

**LA EMBRIOLOGIA DEL APARATO GENITAL FEMENINO**

**ROGER EDUARDO NAVARRO AMAYA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
BUCARAMANGA  
2011**

**LA EMBRIOLOGIA DEL APARATO GENITAL FEMENINO**

**ROGER EDUARDO NAVARRO AMAYA**

**Trabajo de grado para optar el título de Especialista en Ginecología y  
Obstetricia**

**Director:  
Dr. MIGUEL ANGEL ALARCON NIVIA  
Médico Ginecólogo y Obstetra**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
BUCARAMANGA  
2011**

# LA EMBRIOLOGÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO

El desarrollo de las estructuras  
genitales y de sus  
estructuras afines



---

**Roger Eduardo NAVARRO AMAYA**  
**Miguel Ángel ALARCÓN NIVIA**  
Editorial Universidad Industrial de Santander

---

## **DEDICATORIA**

Dedicado con inmensa gratitud y amor a María Amparo, Ana María y Roger Jr. por su paciencia, apoyo y comprensión.

-Roger Edo. Navarro A. M.D.

## CONTENIDO

Pág.

	INTRODUCCIÓN	18
1.	CAPITULO 1	20
1.1	FECUNDACIÓN Y EMBRIOLOGIA	20
1.2	GENES	20
1.2.1	Alteraciones del ADN	22
1.3	CROMOSOMAS	25
1.3.1	Técnicas de bandeo	26
1.3.2	Cromatina del cromosoma X.	27
1.3.3	Grupos cromosómicos.	28
1.3.4	Nomenclatura cromosómica	29
1.3.5	Cariotipo.	30
1.3.6	Símbolos y abreviaturas	30
1.3.7	FiSH (Fluorescence in Situ Hybridition	31
1.3.8	Alteraciones cromosómicas	32
1.3.9	Cromosomas Sexuales	35
1.4	FECUNDACIÓN	39
1.5	SEGMENTACION DEL CIGOTO	41
1.6	BLASTOCISTO	43
1.7	IMPLANTACIÓN	43
1.8	DISCO GERMINAL BILAMINAR	46
1.9	GASTRULACION (INICIO DE EMBIOGÉNESIS)	50
1.10	DESARROLLO DEL MESODERMO	56

		<b>Pág.</b>
1.10.1	Mecanismos moleculares del desarrollo del mesodermo	57
2.	CAPITULO 2	58
2.1	DETERMINACION Y DIFERENCIACION SEXUAL	58
2.2	MEIOSIS	28
2.3	DETEMINACIÓN SEXUAL	59
2.4	DIFERENCIA SEXUAL	61
2.4.1	Mecanismos moleculares de la diferenciación sexual.	62
3.	CAPITULO 3	65
3.1	DESARROLLO DEL SISTEMA URINARIOE INTESTINO PRIMITIVO	65
3.2	SISTEMA URINARIO	65
3.3	CLOACA	68
3.4	INTESTINO PRIMITIVO	70
3.4.1	Regulación molecular	70
3.4.2	Alteraciones en el desarrollo del intestino primitivo	70
4.	CAPITULO 4	74
4.1	DESARROLLO DE LA VALVULA	74
4.2	DESARROLLO NORMAL DE LOS GENITALES EXTERNOS	75
4.3	TRATORNOS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO DE LOS GENITALES EXTERNOS FEMENINOS.	78
4.3.1	Hiperplasia adrenal congénita	79
4.3.2	Síndrome de insensibilidad a los andrógenos.	81
4.3.3	Hermafroditismo verdadero	81
4.3.4	Hipoplasia genital externa	84
4.3.5	Disgenesia gonadal	85
5.	CAPITULO 5	86

		<b>Pág.</b>
5.1	DESARROLLO DE LA VAGINA	86
5.2	DESARROLLO NORMAL	86
5.3	ALTERACIONES DEL DESARROLLO DE LA VAGINA	87
5.3.1	Quiste de Gartner.	87
5.3.2	Himen imperforado.	88
5.3.3	Tabique vaginal transverso.	89
5.3.4	Tabique vaginal longitudinal	89
5.3.5	Agenesia vaginal.	91
5.3.6	Fístulas recto-vaginales.	92
6.	CAPITULO 6	93
6.1	DESARROLLO DEL UTERO	93
6.2	DESARROLLO DE LOS CONDUCTOS DE WOLFF Y MÜLLER	93
6.3	MECANISMOS MOLECULARES	96
6.4	DESARROLLO UTERINO	101
6.5	ANOMALÍAS MÜLLERIANAS UTERINAS	101
6.5.1	Agenesia o hipoplasia mülleriana (Clase I).	102
6.5.2	Útero unicorne (Clase II).	103
6.5.3	Útero didelfo (Clase II)	104
6.5.4	Útero bicorne (Clase IV).	105
6.5.5	Útero Septado (Clase V).	106
6.5.6	Útero arcuato (Clase VI).	108
6.5.7	Anomalías uterinas relacionadas con el Dietilestilbestrol (Clase VII).	108
7.	CAPITULO 7.	110
7.1	DESARROLLO DE LAS TROMPAS UTERINAS	110
7.2	DESARROLLO NORMAL	110

		<b>Pág.</b>
7.3	TRASTORNO DEL DESARROLLO DE LAS TROMPAS UTERINAS	111
8.	CAPITULO 8	114
8.1	DESARROLLO DE LOS OVARIOS	114
8.2	DESARROLLO DE LOS GÓNADOS	114
8.1.1	Mecanismos moleculares del desarrollo gonadal	116
8.2	ORIGEN Y DESARROLLO DE LAS CELULAR GERMINALES	123
8.3	DESARROLLO DE LOS FOLICULOS Y GAMETOS	124
8.4	ANOMALÍAS EN EL DESARROLLO DE LOS OVARIOS	124
8.4.1	Disgenesia gonadal	124
8.4.2	Ovario accesorio y supernumerario	127
8.4.3	Ausencia congénita de un anexo	127
8.4.4	Patología ovárica post-natal de origen embrionario	128
8.4.5	Recuerdos embrionarios del mesosalpinx-mesovario	129
9.	CAPITULO 9	130
9.1	DESARROLLO DE LA GLANDULA MAMARIA	130
9.2	DESARROLLO NORMAL	131
9.2.1	Vías del desarrollo mamario	134
9.3	ALTERACIONES DEL DESARROLLO	139
9.3.1	Polimastia (mama supernumeraria)	139
9.3.2	Politelia (pezones supernumerarios)	139
9.3.3	Amastia (ausencia de glándula mamaria)	140
9.3.4	Pezón invertido	140
9.3.5	Hipoplasia de la glándula mamaria	141
	BIBLIOGRAFIA	142

## LISTA DE FIGURAS

		<b>Pág.</b>
Figura 1.	Cadena de ácido nucleico y su orientación química	21
Figura 2.	Morfología de los 3 tipos principales de cromosomas humanos	26
Figura 3.	Ideograma del cromosoma 14 a distintos niveles de resolución (400, 550 y 850 bandas) ilustrando la nomenclatura de París: brazo, región, banda, subbanda y subbanda	29
Figura 4.	Estructura del cromosoma Y humano	36
Figura 5.	Enfermedades ligadas al cromosoma	37
Figura 6.		40
Figura 7.	Segmentación del cigoto desde su estadio de 2 células hasta la etapa de mórula	42
Figura 8.	Blastocisto mostrando células de masa celular interna y trofoblasto	42
Figura 9.	Aposición del blastocisto a la superficie endometrial, por el polo embrionario	44
Figura 10.	Invasión. La mayor parte del embrión se encuentra incluido en el endometrio. Aparición de cavidad amniótica	45
Figura 11.	Disco germinal bilaminar	46
Figura 12.	Formación de saco vitelino primitivo	47
Figura 13	Origen del mesodermo extraembrionario	48
Figura 14	Localización del celoma extraembrionario	49
Figura 15	Conformación de saco vitelino	50
Figura 16	Vista dorsal de embrión bilaminar	52

		<b>Pág.</b>
Figura 17	Vista transversal del movimiento de invaginación celular desde el epiblasto durante la gestación.	52
Figura 18	Vista transversal de la transformación de células epiteliales del epiblasto en células mesenquimatosas - gastrulación	53
Figura 19	Movilización de las células del epiblasto durante la gastrulación para formar los diferentes tipos de mesodermo	55
Figura 20.	Regresión de línea primitiva	55
Figura 21	Mesodermo embrionario (vista transversal)	57
Figura 22	Recombinación de cromosomas sexuales	61
Figura 23.	Diferenciación gonadal. <b>CBX2</b>	62
Figura 24.	Relación del mesonefros y conducto mesonéfrico (Wolff) (vista transversa)	67
Figura 25.	Cloaca y sus relaciones	69
Figura 26.	Genitales indiferenciados (7 <sup>a</sup> semana)	76
Figura 27.	Genitales femeninos (12 <sup>a</sup> semana del desarrollo)	77
Figura 28.	Ambigüedad sexual	83
Figura 29.	Formación de la vagina	87
Figura 30.	Paciente de 22 años con <u>quiste de Gartner</u>	88
Figura 31.	Tabiques vaginales congénitos	89
Figura 32.	Tabique transverso.	90
Figura 33.	Tabique vaginal longitudinal	90
Figura 34.	Ausencia congénita de vagina	91
Figura 35.	Mesodermo intermedio	92
Figura 36.	Conductos müllerianos	94

		<b>Pág.</b>
Figura 37	<b>A</b> Aproximación de conductos müllerianos. <b>B</b> Conductos müllerianos fusionados	95
Figura 38.	Formación de ligamento ancho	97
Figura 39.	Distribución de gen Hoxa en conducto mülleriano	98
Figura 40.	Agenesia o hipoplasia mülleriana	100
Figura 41.	Útero unicorne	103
Figura 42.	Útero didelfo	104
Figura 43.	<b>A</b> Útero bicorne completo, <b>B</b> Útero bicorne incompleto	105
Figura 44.	<b>A</b> Septo uterino completo con obstrucción, <b>B</b> Septo uterino completo	106
Figura 45.	útero arcuato	107
Figura 46.	Útero con exposición a DES	108
Figura 47.	Órganos derivados del conducto paramesonéfrico (Müller)	109
Figura 48.	Progresión medial de los conductos de Wolff y Müller	110
Figura 49.	Ausencia congénita de una de las trompas	111
Figura 50.	Ausencia congénita de una de las trompas	113
Figura 51.	Ubicación de la gónada, su relación con el mesonefro	14
Figura 52.	Relación del mesonefros y conducto mesonéfrico (Wolff) (vista	116
Figura 53.	Migración de las células germinales primordiales desde la alantoides hasta la cresta urogenital, a lo largo de la pared del intestino	121
Figura 55.	Multiplicación y reducción de ocitos	124
Figura 55.	Ovario supernumerario.	128
Figura 56.	Quiste del paraóforo.	129
Figura 57.	Línea mamaria.	131

		<b>Pág.</b>
Figura 58.	Plácoda mamaria.	132
Figura 59.	Botón mamario	133
Figura 60.	Brote mamario	133
Figura 61.	Glándula mamaria en el nacimiento	134
Figura 62.	Masénquina mamario	135
Figura 63.	Inducción del crecimiento de cresta y línea mamaria	136
Figura 64.	Vías de señalización del crecimiento del botón mamario	137

## LISTA DE TABLAS

**Pág.**

Tabla 1.	Clasificación de cromosomas por tamaño y ubicación del centrómero	28
Tabla 2.	Patologías relacionadas con el cromosoma X	38
Tabla 3.	Clasificación y etiologías de las anomalías del desarrollo sexual	81
Tabla 4.	Estados de desarrollo embriológico según Carnegie	99

## RESUMEN

**TITULO: LA EMBRIOLOGIA DEL APARATO GENITAL FEMENINO\***

**AUTORA: NAVARRO AMAYA ROGER EDUARDO\*\***

**PALABRAS CLAVE: Palabras claves:** fecundación, determinación sexual, diferenciación sexual, conductos de Wolff, conductos de Müller, vulva, vagina, útero, trompas, ovarios, glándulas mamarias.

### **DESCRIPCIÓN:**

**Planteamiento del problema:** No se cuenta con textos dedicado exclusivamente a la descripción del desarrollo embriológico del aparato genital femenino. La literatura mundial relacionada con el desarrollo embriológico de este tracto es extensa. Abarca trabajos a nivel molecular, genético, biológico, histológico, etc.

**Objetivo:** Trabajo de profundización del conocimiento mediante el cual se realiza sistematización de la información acerca del desarrollo embriológico del aparato genital femenino, mediante el uso de bibliografía referenciada y de amplio uso.

**Resumen:** El desarrollo embriológico del tracto genital femenino, se inicia con la fecundación, pues en ese instante se determina el sexo genético. Inmediatamente a este momento transcurre un periodo en el que es difícil distinguir entre un individuo masculino y femenino. Si la carga genética corresponde a un individuo femenino, se activan los mecanismos que convierten la gónada indiferenciada en ovarios, mediado por factores de señalización y transcripción. A sí mismo, estructuras como los conductos de Wolff inician su involución y los conductos de Müller se diferencian en trompas, útero, porción superior de vagina. Por otro lado, a nivel del seno urogenital se dan los cambios para el desarrollo de los genitales externos debido a la ausencia de las hormonas testiculares y la hormona antimülleriana. La glándula mamaria es un anexo del sistema reproductor femenino que se desarrolla a partir de una glándula sudorípara especializada y cuyo proceso embrionario inicial finaliza con la lactancia. La embriología del tracto genital femenino se encuentra distribuida en este trabajo en nueve capítulos de los cuales los tres primeros son básicos y en los restantes se trata un segmento del tracto por cada capítulo.

---

\* Trabajo de Grado

\*\* Universidad Industrial de Santander, Escuela de Medicina, Especialización en Ginecobstetricia. Director. ALARCON NIVIA. Miguel Ángel.

## SUMMARY

**TITLE: THE EMBRIOLOGIA FEMALE GENITAL TRACT \***

**AUTHOR: NAVARRO AMAYA ROGER EDUARDO \*\***

**KEYWORDS:** fertilization, sex determination, sexual differentiation, Wolffian ducts, conduits Müller, vulva, vagina, uterus, fallopian tubes, ovaries, mammary glands.

### **DESCRIPTION:**

**The Problem:** There are no texts devoted exclusively to the description of the embryological development of the female genital tract. World literature related to the embryological development of this tract is extensive. It covers work at the molecular, genetic, biological, histological, and so on.

**Objective:** Work to deepen the knowledge which is done by systematizing information about the embryological development of the female genital tract, using the referenced literature and widely used.

**Abstract:** The embryological development of the female genital tract, begins with fertilization, because at that moment sex is determined genetically. Right at this moment is a period in which it is difficult to distinguish between an individual male and female. If the genetic load corresponds to an individual female, the mechanisms are activated which convert the undifferentiated gonad ovaries, mediated signaling and transcription factors. A self-structures such as the Wolffian ducts begin their involution and the Müllerian ducts differentiate into Fallopian tubes, uterus, upper vagina. On the other hand, at the urogenital sinus changes occur in the development of external genitalia due to the absence of testicular hormones and hormone antimülleriana. The mammary gland is an annex of the female reproductive system that is developed from specialized sweat gland, and whose early embryonic process ends with breastfeeding. The embryology of the female genital tract is distributed in this work into nine chapters of which the first three are basic and the other is a segment of the tract for each chapter.

---

\* Grade work

\*\* University Santander's Industrial. Health Faculty of Sciences, Medicine School, Director ALARCON NIVIA. Miguel Ángel.

## INTRODUCCIÓN

Hasta ahora la embriología se trata en la mayoría de los textos de manera general, lo cual limita la extensión de temas en algunos sistemas. Así mismo, la información científica se desarrolla y crece a un ritmo tan acelerado que es difícil poder incluirla. Es por este motivo que se decidió crear este documento el cual tiene como finalidad ser específico en lo que respecta al tracto genital femenino a fin de poder extendernos en la mayor cantidad de información detallada del desarrollo embriológico de este sistema.

En sus primeros tres capítulos se tratarán temas básicos como la definición de gen, su estructura, alteración del ADN, concepto de cromosoma, técnicas de bandedo, clasificación, cariotipo, alteraciones, cromosomas sexuales, fecundación, clivaje, implantación, gastrulación, desarrollo del mesodermo, determinación sexual, diferenciación sexual, desarrollo del tracto gastrointestinal y urinario, que permiten al lector comprender de manera más sencilla los capítulos restantes.

A partir del cuarto capítulo se decidió tratar un segmento del tracto genital femenino por capítulo, describiendo su desarrollo normal, desde el punto de vista organogénico, molecular, sus alteraciones, pero procurando mantener la interrelación entre los diferentes segmentos.

Un capítulo especial, lo constituye el desarrollo embriológico de la glándula mamaria, el cual representa un anexo del tracto reproductor femenino, que caracteriza la primera división de los vertebrados superiores, los mamíferos. De una manera, sencilla y concisa se realizó su descripción organogénica y molecular.

Esperamos que la estructura concebida redunde en beneficio del lector al facilitar el estudio de una materia tan importante y básica en la formación de un profesional de la salud interesado en la salud reproductiva femenina.

Si bien este documento se constituye en el primer trabajo de sistematización de la información respecto del desarrollo embriológico tan específico de un sistema, dentro del cumplimiento de requisito de graduación de la especialidad médico quirúrgica, esperamos se convierta en un estímulo para incrementar la producción intelectual en nuestra universidad, continuando la profundización en el conocimiento en este sistema y porque no en otros sistemas o temas.

### INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo de este capítulo, creemos pertinente iniciar con definiciones básicas que se consideran necesarias en el entendimiento del proceso de fecundación y embriogénesis. Uno de los temas iniciales, están en relación con la molécula de ADN<sup>1</sup>, exactamente con la definición de gen, sus características, funciones y alteraciones. A sí mismo, dentro del aspecto genético es importante hacer mención acerca de los cromosomas, en lo que respecta a su conformación, clasificación, técnicas de identificación, nomenclatura y sus alteraciones. Posteriormente entramos en los temas centrales, iniciando con los mecanismos de la fecundación y finalizando con la embriogénesis. Con esta información inicial se le permite al lector avanzar en el entendimiento de los procesos embriológicos, organogénicos y moleculares que hacen parte del desarrollo embrionario del aparato genital femenino.

### 1.2 GENES

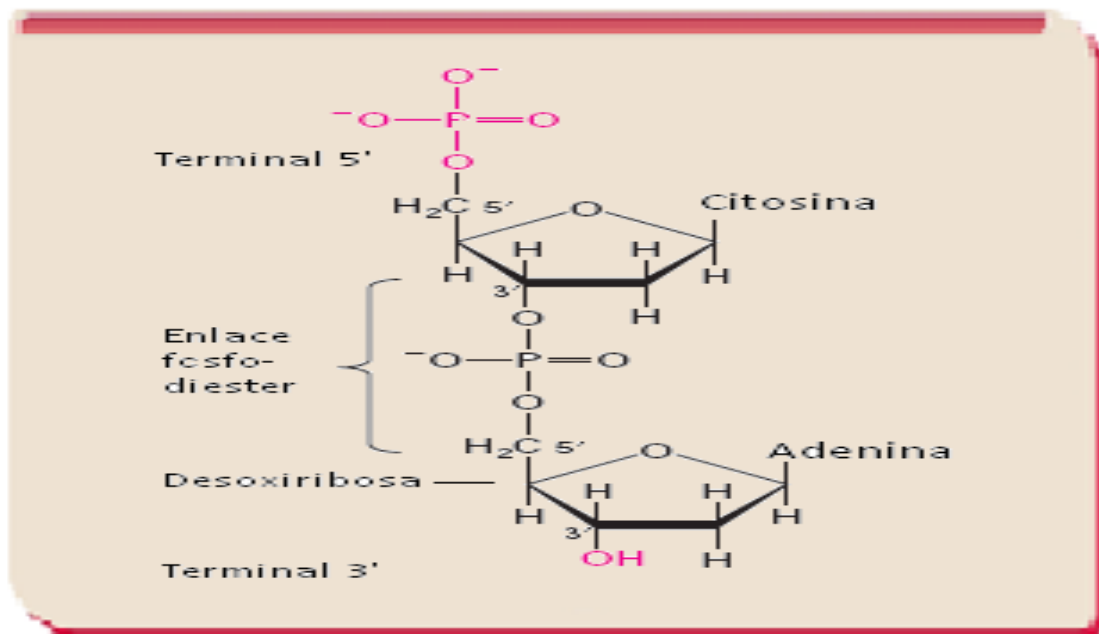
Un gen es la secuencia ordenada de nucleótidos o ácidos nucleicos en la molécula de ADN (o ARN) que contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula con función celular específica, normalmente proteínas que determinan como funciona un organismo y como se comporta. Sin embargo, también codifica la información con la que se puede sintetizar ARNm (ARN mensajero), ARNr (ARN ribosomal) y ARNt (ARN transfer). Toda la información

---

<sup>1</sup> Ácido Desoxirribonucleico, polímero portador de la información genética que establece como, cuando y donde debe sintetizarse cada tipo de proteína necesaria para el desarrollo de los seres vivos.

genética, básica para el desarrollo biológico de todas las formas vivas se encuentra codificada en el ADN y su replicación exacta en cualquier especie garantiza la continuidad genética de generación en generación; dicha estructura se encuentra constituida por una secuencia lineal de nucleótidos entrelazados en forma de cadena helicoidal doble, cuya columna vertebral se basa en moléculas de azúcar (Desoxirribosa) fosforilada, a la cual se unen 4 tipos de bases nitrogenadas que se repiten millones de veces a lo largo del genoma (Fig. 1.1). La totalidad del ADN se conoce como el genoma y el del ser humano se encuentra constituido por 2.9 billones de pares de bases codificadas en 20,000 a 25,000 genes<sup>1</sup>.

**Figura 1.** Cadena de ácido nucleico y su orientación química



**Bases nitrogenadas:**

Bases nitrogenadas	ADN	ARN
Purina	Adenina, Guanina	Adenina, Guanina
Pirimidina	Timina, Citosina	Uracilo, Citosina

La adenina se une con timina (A-T) y citosina con guanina (C-G) conformando pares de bases dentro del genoma<sup>2</sup> y estas uniones permiten que tanto la replicación como la transferencia del mensaje genético del ADN al ARNm (Ácido ribonucleico mensajero), sea exacta. El ARNm es portador de las instrucciones del ADN que especifica el orden correcto de los aminoácidos durante la síntesis proteica. Este mensaje se transfiere a través de codones (configuración de 3 bases en secuencia), lo que se conoce como código genético para un aminoácido. Con el mensaje codificado, el ARNm abandona el núcleo y en el citoplasma se une a los ribosomas. Luego a través de una molécula más pequeña de ARN conocida como ARNt (transfer), atrae aminoácidos. Cada molécula de ARNt porta un aminoácido específico y está constituido por 3 bases nitrogenadas. En la molécula de ARN la timina es reemplazada por el uracilo. Cuando todos los segmentos del mensaje son recuperados, los aminoácidos se ensamblan y se constituye la proteína que va a ser utilizada por la célula<sup>3</sup>.

Aunque la mayoría de los genes son transcritos en ARNm, los cuales codifican proteínas, claramente algunas secuencias de ADN son transcritas en otros ARN que no codifican proteínas (ARN transfer – ARNt, ARN ribosomal - ARNr)<sup>4</sup>.

En su expresión más simple, un gen es una secuencia de codones, que cuando son transcritos y trasferidos, se convierten en un producto funcional. La mayoría de los genes posee una región transcripcional y promotora, donde se inicia la transcripción. Dentro del mismo gen, existen regiones de secuencias de códigos (exones) intercaladas con regiones no codificadas (intrones). En el extremo final del gen, existen sitios de terminación y elementos reguladores que finalizan el proceso de transcripción del gen<sup>3</sup>.

**1.2.1 Alteraciones del ADN.** Los daños del ADN pueden darse en forma espontánea o disparados por exposición a agentes con efecto directo (radiación, etc.) o generación de especies reactivas de O<sub>2</sub><sup>5</sup>. Las alteraciones del ADN se agrupan en dos grupos: polimorfismo y mutaciones.

**Polimorfismo.** Son variaciones frecuentes en la secuencia de nucleótidos en una región determinada del ADN entre los individuos de una población. Si el polimorfismo ocurre en una zona codificada o reguladora podrá producir cambios en la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión, lo que se traduce en un fenotipo diferente (color de piel, ojos, o formas de ojos en una raza). Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población, de lo contrario se le denomina mutaciones. Se clasifican en<sup>2</sup>:

**Polimorfismo nucleótido simple.** Es el cambio en un nucleótido y es la forma más frecuente de polimorfismo del ADN. No causa enfermedad<sup>6</sup>.

**Polimorfismo repetido en tándem** (disperso). Un nucleótido es repetido 2 o 3 veces dentro de un mismo gen. Generalmente no causa enfermedad<sup>7</sup>.

**Polimorfismo de restricción en longitud de fragmento.** Resulta de la sustitución de un nucleótido<sup>2</sup>, en el sitio de restricción de la endonucleasa, lo que ocasiona incapacidad para segmentar el nucleótido, alterando la condición de longitud de los fragmentos.

**Mutaciones.** Consiste en una alteración aleatoria en la secuencia de nucleótidos en cualquier región del ADN. Si este sitio codifica una proteína podrá generar enfermedad en el individuo; de lo contrario, si la mutación ocurre en un sitio no codificante pasara silente y no producirá cambios en el organismo. Pueden ser transmitidas a las siguientes generaciones de células hijas en forma dominante o recesiva, ligada a los cromosomas sexuales o autosómicos<sup>8</sup>; sin embargo no todas las mutaciones son heredables.

Las mutaciones pueden ser puntuales, de reordenamientos de gen mayor y mutaciones recurrentes.

## **Mutaciones puntuales**

- Mutaciones mal detectadas. Dentro del genoma tienen la más alta frecuencia de aparición. Dada por la sustitución de un nucleótido que ocasiona alteración en la secuencia del aminoácido
- Mutaciones no detectadas. Esta mutación afecta la traducción de la síntesis proteica por sustitución de un nucleótido que produce un codón de terminación prematura, lo que ocasiona la formación de proteínas seccionadas que son usualmente inestables y degradadas. Son heredadas en forma recesiva<sup>9</sup>. Ejemplo: Anemia por  $\beta$ -Talasemia.
- Mutaciones frameshift. Son deleciones (pérdidas) o inserciones de uno o algunos nucleótidos en la región codificante del gen. Estas mutaciones cambian el código triple para todos los codones que siguen y así alteran completamente la secuencia de la síntesis proteica<sup>10</sup>.
- Mutaciones de empalme. Se dan por la sustitución o inserción/delección de un nucleótido o de algunos nucleótidos en la secuencia de la región de empalme que ocasiona un pre-ARNm aberrante, lo que se traduce en una síntesis proteica defectuosa<sup>11</sup>.
- Mutaciones de transcripción. Mutaciones a nivel del comienzo del codón (5') o en el residuo (3') en la secuencia del ADN, que son críticos en la regulación de la transcripción<sup>12</sup>.

