



NOMBRE DEL ALUMNO: KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ  
NOMBRE DEL TEMA: TRASTORNOS DE DESARROLLO  
SEXUAL

NOMBRE DE LA MATERIA: FISIOPATOLOGÍA III  
NOMBRE DEL PROFESOR: DR. EDWIN YOANI LÓPEZ  
MONTES

NOMBRE DE LA LICENCIATURA: MEDICINA HUMANA  
SEMESTRE: 4<sup>o</sup>

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

El sexo  
cromosómico  
o genético:

- Se establece en el momento de la fecundación.
- XY como varón y XX como mujer
- Durante las primeras ocho semanas de gestación ambos sexos se desarrollan de la misma manera.

## El sexo gonadal:

- Es determinado por el sexo cromosómico, que transforma la gónada indiferenciada en testículo u ovario.
- Comienza alrededor de 8° SDG, lo que da lugar a la secreción de las hormonas sexuales por parte de ésta.
- La región crítica del cromosoma y que da lugar a los testes se conoce región determinante del sexo del cromosoma Y

## Su función es:

- Suprimir el desarrollo del ovario, así como promover el desarrollo de las células de Leydig, Sertoli y de los túbulos seminíferos.

# El sexo fenotípico

El paso del sexo gonadal al fenotípico en el varón está determinado por la secreción testicular de tres hormonas:

Sucede con la transformación del tracto urogenital indiferenciado en las estructuras características femeninas y masculinas, es completado en la semana 12<sup>o</sup> del desarrollo embrionario en el varón y más tarde en la mujer.

La hormona antimülleriana, segregada por las células de Sertoli, produce la regresión de los conductos de Müller

La testosterona estimula el desarrollo de los conductos de Wolff y la dihidrotestosterona es responsable del desarrollo de los genitales externos y los caracteres sexuales secundarios en la pubertad.

En la mujer el proceso no parece estar relacionado con la secreción hormonal gonadal, puesto que en ausencia de testes se va a desarrollar un sexo fenotípico femenino.

# INDIVIDUOS CON UNA DISCORDANCIA

Los individuos con una discordancia entre los genitales externos, sexo cromosómico y gonadal se clasifican dentro del grupo de trastornos del desarrollo sexual (TDS).

Presentan al nacimiento una apariencia genital que no permite establecer el sexo, lo que se denomina como presencia de genitales ambiguos.

Los TDS se clasifican en TDS 46XX, TDS 46XY y TDS del sexo cromosómico

## SITUACIONES EN EL RN EN LAS QUE SE DEBE DE CONSIDERAR LA POSIBILIDAD DE TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL

Teses no palpables bilateralmente.

Microfalo.

Hipospadias perineales con escroto bífido.

Clitoromegalia

Fusión labial posterior.

Gónadas palpables en los pliegues labioescrotales.

Hipospadia + gónada no palpable unilateralmente.

Genitales discordantes con sexo cromosómico.

## Pruebas de imagen

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Exposición prenatal a andrógenos.</li><li>• Virilización materna durante el embarazo.</li><li>• Historia familiar de mujeres con amenorrea o sin hijos (insensibilidad a andrógenos)</li></ul> | Historia familiar de mortalidad infantil (HSC).<br>Historia de consanguinidad (enfermedades de herencia recesiva) |
|--|---|

## Exploración física

Exploración genital

Anomalías no genitales asociadas

Facies dismórfica

## Pruebas de laboratorio

### Pruebas de función adrenal

- Obligado a descartar inicialmente HSC por el riesgo vital que conlleva con electrolitos y 17-OH-progesterona (déficit de 21-hidroxilasa)
- Otras causas de HSC: ACTH: cortisol, DHEA-S, 17-OH-pregnenolona y 11 desoxicortisol.

### Gonadotropinas.

Hormona antimülleriana (marcador de función testicular)  
Esteroides sexuales  
Test de la hCG ( evalúa la normalidad de la síntesis de andrógeno).



## Pruebas de imagen

- Ecografía abdominal y pélvica para la localización de gónadas.
- Evaluación de estructuras sexuales internas.

## Cariotipo

Permite categorizar al niño con sospecha de TDS en tres subgrupos

- Evaluación de estructuras sexuales internas XX virilizado.
- Evaluación de estructuras sexuales internas subvinilizado
- Evaluación de estructuras sexuales internas . Patrón mixto de cromosomas sexuales

# TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL 46 XX (XX VIRILIZADA)

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (CON EXCESO DE ANDRÓGENOS)

Consiste en un grupo de trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal.

