el tercer mes y el término del embarazo, los testículos descienden desde la región lumbar hacia el futuro

escroto bajo la acción conjugada del crecimiento y los factores hormonales. Procedente de la degeneración del mesonefros, aparece el gubernáculo testicular a lo largo de la séptima semana y conecta el testículo a la región de los pliegues labioescrotales (que dan lugar al escroto).

Paralelamente, se forma una evaginación peritoneal llamada «proceso vaginal». El testículo se deslizará a lo largo de esta última a través del trayecto inguinal, en su posición definitiva. Por lo tanto, entre la 7.^a y la 12.^a semana, el gubernáculo atrae al testículo hacia abajo, con una entrada en el trayecto inguinal entre el tercer y el séptimo mes, para penetrar en el escroto alrededor del noveno mes. Esta posición intraescrotal puede ser más precoz, en función de la entrada en el trayecto inguinal, puesto que es extremadamente frecuente encontrar niños nacidos prematuramente con testículos en su lugar. Al alargarse de esta manera en dirección caudal, el proceso vaginal rechaza las diferentes capas de la pared abdominal, formando una evaginación en forma de dedo de guante en el futuro trayecto inguinal. A término, este proceso desaparece. Su persistencia conduce a la formación del conducto peritoneovaginal, la traducción directa de cuya persistencia normal es la hernia inguinoescrotal o el hidrocele.

En la niña, la ausencia de cromosoma Y induce el desarrollo ovárico, probablemente bajo la influencia de los genes *DAX1* y *WNT4*. Esta diferenciación es más tardía que la diferenciación testicular y se inicia alrededor de la octava semana.

La ausencia de expresión del gen *SRY* conduce a la regresión de los cordones sexuales por la propia ausencia de señales. Este fenómeno pasivo probablemente se asocia a las señales activas procedentes del gen *WNT4*, que desempeña un papel antitesticular inhibiendo ciertas etapas de su diferenciación. Probablemente estén implicados otros genes, sobre todo *FOXL2* y *SOX9*.

Los cordones sexuales se desagregan en la región cortical y grupos de células aisladas rodean las ovogonias, que se multiplican de manera sincrónica. En el quinto mes, los ovocitos ya han terminado la profase de la primera división meiótica y están rodeados de una capa monoestratificada de células procedentes de los cordones sexuales: las células foliculares. El ovocito primario rodeado por las células foliculares se llama folículo primordial.

Los ovarios sufren después un descenso, desde su origen inicialmente abdominal hasta la cavidad pélvica.

Si bien el descubrimiento de los gonosomas se remonta a 1921, el descubrimiento del gen *SRY* situado en el brazo corto del cromosoma Y y su implicación central en la determinación sexual no tuvo lugar hasta 1985. *SRY* se expresa durante este período de determinación en las células somáticas de las crestas genitales masculinas. Codifica una proteína que posee un dominio *high mobility group* (HMG), que permite modificar la conformación de la cromatina de estas células, cuya consecuencia es una acción sobre la expresión de otros genes que conduce a la formación testicular y de los órganos genitales masculinos. Actualmente, los blancos de *SRY* siguen desconocidos, así como lo que gravita antes y después de *SRY* [3].

Por supuesto, la determinación gonadal no se reduce únicamente a la presencia y la acción o no del gen *SRY*. Están implicados también otros genes, sobre todo genes situados en los autosomas 9, 11, 17 y 19. Su acción sería previa a la de *SRY* y aparte de su cascada. Entre ellos, *WT1* y *SF1* ya citados, pero también *DAX1* y *SOX9* [4].

Por ejemplo, *SOX9*, situado en el cromosoma 17, se expresa en las crestas genitales de ambos sexos y tendría una acción en la activación del gen de la AMH. La mutación del gen *SOX9* produce, en los individuos 46,XY, una reversión del sexo [4]. El análisis citogenético de pacientes con trastornos del desarrollo sexual (TDS) 46,XY se ha correlacionado con reordenamientos que implican a la banda 9p24; otros son portadores de reordenamientos de regiones de los cromosomas 8 y 10.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8827830>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8827830>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)