## **Reordenamientos de gen mayor<sup>12</sup>**

- Deleciones. La delección de genes es una causa poco frecuente de mutaciones. Su mejor ejemplo es la  $\alpha$  talasemia.
- Duplicaciones. Dado por mal apareamiento entre secuencias de ADN próximas. La mayoría de los eventos recombinantes que siguen al mal apareamiento conducen a duplicaciones dispersas (tándem) del material genético que pertenecen al mismo gen.
- Intersecciones. Causado por la transposición de secuencias de ADN, evento relativamente común en el genoma humano, que normalmente no compromete regiones codificadoras.

**Mutaciones recurrentes.** Afecta un gen de una región específica de cierta población, causada por efecto fundador de un alelo ancestral mutante que se extiende en la población. Las mutaciones fundadoras usualmente muestran una distribución geográfica definida<sup>12</sup>.

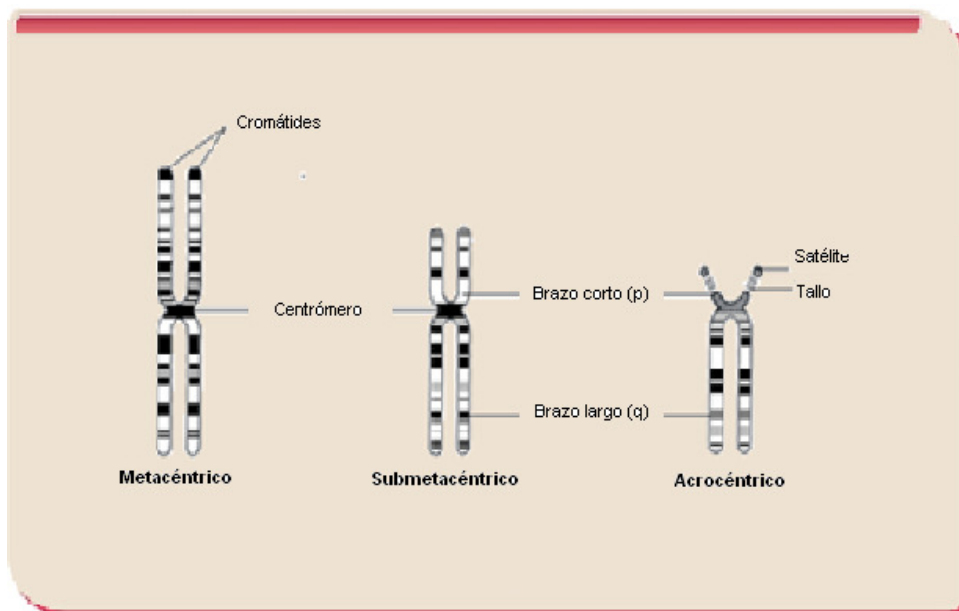
### 1.3 CROMOSOMAS

En cada célula se encuentra todo el material genético (ADN), el cual es empacado dentro del núcleo, donde se haya protegido de factores externos (ej: radiación), y está disponible para su replicación, transcripción y reparaciones del mismo<sup>2</sup>. El ADN en el núcleo se encuentra dispuesto a manera de una columna de histona, que luego son colocados en fila, antes de ser apilado en grupos de 8, que luego son compactados para formar cada una de las 46 cromátidas. Cada cromátida se conforma de 2 brazos asimétricos unidos en el centrómero, denominado cromosoma<sup>2</sup>. Dichas estructuras tienen una expresión dinámica en las distintas fases del ciclo celular. Durante la mitosis los cromosomas inician un proceso de compactación, alcanzando su máximo nivel en la metafase<sup>13</sup>. Estando condensados son fácilmente identificados con técnicas de tinción con lo que podemos contarlos, agruparlos, definirlos y estudiar su estructura a través del microscopio óptico. Cada cromosoma contiene una molécula de ADN lineal, con un contenido variable de genes que está en relación con su tamaño, asociado a distintos tipos de proteínas<sup>14</sup>. Los humanos tenemos un número total de 46 cromosomas, constituido por 23 pares de homólogos y cada miembro del par proveniente de un progenitor. De los 23 pares de cromosomas, 22 pares son autosómicos y un par es sexual<sup>13</sup>.

Los cromosomas están constituidos por 2 cromátidas unidas por el centrómero. Este centrómero por un lado divide al cromosoma en 2 brazos que se denominan **p** (*petit*) para el brazo corto y **q** para el brazo largo y de acuerdo a su posición los clasifica en<sup>11</sup>:

- **Metacéntricos:** centrómero más o menos central y brazos de longitud aproximadamente iguales.
- **Submetacéntricos:** el centrómero está alejado del centro y brazos desiguales.
- **Acrocéntricos:** el centrómero está cerca de uno de los extremos y uno de los brazos es muy corto. Estos tienen satélites unidos por un tallo, excepto Y. Ellos son los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22. Dichos satélites están constituidos por heterocromatina. (Fig. 1.2)

**Figura 2.** Morfología de los 3 tipos principales de cromosomas humanos



**1.3.1 Técnicas de bandeo**<sup>14</sup>. Las bandas de los cromosomas son los segmentos o zonas transversales que forman los brazos de los cromosomas. La identificación de las bandas de los cromosomas se llama bandeo cromosómico. Se realiza mediante coloración para hacer visibles las zonas oscuras y claras. Una variedad

de métodos de tinción han sido desarrollados para permitir la identificación individual de los cromosomas, con base en un patrón confiable y seguro de bandas claras y oscuras:

- Bandeo G** Tinción con Giemsa previo tratamiento controlado con tripsina que degrada las proteínas y produce bandas claras y oscuras. A las oscuras se les llama G+. G+ contienen ADN rico en bases A-T que replica tardíamente y pobres en genes constitutivos. G- contienen ADN rico en bases G-C que replica tempranamente y tiene muchos genes constitutivos.
- Bandeo R** Tinción Giemsa previo tratamiento con calor. El bandeo R es el reverso del bandeo G.
- Bandeo Q** Tinción con mostaza de quinacrina o acridina. Se examina con microscopio de luz fluorescente y se ven bandas brillantes en distintas intensidades. Las bandas más brillantes se corresponden con las G+.
- Bandeo C** Tinción con Giemsa o Fluorocromos (Actinomicina D o cromomicina) y tratamiento previo con calor o álcalis. Muestra las regiones cromosómicas que contienen heterocromatina que son las centroméricas de todos los cromosomas y las secciones 1q, 9q, 16q y distal de Yq.

**1.3.2 Cromatina del cromosoma X.** Los cromosomas X inactivos, así como los Y, pueden mediante tinciones adecuadas, verse como corpúsculos bien definidos en el núcleo en interfase. Es lo que se conoce como cromatina del X.

Como se ha mencionado, los cromosomas X y Y, son los cromosomas sexuales de los mamíferos: las células femeninas contienen 2 cromosomas X, mientras que las células masculinas contienen un cromosoma X y un cromosoma Y. Presumiblemente se ha pensado que 2 cromosomas X en las células femeninas puede ser letal, y por esto, ellas crearon un mecanismo mediante el cual uno de los 2 cromosomas X es inactivado, convirtiéndose en una heterocromatina altamente condensada<sup>15</sup>. Este cromosoma inactivo puede verse al microscopio de luz durante la interfase, como una estructura diferente conocida como **cuerpo de**

**Barr**, ubicada cerca de la membrana nuclear y se replica tardíamente en la fase S del ciclo celular<sup>16</sup>.

Este proceso de inactivación se lleva a cabo en la etapa inicial del desarrollo y se mantiene establemente inactivo a través de un sin número de divisiones celulares. La inactivación del cromosoma X representa uno de los grandes paradigmas de la epigenética<sup>2</sup>. La iniciación de la inactivación del cromosoma X, depende de un locus de control maestro, denominado **Xic** (X-inactivation center). En el interior de este locus se encuentra el gen **Xist** (X inactive-specific transcript), el cual produce un fragmento de ARN sin traducción, de aproximadamente 17 kb de longitud que bloquea el cromosoma X en *cis* y dispara su inactivación<sup>17</sup>.

**1.3.3 Grupos cromosómicos.** Basado en el tamaño y posición del centrómero los cromosomas se pueden congregarse en 7 grupos<sup>18, 19</sup> (Tabla 1):

**Tabla 1** Clasificación de cromosomas por tamaño y ubicación del centrómero

Grupo	Cromosomas	Morfología
A	1,2 y 3	Metacéntricos grandes
B	4 y 5	Submetacéntricos grandes
C	6 al 12 y X	Submetacéntricos medianos
D	13, 14 y 15	Acrocéntricos grandes
E	16, 17 y 18	Submetacéntricos pequeños
F	19 y 20	Metacéntricos pequeños
G	21, 22 y Y	Acrocéntricos pequeños

<sup>2</sup> Estudio de los cambios en la función del gen que son mitótica y meióticamente heredables, pero que no intenta alterar la secuencia de ADN.

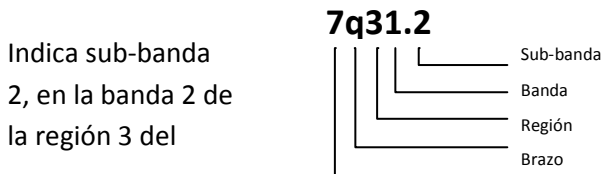
**1.3.4 Nomenclatura cromosómica.** La terminología básica para el bandeo cromosómico se estableció en 1971 en París; allí se delineó el primer ideograma con las bandas típicas de cada cromosoma en diferentes niveles de resolución. Posterior a esto se han realizados actualizaciones. En 1995 se estableció el informe que se conoce como ***International System for human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)***, el cual ha servido como referencia central para describir los cromosomas humanos desde 1960. Su última versión ha sido en el 2009. Las regiones y bandas se enumeran a partir del centrómero y hacia los telómeros. El centrómero no constituye una banda (Fig. 1.3).

**Figura 3.** Ideograma del cromosoma 14 a distintos niveles de resolución (400, 550 y 850 bandas) ilustrando la nomenclatura de París: brazo, región, banda, subbanda y subsubbanda



Para designar una banda específica se acordó primero colocar el número del cromosoma, símbolo del brazo, número de la región, número de la banda y subbanda precedida de punto decimal, sin espacios entre ellos.

Ejemplo: Locus de la Fibrosis quística: 7q31.2



**1.3.5 Cariotipo.** Es el ordenamiento de los cromosomas de una célula metafásica de acuerdo a su tamaño y morfología. Esta herramienta es esencial para determinar en forma muy rápida y exacta el número de cromosomas, identificar cada cromosoma y determinar cuando está presente un cromosoma anormal. La tinción más frecuente usada para estos propósitos es la de bandeado G, que se visualiza bajo microscopio óptico<sup>14</sup>.

En la descripción del cariotipo, se registra el número de cromosomas seguido de una coma y posteriormente cromosomas sexuales. De existir aberraciones cromosómicas o estructurales en los autosómicos se escriben a continuación luego de una coma. Ejemplo:

46,XX    Cariotipo femenino normal  
46,XY    Cariotipo masculino normal

**1.3.6 Símbolos y abreviaturas.** A continuación se describen las siglas más frecuentemente utilizadas:

<b>P</b>	brazo corto	<b>q</b>	brazo largo
<b>T</b>	translocación	<b>ter</b>	terminal (final del cromosoma)
<b>Ins</b>	inserción	<b>r</b>	Anillo

<b>dup</b>	duplicación	<b>i</b>	Isocromosoma
<b>del</b>	delección	<b>fra</b>	sitio frágil
<b>Inv</b>	inversión	<b>dic</b>	Dicéntrico
<b>mat</b>	materno	<b>pat</b>	Paterno
<b>hsr</b>	Región homogénea teñida	<b>ace</b>	fragmento acéntrico
<b>mar</b>	marcador	<b>dmin</b>	Cromosoma diminuto doble
<b>upd</b>	disonomía parenteral	<b>ish</b>	hibridación in situ

**1.3.7 FiSH (Fluorescence in Situ Hybridition).** Sigla del ingles Fluorescent in situ hybridation = hibridación in situ con fluorescencia. Es un proceso que consiste en marcar los cromosomas con sondas de ADN específicas para secuencias repetitivas de los cromosomas que se desean identificar. La técnica se basa en el uso de una sonda molecular (fragmento de ADN), la cual está marcada con un tinte fluorescente, que se une al cromosoma, visualizándose al microscopio fluorescente. Su aplicación clínica permite determinar si un gen, una mutación específica o una reorganización cromosómica está presente y para ello la sonda molecular a utilizarse debe ser bien caracterizada y específica para el locus en cuestión<sup>14</sup>. La alteración estructural detectada por esta técnica se expresa mediante la sigla **ish** seguida por el símbolo de la anomalía, seguido en paréntesis separado por el número del cromosoma, punto de ruptura y locus para la sonda designada utilizada. El signo + o - que sigue el locus indica la presencia o ausencia respectivamente. Ejemplo:

46,XY,ishdel(22)(q11.2q11.2)(D22S75-)      Cariotipo de 46 cromosomas, masculino, por ish muestra una delección en el cromosoma 22, identificada por una sonda para el locus D22s75

**1.3.8 Alteraciones cromosómicas.** Existen básicamente 2 tipos de alteraciones: *numéricas y estructurales*.

**Numéricas.** En humanos y otros mamíferos los cromosomas se presentan en forma de pares. Un set de 23 cromosomas se conoce como un número haploide (N) de cromosomas, que están presentes en un gameto. Durante la fecundación 2 células haploides se unen para formar un cigoto con 46 cromosomas, es decir diploide (2N). Errores durante la división celular (Meiosis) pueden dar origen a uniones de gametos con mayor o menor número de cromosomas, lo que se conoce como aneuploidia<sup>11</sup>.

**Aneuploidia.** Producto de la no disyunción durante la meiosis o mitosis entre cromosomas homólogos, dando origen a un cromosoma extra o ausente por célula. Ocasionalmente, un par de cromosomas o más pueden verse involucrados. Estos gametos al unirse con otro gameto dará origen a **trisomías** (un cromosoma extra en un par) o **monosomías** (solo un cromosoma del par)<sup>3</sup>. A nivel del cariotipo esto sería descrito con un signo + o -, indicando la sumatoria o sustracción de un cromosoma. Ejemplo:

47,XX,+21	Trisomía 21 en una mujer (síndrome de Down)
47,XY,+18	Trisomía 18 en un hombre (síndrome de Edwards)
47,XXY	Trisomía de cromosomas sexuales (síndrome de Klinefelter)
45,X	Monosomía del X (síndrome de Turner)

**Triploidía o Tetraploidia.** Se trata de la célula formada por un set de 3N (69 cromosomas) y 4N (92 cromosomas) respectivamente. Son condiciones incompatibles con la vida. La primera se puede dar por falla en una de las divisiones meióticas que da origen a un gameto 2N que al ser fecundado por un gameto N, se ocasiona una célula 3N (triploide), también puede ser producto de una dispermia en donde un óvulo (N) es fecundado por 2 espermias (N); generalmente se trata de una mola hidatiforme parcial. La **tetraploidia**, es un

evento post-meiótico, en donde un cigoto presenta fallas durante su clivaje mitótico<sup>11</sup>. Ejemplo:

69,XXY Triploidía. Hay 3 juegos haploides de todos los cromosomas.

**Estructurales.** Los cromosomas son estructuras dinámicas sometidas a duplicaciones, intercambios y divisiones, bajo un sistema regulador altamente especializado que procura evitar errores. Cuando estos ocurren se puede afectar uno o más cromosomas en su estructura<sup>14</sup>.

**Delección.** Es la pérdida de una parte del cromosoma que conduce a una monosomía parcial. La pérdida puede ir desde muy grande a muy pequeña; se considera *left* si la pérdida incluye el telómero o intersticial (*right*) cuando existe la pérdida de una parte interna del cromosoma<sup>14</sup>. Ejemplo:

46,XX,del(6)(q24) Delección del brazo largo del cromosoma 6 desde la banda q24 hasta el telómero (left)

**Duplicación.** Presencia de una copia adicional de un segmento de cromosoma que produce una trisomía parcial de ese cromosoma. Son eventos poco frecuentes. El mecanismo es similar al de la delección<sup>14</sup>. Ejemplo:

46,XY,1q+ Cariotipo anormal masculino, con 46 cromosomas, aumento de longitud del brazo largo del cromosoma 1

**Inversión.** Es la inversión de un segmento del cromosoma. Requiere un mínimo de 2 rupturas dentro del mismo cromosoma. Se denomina paracéntrico cuando las 2 rupturas ocurren del mismo lado del centrómero, y pericéntrico cuando las rupturas ocurren de lados opuestos al centrómero e involucra a ambos brazos. La mayoría de las inversiones son balanceadas, pero si la ruptura del cromosoma altera la producción de un gen, anomalías clínicas pueden ser detectadas. Existe un riesgo elevado de errores en meiosis y portadores de inversiones que

con frecuencia presentan infertilidad o abortos tempranos espontáneos debido a cromosomas desbalanceados<sup>14</sup>.

**Translocación.** Son reorganizaciones que involucran 2 o más cromosomas no homólogos. Cada cromosoma se rompe en una oportunidad, produciéndose intercambios en estos sitios. Al igual que las inversiones, la mayoría de las translocaciones son balanceadas, pero cuando esta afecta la producción de un gen, se producen una manifestación clínica. El peligro primario de los portadores de translocaciones balanceadas está en riesgo elevado de tener hijos con anomalías cromosómicas<sup>11</sup>.

**Translocaciones Robertsonianas.** Ocurren solamente entre 2 cromosomas acrocéntricos y parece ser la fusión de los brazos largos en el centrómero ocasionando la pérdida de ambos brazos cortos. Estos individuos tienen riesgo elevado de no disyunciones meióticas e hijos con trisomías que con frecuencia involucran los cromosomas 13 y 14<sup>11</sup>.

45,XY,t(13;14)(p12;p22) Translocación entre los cromosomas 13 y 14 con los puntos de ruptura en sus respectivos brazos cortos (translocación robertsoniana).

**Cromosomas en anillo.** Ocurre cuando ambos telómeros de un cromosoma se pierden, por lo que la porción restantes del cromosoma se reorganiza en círculo para restablecer la estabilidad del cromosoma. Infortunadamente, estas estructuras son frecuentemente inestables y pueden conducir a ruptura y pérdida de cromosomas cuando los homólogos intentan separarse en anafase<sup>14</sup>. Ejemplo:

46,XX,r(16) Cariotipo anormal con 46 cromosomas, femenino, que incluye un cromosoma 16 en anillo

**1Cromosoma marcador.** Es el cromosoma que establemente es transmitido a las células hijas pero no puede ser claramente identificado debido a que es demasiado pequeño y/o su patrón de bandedo es demasiado ambiguo. La técnica de FiSH multicolor es útil para identificarlo<sup>14</sup>.

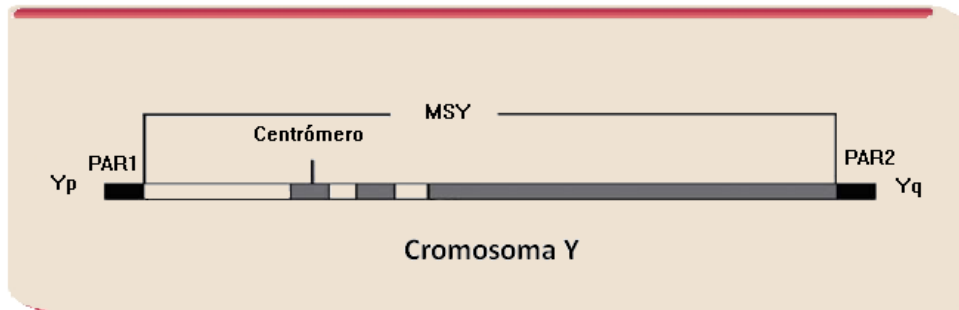
### 1.3.9 Cromosomas Sexuales

**Cromosoma Y.** Se piensa que ambos cromosomas sexuales en el hombre, se hayan originado de un par cromosomas autosómicos que detuvieron su recombinación, después de haber adquirido su rol de determinante sexual en reptiles, hace 300 millones atrás. Varios alelos antagonistas de feminidad se acumularon alrededor del gen determinante sexual, con lo que se creó MSY (male specific Y). Es uno de los cromosomas más pequeños del genoma humano, dotado con una secuencia 60 millones de bases de ADN, de donde el 95% de esta secuencia es denominada región no recombinante (NRY, siglas en inglés)<sup>20</sup>. Poseedor de menos de 50 genes o familias de genes que codifican proteínas que no son esenciales para la vida, pero si portador de varios genes necesarios en la producción espermática y vitales en la preservación de la especie<sup>21</sup>.

Con 60 Mb de longitud, el cromosoma Y se encuentra compuesto por una región pseudoautosómica, eucromática y una región heterocromática. En los 2 extremos del cromosoma Y, se encuentra la región pseudoautosómica 1 y 2 (PAR 1 y PAR 2 (siglas en inglés), 2.6 Mb y 320 bp de longitud, respectivamente) las cuales tienen su homólogo en el cromosoma X, con quien se une durante la meiosis. La región eucromática es rica en genes mientras que la restante región heterocromática es escasa en los mismos. La secuencia de ADN en la región eucromática contiene aproximadamente 23 Mb, de los cuales 8 Mb en el brazo p y 14.5 Mb en el brazo q. La región eucromática y parte de la heterocromática son denominadas MSY, también conocida como NRY (non-recombining region of the human Y chromosome), esta misma región diferencia los sexos y comprende el 95% de la

longitud del cromosoma Y. En contraste con la región pseudoautosómica, la cual es esencialmente la misma tanto en Y como en X<sup>22</sup> (Fig. 1.3).

**Figura 4.** Estructura del cromosoma Y humano



Entre los genes que posee, el **SRY**, también llamado como **TDF** (testing determining factor) es el más predominante debido a su rol en la determinación sexual masculina<sup>21</sup>. Este gen pertenece a grupos de alta movilidad del ADN con dominancia altamente conservada, **HMG box** (siglas en ingles). Mutaciones en este gen da origen a hembras XY con disgenesia gonadal (un tipo de síndrome de Swyer) y la translocación de este gen al cromosoma X conduce a varones con cromosomas XX<sup>21</sup>.

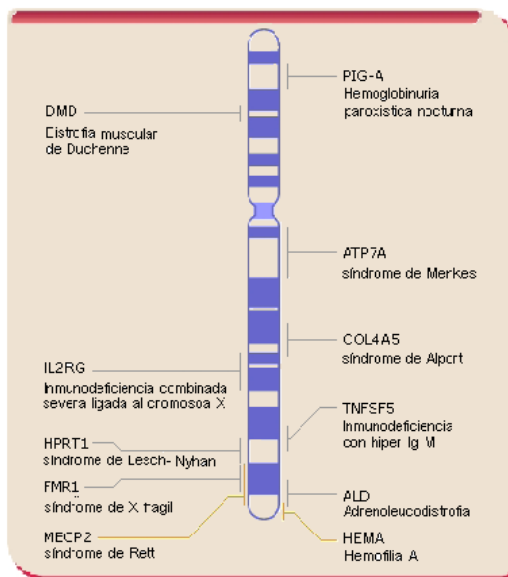
Otros genes ubicado en el cromosoma Y cuya alteración ocasiona fallas en la espermatogénesis e infertilidad es el **USP9Y** (Y-linked gene encoding the ubiquitin-specific peptidase 9) y el **AZF** (Azoospermia factor) localizado en la región Yq11.23<sup>23</sup>. La alteración de este locus es identificada como la causa genética más común de infertilidad masculina, representando aproximadamente el 7% de la infertilidad masculina. Se reconocen 3 subregiones: **AZFa**, **AZFb** y **AZFc**. Delecciones en cualquier parte de AZFa y AZFb ocasionan esterilidad masculina, mientras que algunos hombres con delección en AZFc, pueden tener hijos por técnicas de reproducción asistida<sup>24</sup>. Igualmente, delecciones en la secuencia del

gen **YRRM** (Y chromosome is the RNA recognition motif) se relaciona con problemas de oligoespermia<sup>21</sup>.

Se considera que el cromosoma Y en los últimos 300 millones de años ha perdido aproximadamente 1393 genes de sus originales 1438, si la tasa de evolución continúa a este ritmo se calcula que los últimos 45 genes desaparecerán en los siguientes 10 millones de años<sup>23</sup>.

**Cromosoma X.** Al igual que el cromosoma Y, su origen se remonta a un cromosoma autosómico que evolucionó en una serie de eventos desencadenados por la aparición del gen SRY<sup>25</sup>. En contraste al cromosoma Y, el cromosoma X es mucho más grande, contiene más de 1000 genes, con más de 800 códigos de proteínas. Los genes ligados al cromosoma X, están presentes tanto en varones y hembras, pero la presencia de 2 cromosomas en hembras crea una dosificación de genes ligados al cromosoma X diferente. En mamíferos esta dosificación es compensada con la inactivación aleatorizada de uno de los cromosomas X<sup>26</sup>.

**Figura 5.** Enfermedades ligadas al cromosoma



El gen más prominente de los genes ARN no codificados en el cromosoma X, es el ***XIST*** (X (inactive) – specific transcript), importante en el proceso de inactivación del cromosoma X, su locus se ubica en Xp13 y tiene 32103 bp. Se calcula que la longitud total del cromosoma X es de aproximadamente 155 Mb<sup>27</sup>.

Considerable número de condiciones patológicas están relacionadas con el cromosoma X debido a las consecuencias fenotípicas de una mutación recesiva de cualquier gen que no tiene contraparte activa en el cromosoma Y y que es manifestada clínicamente en varones, (Fig. 5). La alteración de un gran número de genes ubicados en el cromosoma X, se relaciona frecuentemente con retardo mental. Se han observado 14 locus, responsables de este déficit cognitivo, en el cual Xp11 codifica el 22% de los genes principalmente responsables de este trastorno neurológico<sup>28</sup> (Tab. 2.).