Donde cada alteración es el resultado de un déficit hereditario de una de las enzimas.

La más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa.

En México se reporta una incidencia de 18743 nacimientos.

## Déficit clásico de 21-hidroxilasa

- Es la causa más frecuente de genitales ambiguos en el recién nacido: niñas con sexo cromosómico XX virilizados.
- Estatus hormonal en la forma virilizante o compensada, cortisol normal y aldosterona normal o baja.
- En la forma grave pierde sal, existe déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides.

## Grado de virilización de la mujer:

Es muy intenso y se manifiesta en el nacimiento por hipertrofia de clitoris, fusión labioescrotal, virilización de la uretra.

Los genitales internos son femeninos con involución de los conductos de Wolff.

Si no se trata, las mujeres crecen rápidamente durante el primer año de vida y sufren una virilización progresiva, sufren cierre epifisario precoz y talla baja.

## En los varones:

Este defecto no suele diagnosticarse hasta los 2-3 años, con crecimiento acelerado, maduración de los genitales externos, cambio de voz, maduración de los caracteres sexuales secundarios.

Sino se trata también pueden tener talla baja.

## Síndrome pierde-sal:

Ocurre  
aproximadamente en el  
67% de los casos.

El defecto enzimático es  
más grave y hay déficit  
de aldosterona y  
cortisol.

## Ocasiona:

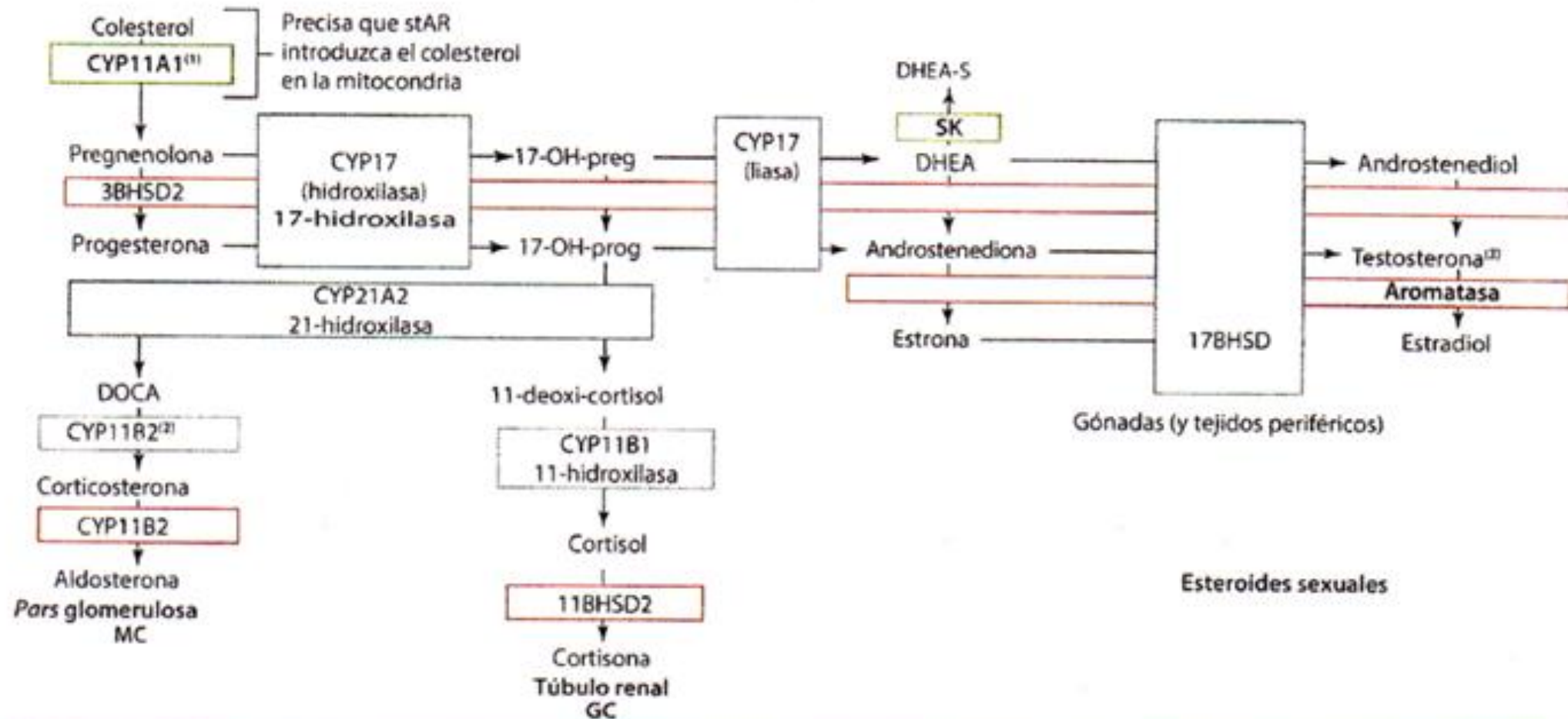
Vómitos, anorexia,  
depleción de volumen,  
hiponatremia,  
hiperkalemia y colapso  
en las primeras horas a  
semanas de vida.