**Tabla 2.** Patologías relacionadas con el cromosoma X

Entidad	Mutación del gen	Locus	Clínica
Inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X	IL2RG (Interleukin 2 receptor gama)	Xq13.1	
Síndrome de Lesch-Nyhan	HPRT1 (Hypoxathine phosphoribosyl transferase 1)	Xq26.1	Artritis secundaria a cristales de ácido úrico en las articulaciones, cálculos renales y biliares
Síndrome del cromosoma X frágil	FMR1 (Fragile X mental retardation-1)	Xq27.3	Manifestación de retardo mental más común ligada al cromosoma X
Distrofia muscular de Duchenne	DMD	Xp21.2	Discapacidad osteomuscular progresiva

Hemoglobinuria paroxística nocturna		Xp22.1	Reducción en el número de eritrocitos y presencia de sangre y plasma en la orina después de dormir.
Síndrome de Menkes		Xq13.2 y Xq13.3	Síntesis de tejido óseo y neurológico
Síndrome de hiper Ig M	CD40LG	Xq26	Regula receptor CD40 en las células B
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X	ALD	Xq28	Desmielinización de fibras nerviosas en el cerebro y glándula suprarrenal
Síndrome de Alport	COL4A5 Collagen alpha - 5(4) chain	Xq22	Síntesis de colágeno tipo IV
Síndrome de Rett	MeCP2 Methyl CpG unido a proteína 2	Xq28	Importante en la función de nervios
Hemofilia A		Xq28	Diátesis hemorrágica en varones

---

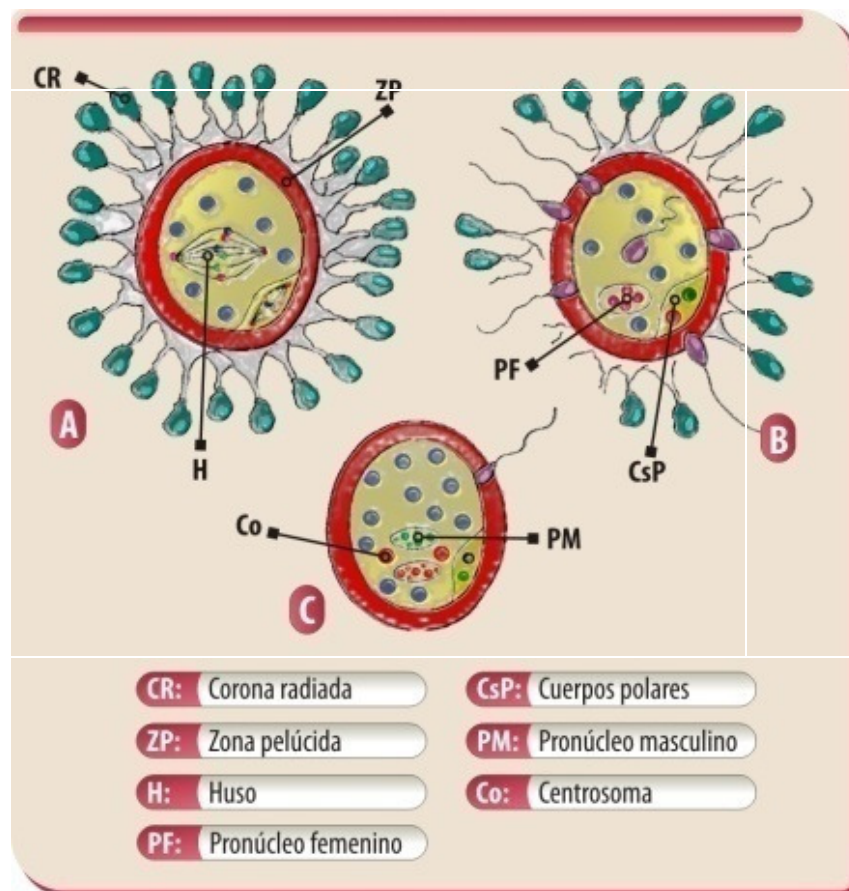
## 1.4 FECUNDACIÓN

Es el proceso mediante el cual los gametos masculino y femenino se fusionan para dar origen al cigoto. Este mecanismo se lleva a cabo en la zona ampular de la trompa uterina y a partir de este instante se inician múltiples divisiones mitóticas. Una vez que el esperma entra en el oocito (Fig. 6 A) se produce una serie de eventos, siendo el primero de ellos la impenetrabilidad de la membrana del oocito ocasionada por la liberación de enzimas lisosomales; así mismo la zona pelúcida altera su estructura y composición para evitar que otros espermatozoides se adhieran y penetren<sup>29</sup>. El segundo evento, es la finalización de la segunda

meiosis del oocito produciéndose una célula con escaso citoplasma, denominada segundo **cuerpo polar** y otra célula, llamada **oocito definitivo** con 22 cromosomas y un cromosoma sexual X, organizados en una estructura denominada pronúcleo femenino<sup>30</sup> (Fig. 6 B). El proceso final, consiste en la activación metabólica del cigoto, evento en el cual el espermatozoide es portador del factor activante<sup>31</sup>.

Una vez el espermatozoide se encuentra en el citoplasma del oocito, su núcleo se edematiza, pierde la cola<sup>32</sup> y se produce el pronúcleo masculino (Fig. 6 C),

**Figura 6.** **A.** Oocito antes de fertilización, mostrándose huso de segunda división meiótica. **B.** Fertilización y finalización de segunda división meiótica. Los cromosomas del oocito organizados en un pronúcleo. **C.** Pronúcleo masculino y femenino



El cual se une al pronúcleo femenino. Previo a esta unión ambos pronúcleos han duplicado su ADN y posteriormente el cigoto se divide en 2 células hijas (mitosis) con 23 pares de cromosomas cada una.

Los efectos de la fertilización son<sup>33</sup>:

- a. **Restauración del número diploide de cromosomas.** Un gameto con 23 cromosomas es una célula haploide pues contiene la mitad de la carga genética. La unión de los dos gametos (cigoto) conforma una célula diploide pues tiene la carga genética completa (46 cromosomas), en una nueva combinación de cromosomas diferentes aportados por los progenitores.
- b. **Determinación del sexo de un nuevo individuo.**
- c. **Inicio de clivaje.**

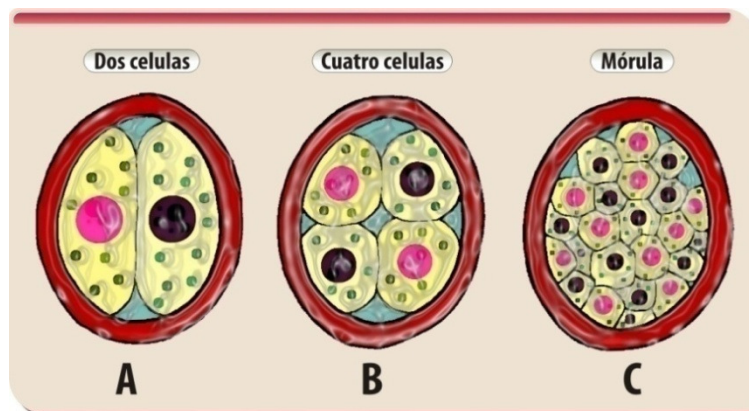
## 1.5 SEGMENTACION DEL CIGOTO(Clivaje)

La segmentación es un proceso lento, caracterizado por una o dos divisiones celulares (mitóticas) por día, durante los primeros 2 días; asincrónicas, dado por el hecho de que las divisiones ocurren de manera no simultánea entre las blastómeras. Alrededor del 3<sup>er</sup> día post-fecundación el número de células alcanza las 12-16 blastómeras, lo que se denomina **Mórula** (Fig. 7 C) Durante este estadio se establece una serie de uniones estrechas entre las blastómeras más externas con lo cual se compactan entre sí. Dicho mecanismo está mediado por la concentración de la **E-Caderina** (molécula de adhesión)<sup>34</sup>.

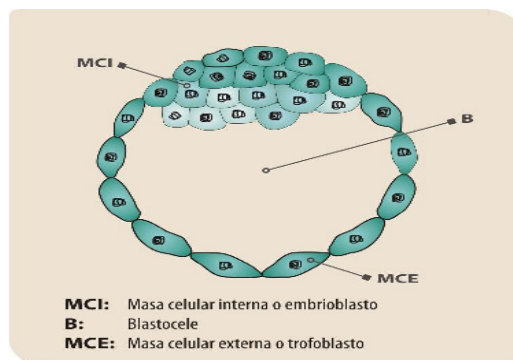
Las blastómeras ubicadas en la parte interior o central darán origen a la **Masa Celular Interna**, cuyas células son consideradas pluripotenciales lo que les permite diferenciarse en los 3 tipos de células que conforman las capas germinales: **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**<sup>35</sup>. Estas a su vez, se

encuentran rodeadas por blastómeras superficiales que darán origen al **trofoblasto**. Durante esta etapa (*Mórula*) continúa rodeada de la zona pelúcida en su parte más externa<sup>36</sup>. Uno de los elementos importantes que permiten el estado de indiferenciación celular, es el factor de transcripción específico denominado **Oct-4** (Octamer-binding transcription factor 4). Este proviene de la madre y su ausencia detiene el proceso de segmentación del cigoto. El gen **Oct-4** se expresa en todas las blastómeras hasta la fase de mórula, a partir de allí disminuye su expresión, persistiendo únicamente en las células germinales primordiales<sup>37</sup> que dan origen a los gametos.

**Figura 7.** Segmentación del cigoto desde su estadio de 2 células hasta la etapa de mórula



**Figura 8.** Blastocisto mostrando células de masa celular interna y trofoblasto



## 1.6 BLASTOCISTO

Aproximadamente, alrededor del 4º día después de la fecundación, comienza a penetrar líquido entre las blastómeras, el cual confluye en la parte más interna de la mórula, ocasionando la formación de una cavidad única denominada blastocele. Para este momento el **blastocisto** (Fig. 8) como se denomina, ha llegado a la cavidad uterina, allí se mueve libremente y se nutre de las secreciones de las glándulas endometriales. En estas condiciones la zona pelúcida desaparece y se inicia la implantación<sup>38</sup>.

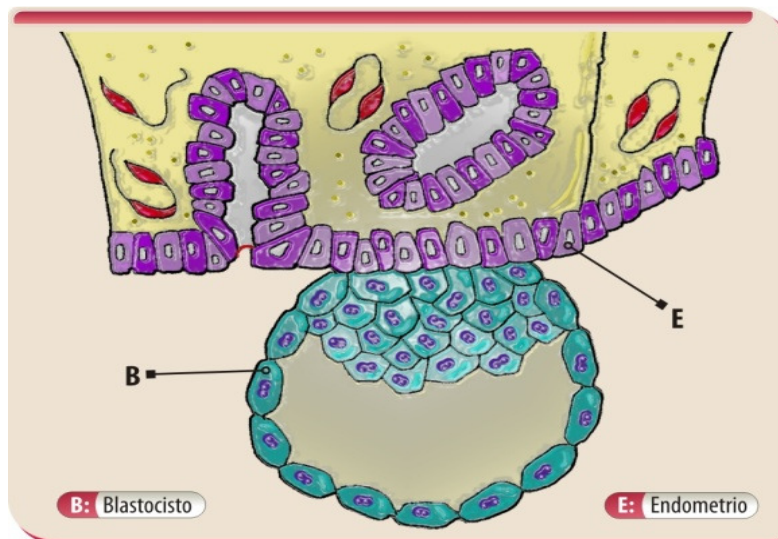
Alrededor del 6º día posterior a la fecundación el blastocisto se adhiere a la mucosa uterina, e inicia la penetración del trofoblasto en el endometrio, procedimiento apoyado por la secreción de integrinas<sup>39</sup>, como también de moléculas de laminina y fibronectina secretadas por parte de la matriz extracelular del endometrio<sup>40</sup>.

## 1.7 IMPLANTACIÓN

Es el mecanismo mediante el cual se fija el blastocisto al endometrio. Dicho proceso es facilitado por Factores Esenciales en la Implantación del Blastocisto (**FEIB**) algunos de acción local otros sistémicos, entre estos últimos tenemos: **LIF** (factor inhibitorio de leucemia), estrógenos, Receptor  $\alpha$  de estrógenos, progesterona y su receptor, Hoxa-10, interleuquina 6, y factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico unido a la heparina (**FCSFCE-UH**); entre los de acción local la *amfiredulina* (puede también ser sistémico), *epiregulina*, *receptor lisofosfatidico 3*, expresados por el endometrio y el blastocisto<sup>41</sup>. La implantación se desarrolla en 3 fases denominadas: **aposición**, **adhesión** e **invasión**<sup>42</sup>. Durante la aposición (Fig. 9) el blastocisto humano hace contacto con el endometrio por el polo embrionario, lo que puede ser diferente para otras especies<sup>43</sup>. El sitio frecuente de implantación es el tercio superior de la

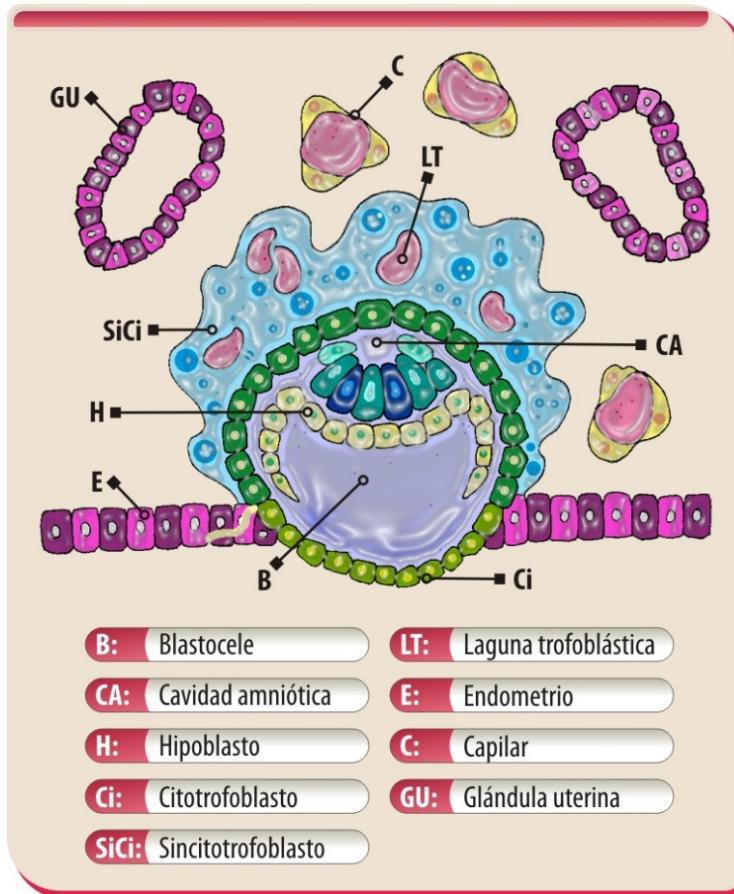
pared anterior o posterior del útero, aunque lo puede hacer en otras regiones (embarazo ectópico), y requiere de la preparación hormonal del endometrio que comienza al final del ciclo menstrual anterior. A sí mismo, la aposición del blastocisto y su adhesión va a depender del tiempo (corto) en que las células endometriales se hacen receptivas conocido como “ventana de implantación”, cuya duración en humanos se considera es de 3 días<sup>43</sup>.

**Figura 9.** Aposición del blastocisto a la superficie endometrial, por el polo embrionario



El periodo siguiente a la adhesión es la invasión del endometrio, previo a esto el trofoblasto experimenta una diferenciación celular. Las células que rodean a la masa celular interna (citotrofoblasto) se fusionan para constituir el **sincitotrofoblasto** multinucleado (Fig. 10). Esta estructura avanza en extensión y termina por rodear el embrión. A partir del sincitotrofoblasto se generan prolongaciones que avanzan hasta la lámina basal del epitelio endometrial, haciendo contacto con vasos sanguíneos los cuales erosionan, permitiendo que las lagunas aisladas del trofoblasto se llenen de sangre materna<sup>40</sup>.

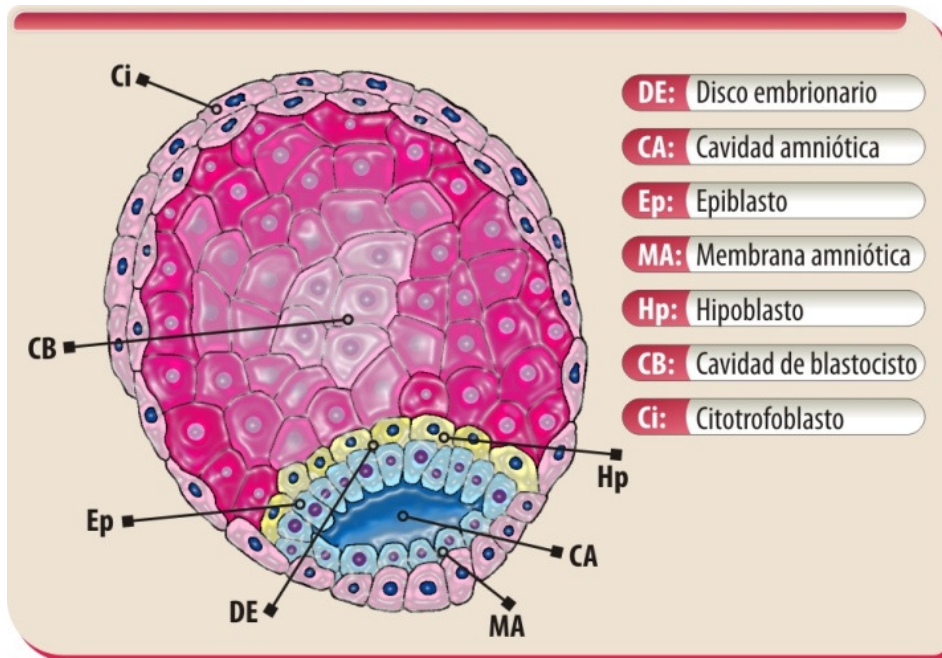
**Figura 10.** Invasión. La mayor parte del embrión se encuentra incluido en el endometrio. Aparición de cavidad amniótica.



A medida que el embrión invade el endometrio, células de tipo fibroblástico del estroma endometrial se crecen por la acumulación de glucógeno y lípidos. Luego se adhieren firmemente y forman una matriz que rodea todo el embrión, proceso que se conoce como **reacción decidual**. Una de las funciones que se le asigna a esta reacción decidual es la protección del embrión en desarrollo de un posible rechazo inmunitario por la madre, sin embargo esto no se ha podido demostrar<sup>44</sup>. La implantación del blastocisto se completa al final de la segunda semana, para entonces el embrioblasto se transforma en un disco bilaminar formado por el **epiblasto** e **hipoblasto** (Fig. 11), estructuras que darán origen a las capas germinales y elementos no embrionarios; al mismo tiempo el sincitotrofoblasto

produce la hormona gonadotropina corionica humana para mantener funcionalidad del endometrio<sup>37</sup>.

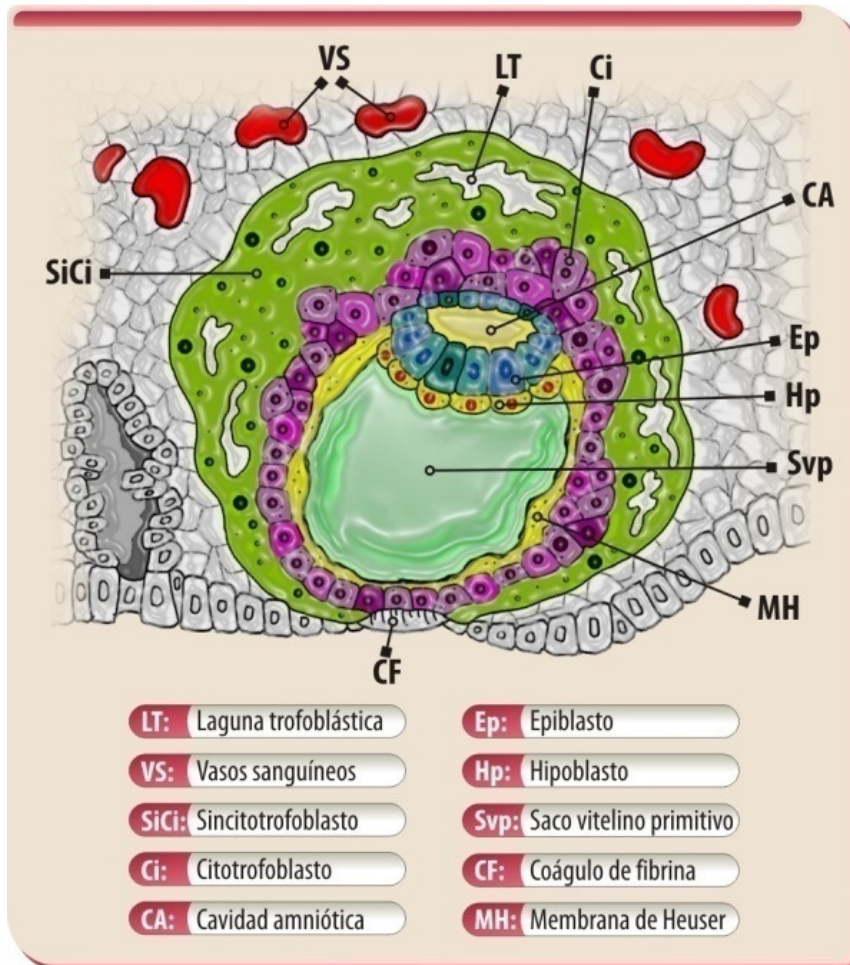
**Figura 11.** Disco germinal bilaminar



## 1.8 DISCO GERMINAL BILAMINAR

Iniciándose la 2ª semana posterior a la fecundación, el blastocisto se encuentra inmerso en el estroma endometrial y el embrioblasto se ha diferenciado en dos 2 capas, denominada **hipoblasto** conformada por células cuboidales, pequeñas y otra llamada **epiblasto** adyacente a la cavidad amniótica y formada de células cilíndricas. Simultáneamente del epiblasto emerge un pequeño espacio que se va a convertir en la **cavidad amniótica** (Fig. 11).

Figura 12. Formación de saco vitelino primitivo

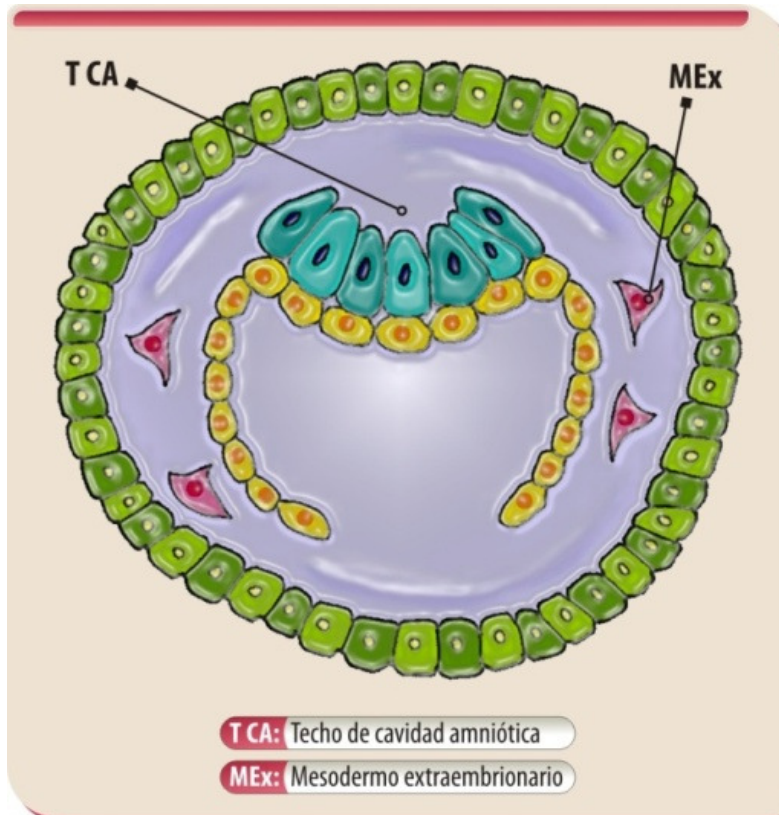


A partir del hipoblasto, algunas células se propagan en dirección del polo anembrionario, conformando una membrana conocida como **endodermo parietal** o **membrana exocelómica** o de **Heuser**, quien tapiza la **cavidad exocelómica** o **saco vitelino primitivo** (Fig. 12)<sup>45</sup>.

El proceso anterior, se continúa con la formación de una capa de células en el espacio comprendido entre el trofoblasto, amnios y saco vitelino primitivo, al parecer proveniente del endodermo parietal (Membrana de Heuser), denominada

**mesodermo extraembrionario**, dicha capa tiene como propósito brindar soporte a los tejidos que la rodean (Fig. 13)<sup>46</sup>.

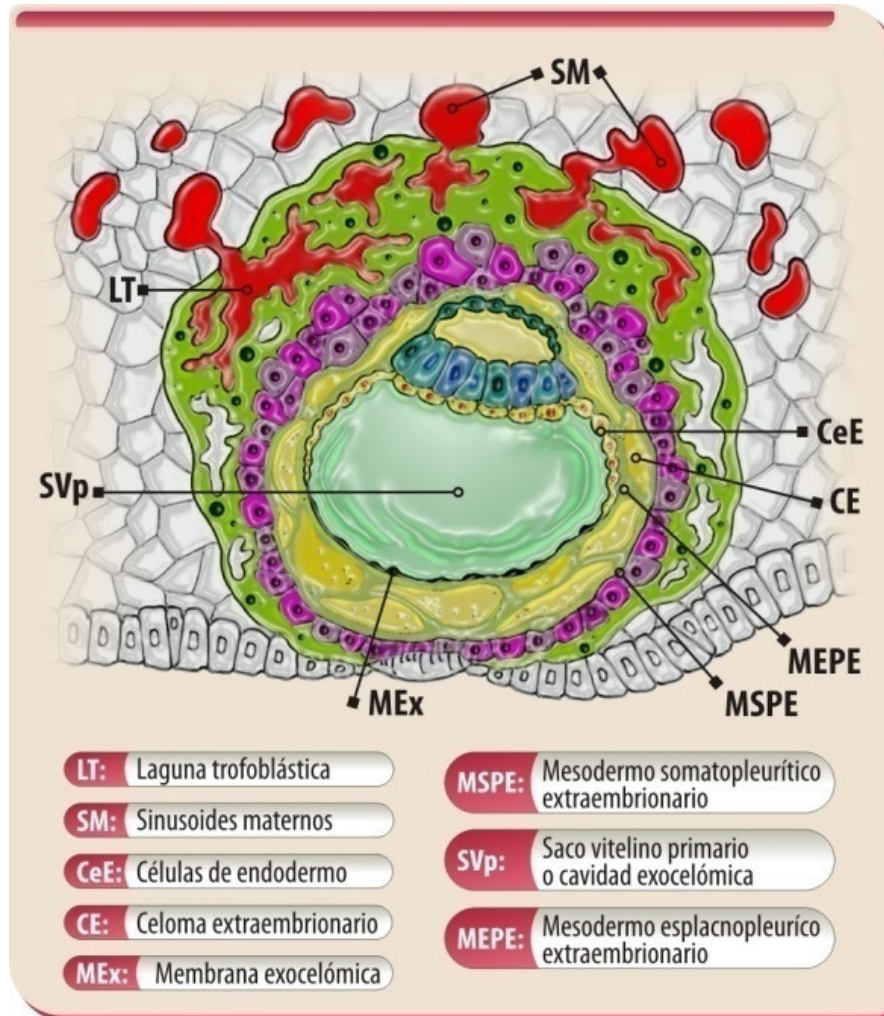
**Figura 13.** Origen del mesodermo extraembrionario



Una vez, el mesodermo extraembrionario llena los espacios entre el amnios, saco vitelino y trofoblasto, se extiende y conforma una serie de cavidades denominadas **celoma extraembrionario** (Fig. 14) el cual continuará su crecimiento con células provenientes de la línea primitiva<sup>47</sup>.

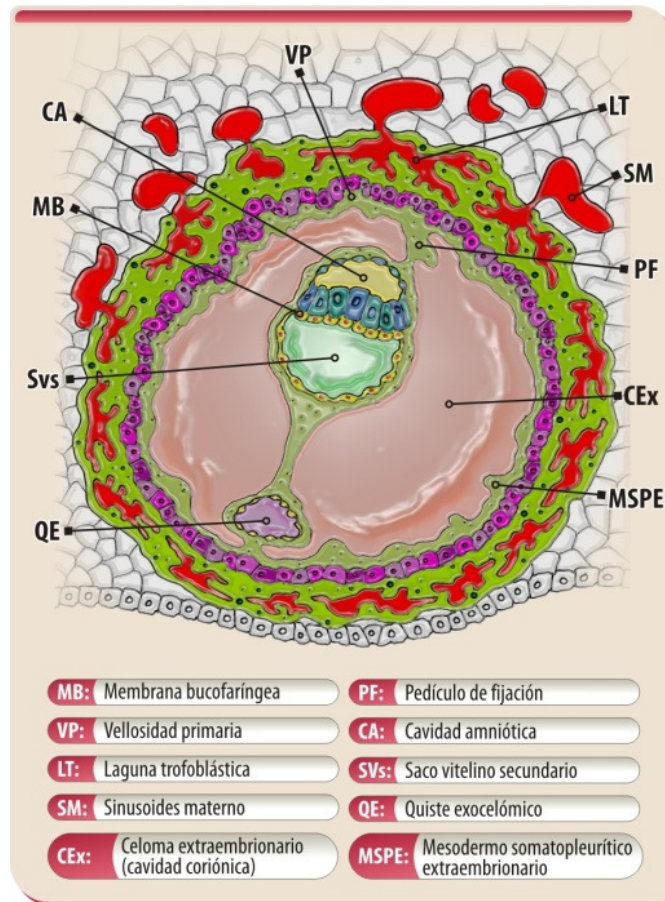
El celoma extraembrionario al confluirse formara un espacio único que se denomina **cavidad corionica**, la cual se acompaña de la formación del **saco vitelino secundario**<sup>48</sup> (Fig. 15).

**Figura 14.** Localización del celoma extraembrionario



Entre tanto, y finalizando la segunda semana posterior a la fecundación, el endometrio que se encuentra cicatrizado posterior a la implantación, puede presentar algún sangrado como consecuencia del aumento del flujo sanguíneo en los espacios lacunares, que puede confundirse con la menstruación esperada en ese ciclo. A nivel del trofoblasto, células del citotrofoblasto proliferan y penetran el secundario sincitotrofoblasto creando formas denominadas vellosidades primarias (Fig. 15)<sup>50</sup>.

**Figura 15.** Conformación de saco vitelino



## 1.9 GASTRULACION (inicio de embriogénesis)

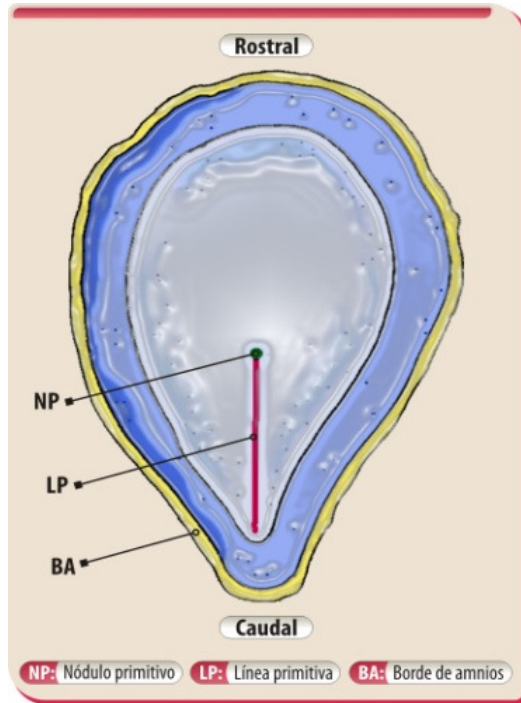
Entre la tercera y sexta semana se dan cambios importantes que determinan la morfogénesis del individuo. Partiendo de la condición de disco bilaminar, se inicia a nivel del epiblasto, el proceso que va a culminar con la formación de las tres capas germinales. El mecanismo mediante el cual se originan estas capas germinales se le denomina **Gastrulación** del disco. Este se caracteriza por la formación de un surco medio (**Línea primitiva**)<sup>49</sup> en el polo caudal del embrión, de

donde se extiende en sentido cefálico en cuyo extremo se ubica el **nódulo primitivo** (Fig. 16).

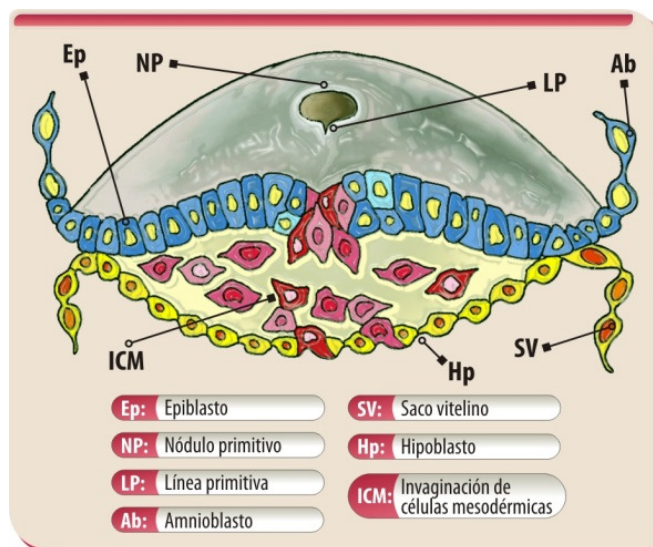
Este surco surge gracias a la movilización altamente coordinada de células desde el epiblasto hasta la línea primitiva, allí se desprende de la línea basal del epiblasto, para transformarse en células mesenquimales e invaginarse entre el epiblasto y el hipoblasto (Fig. 17 y 18). Entre los movimientos celulares se describen los de **epibolia**, **involución** y **convergencia-extensión**<sup>50</sup>. Esta movilización celular depende de la presencia de **fibronectina**<sup>51, 52</sup>, moléculas de adhesión celular como las **caderinas**, **integrinas**. Una vez, las células se ubican en este espacio, desplazan el hipoblasto y se diferencian en células del endodermo embrionario, a si mismo las siguientes células que van sumándose van a diferenciarse en mesodermo embrionario y las células restantes del epiblasto se diferenciarán en ectodermo embrionario<sup>53</sup>.

Durante esta etapa (embriogénesis), se inicia el desarrollo de otras estructuras como la **Notocorda** y al final el desarrollo de todos los órganos y sistemas del cuerpo humano, que por razones del propósito de este texto se obviarán para solo enfocarse en aquellos procesos encaminados al desarrollo del sistema reproductor femenino. Es de aclarar que la mayoría de las descripciones realizadas, se basan en modelos de estudios en animales, que son luego extrapolados a los humanos.

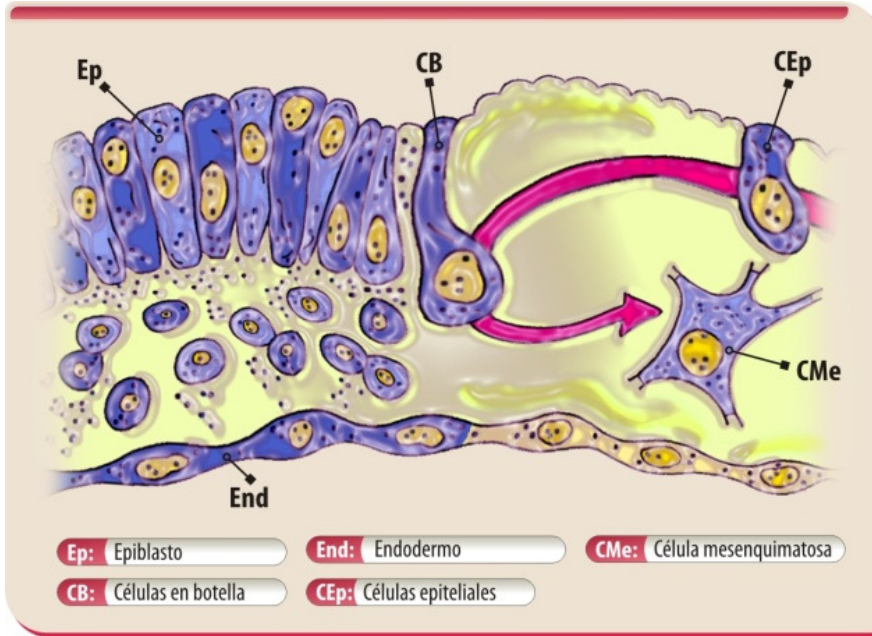
**Figura 16.** Vista dorsal de embrión bilaminar. Se observa en su región posterior (caudal) presencia de línea primitiva



**Figura 17.** Vista transversal del movimiento de invaginación celular desde el epiblasto durante la gestación.



**Figura 18.** Vista transversal de la transformación de células epiteliales del epiblasto en células mesenquimatosas - gastrulación

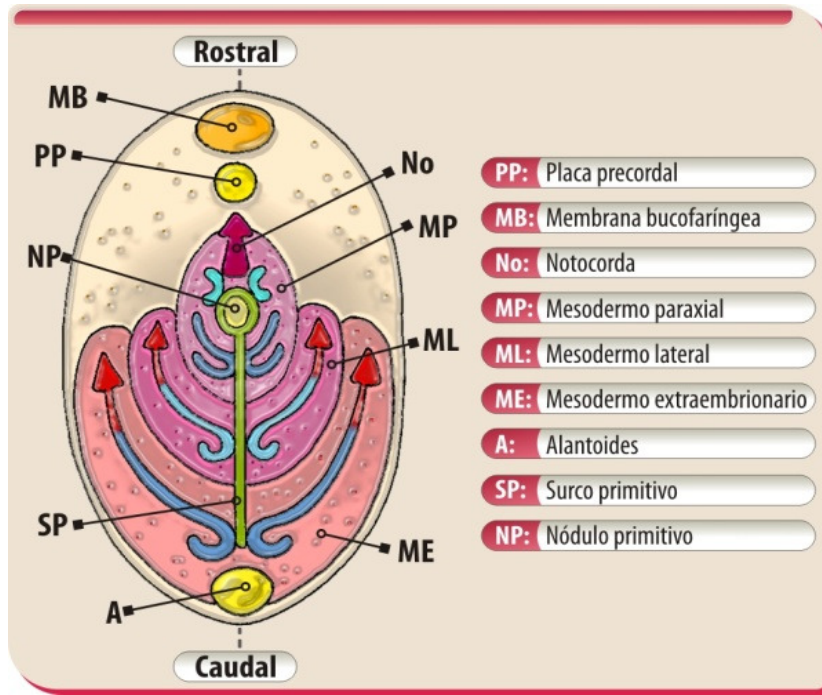


De cómo la línea primitiva se forma, poco se sabe al respecto, la mayoría de los estudios vienen de investigaciones en aves y anfibios. Entre las moléculas señalizadoras que se involucran en el proceso tenemos: **Wnt 3a**, **Activina**, **FGF8**, **VEGFA**, **Nodal**<sup>54, 55</sup>, todas ellas tienden a concentrarse en la región caudal del embrión, donde tiene inicio la línea primitiva. La línea primitiva en su avance anterior se encuentra con una zona elevada denominada **nódulo primitivo** o **nódulo de Hensen**, se sabe que las células que migran a través de esta estructura van a formar la **notocorda** y la **placa precordial**. Esta estructura también expresa marcadores moleculares cuyas funciones no se encuentran del todo entendidas: **Cordin**, **Gooseoid** y **Factor nuclear hepático 3β (FNH-3β)**, pero que estarían relacionados con el desarrollo de esta región. Otros genes importantes son el gen **Brachyury T** y **nodal** los cuales se relacionan con el desarrollo del mesodermo posterior<sup>56</sup>.

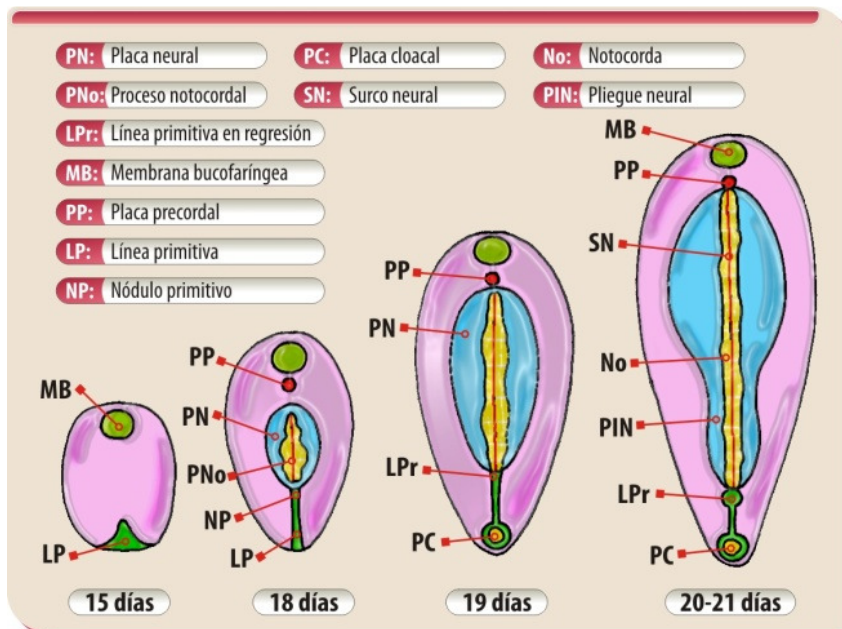
Durante el inicio de la gastrulación, las células del epiblasto producen el **ácido hialurónico** el cual es depositado entre el epiblasto e hipoblasto. Este tiene como propósito crear un ambiente adecuado a las células que se desprenden del epiblasto, en su diferenciación y desplazamiento e impedir la agregación celular. Esta migración celular desde el epiblasto se ha podido registrar en forma de mapa de destino, que nos indica el sitio y en que capa germinal se diferenciará la célula. Aquellas células que ingresan a través de la región craneal del nódulo primitivo van a constituir la notocorda; las que ingresan por el borde lateral del nódulo y extremo craneal de la línea primitiva se convertirán en mesodermo paraxial; las células que migran por la parte media de la línea primitiva se convertirán en el mesodermo intermedio; aquellas que migran por la región caudal de la línea primitiva se convertirán en la placa mesodérmica lateral y las que ingresan por el extremo más caudal de la línea primitiva se convertirán en el mesodermo extraembrionario (Fig. 19)<sup>57</sup>.

Tras la aparición de la línea primitiva alrededor del 15º día post-fecundación, se inicia el proceso de regresión de la misma a partir del día 18, en sentido caudal. Esta suele desaparecer sin dejar rastro en la mayoría de las veces (Fig. 20). Este mecanismo de regresión no está claramente entendido, se ha sugerido que la generación de células madre por parte del nódulo primitivo sea necesaria para la regresión, así como también la generación de las células que formaran la notocorda y la placa del piso del embrión<sup>57</sup>.

**Figura 19.** Movilización de las células del epiblasto durante la gastrulación para formar los diferentes tipos de mesodermo



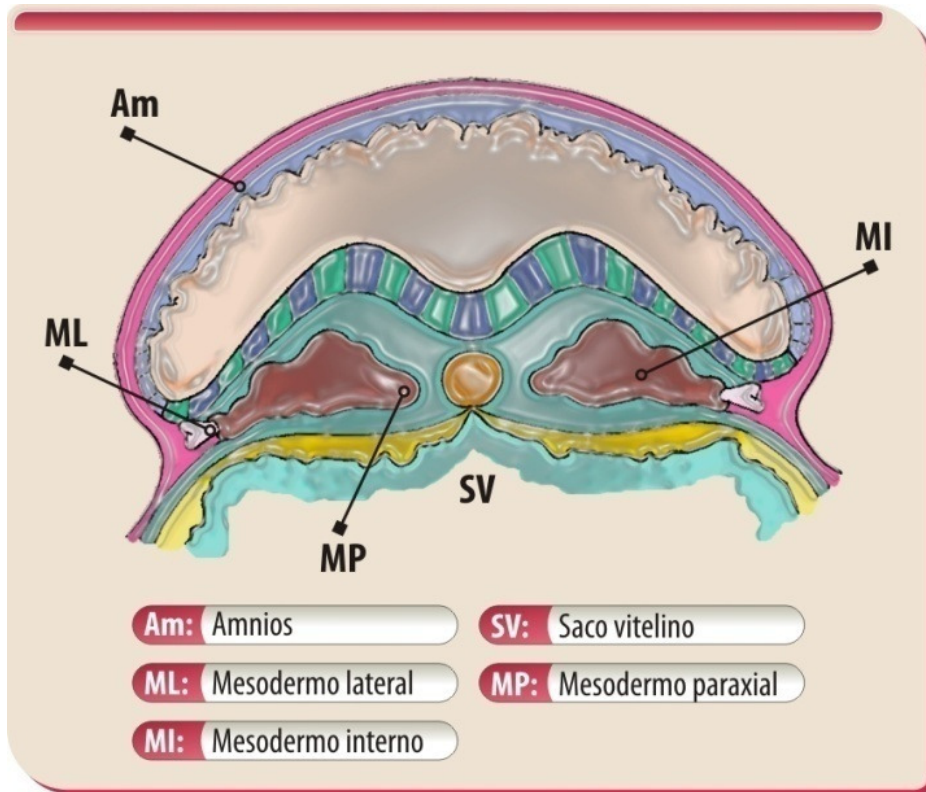
**Figura 20.** Regresión de línea primitiva



## 1.10 DESARROLLO DEL MESODERMO

Hasta este momento de la embriogénesis tenemos el desarrollo de las 3 capas germinales. Teniendo en cuenta el objetivo de este trabajo, nos enfocaremos en el desarrollo del mesodermo, quien se encargara de diferenciarse en varios órganos y sistemas; específicamente en el mesodermo intermedio que dará origen al sistema urinario y genital. Hacia el 17<sup>º</sup> día post-fecundación, el mesodermo próximo a la línea media, prolifera y se segmenta en mesodermo paraxial, mesodermo intermedio y mesodermo lateral (Fig. 21). El mesodermo paraxial comenzará a segmentarse a su vez, para dar origen a las somitas, y es así como en el 20<sup>º</sup> día del desarrollo aparece el primer par de somitas, que alcanzara aproximadamente entre 42 – 44 pares hacia el final de la 5<sup>a</sup> semana. Estas agrupaciones celulares, se diferenciaran en otras estructuras denominadas, **esclerotomas** (componentes cartílago y hueso), **miotomas** (componente muscular), **dermatomas** (dermis)<sup>58</sup>. El mesodermo intermedio, que temporalmente comunica el mesodermo paraxial con el mesodermo lateral, se dividirá en un área segmentada y en otra no segmentada, esta última corresponderá al cordón nefrogénico. De la parte segmentada, se derivan las unidades excretorias del sistema urinario y las gónadas. Por su parte, el mesodermo lateral, dará origen a las cavidades corporales (pleural, peritoneal, pericardica), la pared serosa parietal y visceral que cubre los órganos de éstas cavidades. Finalmente, junto con el ectodermo formará las paredes laterales y ventrales del cuerpo<sup>59</sup>.

**Figura 21.** Mesodermo embrionario (vista transversal)



**1.10.1 Mecanismos moleculares del desarrollo del mesodermo.** Varios factores señaladores han sido identificados en el desarrollo temprano del mesodermo: Producidos en el nodo (*Fgf4*, *Nodal*, *Shh*, *Noggin*), en la notocorda (*Shh*, *Noggin*), en la línea primitiva (*Fgf4*, *Fgf8*, *Wnt3a*) y en la placa mesodérmica lateral (*Bmp4*)<sup>60</sup>. Entre los factores de transcripción involucrados en la diferenciación del mesodermo están *Fcfc1* y *Fcfc2*, cuya función se ejerce principalmente entre el mesodermo paraxial e intermedio, siendo estas necesarias para establecer el destino del mesodermo paraxial principalmente<sup>59</sup>. Entre los genes involucrados en el desarrollo del mesodermo intermedio, tenemos que el *Pax2* y *Pax8*. Estos son expresados en el estadio de 12 somitas y permiten la formación del conducto néfrico que se extiende en sentido caudal hacia la cloaca, y los túbulos mesonéfricos y metanéfricos<sup>61</sup>.

## 2.1 DETERMINACIÓN Y DIFERENCIACIÓN SEXUAL

# 2. Capítulo 2

### INTRODUCCIÓN

Cuando ha ocurrido un parto la primera pregunta más frecuentemente realizada es, ¿Niño o niña?, desde ese momento en adelante nuestro sexo interviene en casi todos los aspectos de nuestra vida (quiénes somos y cómo vivimos). ¿Qué tan marcadas son las diferencias entre ambos sexos; y como estas se dan? A primera vista parece elemental, pero es mucho más complejo de lo que se cree. El propósito de la diferenciación sexual es capacitar a un organismo anatómica y fisiológicamente para que se pueda reproducir sexualmente<sup>62</sup>.

En relación a la genética del desarrollo sexual, se puede decir que los eventos más importantes se dan en el mundo interior de las gónadas fetales. Aunque en los mamíferos el sexo definitivo se establece en la fecundación, este es revelado durante el desarrollo del feto, cuando las gónadas comienzan a diferenciarse en ovarios o testículos después de un considerable periodo de ambigüedad sexual<sup>1</sup>. En este capítulo se revisarán los cambios morfológicos y celulares que se llevan a cabo en el desarrollo inicial de las gónadas, así como los eventos moleculares involucrados.

### 2.2 MEIOSIS

Es el proceso de división celular, que se lleva a cabo en las células germinales para dar origen a los gametos masculinos y femeninos, es decir, espermatozoides y óvulos. Consta de 2 partes, con el fin de reducir el número de cromosomas a un número haploide de 23 por cada gameto. En la meiosis I, como en la mitosis, las células germinales comienzan replicando su ADN por lo que cada uno de los 46

cromosomas es duplicado. Los cromosomas homólogos se alinean en pares y proceden a realizar el fenómeno de intercambio entre segmentos de sus cromátides específicamente sobre los genes más distales en el cromosoma. Este intercambio se hace punto por punto en pares homólogos, excepto para los cromosomas X y Y. Posterior al intercambio se divide en 2 células hijas, que luego inician la meiosis II, en la que se separan las cromátides para originar 2 células hijas conteniendo 23 cromosomas (haploide)<sup>63</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior, durante la meiosis un oocito primario da origen a 4 células hijas con 22 cromosomas más un cromosoma X, pero solo uno de ellos se desarrolla en un gameto maduro, los otros degeneran como cuerpos polares. No ocurre lo mismo con el gameto masculino, el cual produce al final de la segunda meiosis 4 gametos maduros y haploides<sup>2</sup>.

### **2.3 DETERMINACIÓN SEXUAL**

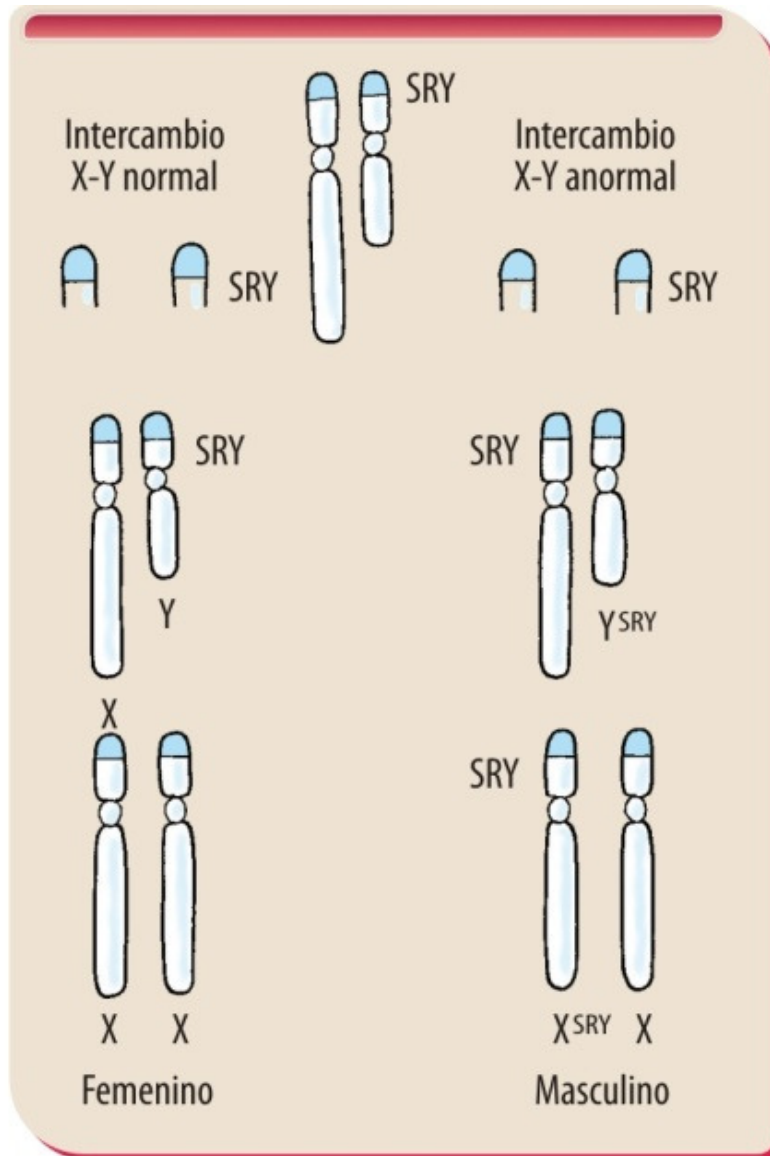
La reproducción ocurre a través de varias estrategias y una de ellas es la reproducción sexual, la cual se fundamenta en la unión de un gameto masculino y femenino provenientes de las gónadas (testículo y ovario). En los vertebrados sexo genético, que en condiciones normales, establece las características fenotípicas definitivas. Si la unión se da entre un cromosoma **Y** del espermatozoide y cromosoma **X** del óvulo, genotípicamente se constituye un varón. Si la unión es dada por un cromosoma **X** del espermatozoide con un cromosoma **X** del óvulo, tendremos una hembra. Sin embargo el proceso de la diferenciación sexual se pone en marcha durante el periodo de la organogénesis cuando se desarrollan las gónadas<sup>64</sup>.