Principal esteroide elevado: 17-hidroxiprogesterona:

- Se eleva en respuesta al déficit de la 21-hidroxilasa.

Para el diagnóstico, se emplea:

- La respuesta de 17-OH-progesterona al estímulo con ACTH.
- La forma no clásica es aparición tardía, que se manifiesta por virilización y trastornos menstruales que se diagnostica en la adolescente o adulta joven, que muchas veces se confunde con SOP.



<sup>(1)</sup> SCC: *side chain cleavage enzyme* o citocromo P450-SCC (precisa que la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis o proteína StAR introduzca el colesterol en la mitocondria)

<sup>(2)</sup> Aldosterona sintasa. El paso de DOCA a corticosterona también se produce en menor grado en la capa fascicular por la CYP11B1

<sup>(3)</sup> Sólo una muy pequeña cantidad de testosterona es producida por las glándulas suprarrenales

Figura 11.1. Esteroidogénesis suprarrenal



# Déficit de 11-hidroxisilasa

Estatus hormonal: cortisol y aldosterona disminuidos

Grado de virilización es similar al déficit de 21-hidroxisilasa, genitales internos y gonadas normales.

Produce: hipertensión, por el aumento de desoxicorticoesterona, que es un precursor de la aldosterona.

Principal esteroide excretado: 11-desoxicortisol y desoxicorticoesterona.

## Para el diagnóstico:

Se analiza la respuesta de 11 desoxicortisol al estímulo con ACTH.

## Déficit de 3- $\beta$ -OH esteroide deshidrogenasa

Estatus hormonal: existe un déficit de cortisol y de aldosterona.

- La síntesis de andrógenos se detiene en la dehidroepiandrosterona, que es un andrógeno débil, debido a que asocia virilización leve en la mujer.

Ausencia de virilización en el varón (DHEA es andrógeno débil).

- Es la segunda causa más frecuente de síndrome pierde-sal.
- Pueden existir formas de comienzo tardío que cursan con virilización y trastornos menstruales. Los varones pueden presentar ginecomastia.
- Esteroide principal excretado es dehidroepiandrosterona.

Es debido a una exposición fetal a androgenos maternos: luteoma, quistes tecalutelnicos

O deficiencia de aromatasa placentaria o progestágenos sintéticos.

Historia materna de exposición a androgenos o progestágenos externos o virilización durante el embarazo.

# Hiperandrogenismo gestacional

# OTRAS CAUSAS

TDS testicular con cariotipo XX con fenotipo masculino

Por traslocación de SRY o duplicación del gen SOX9 que se expresa inmediatamente tras a expresión de SRY y que se precisa para la diferenciación de las células de Sertoli.

TDS ovotesticular (hermafroditismo verdadero) existe un sexo cromosómico XX con diferentes grados de virilización y tejido gonadal mixto ovárico y testicular.

Su etiopatogenia es desconocida

# TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL 46XY

Hiperplasia suprarrenal congénita (con déficit de andrógenos)

Se incluyen 4 defectos, los cuales son:

Déficit de P450 SCC es un déficit de andrógenos y fallo adrenal primario con déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides.

Déficit de StAR-hiperplasia suprarrenal congénita lipolde, está dada por mutaciones en el StAR.

Es necesaria para el transporte de colesterol de la membrana externa a la interna de la mitocondria, se ha relacionado con una forma de HSC que causa pseudohermafroditismo masculino.

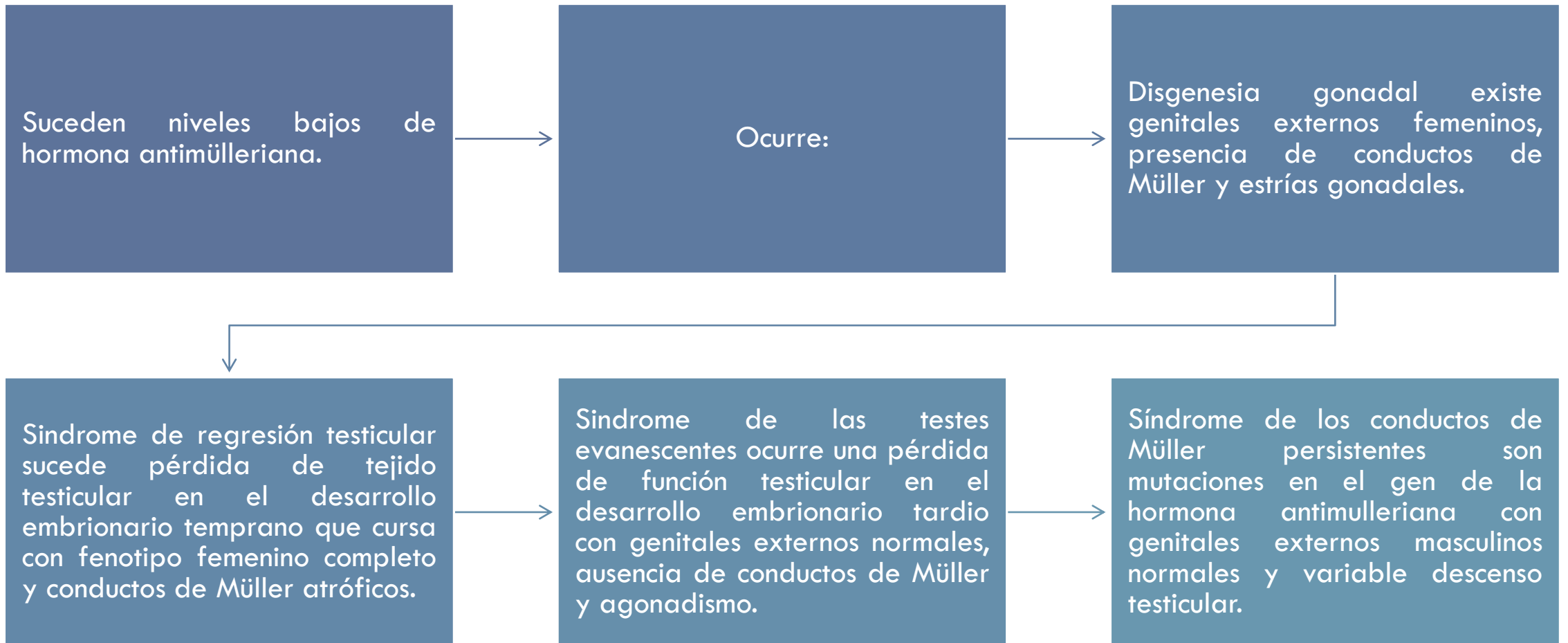
Déficit de 3- $\beta$ -  
OH-esteroide  
deshidrogenasa  
produce:

- Una elevación de 17-OH-pregnenolona y 17-OH-progesterona.
- Déficit de corticoides y mineralocorticoides.

Déficit de 17- $\alpha$ -  
hidroxilasa  
produce:

- Déficit de esteroides sexuales.
- Se acumulan corticosterona y 11-desoxicorticosterona donde causa hipertensión e hipokalemia.
- El déficit de andrógenos causa un pseudohermafroditismo en el varón e infantilismo con falta de feminización en la mujer no tratada.

# FUNCIÓN TESTICULAR ANORMAL



# SÍNTESIS ANORMAL DE ANDRÓGENOS (RESPUESTA ANORMAL DE ANDRÓGENOS AL ESTÍMULO CON HCG)

Déficit de 17- $\beta$ -hidroxiesteroldehidrogenasa tipo III, ocurren: niveles de testosterona muy bajos con androstendiona elevada.



Los varones suelen mostrar un fenotipo femenino con ausencia de estructuras müllerianas y con testículos abdominales o inguinales.



Déficit de 5- $\alpha$ -reductasa tipo II. Herencia autosómica recesiva, se presentan: testes bilaterales con formación normal de testosterona pero ausencia de conversión a dihidrotestosterona.