En el aspecto cromosómico, las hembras que tienen un par idéntico de cromosomas X, pueden recombinarse durante la meiosis a lo largo de toda su extensión de manera similar a los cromosomas autosómicos. En los varones, la

región homóloga entre el cromosoma X y Y, se restringen a una diminuta zona denominada región pseudoautosómica (**PAR**, siglas en inglés), en esta región se lleva a cabo el intercambio (Fig. 22). En situaciones anormales esta recombinación se puede extender a regiones adyacentes no homologas, dando origen a los llamados sexos invertidos, donde la información intercambiada entre el cromosoma Y y el cromosoma X incluye el gen SRY, luego el oocito femenino portara este gen y al unirse por ejemplo con otro cromosoma X, obtendremos un individuo XX masculino fenotípicamente (inversión sexual). La relativa alta frecuencia de la inversión sexual ha sido la clave para descubrir el gen **SRY** que corresponde con el locus **TDY**<sup>1</sup>.

El gen **Sry** presente en el brazo corto del cromosoma Y actúa en forma dominante sobre la gónada indiferenciada haciendo que esta se transforme en testículo a través de la inducción de proliferación del epitelio celómico de las crestas gonadales y de la migración de células mesonéfricas hacia la cresta gonadal. En ausencia del gen **Sry** la gónada indiferenciada se convierte en ovario. Se debe recordar que en el humano pasan alrededor de 5 semanas después de la fecundación en la que es difícil distinguir entre un individuo masculino y femenino por las características anatómicas e histológicas. Este tiempo se conoce como **periodo indiferenciado** del desarrollo sexual<sup>3</sup>.

**Figura 22.** Recombinación de cromosomas sexuales



## 2.4 DIFERENCIACION SEXUAL

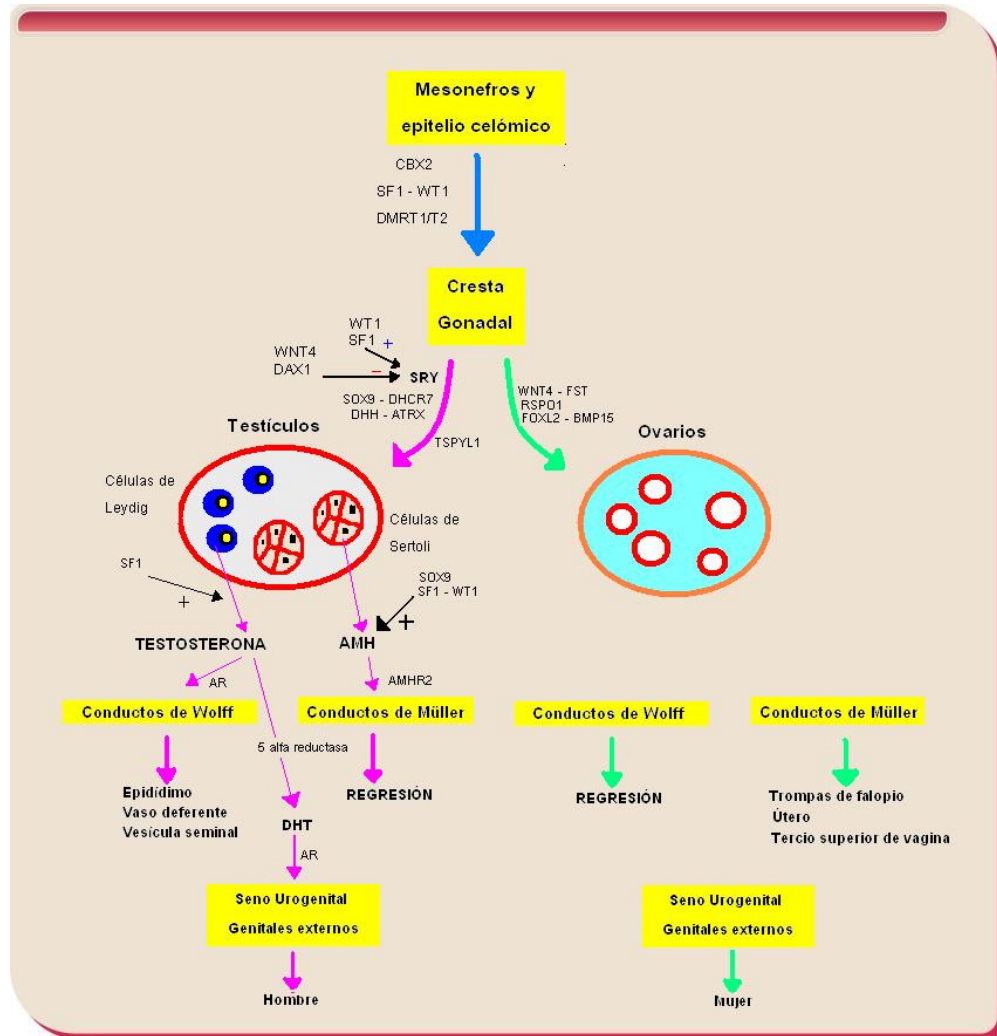
Como se mencionó anteriormente, la unión de los gametos durante la fecundación, determina genéticamente el sexo. Posterior a este momento

transcurren 5 semanas, durante las cuales es imposible distinguir anatómicamente e histológicamente un individuo de sexo masculino de otro femenino. Este período se conoce como indiferenciado. Una vez, el gen **SRY** presente en el brazo corto del cromosoma Y inicie su expresión e inicie la activación de otros genes, las gónadas hasta entonces indiferenciadas, seguirán su desarrollo hacia un testículo, el que a su vez inicia la producción de sustancias como la hormona antimüllerina (**HAM**) a nivel de las células de Sertoli y la testosterona por parte de las células de Leydig, que se encargarán de los cambios iniciales en los conductos sexuales (Wolff y Müller), favoreciendo el desarrollo del conducto de Wolff y la regresión del conducto de Müller<sup>65</sup>. A sí mismo, la testosterona, que en tejidos periféricos por efecto de la 5 $\alpha$ -reductasa, se convertirá en la dihidrotestosterona, será la responsable de continuar la diferenciación sexual, de los órganos genitales y los caracteres sexuales secundarios<sup>66</sup>. Ante la ausencia del gen **SRY**, todo el mecanismo de diferenciación sexual se encamina hacia el desarrollo de un individuo femenino, ayudado por la estimulación del desarrollo del conducto de Müller y la regresión del conducto de Wolff<sup>67</sup> (Fig. 23).

**2.4.1 Mecanismos moleculares de la diferenciación sexual.** Los factores **CBX2**, **SF1**, **WT1** y **DMRT1** y **DMRT2** contenidos estos últimos en el cromosoma 9p23 están encargados de la diferenciación gonadal a partir del mesodermo mesonéfrico y el epitelio celómico. La expresión de **SRY** es regulada.

**Figura 23.** Diferenciación gonadal. **CBX2**: Chromobox homolog 2, **SF1**: Steroidogenic factor 1, **WT1**: Wilms tumor associated gene 1, **DMRT1**: Doublesex – and Mab3- related transcription factor 1 and 2, **WNT4**: Wingless-type MMTV integration site, family member 4, **DAX1**: Dosage sensitive sex-reversal-adrenal hypoplasia congenital critical region on the X chromosome, gene 1, **SRY**: Sex-determining region on the Y chromosome, **SOX9**: SRY-box gene 9, **DHCR7**: 7-Dehydrocholesterol reductasa, **DHH**: Desert hedgehog, **ATRX**: Alpha-thalassemia/mental retardation on the X chromosome, **FST**: Follistatin, **RSPO1**: R-

spondin gene 1, **FOXL2**: Forkhead transcription factor 2, **BMP15**: Bone morphogenetic protein 15, **AR**: Androgen receptor, **AMH**: Anti-Müllerian hormone, **AMHR2**: Anti-Müllerian hormone receptor 2



Positivamente por **WT1** y **SF1**, pero antagonizada por dosis doble **DAX 1** (locus Xp21.3) y **WNT4** (locus 1p31-p35). Así mismo durante la diferenciación testicular otros genes independientes pueden regular positivamente a **SRY** como son **SOX9**, **DHH**, **ATRX** y **DHCR7**. Diferenciada en testículo la gónada primordial, inicia a través de las células de Sertoli la secreción de AMH, la cual se dispara por **SOX9**

y potencializada por **SF1** y **WT1**, y que se une a los receptores tipo 2 de AMH, ocasionando la regresión del conducto de Müller. Por otra parte, las células de Leydig conteniendo receptores LH/CG responden a la hGC con lo que se activa la esteroidogénesis que culmina con la formación de testosterona. La testosterona se une a los receptores en el conducto de Wolff activando su diferenciación en epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales. Por efecto de la 5 $\alpha$ -reductasa, la testosterona se convierte en Dihidrotestosterona que se encarga de la diferenciación de seno urogenital y genitales externos en los varones. En ausencia de AMH y la actividad androgénica se toma la vía del desarrollo genital externo e interno femeninos, independientemente de la existencia de ovarios<sup>7</sup>. En los siguientes capítulos se hablara del desarrollo de cada uno de los componentes del sistema reproductor femenino, con lo que se completa el proceso de diferenciación sexual, con más detalles específicos.

Es claro que los mecanismos de la diferenciación sexual cada día son más conocidos. Infortunadamente la mayoría de los trabajos de investigación siguen siendo realizados en modelos animales. Existen muchos procesos, moléculas y genes involucrados en el desarrollo de las gónadas en fase de investigación, que una vez se entiendan, permitirá plantear propuestas de tratamiento en las alteraciones asociadas con la diferenciación sexual.

### 3. DESARROLLO DEL SISTEMA URINARIO E INTESTINO PRIMITIVO

## 3. Capítulo 3

#### INTRODUCCIÓN

En este capítulo se hace un breve resumen del desarrollo de las estructuras mencionadas, por su cercanía en el desarrollo embrionario, con las estructuras propias del aparato genital femenino. Por esta razón no se tocan estos temas a profundidad.

La relación entre el desarrollo del sistema urinario y el intestino primitivo se basa en sus orígenes comunes en las capas germinativas. Se hace mención a los procesos embriológicos y organogénicos comunes que les competen y a las demás alteraciones que de alguna manera se asocian entre sí. Se inicia con el sistema urinario, haciendo énfasis en la relación estrecha con el sistema reproductor y se continúa con el desarrollo intestino primitivo. Se mencionan algunas alteraciones de ambos sistemas, que tienen relevancia desde el punto de vista del desarrollo embriológico del sistema reproductor femenino.

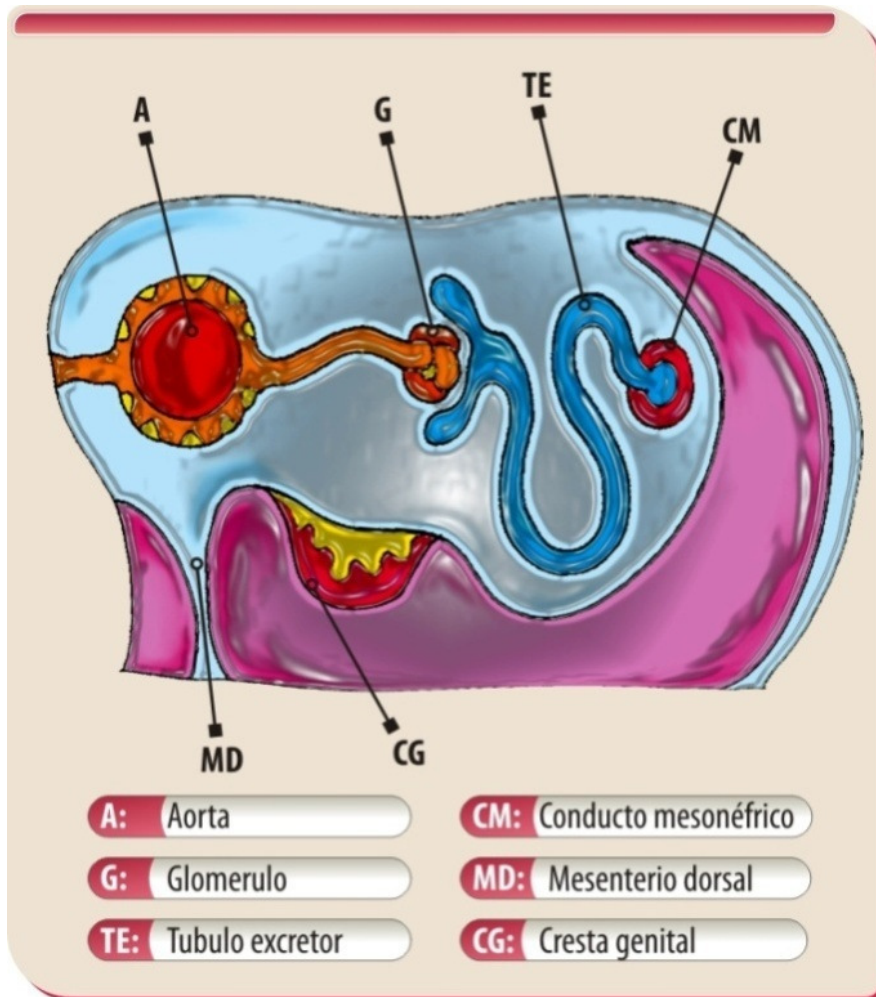
#### 3.2 SISTEMA URINARIO

El sistema urinario al igual que el genital comparten origen en el mesodermo intermedio; sus primeras manifestaciones embrionarias se dan antes que aparezcan evidencias del desarrollo gonadal. El proceso de formación del riñón consta de tres episodios identificados por la aparición del Pronefros, Mesonefros y Metanefros. La primera, el **pronefros**, se ubica en la región cervical a nivel del mesodermo intermedio, caracterizado por la formación de grupos de cordones epiteliales distribuidos en forma segmentaria, denominados **nefrotomas**; estas estructuras a su vez, se comunican lateralmente con el conducto néfrico primario el cual se extiende en sentido caudal, estimulando el mesodermo intermedio para

formar grupos de túbulos segmentarios adicionales que dan lugar a la siguiente etapa llamada **mesonefros**<sup>68</sup>, la cual coincide con la involución del pronefros. Los túbulos segmentarios a nivel del mesonefros se conectan medialmente con un glomérulo vascular constituyendo una cápsula glomerular que lateralmente drena en los conductos nefríticos primarios (Fig. 24), y posteriormente se unen para convertirse en el conducto mesonéfrico o de Wolff cuyo extremo distal se inserta en la cloaca. En su región distal y cerca a su sitio de inserción en la cloaca, el conducto mesonéfrico da origen a una evaginación epitelial denominada **brote ureteral** (inicio 5ª semana del desarrollo), cuya extensión se realiza en sentido posterior del mesodermo intermedio, generando una serie de señales que conllevan a la formación del **metanefros** o riñón definitivo. En principio la presencia del brote ureteral en el mesodermo intermedio, estimula a las células mesenquimales las cuales se condensan alrededor del mismo para formar el **blastema metanefrogénico**<sup>69</sup>.

A partir del brote ureteral se origina el sistema colector renal: uréter, pelvis renal, cálices mayores y menores y túbulos colectores. Del mesénquima del mesodermo intermedio y paraxial que rodean el brote ureteral se originan: el glomérulo, el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle y el túbulo contorneado distal<sup>70</sup>.

**Figura 24.** Relación del mesonefros y conducto mesonéfrico (Wolff) (vista transversa)



La nefrogénesis finaliza en la semana 34 del desarrollo y no se pueden formar más nefronas; sin embargo en recién nacidos menores de 34 semanas, la nefrogénesis puede continuar algunas semanas después del nacimiento pero es incierto si se alcanza el número total de nefronas por riñón que hubiese alcanzado respecto a los neonatos que nacen con 34 o más semanas de desarrollo<sup>71</sup>.

El riñón definitivo en su inicio se ubica en la región pélvica, desde allí se desplaza en sentido craneal y lateral para ubicarse en la cavidad abdominal al inicio del

periodo fetal<sup>72</sup>. Alteraciones durante este ascenso renal puede producir malformaciones vasculares (arterias renales supernumerarias), defectos en la posición del riñón (riñón pélvico o ectopia renal) o uniones anómalas (riñón en herradura)<sup>73</sup>.

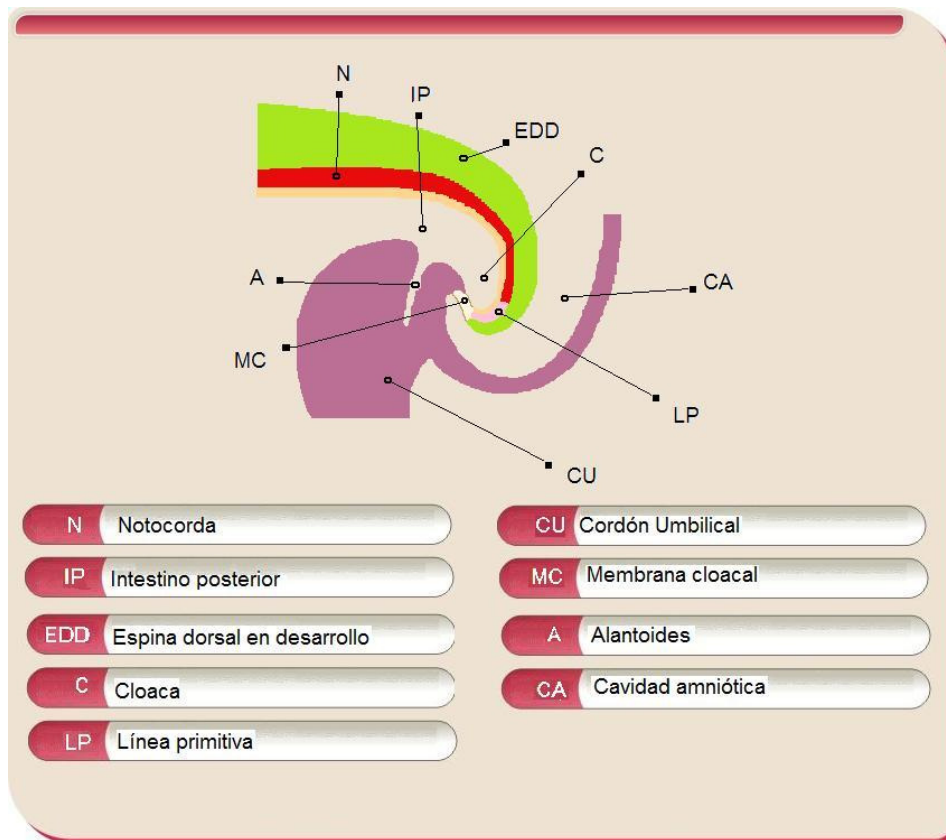
*Desarrollo de la vejiga y uretra.* Hacia la 4<sup>a</sup> y 7<sup>a</sup> semana del desarrollo el **tabique urorectal** (de origen mesodérmico) divide la cloaca en el **seno urogenital** y el **conducto anorectal**; a su vez, el seno urogenital se divide en 3 porciones<sup>74</sup>: La superior y más grande que origina la vejiga la cual se continúa anteriormente con el alantoides, que al obliterarse forma el Uraco. La parte media, caracterizada por un conducto estrecho, denominado porción pélvica del seno urogenital, que en los varones dará origen a la uretra prostática y membranosa y finalmente una porción inferior o uretra fálica<sup>75</sup>. Conforme crece la vejiga, su pared se extiende e incorpora los brotes ureterales en forma de uréteres, en tanto los conductos mesonéfricos (Wolff) entran en la uretra prostática constituyendo los conductos eyaculadores<sup>1</sup>. La uretra en ambos sexos tiene un origen endodérmico, y el tejido conjuntivo y músculo que la rodea se originan del mesodermo esplácnico. En la mujer la porción craneal de la uretra da origen las glándulas uretrales y parauretrales<sup>76</sup>.

### 3.3 CLOACA

Es una expansión distal del intestino posterior cubierta por la membrana cloacal<sup>77</sup>, que se continúa ventralmente con la alantoides (Fig. 25). La cloaca está tapizada por endodermo, cubierta en su parte ventral por ectodermo y dividida en una región anterior y posterior por el tabique urorectal originado en el mesodermo<sup>78</sup>. La membrana cloacal, es dividida por el tabique urorectal en membrana anal (posterior) que bloquea la entrada al intestino posterior y membrana urogenital (anterior) que cierra el seno urogenital. Hacia el final de la 7<sup>a</sup> semana del

desarrollo ambas membranas por mecanismos apoptóticos, establecen orificios de comunicación con el exterior y el área entre ambos constituye el cuerpo perineal<sup>79</sup>.

**Figura 25.** Cloaca y sus relaciones



La importancia de la cloaca dentro del desarrollo de los órganos del trato genital femenino (y masculino), radica en su estrecha vinculación con la formación de estructuras como el ano-recto, vagina, genitales externos, uretra distal, cuya alteración produce con frecuencia anomalías asociadas, como se describen adelante.

### 3.4 INTESTINO PRIMITIVO

El intestino primitivo es una estructura embrionaria cuyo origen se da a partir de la invaginación de una porción del saco vitelino, tapizada por endodermo, como consecuencia del doblamiento cefalocaudal y lateral del embrión<sup>80</sup>. Su epitelio tiene origen en el endodermo y los componentes muscular, conjuntivo y peritoneal provienen del mesodermo esplácnico<sup>81</sup>. De las cuatro regiones que lo componen: faríngea, anterior, media y posterior, está última, tiene importancia desde el punto de vista del desarrollo del sistema reproductor, puesto que sus alteraciones pueden generar defectos en los genitales externos, como también en el sistema urinario<sup>82</sup>. El intestino posterior dará origen al canal anorectal primitivo al ubicarse en la región posterior de la cloaca<sup>11</sup>. Por otra parte, la alantoides es una estructura que también se relaciona con la cloaca en su región anterior, para dar origen al seno urogenital primitivo<sup>9</sup>.

**3.4.1 Regulación molecular.** La vía de señalización **SHH**, es esencial para el desarrollo normal del intestino posterior, el cual estimula el gen **HOX** en el mesodermo. Ratones con mutaciones en SHH, muestran persistencia de la cloaca<sup>11</sup>.

Otro factor de importancia en el desarrollo de la región anorectal es el factor de transcripción Caudal type homeobox gene-1 (**Cdx-1**) cuya función la ejerce en el epitelio intestinal<sup>83</sup>.

**3.4.2 Alteraciones en el desarrollo del intestino primitivo.** Dentro de sus anormalidades, tenemos que las posiciones ectópicas de la apertura anal dadas por anormalidades en la formación de la cloaca, pueden asociarse con alteraciones en la vagina o la uretra. (Atresia anorectal y fístulas). Si la región posterior de la cloaca es demasiado pequeña, tendremos una membrana cloacal posterior corta,

haciendo que la apertura anal se realice anteriormente, ya sea en la vagina o uretra<sup>11</sup>.

Aproximadamente, entre 30 – 70% de los casos de malformaciones anorectales tienen otras anomalías congénitas asociadas<sup>84</sup>. Así mismo, las malformaciones anorectales mayores pueden comúnmente tener asociado defectos urológicos. La hidronefrosis, urosepsis y acidosis metabólica proveniente de una pobre función renal representa una fuente importante de morbilidad y mortalidad en recién nacidos con anomalías del tracto anorectal<sup>85</sup>.

En relación a la clasificación de las malformaciones anorectales, la conferencia de krickenbeck basado en la clasificación de Wingspread y Peña, sugiere la siguiente<sup>86</sup>:

Grupos clínicos mayores	Variantes regionales/raras
Fístula perineal	Bolsa de colon
Fístula rectouretrale (prostática y bulbar)	Estenosis/atresia rectal
Fístula rectovesical	Fístula rectovaginal
Fístula vestibular	Fístulas tipo H
Malformaciones cloacales	Otras
Malformaciones anorectales sin fístula	
Estenosis anal	

Otros órganos o sistemas pueden presentar anomalías asociadas a malformaciones anorectales, dentro de ellas tenemos: musculoesqueléticas, craneofaciales, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias y del sistema nervioso central<sup>17</sup>.

**Ano imperforado sin fístula.** El recto se ubica a 2 cm de la piel perineal. Estos pacientes tienen buenos músculos y un sacro adecuado. Se asocia con frecuencia a síndrome de Down<sup>87</sup>.

**Ano imperforado con fístula rectouretral.** Es la anomalía más frecuente en varones. La fístula comunica con la uretra bulbar o prostática. En los casos de fístula bulbar presentan buenos esfínteres y buen sacro, lo contrario se encuentra en caso de fístula prostática<sup>20</sup>.

**Ano imperforado con fístula del cuello vesical.** Asociado a esfínteres y sacro poco desarrollados. Tiene una frecuencia del 10% en los varones<sup>20</sup>.

**Atresia rectal o estenosis rectal.** Poco frecuente, se observa canal anal normal, con esfínteres y sacro bien desarrollados. Se observa atresia entre el canal anal y el recto<sup>20</sup>.

**Fístula rectoperineal.** Es el defecto más frecuente en varones con ano imperforado. El recto en su mayoría se encuentra dentro del esfínter mecánico. Pero su porción más inferior se encuentra anteriormente mal ubicado y estenótico. En las mujeres tiene las mismas condiciones anatómicas y pronóstico que los varones. El recto y la vagina se encuentran bien separados<sup>18</sup>.

**Fístula rectovestibular.** Es el defecto más común en niñas y puede pasar desapercibido su diagnóstico en las recién nacidas. Tiene un excelente pronóstico funcional. Se observa clínicamente un meato uretral normal, una vagina normal y un tercer orificio en el vestíbulo (fístula). En el 10% de los casos las pacientes pueden tener hemivaginas (2)<sup>18</sup>.