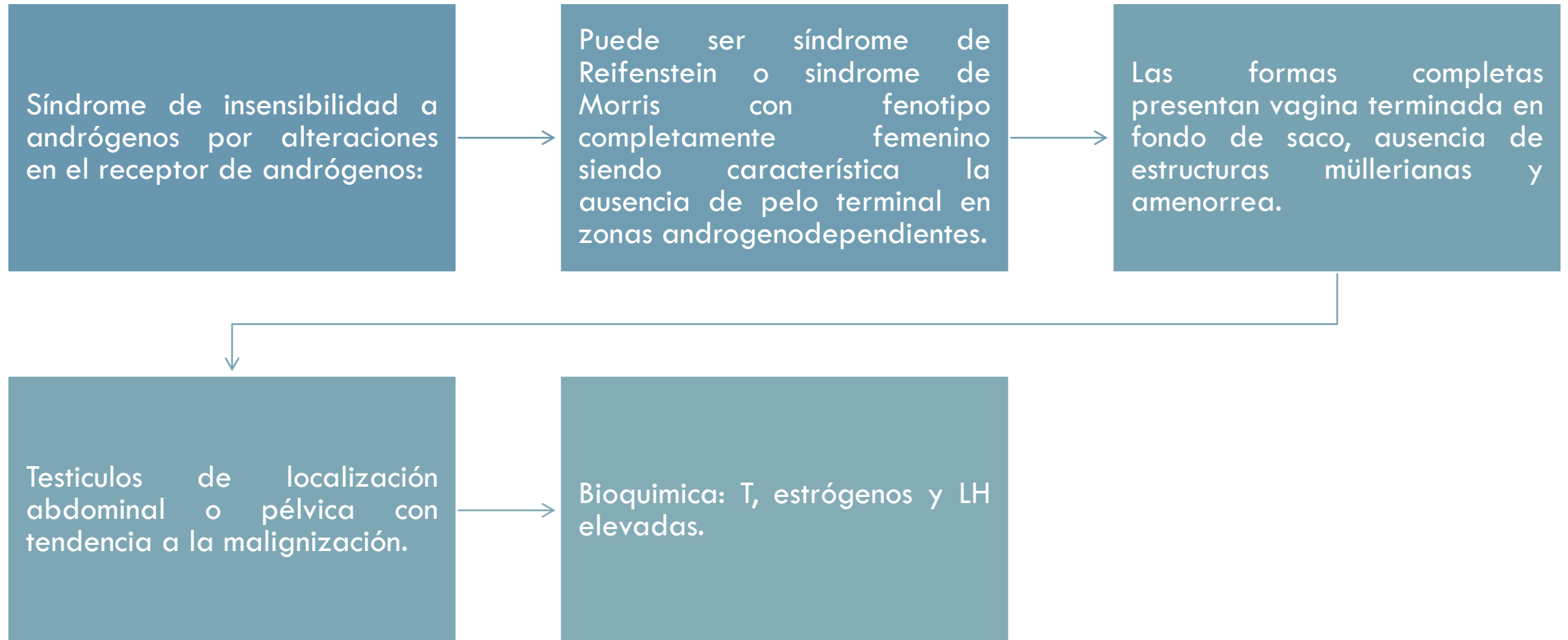
Bioquímica: LH elevada, T baja y una ausencia de respuesta a hCG.



Defectos del receptor de LH. Genitales externos predominantemente femeninos, pero carecen de estructuras müllerianas.



# RESPUESTA ANORMAL A ANDRÓGENOS CON SÍNTESIS NORMAL



## Mutaciones de la hormona antimülleriana o su receptor:

Persistencia de estructuras müllerianas con genitales externos masculinos y presencia de testes que suelen ser criptorquídicos.