**Cloaca persistente.** Representa la malformación femenina más compleja. El recto, vagina y tracto urinario confluyen en un canal común. Su diagnóstico es

eminentemente clínico y se encuentra un orificio perineal único. Dicho canal común puede tener una longitud entre 1 – 7 cm y tiene implicaciones pronósticas. Aquellos canales con longitudes mayores a 3 cm se asocian defectos complejos. Frecuentemente se encuentra megauréteres, dado por defectos en el drenaje de los mismos por hidrocolpos. También se asocia habitualmente con tabiques uterinos, vaginales, duplicaciones o atresias<sup>88</sup>.

## 4.1 DESARROLLO DE LA VULVA

# 4. Capítulo 4

### INTRODUCCIÓN

La asignación de los genitales externos al género masculino o femenino es un proceso secuencial que comienza con el establecimiento del sexo cromosómico (XX o XY) al momento de la fertilización, seguida por el sexo gonadal (ovarios ó testículos) y culmina con la aparición de las características secundarias (vulva o pene) que constituyen el sexo fenotípico. Este es el dogma central de la diferenciación sexual (ver capítulo 2)<sup>89</sup>.

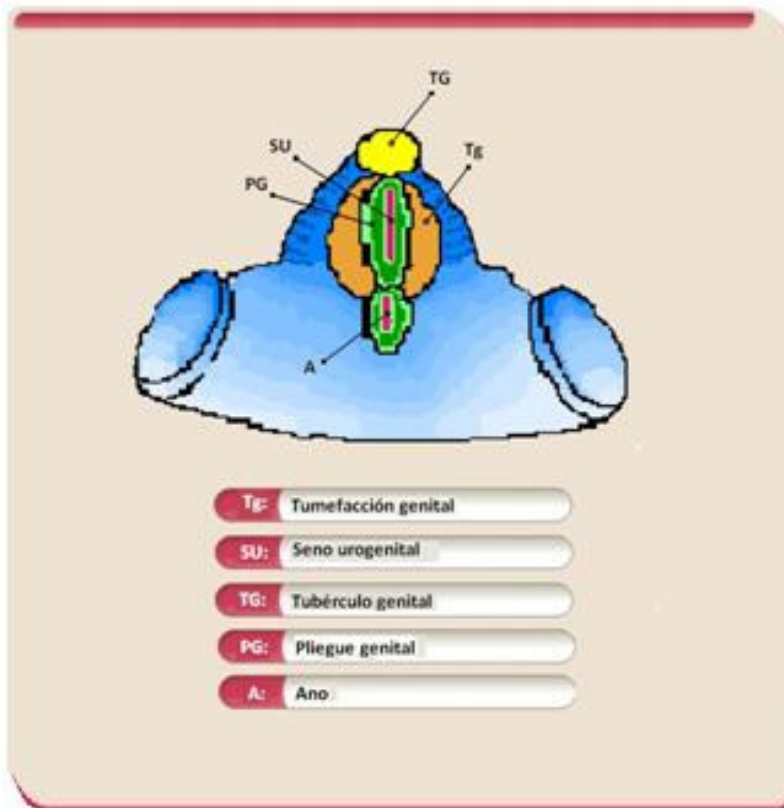
Otro aspecto de importancia social en la asignación del sexo es el rol que el individuo desempeña en el medio en el cual se encuentra. Un hombre cromosómicamente masculino, con producción normal de testosterona, con aspecto muy varonil y con genitales externos e internos de aspecto normal, puede sentir que es una mujer encerrada en un cuerpo que no le corresponde. Lo mismo puede suceder con una mujer que psicológicamente es un hombre. En el pasado se utilizaron muchos términos para definir esta condición, que con el tiempo han decantado en “Disforia de género” o “Transgénero”<sup>90</sup>. Esta sensación de vivir en un cuerpo equivocado ocurre en los transexuales verdaderos. Algunas raras ocasiones un hombre puede ser criado como una niña si al nacer presenta genitales ambiguos que no se estudian adecuadamente<sup>91</sup>; otras veces la crianza con el sexo contrario puede obedecer a circunstancias sociales o culturales. Contrario al transexual, otro término que hace carrera desde los finales del siglo XX es el de “cissexual” que es el homosexual que se siente muy cómodo con órganos sexuales de su cuerpo<sup>92</sup>.

## 4.2 DSARROLLO NORMAL DE LOS GENITALES EXTERNOS

Entre las semanas cuarta y séptima del desarrollo los genitales externos masculinos y femeninos son indiferenciados puesto que el mesénquima de la región perineal origina estructuras que servirán para formar pene y escroto o para formar la vulva. Durante las primeras 7 semanas de gestación los genitales externos son exactamente iguales en ambos sexos (Fig. 26). Mientras no haya influencia hormonal de la testosterona y de la dihidrotestosterona, la apariencia de los genitales externos se irá tornando femenina. Hacia la 8ª semana en el feto masculino una parte de la testosterona es metabolizada hacia dihidrotestosterona (DHT) por acción de la 5 $\alpha$ -reductasa que se encuentra en las células del seno urogenital. Estas hormonas son decisivas para la formación de los genitales externos masculinos. Si la testosterona no pasa a DHT o la DHT no estimula adecuadamente las células del seno urogenital, se produce una masculinización incompleta<sup>93</sup>.

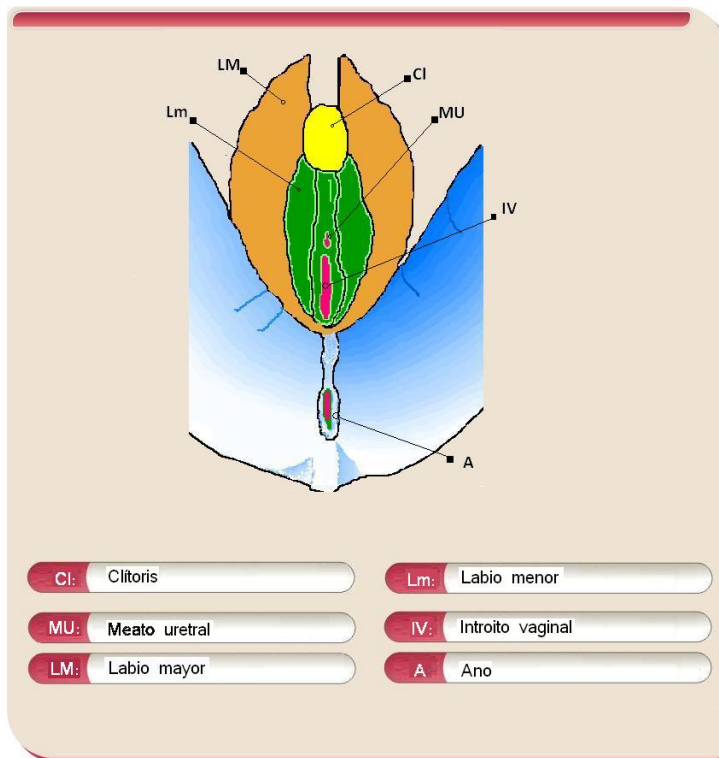
La diferenciación se empieza a estructurar hacia la semana 9 y culmina en la semana 12 de desarrollo (que equivale a la semana 14 de amenorrea) (Fig. 27). Solo en este momento se pueden identificar los genitales masculinos o femeninos. Entre las semanas cuarta y sexta del desarrollo, el mesénquima de la región caudal del embrión origina las tumefacciones labio-escrotales o genitales, el tubérculo genital, el surco urogenital, la membrana cloacal y los pliegues urogenitales. Hacia las semanas quinta y sexta se aprecia una clara delimitación entre el surco urogenital y los pliegues urogenitales lateralmente<sup>94</sup>.

**Figura 26.** Genitales indiferenciados (7<sup>a</sup> semana




El tubérculo genital se ubica en el extremo craneal de la membrana cloacal. Al final de la semana sexta se aproximan el pliegue urogenital y la membrana cloacal para formar la región urogenital (en la cara ventral) y la región anal (en la cara dorsal). Entre las semanas novena y décima se rompen la membrana cloacal y la membrana urogenital para formar el periné superficial (Cuadro 26). El origen embriológico de cada estructura de los genitales externos femeninos se menciona en la tabla 4.1.

**Figura 27.** Genitales femeninos (12<sup>a</sup> semana del desarrollo)



Nota: al igual que en el resto del texto, las semanas de edad del embrión o feto, hacen referencia a la edad de desarrollo, contadas a partir de la fecundación. En obstetricia se suman dos semanas, pues se cuenta desde el inicio de la menstruación anterior a la fecundación. En este caso la 12<sup>a</sup> semana del desarrollo equivale a la semana 14, contada por amenorrea, que es la misma edad calculada por ecografía.

Vale decir que en lenguaje de los embriólogos, un feto de 12 semanas de desarrollo, es visto por los obstetras como de 14 semanas, ya sea por amenorrea o por ecografía.

ESTRUCTURA EMBRIONARIA		ESTRUCTURA FINAL
Tubérculo genital		Clítoris
Tumefacciones labio-escrotales		Labios mayores
Pliques urogenitales		Labios menores (ninfas)
Seno urogenital y pliegues urogenitales		Vestíbulo (también llamado Introito)

Durante la vida fetal los labios menores son casi imperceptibles, por estar ocluidos por los labios mayores. Eventualmente se puede encontrar que protruyen más allá de los labios mayores (labios menores “hipertróficos”), lo cual no constituye una anomalía, sino simplemente una variación anatómica.

#### **4.3 TRASTORNOS DEL DESARROLLO DE LOS GENITALES EXTERNOS FEMENINOS**

Las alteraciones del desarrollo genital se clasifican en aquellas que presentan ambigüedad genital externa y genitales externos claramente femeninos. Este último grupo se divide en 3 grupos:

- Aquellos que tienen anomalías solamente en los genitales
- Con anomalías ano-rectales asociadas
- Con anomalías urológicas asociadas.



Dentro de las causas tenemos: incremento en la producción de andrógenos por la glándula suprarrenal fetal, aumento de andrógenos por gónadas fetales, andrógenos de origen placentario, andrógenos de la madre, falta de respuesta en

los órganos blanco (Tabla 4.2). A continuación se mencionan las alteraciones más relevantes, relacionados con el desarrollo de la vulva.

**4.3.1 Hiperplasia adrenal congénita.** Esta condición genera incremento en la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales fetales con deficiencia en enzimas esteroideas, como parte de su fisiopatología. De todas las enzimas comprometidas, la deficiencia de la 21-hidroxilasa es la causa más frecuente de hiperplasia adrenal congénita en el mundo; presente en aproximadamente en 1:15000 nacidos vivos<sup>95</sup>. La incapacidad de la glándula suprarrenal fetal para sintetizar suficiente cortisol libera la retroalimentación negativa del eje adrenal-hipófisis-hipotálamo lo que produce un exceso de corticotropina (ACTH), luego en ausencia de enzimas los precursores del cortisol son transportados por la vía de otras hormonas adrenales, lo cual conduce a un exceso de testosterona y virilización severa en mujeres 46,XX. Un estado de deficiencia enzimática severa ocasiona alteración del desarrollo sexual, manifestado clínicamente por las siguientes alteraciones que conforman la ***ambigüedad genital***:

- Clítoromegalia
- Fusión labioescrotal
- Falta de descenso completo de la vagina al perineo, lo que produce un canal urogenital común o un seno con separación incompleta entre la vagina y la uretra<sup>96</sup>.

## Etapas embriológicas de la vulva

<p>Semanas 4 a 6 del desarrollo:</p> <p>Mesénquima de la región caudal</p> 	<p>Tumefacciones labio-escrotales</p> <p>Tubérculo genital</p> <p>Surco-urogenital</p> <p>Membrana cloacal</p> <p>Pliegues urogenitales</p> <p>Seno urogenital</p>
<p>Semanas 5 y 6 de desarrollo</p>	<p>Delimitación del surco urogenital y de los pliegues urogenitales</p>
<p>Fin de la semana 6 y comienzo de la semana 7</p>	<p>Aproximación del pliegue urogenital y de la membrana cloacal</p>
<p>Semana 8 de desarrollo</p>	<p>Se forma la región urogenital y región anal</p>
<p>Semanas 9 a 12 de desarrollo</p> 	<p>Se rompen la membrana cloacal y la membrana urogenital, Se forma el orificio de la vulva y el orificio del ano</p>

**4.3.2 Síndrome de insensibilidad a los andrógenos.** Genéticamente los individuos con esta afección, tiene un cariotipo masculino 46,XY y tienen testículos internos, pero sus **genitales externos son femeninos** y de aspecto normal. El diagnóstico suele hacerse como parte del estudio de la amenorrea primaria. Los testículos producen testosterona en adecuada cantidad, pero los receptores a estas proteínas son insensibles, por lo cual no se ejerce el efecto fisiológico de estas hormonas<sup>97</sup>.

**4.3.3 Hermafroditismo verdadero<sup>98</sup>.** Esta es una causa rara de **ambigüedad de los genitales**, al parecer por mosaicismo. Lo usual es que en la misma gónada se encuentre tejido ovárico y tejido testicular, lo cual confiere una doble carga hormonal masculina y femenina. Este trastorno es muy raro en América pero no tan raro en África y en el Asia del Medio Oriente.

Es común encontrar asimetrías de gónadas, conductos sexuales, genitales externos de difícil definición, en pacientes frecuentemente 46,XX. El sexo de crianza es dictado por el fenotipo, dirigido por la gónada dominante (Fig. 4.3).

**Tabla 3** Clasificación y etiologías de las anomalías del desarrollo sexual<sup>99</sup>

Categoría	Etiología	Diagnostico
46XX	Incremento en la producción adrenal fetal de andrógenos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia adrenal congénita               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deficiencia 21-hidroxilasa</li> <li>○ Deficiencia 11β-hidroxilasa</li> <li>○ Deficiencia 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa</li> <li>○ P450 Oxidoreductasa</li> </ul> </li> <li>• Tumor secretante de andrógenos</li> </ul>
	Producción de andrógenos por gónadas fetales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno del desarrollo sexual ovotesticular.</li> <li>• 46XX SRY+ trastorno del</li> </ul>

		desarrollo sexual testicular (Translocación SRY)
	Fuente fetoplacentaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de aromatasa placentaria</li> <li>Deficiencia de oxidoreductasa</li> </ul>
	Paso transplacentario de andrógenos maternos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor secretante de andrógenos maternos o Luteoma del embarazo</li> <li>Andrógenos exógenos (ej: Danazol)</li> </ul>
	Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes dismorficos</li> <li>Agnesia mulleriana</li> <li>Extrofia cloacal</li> </ul>
<b>46XY</b>	Disgenesia testicular/malfuncionamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disgenesia gonadal pura (XY)</li> <li>Disgenesia gonadal mixta (frecuente 45X/46XY)</li> <li>Regresión testicular</li> <li>Trastorno del desarrollo sexual ovotesticular</li> </ul>
	Reducción de la síntesis de andrógenos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de 5<math>\alpha</math>-reductasa</li> <li>Aplasia o hipoplasia de células de Leydig</li> <li>Hiperplasia adrenal congénita no virilizante</li> </ul>
	Deficiencia en la síntesis o acción de la HAM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de conductos mullerianos persistentes</li> </ul>
	Falta de respuesta en órganos blancos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos en receptores de andrógenos (Síndrome de insensibilidad a andrógenos)</li> </ul>
	Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes dismorficos</li> <li>Hipospadia</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micropene</li> <li>• Extrofia cloacal</li> <li>• Síndrome de conductos mullerianos persistentes</li> </ul>
<b>Relacionada con cromosoma sexual</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 45X0 Síndrome de Turner</li> <li>• 47XXY Síndrome de Klinefelter</li> </ul>
<b>Trastorno del desarrollo sexual ovotesticular</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 46XX/46XY</li> <li>• 45X/46XY (Disgenesia gonadal mixta)</li> </ul>

**Figura 28.** Ambigüedad sexual



Lactante con ambigüedad sexual. Se puede observar la presencia de pene (o tal vez clitoromegalia) y la presencia de vulva (o tal vez hipospadia). No hay testículos.

**4.3.4 Hipoplasia genital externa**<sup>100</sup>. Es una condición rara, en la mayoría de los casos hace parte de síndromes. Compromete clítoris, labios mayores y menores. Muy pocos casos han sido reportados como hipoplasia o agenesia aislada, en todos ellos cariotipo 46,XX, con desarrollo cognitivo, físico y puberal normal. Existen numerosos síndromes asociados o relacionados con agenesia o con hipoplasia de los genitales externos. Entre los más frecuentes están:

**Síndrome de Prader-Willis**

- 70% tiene delección 15q11-q13
- Hipoplasia o agenesia de clítoris
- Hipogonadismo hipotalámico
- Oligomenorrea o amenorrea
- Talla corta
- Déficit cognitivo leve a moderado
- Trastornos del aprendizaje
- Obesidad infantil temprana

**Síndrome de Robinow**

- Hipoplasia de labios menores
- Clítoris pequeño
- Hipertelorismo marcado
- Nariz corta y hacia arriba
- Frente amplia y prominente
- Labio superior en forma de V invertida
- Anormalidades en extremidades

**Síndrome de CHARGE**

- Hipoplasia de labio menor y clítoris
- Atresia de útero, cérvix o vagina
- Coloboma
- Anormalidades cardíacas
- Atresia de coanas

- Anormalidad en oídos

#### **Síndrome de delección 18q**

- Retardo en el desarrollo
- Déficit cognitivo
- Dismorfismo facial<sup>5</sup>
- Hipoplasia de labio menor

**4.3.5 Disgenesia gonadal.** En estas pacientes se encuentra ausencia de oocitos, las gónadas se desarrollan como estrías, fenotípicamente son femeninas. Un ejemplo de ello es el síndrome de Swyer<sup>101</sup>, considerado una disgenesia gonadal femenina XY, producto de mutaciones o delecciones en el gen SRY. Estos individuos no menstrúan ni desarrollan los caracteres sexuales secundarios. Otro síndrome con disgenesia gonadal es el síndrome de Turner (45,X0), caracterizado por talla baja, hipogonadismo primario, defectos morfológicos específicos del desarrollo facial, cardiovascular, urológico y óseo<sup>102</sup>.

## 5.1 DESARROLLO DE LA VAGINA

# 5. Capítulo 5

### INTRODUCCIÓN

Los conductos de Müller y el seno urogenital son las estructuras embrionarias principalmente involucradas en el desarrollo embriológico de la vagina. Se describe en este capítulo los pasos en el desarrollo normal de la vagina, así mismo se menciona las alteraciones de la misma. Algunas alteraciones obedecen a restos parcialmente involucionados del conducto de Wolf y con frecuencia las alteraciones vaginales se asocian con malformaciones en útero.

### 5.2 DESARROLLO NORMAL

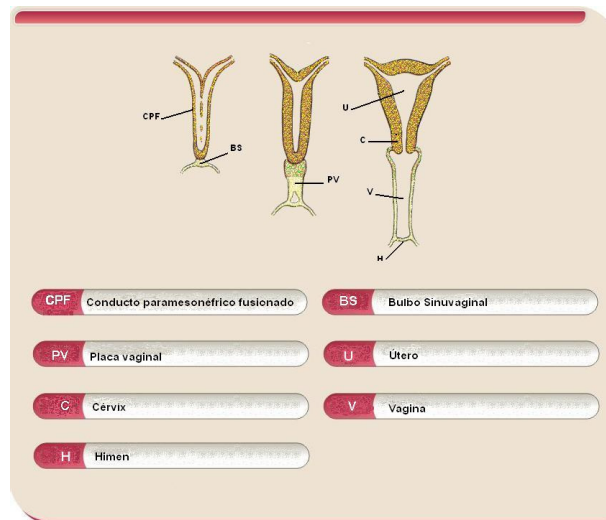
En la actualidad se considera que la vagina se forma de la fusión de los tubérculos müllerianos con estructuras del seno urogenital. Una vez se produce la proliferación celular en la parte superior del seno urogenital, se forma el bulbo seno-vaginal que al fusionarse con los tubérculos müllerianos da origen a la placa vaginal (10ª semana del desarrollo). La placa inicia su canalización a nivel inferior, donde quedará el anillo himeneal (11ª semana del desarrollo) y continúa en sentido ascendente hasta llegar al cérvix<sup>103</sup>.

Este proceso culmina alrededor de la 21ª semana del desarrollo<sup>104</sup> (Fig. 29). Durante la embriogénesis vaginal, el epitelio columnar de los conductos müllerianos que tapizan la placa vaginal es convertido en epitelio escamoso estratificado hasta la unión con el epitelio columnar del futuro canal endocervical<sup>105</sup>. Por su parte, la cavitación de la placa vaginal en sentido caudal encuentra el epitelio escamoso estratificado del seno urogenital y la proliferación de la placa vaginal produce una concavidad alrededor del cuello, que en su

conjunto forma los fórnices (saco) laterales más los fórnices (saco) anterior y posterior<sup>3</sup>.

*Formación del himen:* El himen embriológicamente corresponde al tabique entre el bulbo sinuvaginal por arriba y el seno urogenital por debajo. Se encuentra tapizado internamente por epitelio vaginal y externamente por una capa de epitelio del seno urogenital (ambos de origen endodérmico), con mesodermo entre los dos<sup>106</sup>.

**Figura 29.** Formación de la vagina



### 5.3 ALTERACIONES DEL DESARROLLO DE LA VAGINA

Las alteraciones de la vagina pueden ser producto de defectos en el desarrollo de los conductos müllerianos (no desarrollo, defectos en la fusión vertical o lateral, fallas en la resorción), disgenesia gonadal<sup>107</sup>. Frecuentemente se encuentran asociados a malformaciones en el sistema urinario y gastrointestinal<sup>3</sup>.

**5.3.1 Quiste de Gartner.** La vagina es el sitio donde más comúnmente se producen defectos en el desarrollo de los conductos de Wolff. La mayoría de las

malformaciones del conducto de Wolff involucran la presencia de un remanente o persistencia de estructuras vestigiales de los conductos Wolffianos entre el tracto urinario y genital. Estas malformaciones pueden ser pequeñas o grandes. Usualmente son lesiones quísticas paralelas al sistema mülleriano maduro. Los quistes genitales de origen wolffiano reciben diferente nombre según su ubicación: en la vagina son llamados quistes de Gartner (Fig. 30), pero ellos también pueden ser vistos como quistes paratubáricos, quistes del epooforo, quistes del paraoroforo y quistes del ligamento ancho<sup>3</sup>.

**Figura 30.** Paciente de 22 años con quiste de Gartner (percibido solo un mes antes) y embarazo a término. El quiste de Gartner se implanta en la cara anterior de la vagina

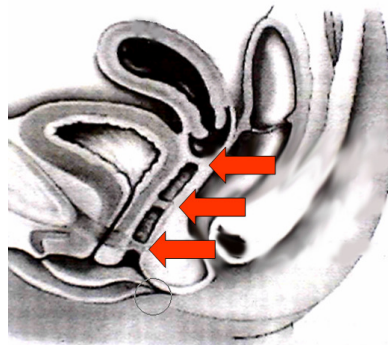


**5.3.2 Himen imperforado.** El himen es considerado una extensión del tubérculo del seno urogenital. El himen imperforado representa una barrera persistente entre el seno urogenital y el sistema de conductos müllerianos a nivel del tercio inferior de vagina. Sus manifestaciones clínicas se dan principalmente en la pubertad, caracterizándose por ausencia de menstruación, hematocolpo y dolor pélvico cíclico. Su diagnóstico diferencial debe hacerse con el tabique vaginal transverso y la agenesia cervical<sup>2</sup>.

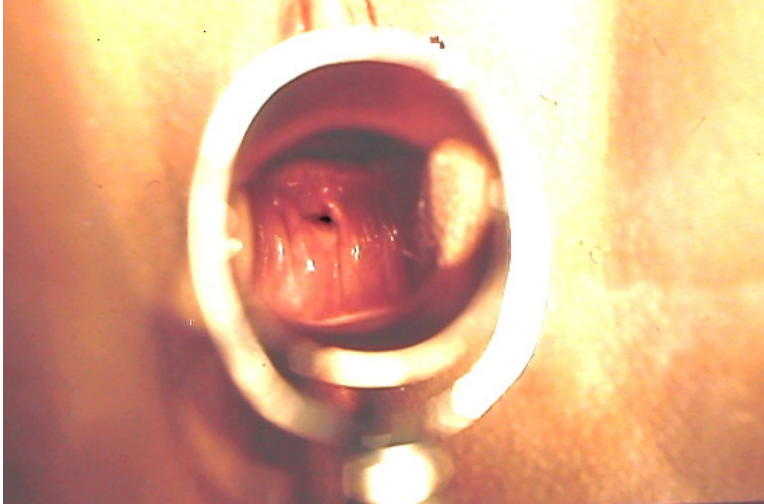
**5.3.3 Tabique vaginal transverso.** Este es un defecto en la fusión vertical de los conductos de Müller al unirse con el seno urogenital a nivel del tubérculo mülleriano (Fig. 5.3). Su incidencia se encuentra entre 1/2100 y 1/72000 mujeres. La falta de fusión entre el endodermo vaginal y el mesodermo de los conductos müllerianos puede darse en cualquier sitio del canal vaginal, lo más frecuente entre el tercio medio y superior de la misma, 40% y 46% de las veces, respectivamente<sup>108</sup>. Este tabique puede tener un espesor de escasos milímetros hasta abarcar la totalidad del canal vaginal<sup>3</sup> (Fig. 31 y 32). Puede encontrarse como una alteración aislada o asociarse a otras condiciones como en el síndrome de McKusick–Kaufman<sup>2</sup>.

**5.3.4 Tabique vaginal longitudinal.** La mayoría de las pacientes son asintomáticas. Ocasionalmente las mujeres pueden presentar con útero didelfo, hematocolpos unilateral secundario a obstrucción de hemivagina, que característicamente se puede asociar a agenesia renal ipsilateral<sup>5</sup>. (Fig. 5.6)

**Figura 31.** Tabiques vaginales congénitos. Este gráfico ilustra la ubicación de los tres tipos de tabique transverso de la vagina: alto, medio y bajo. El más frecuente es el medio, que separa los dos territorios embrionarios de la vagina: la zona superior que proviene de los conductos de Müller y la zona que proviene del Seno Urogenital.



**Figura 32.** Tabique transverso. Presencia de tabique transversal medio, entre el tercio superior y el tercio medio de la vagina. En el centro hay un pequeño orificio para drenaje de la sangre menstrual.



**Figura 33.** Tabique transverso. Al fondo de la vagina se observa un tabique transversal medio, parcialmente desgarrado. En primer plano se observa la membrana himeneal.



**Figura 34.** Tabique vaginal longitudinal



**5.3.5 Agenesia vaginal.** Su incidencia se encuentra 0.2% de nacimientos anuales. Con frecuencia se asocia a la ausencia del útero (síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser). En un 30-40% de los casos se asocia a malformaciones del tracto urinario superior (riñón ectópico, riñón en herradura, agenesia renal, alteración de uréteres). 12% de los casos presentan malformaciones esqueléticas, principalmente en la columna vertebral (Fig. 35). Puede asociarse a otros síndromes como: Mc Cusick-Kaufman, Bardlet-Biedl, Fraser y Klippel-Feil. El eje hipotálamo-hipófisis-ovario regularmente funciona normal, presenta niveles de FSH, LH y estrógenos dentro de valores normales y usualmente tienen un cariotipo 46,XX. Al examen físico se observa un fondo de vagina ciego y acortado<sup>109</sup>. La ecografía pélvica puede mostrarnos un útero no funcional y ovarios normales<sup>110</sup>.

**Figura 35.** Ausencia congénita de vagina



**5.3.6 Fístulas recto-vaginales.** La ausencia congénita del ano (ano imperforado) se acompaña con frecuencia de fístula entre el recto y la vagina<sup>111</sup>. El síndrome de Rothmund-Thomson<sup>112</sup>, suele acompañarse de una fístula recto-vaginal congénita<sup>113</sup>. Otra fístula congénita es la vésico-vaginal<sup>114</sup>.

## 6.1 DESARROLLO DEL ÚTERO

# 6. Capítulo 6

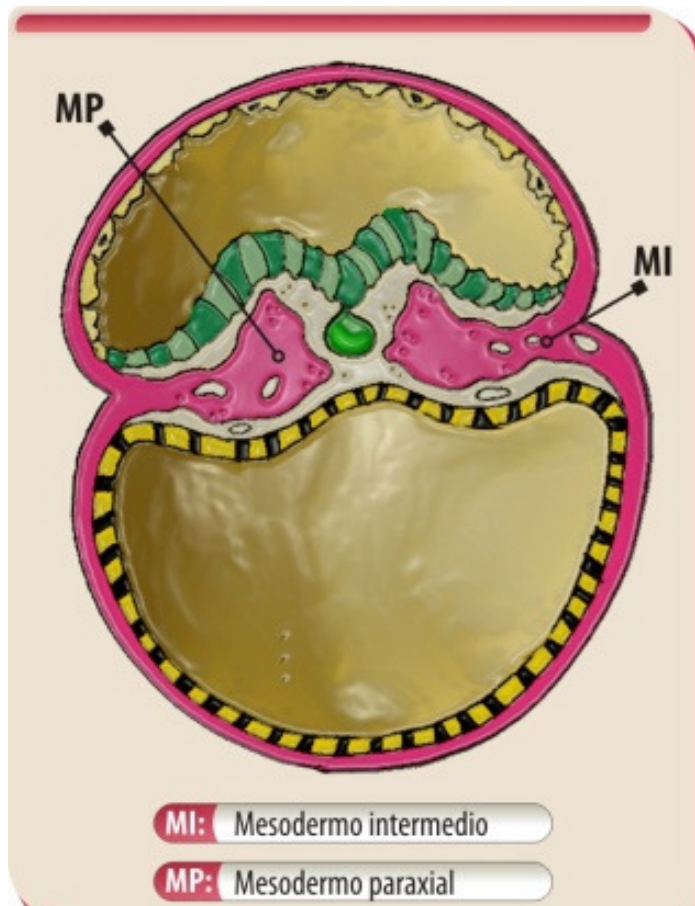
### INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los órganos genitales femeninos, al igual que los masculinos, tienen un origen común con el sistema urinario y como se ha mencionado en capítulos anteriores, a partir del mesodermo intermedio (Fig. 6.1). El Sistema de conductos sexuales indiferenciados, se encuentra formado por los conductos mesonéfrico (Wolff) y paramesonéfrico (Müller). Cuando los testículos fetales comienzan a funcionar en el varón, sus productos de secreción (HAM, testosterona) actúan sobre estos, haciendo que se desarrolle un fenotipo masculino. En las hembras, ante la ausencia de secreciones testiculares y la presencia o no de gónadas, hace que los conductos sexuales se diferencien en fenotipo femenino.

### 6.2 DESARROLLO DE LOS CONDUCTOS DE WOLFF Y MÜLLER

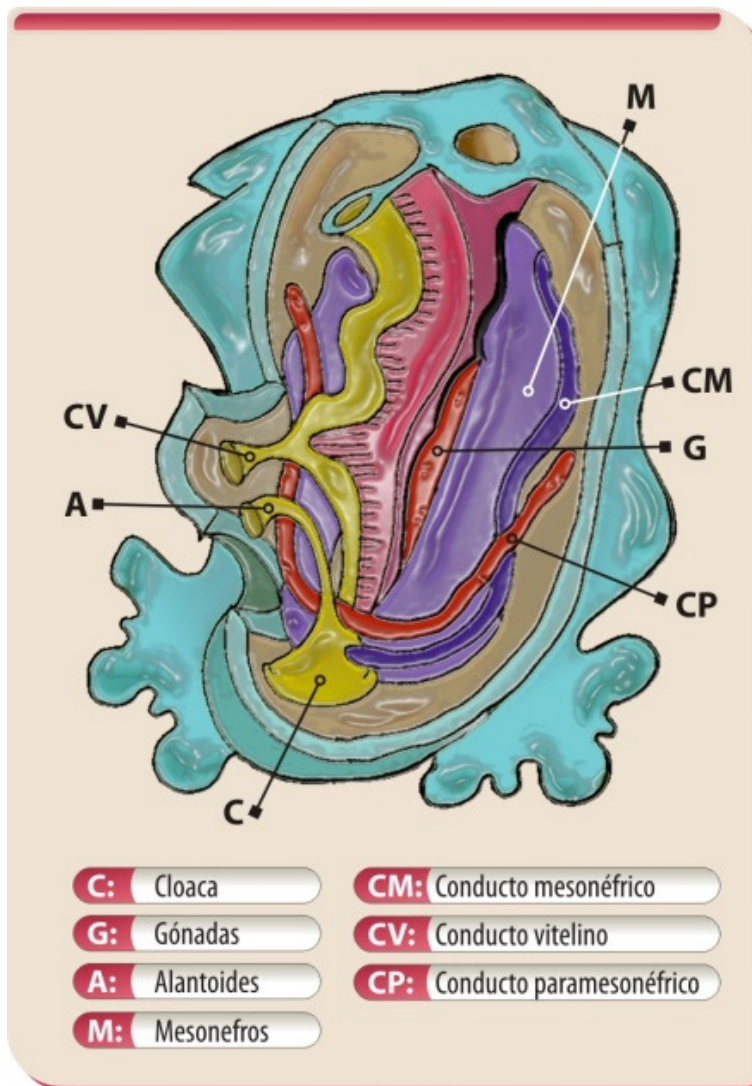
Los conductos de Müller (o paramesonéfricos) hacen su aparición en la 7ª semana de gestación de manera paralela a los conductos de Wolff, y culmina su desarrollo en la 20ª semana<sup>115</sup> (Fig. 36). A pesar de que ambos conductos se derivan del mesodermo intermedio y se encuentran constituidos por diferentes tipos de células; se plantea que el conducto de Müller tenga origen en el conducto de Wolff, dado el momento y la localización en que aparece (conducto de Müller), además de la activa comunicación existente entre las células de ambos conductos<sup>116</sup>.

**Figura 36.** Mesodermo intermedio



En otros trabajos realizados en pollos y ratones, se plantea que de una discreta población de células del epitelio celómico en el límite entre el mesonefros y el pronefros normalmente se desarrolla el conducto de Müller, a través de un respuesta local a una molécula inductora que inicia la formación de un saco, que luego se hace dependiente del conducto de Wolff para su extensión caudal<sup>117</sup>.

**Figura 37.** Conductos müllerianos



En un embrión estadio Carnegie 18\* (7ª semana gestacional) (Tabla 6.1), el conducto de Müller es reconocido como un corto tubo que va desde un pliegue longitudinal en el epitelio celómico lateral hasta el conducto de Wolff. En su extremo craneal las células müllerianas pueden distinguirse claramente de las

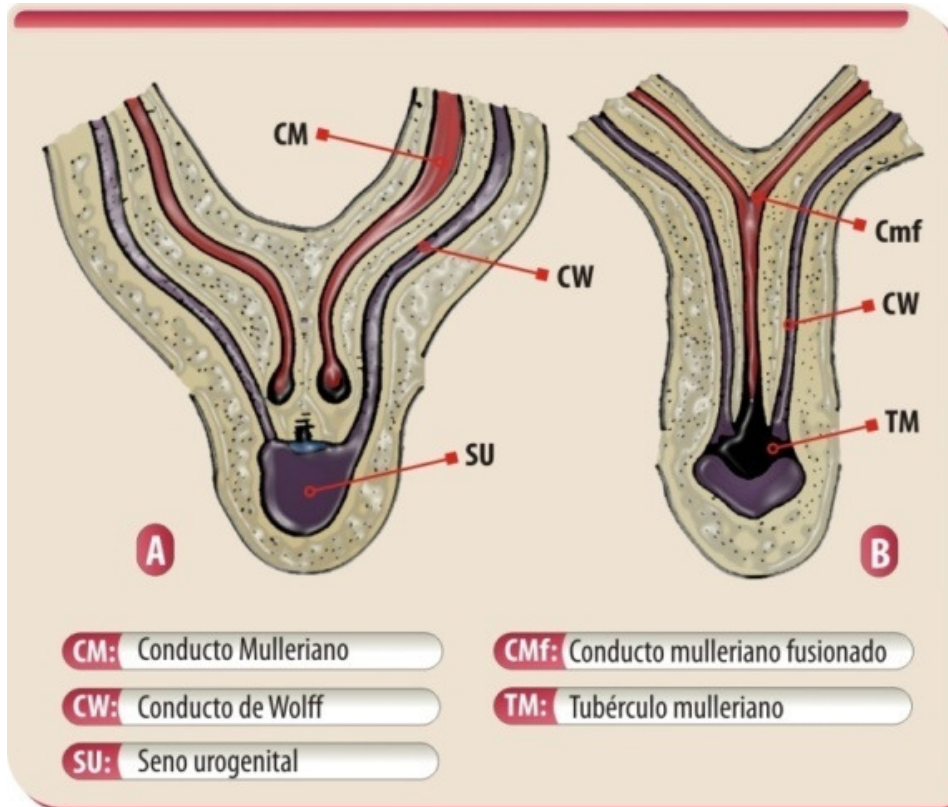
\* los 23 estadios del desarrollo embrionario inicial en humanos de Carnegie refleja los cambios en la apariencia externa del embrión durante las primeras 8 semanas del desarrollo y que puede ser aplicado a otras especies. Hill M. *Early Human Development. Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2007; volume 50, number 1: 2-9.

células del epitelio celómico<sup>2</sup>. En los siguientes días los conductos paramesonéfricos se ubican del lado lateral de los conductos de Wolff pero en su extremo caudal inicia una aproximación medial de los mismos sin llegar a hacer contacto (Fig. 6.3A). Al final de la 8ª semana de gestación se realiza la unión entre los conductos müllerianos (paramesonéfricos), persistiendo un septo longitudinal que los separa cuyo proceso de resorción se inicia en la 9ª semana (aproximadamente estadio 23 de Carnegie), desapareciendo por completo en la 11ª semana, constituyéndose en una cavidad única denominada **primordio úterovaginal** (Fig. 6.3B), el cual se prolonga en forma espontánea, sin hacer contacto con el seno urogenital y tapizada por un epitelio cuboidal<sup>118</sup>. Una de las proteínas involucradas en este proceso de resorción es la antiapoptótica **Bcl 2** (B-cell lymphoma), cuya deficiencia se ha encontrado en casos de persistencia del septo intrauterino<sup>119</sup>. Posteriormente, hacia la parte distal de esta fusión los conductos de Müller se separan y retornan a cada lado del conducto de Wolff<sup>2</sup>. A medida que los conductos müllerianos crecen en sentido caudal, se convierte en pliegues peritoneales laterales que darán origen al **ligamento ancho** el cual une el útero con ovario (**mesovario**) y trompas de Falopio (**mesosalpinx**)<sup>120</sup>. (Fig. 38)

### 6.3 MECANISMOS MOLECULARES

La formación inicial de los conductos paramesonéfricos requiere de la expresión e interacción coordinada de varios factores de transcripción y señalización. Uno de ellos, **Wnt**, ubicado en el brazo corto del cromosoma 1, es un gen autosómico cuya expresión se encuentra regulada en forma negativa en la gónada masculina,

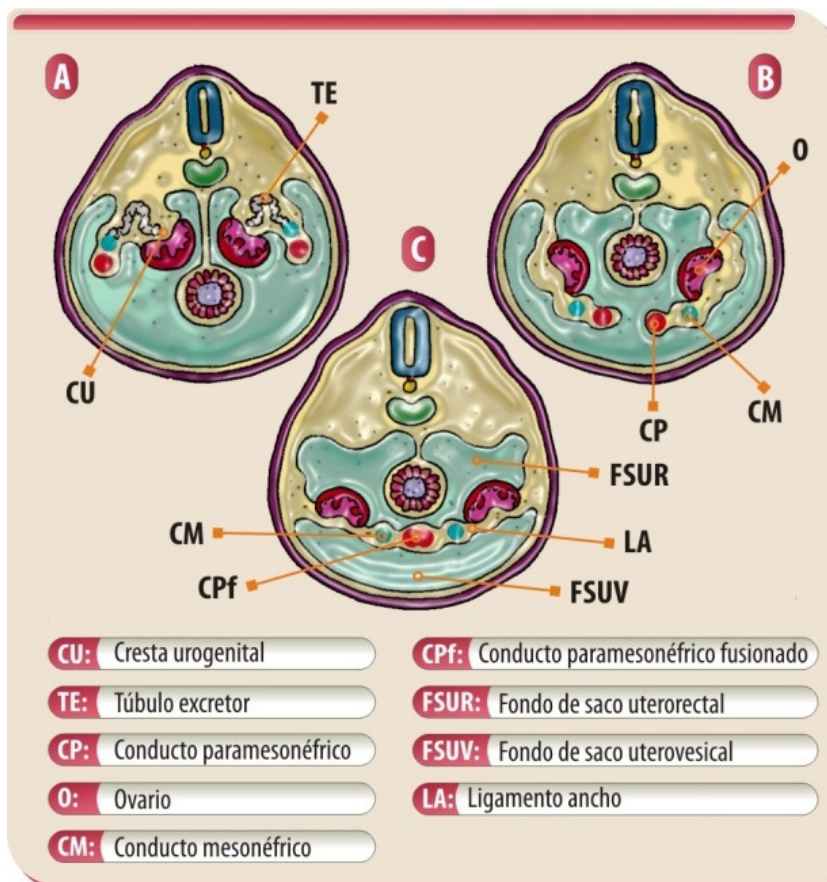
**Figura 38.** **A** Aproximación de conductos müllerianos. **B** Conductos müllerianos fusionados



pero se mantiene en el ovario en desarrollo y específicamente el ***Wnt-4***, cuya ausencia no permite el desarrollo de los conductos paramesonérficos<sup>121</sup>. El ***Wnt-5*** expresado en el mesénquima del útero, cérvix y vagina, es requerido para el desarrollo de las glándulas uterinas y las estructuras anteriores y posteriores del cérvix y la vagina<sup>122</sup>. Otro gen que debe expresarse es el ***Wnt-7a***, a nivel del epitelio. Este concursa en el mantenimiento de la expresión de una secuencia de genes (Homeobox) ***Hoxa 10*** a ***Hoxa 13*** necesarios para el desarrollo normal del útero y vagina<sup>123</sup>. ***Hoxa 9***, ***Hoxa 10***, ***Hoxa 11*** y ***Hoxa 13*** son expresados a lo largo de los conductos müllerianos en embriones de ratones (Fig. 39), sin embargo después del nacimiento se ha visto una expresión diferencial y es así como ***Hoxa***

**9** es expresado en trompas, **Hoxa 10** en útero, **Hoxa 11** en cervix y **Hoxa 13** en región superior de vagina. Patrón similar se ha podido observar en humanos. Aunque la mutación en **Hoxa 13** se ha relacionado con las anomalías müllerianas, no todos los estudios de mutaciones implican que un único gen sea el responsable en las agenesias müllerianas y se sugiere que el desarrollo normal de los conductos müllerianos resulta del balance específico en la expresión de los genes **Hoxa**<sup>6</sup>.

**Figura 39.** Formación de ligamento ancho



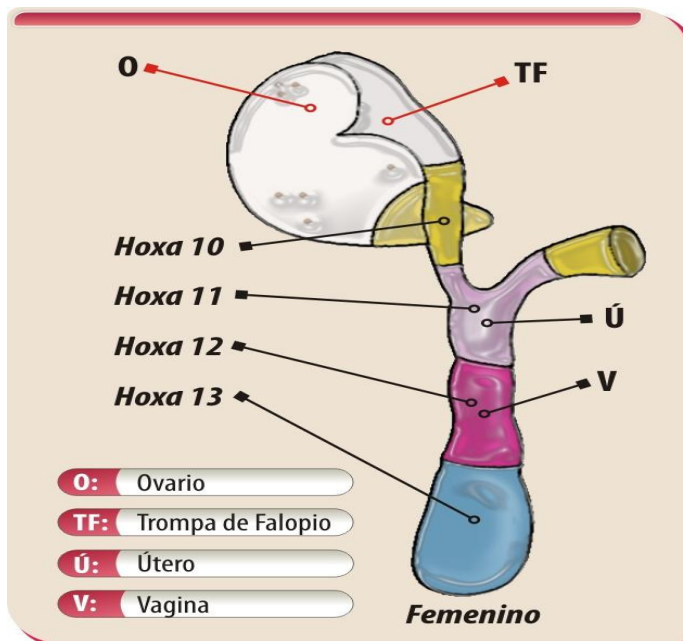
**Tabla 4.** Estados de desarrollo embriológico según Carnegie

Edad gestacional	Estadio de Carnegie	Características del embrión
<b>1ª semana</b>	1	Tamaño: 0.1 – 0.15 mm, oocito fertilizado, cuerpos polares, zona pelúcida
	2	Tamaño: 0.1 – 0.2 mm, primeras divisiones celulares
	3	Tamaño: 0.1 – 0.2 mm, zona pelúcida, trofoblasto, masa celular interna, blastocele
	4	Tamaño: 0.1 – 0.2 mm, inicia adherencia e implantación
<b>2ª semana</b>	5	Tamaño: 0.1 – 0.2 mm, completa implantación, masa celular interna, embrión bilaminar, desarrollo de trofoblasto.
	6	Tamaño: 0.2 mm, igual al anterior.
<b>3ª semana</b>	7	Diámetro embrión: 0.4 mm, gastrulación, mesodermo entre endodermo y ectodermo, aparece notocorda
	8	Embrión: 1 – 1.5 mm, se identifica disco embrionario, nódulo primitivo, línea primitiva, estría primitiva, tallo de conexión, membranas amnióticas.
	9	Embrión: 1.5 – 2.5 mm. Surco neural, pliegue neural, primeras somitas
<b>4ª semana</b>	10	Embrión: 2 – 3.5 mm. 4-12 somitas, neuroporo rostral, pliegue neural, tubo neural, neuroporo caudal, fusión de pliegue neural.
	11	Embrión: 2.5 – 4.5 mm. 13-20 somitas, cierre neuroporo rostral, corazón, cerebro anterior, neuroporo caudal, tallo de conexión, amnios
	12	Embrión: 3 – 5 mm. 21 – 29 somitas. Se identifica cerebro anterior, lugar de placoda del cristalino, lugar de placoda auditiva, estomodeo, 3 primeros arcos faríngeos. Prominencia cardiaca, somitas.
	13	Embrión: 3 – 5 mm. 21 – 29 somitas. Igual a estado 12.
<b>5ª semana</b>	14	Embrión: 5 – 7 mm. Más de 30 pares de somitas, placodas sensoriales, 4º ventrículo, 3 primeros arcos faríngeos, 1ª hendidura faríngea, componentes maxilar y mandibular de 1er arco faríngeo, seno cervical, yema de extremidades superiores e inferiores, cresta mesonéfrica, cordón umbilical.
	15	Embrión: 7 – 9 mm. Resto igual al estado anterior
<b>6ª semana</b>	16	Embrión: 8 – 11 mm. Pigmentación retiniana, cuarto ventrículo cerebral, cordón umbilical, 1º y 2º arco faríngeo, seno cervical, corazón, desarrollo de placa brazo-mano, placa de pie.
	17	Embrión: 11 – 14 mm. Ojo pigmentado, orificios nasales, meato acústico, corazón, prominencia hepática, muslo, tobillo, placa de pie, cordón umbilical.
<b>7ª semana</b>	18	Embrión: 13 – 17 mm. Ojo pigmentado, párpados, hendidura nasolagrimal, meato acústico externo, corazón, radios digitales, prominencia hepática, muslo, tobillo, placa de pie, cordón umbilical.

<b>8ª semana</b>	19	Embrión: 16 – 18 mm. Rectificación de tronco, ojo pigmentado, párpados, meato auricular, radios digitales, prominencia hepática, muslo, tobillo, placa de pie, cordón umbilical.
	20	Embrión: 18 – 22 mm. Rectificación del tronco, ojo pigmentado, párpado, nariz, meato auditivo, plexo vascular cuero cabelludo, radios digitales, prominencia hepática, muslo, tobillo, placa de pie, cordón umbilical.
	21	Embrión: 22 – 24 mm. Rectificación del tronco, ojo pigmentado, párpado, nariz, meato auditivo, plexo vascular cuero cabelludo, dedos palmeados, hígado prominente, muslo, tobillo, placa de pie, cordón umbilical.
	22	Embrión: 23 – 28 mm. Tronco rectificado, ojo pigmentado, párpados, nariz, meato auditivo, aurícula auditiva, plexo vascular cuero cabelludo, dedos independientes, muslo, tobillo, cordón umbilical.
	23	Embrión: 27 – 31 mm. Plexo vascular cuero cabelludo, párpados, ojo, nariz, pabellón auricular, boca, hombro, brazo, codo, muñeca, dedos separados, planta de pie, cordón umbilical.

Detalles de cada una de las 23 etapas de Carnegie del embrión entre la primera y octava semana<sup>124</sup>

**Figura 40.** Distribución de gen Hoxa en conducto mülleriano



De otra parte, ***Wnt-7a*** también ejerce su efecto a través de la presencia de la ***β-Catenina*** en el ***Amhr 2 (anti-Müllerian hormone receptor 2)***, expresados en las células de la región anterior del mesénquima del conducto mülleriano, lo que es fundamental en el desarrollo morfogénético del tracto reproductor femenino, particularmente en el enrollamiento de las trompas de Falopio en ratones<sup>8</sup>.

#### 6.4 DESARROLLO UTERINO

Con todo lo anterior, se puede decir que el útero es formado entre la semana 8-16 del desarrollo a partir del par de conductos paramesonérficos, a través de 3 importantes estadios. El primero, denominado ***organogénesis***, que corresponde con el desarrollo de los conductos müllerianos. El segundo, ***fusión***, de los conductos müllerianos en su porción inferior y específicamente una laterofusión, que dará origen a la parte superior de la vagina, cérvix, útero. La región superior de los conductos müllerianos no se fusiona y da origen a las trompas de Falopio. La tercera y última etapa, ***resorción del septo***, cuyo inicio se da alrededor de la 9ª semana, dejando una cavidad uterina y un cérvix único. Así, entre la 19ª – 20ª semana de gestación, el útero se encuentra desarrollado al igual que su endometrio, lo cual es evidente en estudio ultrasonográfico, con un alto índice de correlación entre el tamaño uterino y la edad gestacional<sup>125</sup>. El origen del estroma endometrial y el miometrio se ha podido establecer en el mesénquima esplácnico<sup>126</sup>.

#### 6.5 ANOMALIAS MÜLLERIANAS UTRINAS

Son entidades congénitas que se producen por la falta de desarrollo de los conductos müllerianos, o defectos de la fusión lateral o vertical, o fallas en la resorción de los mismos<sup>127</sup>. Son la segunda causa de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal<sup>128</sup>. Su incidencia se reporta hasta en un 7% en la población femenina en general y su prevalencia varía según la población

específica analizada, encontrándose las tasas más altas entre aquellas pacientes con pérdidas recurrentes de sus embarazos. Frecuentemente se asocia a malformaciones renales, anorectales y musculoesqueléticas<sup>13, 129</sup>. Los pacientes con agenesia mülleriana poseen genitales externos normales y ovarios funcionantes<sup>14</sup>. Su diagnóstico puede realizarse durante un evento obstétrico, en evaluación de pacientes con historia de infertilidad o abortos recurrentes, y en caso de masas abdominales y dismenorrea asociado a obstrucción del tracto genital; sin embargo se puede encontrar en pacientes asintomáticos<sup>13</sup>.

La Sociedad Americana de Fertilidad en 1983 clasificó las anomalías del tracto genital femenino, sin embargo, en los siguientes párrafos se describirán aquellas anomalías müllerianas que involucran exclusivamente al útero, sin desconocer que lo frecuente de ellas es su asociación con anomalías de otros órganos vecinos e inclusive de otros sistemas.

**6.5.1 Agenesia o hipoplasia mülleriana (Clase I).** Representa la forma más severa de las anomalías müllerianas. El síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, consistente en agenesia vaginal completa, asociado en el 90% de los casos a agenesia uterina y cervical (Fig. 41), tiene una incidencia de 1 en 5000 recién nacidos<sup>1</sup>. Los síntomas dependerán de la funcionalidad del útero remanente. En la pubertad se caracteriza por amenorrea primaria. En los casos de útero remanente y funcionante se puede presentar criptomenorrea o hematómetra. Se tendrán caracteres sexuales secundarios normales, dado que poseen ovarios funcionantes. En su diagnóstico la ecografía es el estudio de inicio, y se debe complementar con RM, la cual permite diferenciar entre hipoplasia y agenesia uterina. Su manejo incluye corrección de los defectos anatómicos que permitan recuperar la función sexual (neovagina)<sup>1, 13</sup>.