Exposición fetal a fármacos como la fenitoína o el fenobarbital

# TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL DEL SEXO CROMOSÓMICO

	Síndrome de Klinefelter	
Alteración cromosómica	<p><b>47,XXY</b></p> <p>cromosoma X extra</p>	grave) o mosaicos 46
Gónadas	<p>Principal causa congénita de <b>hipogonadismo primario</b> (hipergonadotrófico)</p>	
Genitales externos	<p>Llegan a tener pubertad incompleta o retardada</p>	as y testosterona disminuida
Genitales internos		uede existir disminución del
Mamas	<p>Testículos firmes y pequeños</p>	nales
Otros	<p>Infertilidad</p> <p>Fragilidad ósea</p> <p>Problemas de aprendizaje</p> <p>Talla alta</p> <p>Ginecomastia</p> <p>Riesgo relativo de 200 veces más de <b>cáncer de mama</b> que otros hombres</p> <p><b>Spotlight:</b> Tienen riesgo incrementado de padecer DM, hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes, úlceras venosa</p>	<p>áncer de mama</p> <p>o del segmento inferior</p> <p>on tiroidea, DM y función</p>
Tratamiento		poandrogenizados

Alteración cromosómica

Gónadas

Genitales externos

Genitales internos

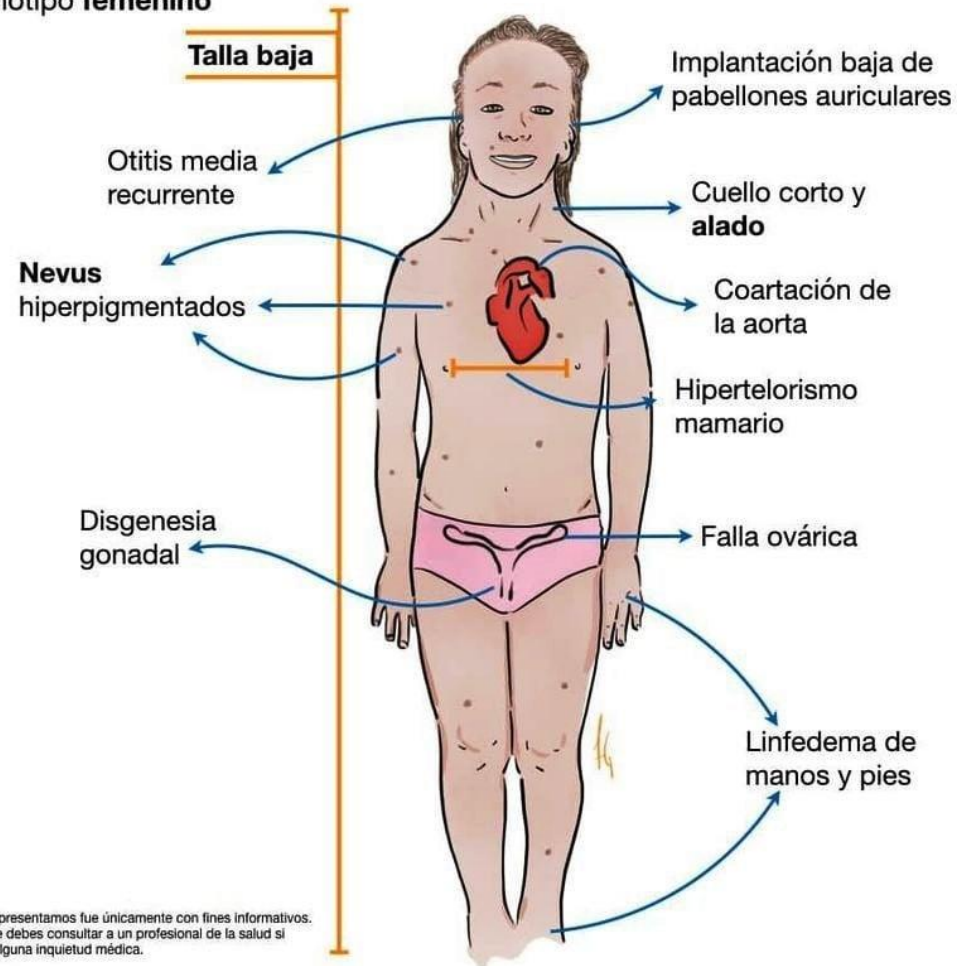
Mamas

Otros

# Síndrome de Turner

Monosomía del cromosoma X (45,X)

Afecta principalmente a pacientes de fenotipo **femenino**



Lo que presentamos fue únicamente con fines informativos. Siempre debes consultar a un profesional de la salud si tienes alguna inquietud médica.

grave)

X o 45X/46XY

anomalías estructurales

amenorrea primaria

culos

s y estradiol bajo

aduro

eres sexuales secundarios

ntiles

amario.

acterísticos)

edema de manos y pies,

utáneos, tórax en coraza,

a, epicontus, orejas de

baja, acortamiento del 4º

lgus, nervus múltiples

## Klinefelter

### Otros

- Alteraciones CV, HTA y coartación de aorta.
- Malformaciones renales
- Hipoacusia neurosensorial. Otitis media crónica.
- SAOS
- Hipotiroidismo autoinmunitario (20%). DM
- Enfermedad celíaca
- Osteopenia/osteoporosis
- Alteraciones del aprendizaje.

### Tratamiento

- Inducción de feminización con estrógenos
- Talla baja: GH recombinante + oxandrolona (esteroide anabolizante)
- Resección de tejido gonadal si hay presencia de material del cromosoma y por riesgo de transformación en gonadoblastoma

## Disgenesia gonadal mixta

Alteración cromosómica

Gónadas

Genitales externos

Genitales internos

Mamas

Otros

Tratamiento



Disgenesia gonadal mixta 2/2 representan 45%/46XY y

ambos tras la HSC

la gónada contralateral

s

ler

es similares al síndrome

gonadal por riesgo de

testículos escrotales y  
estrías gonadales

# PUBERTAD PRECOZ

Es la aparición de signos de desarrollo sexual secundario en niñas antes de los 8 años y en niños antes de los 9 años.

Suele comenzar en las niñas con la aparición del botón mamario (telarquia), seguido de la pubarquia y finalmente la menarquia.

En los niños el primer signo es el incremento del volumen testicular, seguido del crecimiento peneano y finalmente la pubarquia.

## Pubertad precoz dependiente de gonadotropinas sucede:

- Con activación del eje hipotálamo-hipofisario gonadal.
- Las fases del desarrollo sexual se mantienen en el orden normal pero aparecen precozmente.

## Pubertad precoz Independiente de gonadotropinas causada por:

- Exceso de producción de esteroides sexuales (a nivel de gónadas o suprarrenales. Las fases y ritmo del desarrollo sexual pueden estar alterados.
- Si las características sexuales son acordes al género, será isosexual, y si no lo son, será una pubertad precoz contrasexual.



## Pubertad precoz incompleta aparece en:

Niñas con telarquia o pubarquia prematura aislada, que suelen ser una variante de la normalidad que no suele cursar con edad ósea acelerada.

La pubarquia precoz predispone a la existencia en el futuro de hiperinsulinismo y a un incremento en el riesgo de presentar SOP.

## Pubertad precoz dependiente de gonadotropinas:

Presentan una velocidad de crecimiento acelerada, edades óseas adelantadas a y niveles puberales de gonadotropinas y esteroides sexuales.

Entre el 80-90% de los casos son idiopáticos (especialmente en las niñas) aconteciendo diversas lesiones del SNC, por lo que es mandatoria la realización de una TC o RM craneal.

# EVALUACIÓN:

## Historia médica

- Inicio del desarrollo puberal, velocidad de crecimiento, desencadenantes (radiación, traumatismos, exposición a estrógeno/ andrógenos...), focalidad neurológica.

## Examen físico:

- Peso, talla, velocidad de crecimiento, alteraciones visuales. alteraciones dérmicas (manchas café con leche). Determinación del estadio puberal.

## Edad ósea

## Diferenciación entre origen central o periférico

- Determinación de gonadotropinas basalmente y tras estímulo con GnRH (pico de LH en casos de origen central)

# EVALUACIÓN

## Otras pruebas hormonales:

- TSH, GH en los casos de irradiación craneal previa. En pubertad precoz periférica: testosterona, estradiol. DHEA-S, 17-OH-progesterona, cortisol.

## Pruebas de imagen

- En pubertad precoz central, prueba de imagen craneal; en pubertad precoz periférica, ecografía abdominopélvica y/o testicular

# TRATAMIENTO

PP dependiente de gonadotropinas es una:

Terapia dirigida a la alteración del SNC si está presente. Si el origen es idiopático, el tratamiento depende del ritmo de progresión en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la talla final estimada.

Si la estimación de talla es baja, se indica tratamiento con agonistas de GnRH.

PP independiente de gonadotropinas:

Tumores adrenales o gonadales: cirugía.

Tumores productores de hCG: cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Inhibidores de la esteroidogénesis o acción de los esteroides sexuales tamoxifeno, ketoconazol, testolactona.

# COMPLICACIONES

La terapia esteroidea prolongada puede reducir la densidad mineral ósea.

Está recomendado monitorizar a niños que estén ingiriendo dosis de cortisol mayores de 20 mg/m<sup>3</sup>/día y datos clínicos de sobredosificación.