**Figura 41.** Agenesia o hipoplasia mülleriana

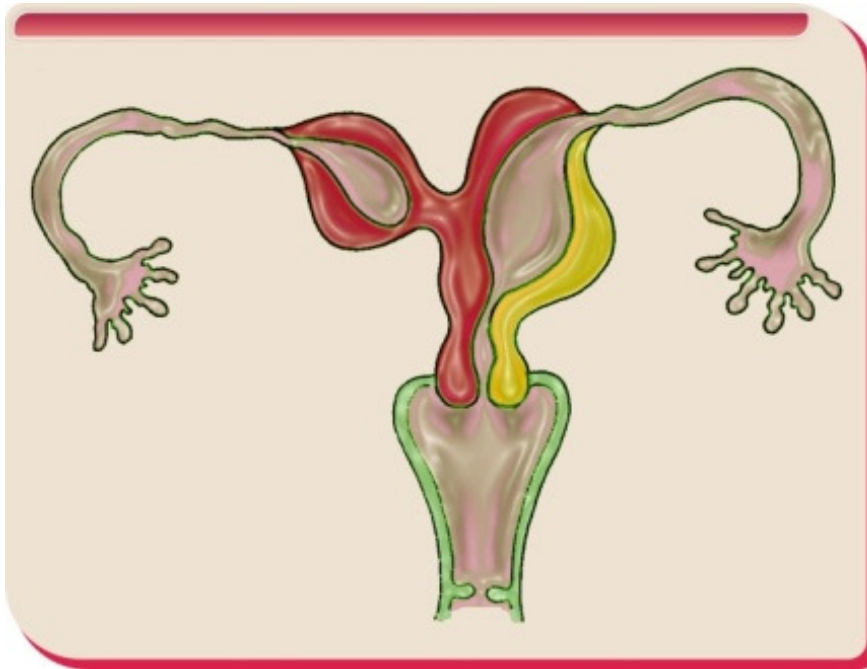


**6.5.2 Útero unicorno (Clase II).** Resultado de la falta de elongación en uno de los conductos müllerianos o el no arribo del mismo al seno urogenital durante la 9ª semana de gestación (Fig. 42). Su incidencia oscila entre 1/4020 – 1/5400 mujeres. Se presenta en 4 variedades: Cuerno rudimentario no-cavitario con o sin tejido endometrial, cavitario con o sin tejido endometrial. Asociada con anomalías renales en 40% de los casos. Se presenta con clínica de infertilidad, endometriosis por menstruación retrógrada, abortos recurrentes o partos preterminos extremos con RCIU (Restricción del crecimiento intrauterino), dismenorrea progresiva o abdomen agudo por embarazo ectópico en el cuerno rudimentario comunicante. Tiene riesgo elevado de ruptura uterina a nivel del cuerno rudimentario, que llega hasta el 50%, por lo que está indicada la resección de este cuerno previo al inicio de los embarazos<sup>13, 15</sup>.

A través de la ecografía podemos sospecharlo, ante la presencia de útero pequeño y redondeado; pero por medio de la RM podemos precisar los detalles e identificarlo. Pacientes con cuerno rudimentario no comunicante no funcional, no

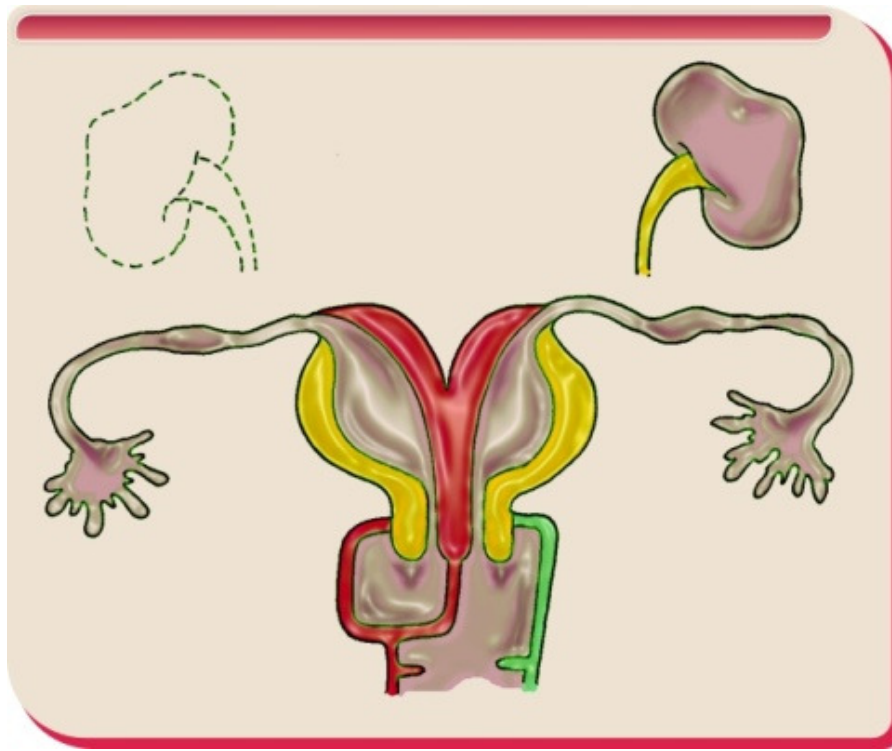
requiere de manejo quirúrgico. Los cuernos rudimentarios comunicantes o no, pero funcionales (tiene tejido endometrial funcionante) se deben reseca<sup>13</sup>.

**Figura 42.** Útero unicorne



**6.5.3 Útero didelfo (Clase III).** Es una malformación asimétrica como resultado de la falta de fusión de los conductos müllerianos en la 9ª semana de gestación, en la que se identifican 2 cavidades uterinas completamente separadas cada una con su endometrio y cérvix normal. No se observa comunicación entre las 2 cavidades. Se asocia en el 75% de los pacientes a tabique vaginal longitudinal completo o parcial y agenesia renal ipsilateral a la obstrucción hemivaginal<sup>13</sup> (Fig. 43). Se presenta con hematometocolpos debido a obstrucción, dismenorrea, incremento del riesgo de endometriosis por menstruación retrógrada, síndrome adherencial, masa vaginal por la obstrucción local, abortos recurrentes<sup>13, 14</sup>. La RM tiene una sensibilidad en el diagnóstico del 100% y una especificidad entre 83 – 100%<sup>15</sup>. El manejo tiene como objetivo liberar la obstrucción en los pacientes que la presente<sup>13</sup>.

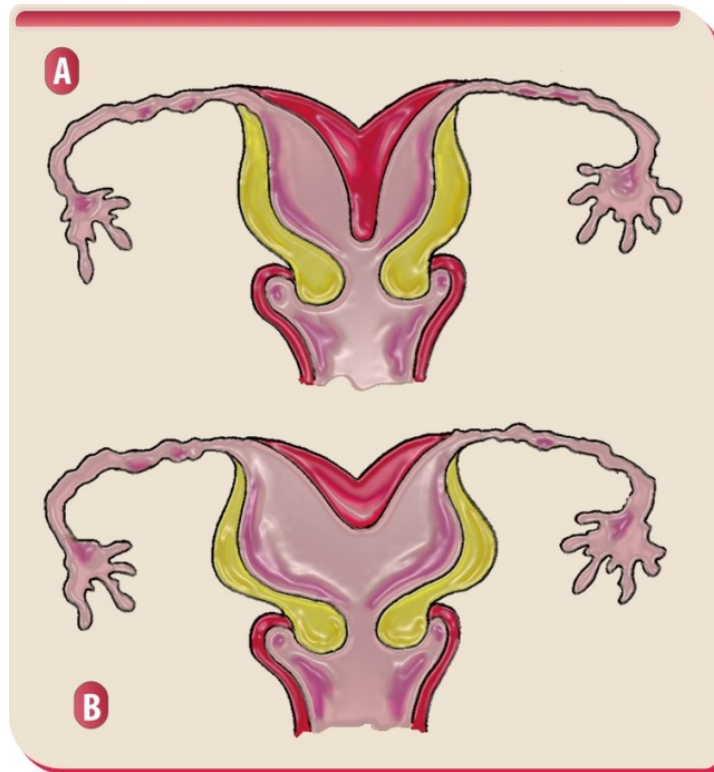
**Figura 43.** Útero didelfo



**6.5.4 Útero bicorne (Clase IV).** Resulta de la fusión incompleta de los conductos müllerianos a nivel del fondo uterino en la 9ª semana de gestación (Fig. 44). El septo se extiende desde el fondo uterino hasta el orificio cervical interno (unicervical) o el orificio cervical externo (bicervical) considerándose completo; pero si este se confina al fondo, se denomina útero bicorne incompleto. Su fisiopatología es similar al útero didelfo, exceptuando porque el bicorne presenta algún grado de fusión de los conductos. Las pacientes con esta anomalía presentan pérdidas de embarazos, sin embargo tienen menos problemas que otras anomalías uterinas. La tasa de abortos espontáneos oscila entre 28 – 35% y la de parto prematuro entre 14 – 23%, dependiendo de la longitud del tabique. Desde el punto de vista diagnóstico la ecografía muestra una gran indentación en el fondo uterino que separa los cuernos uterinos, con uno o dos cérvix. La RM nos muestra dos cuernos uterinos separados por una gran escotadura en el fondo uterino. Por definición la escotadura externa del fondo debe tener por lo menos 1

cm de profundidad. Se diferencia del útero septado donde el contorno de útero es convexo en toda su superficie. A diferencia del útero didelfo, el útero bicorne si tiene comunicación entre los dos cuernos uterinos. En cuanto a su manejo no se requiere de manejo quirúrgico<sup>13</sup>.

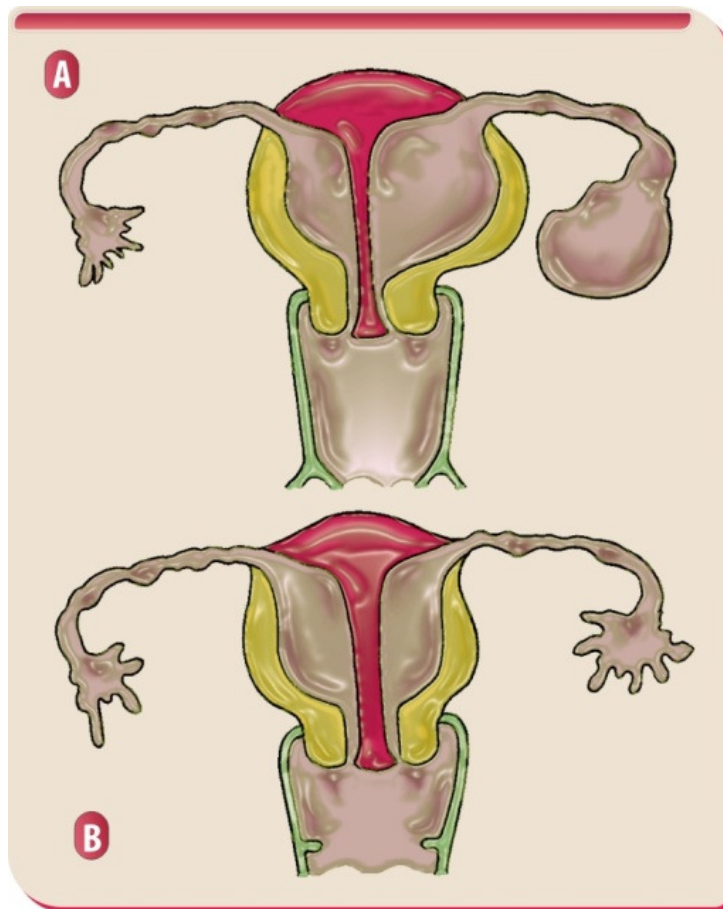
**Figura 44. A** Útero bicorne completo, **B** Útero bicorne incompleto



**6.5.5 Útero Septado (Clase V).** Es la anomalía mülleriana más común, ocasionado por la falta de resorción del septo seguido a la fusión completa de los conductos müllerianos, en la 12<sup>a</sup> semana de gestación (Fig. 45). Compuesto de un tejido fibromuscular pobremente vascularizado, el cual se extiende desde el fondo uterino hasta el orificio cervical interno o externo cuando es completo. En estos casos puede asociarse a tabique vaginal<sup>5</sup>. En el caso del tabique parcial, este no alcanza el orificio cervical interno. Se asocia con historia de abortos recurrentes

(26 – 94%), partos preterminos (9 – 33%), dispareunia, dismenorrea. Generalmente se hace el diagnóstico en la etapa adulta joven. Ante la sospecha clínica, la RM lo puede confirmar.

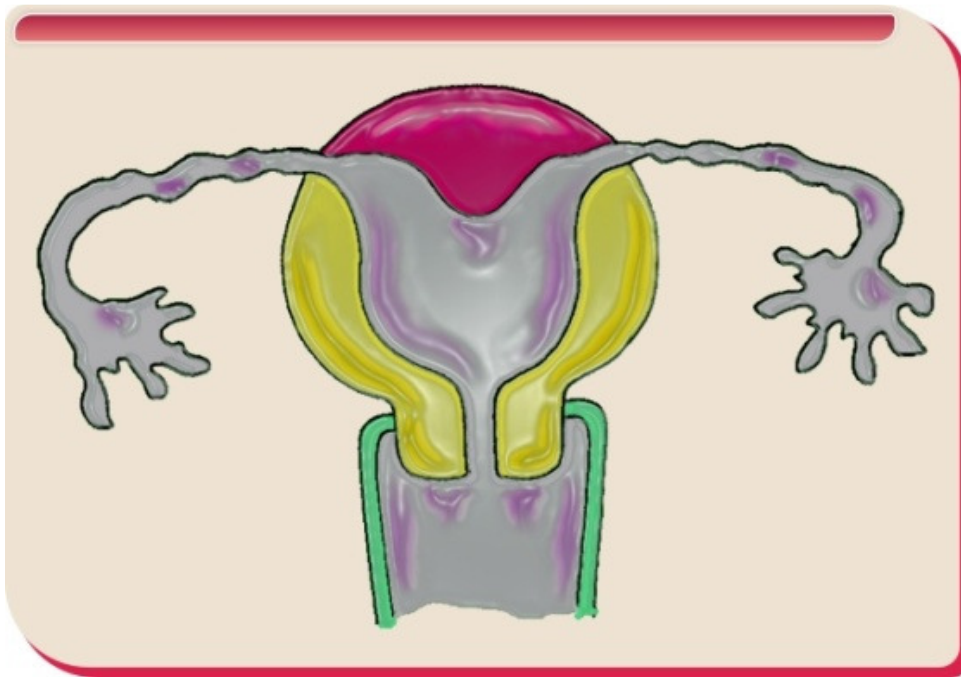
**Figura 45. A** Septo uterino completo con obstrucción, **B** Septo uterino completo sin obstrucción



En el 20% de los casos se asocia anomalías renales. Se ha descrito endometriosis asociada en 2 - 56% de los pacientes. Su manejo quirúrgico es la metroplastia histeroscópica lo que mejora los resultados obstétricos. Entre las complicaciones se ha descrito el embarazo cervical<sup>13, 15</sup>.

**6.5.6 Útero arcuato (Clase VI).** Esta anomalía se caracteriza por una indentación en el fondo uterino, sin hendidura del contorno uterino, sin división de la cavidad uterina ni separación de los cuernos uterinos (Fig. 46). Producto de una resorción incompleta del tabique. Generalmente, es asintomática y no tiene impacto en los resultados obstétrico de las pacientes. A través de la ecografía se puede observar una indentación lisa en el fondo de la cavidad endometrial, observada mejor en el plano transverso. Rara vez requiere manejo quirúrgico<sup>13</sup>.

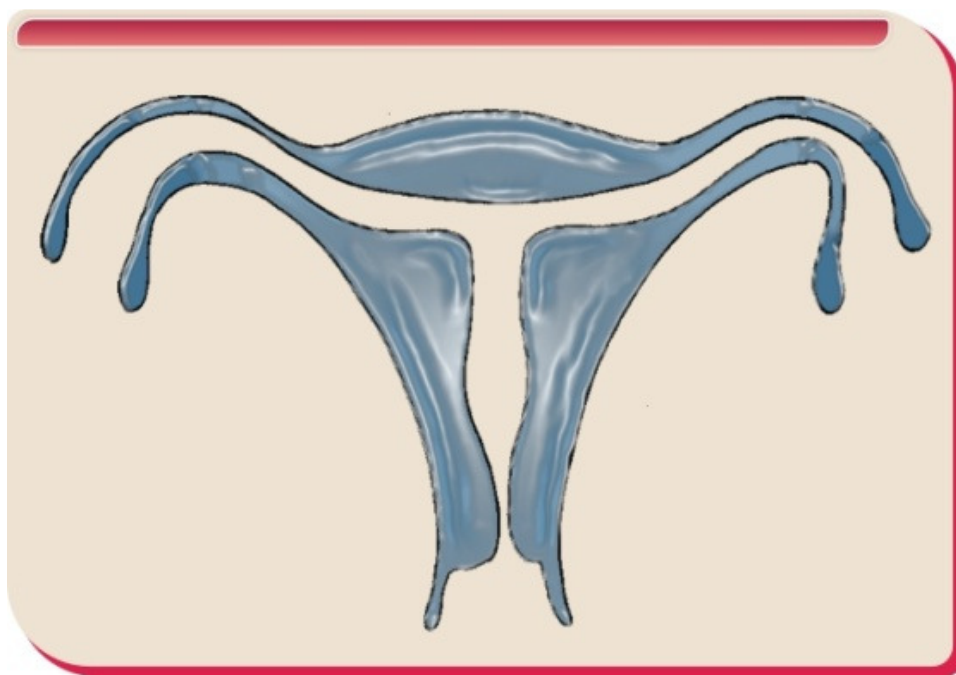
**Figura 46.** Útero arcuato



**6.5.7 Anomalías uterinas relacionadas con el Dietilestilbestrol (Clase VII).** El Dietilestilbestrol (DES) es un estrógeno sintético no esteroideo que fue dado a mujeres durante el embarazo con antecedentes de abortos previos, con el fin de prevenirlos, pero su uso fue suspendido desde 1971, al encontrarse la asociación de este con carcinoma de células claras de cérvix en mujeres que habían sido expuestas en forma intrauterina a este medicamento (Fig. 47). A sí mismo, se

podieron describir posteriormente anomalías estructurales en el útero (en forma de T)<sup>130</sup>, cérvix y vagina en mujeres con exposición intrauterina al DES<sup>13</sup>.

**Figura 47.** Útero con exposición a DES



## 7.1 DESARROLLO DE LAS TROMPAS UTERINAS

# 7. Capítulo 7

## 7.2 DESARROLLO NORMAL

Al final del periodo de diferenciación gonadal los conductos mesonéfricos (Wolff) originan gran parte del aparato genital masculino y los conductos paramesonéfricos de Müller originan gran parte del aparato genital femenino (Fig. 48). De las tres partes del conducto paramesonéfrico ó conducto de Müller, cefálica, horizontal y caudal, las dos primeras se convierten en el fondo uterino y en las trompas uterinas. Durante la novena y décima semanas de desarrollo (décimo-primer y décimo-segunda de amenorrea), el conducto de Müller se convierte en el conducto útero-vaginal que da origen al útero y porción superior de la vagina. La pared muscular tanto del útero como de las trompas proviene del mesodermo esplácnico adyacente (Fitzgerald, embriología).

**Figura 48.** Órganos derivados del conducto paramesonéfrico (Müller)

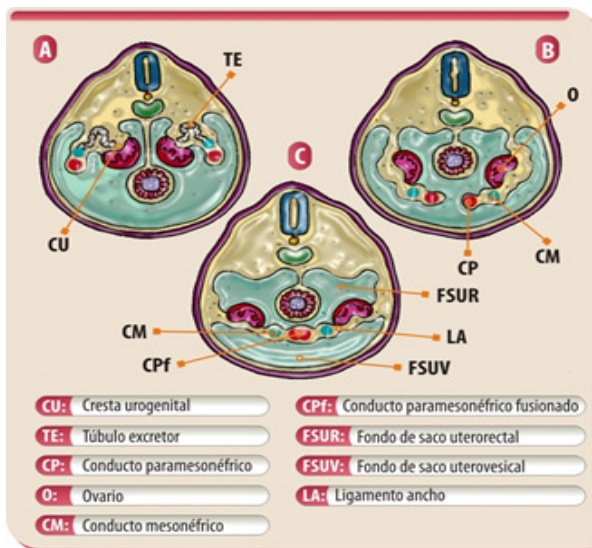


El gubernaculum femenino es una estructura embrionaria que origina no solo el ligamento redondo del útero, sino las demás estructuras propias de los conductos para-mesonéfricos de Müller, incluidas las trompas uterinas. El gubernaculum femenino parece estar relacionado a las patologías derivadas de los ligamentos redondos y hernia inguinal. Del mismo modo, ciertas malformaciones uterinas (por ejemplo el útero didelfo y el síndrome de Rokitansky) y la ausencia de las trompas uterinas, podrían estar relacionadas con la disfunción del gubernaculum<sup>cxxxii</sup>.

### 7.3 TTRASTORNO DEL DESARROLLO DE LAS TROMPAS UTERINAS

Las anomalías congénitas del desarrollo de las trompas uterinas son raras<sup>cxxxiii</sup>. Entre ellas tenemos la agenesia bilateral o unilateral, la ausencia de un segmento o la estrechez de un área.

**Figura 49.** Progresión medial de los conductos de Wolff y Müller



**a-Ubicaciones ectópicas:** Al igual que los ovarios, también se han reportado ubicaciones exóticas de las trompas en el retroperitoneo, en la región inguinal o cerca del ángulo esplénico del colon descendente. Se plantea que esas

ubicaciones son debidas a fallas del gubernáculo en reflejarse medialmente para formar y ubicar los ovarios y las trompas (Fig. 50).

**b-Ausencia parcial o total:** Las ausencias de segmentos y las atresias o ausencia unilateral de la trompa y ovario (Síndrome de Slotnik-Goldfarb)<sup>cxxxiii</sup> se han asociado a tabique vaginal transverso. Las mujeres con anomalías de las trompas uterinas cursan de manera silenciosa y son descubiertas incidentalmente cuando se operan de un embarazo ectópico.

Algunos autores como Paternoster<sup>cxxxiv</sup> sugieren que la inadecuada suplencia sanguínea de la porción caudal de los conductos de Müller durante la vida fetal puede conducir a desarrollo incompleto de las trompas. Después del nacimiento puede ocurrir la torsión y reabsorción de las tubas solas o con los ovarios durante la infancia o durante la vida adulta<sup>cxxxv</sup> (Fig. 51). Cuando esta anomalía se acompaña de ausencia de ovarios se puede manifestar como hipogonadismo con amenorrea, hipotrofia mamaria, etc.

**c-Atresia:** A la fecha, muy pocos casos han sido reportados en la literatura: la anomalía más frecuentemente descrita es la atresia parcial de las porciones proximal del istmo o distal de la ampolla, la mayoría son unilaterales sin lado preferente. De los casos descritos algunos se asociaron a útero bicorne y otros a útero unicornes<sup>cxxxvi</sup>.

**d-Ausencia parcial del miosalpinx:** Otra alteración congénita de la trompa, de más rara ocurrencia, es la ausencia de capa muscular en la porción infundibular, de tal manera que la luz peritoneal se pone en contacto directamente con la mucosa. En 1984 el Dr. A.H. Tulusan hizo un reporte de este tipo de anomalía en una mujer nigeriana de 33 años<sup>cxxxvii</sup>.

**Figura 50.** Ausencia congénita de una de las trompas



Esta paciente del Hospital Universitario R. González V de Bucaramanga, carecía de trompa, ovario y ligamento redondo derechos. Esta malformación favoreció la rotación del útero sobre su eje (incaeración) durante el embarazo, con dolor severo y suspensión de la perfusión uterina. El feto falleció. Se hizo histerectomía por atonía (Sept. Año 2002).

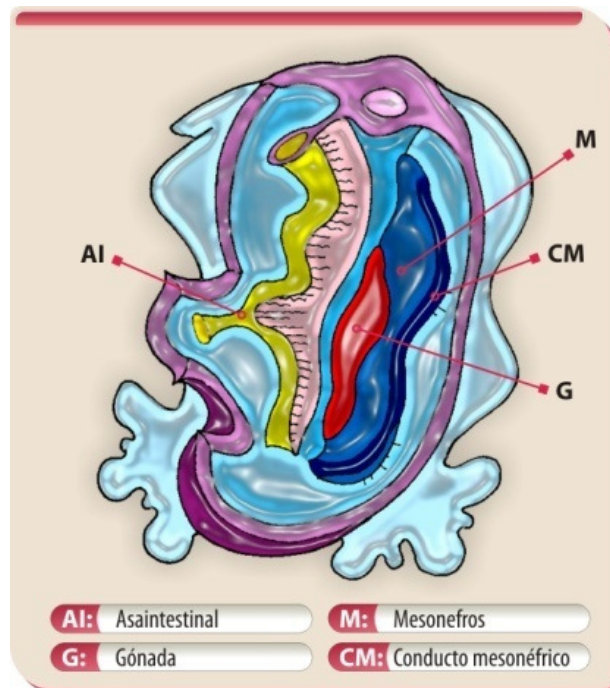
## 8.1 DESARROLLO DE LOS OVARIOS

# 8. Capítulo 8

## 8.2 DESARROLLO DE LAS GÓNADAS

Las gónadas en los mamíferos se forman a partir del desarrollo del sistema genitourinario, el cual se origina del mesodermo intermedio, ubicado a lado y lado de la línea media del embrión entre la 5<sup>a</sup> – 6<sup>a</sup> semana del desarrollo (Fig. 51) y que como se menciona en el capítulo 3, se divide en tres regiones: pronefros, mesonefros y metanefros. Un engrosamiento en la superficie ventromedial de cada mesonefro da origen a la gónada indiferenciada que se forma de células somáticas derivadas del mesodermo, específicamente del epitelio celómico y células germinales primordiales provenientes del epiblasto proximal<sup>cxxxviii</sup>.

**Figura 51.** Ubicación de la gónada, su relación con el mesonefro

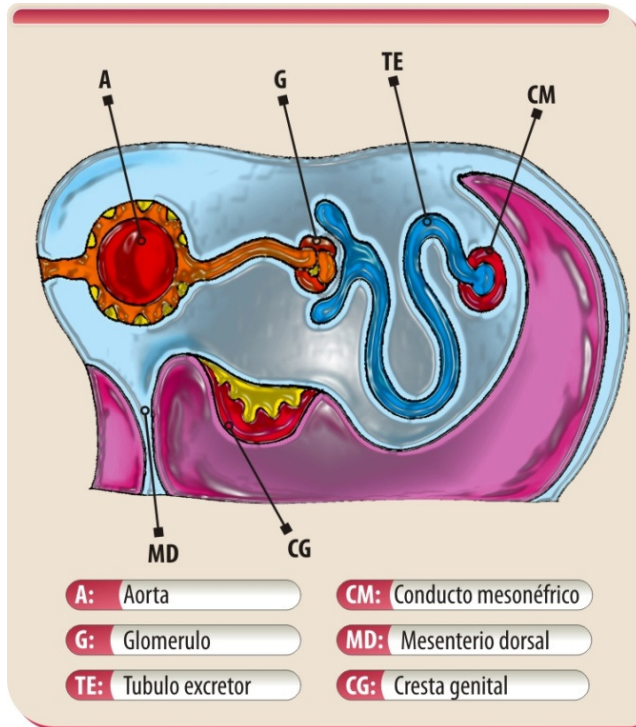


Adyacente a la gónada se encuentra el sistema renal mesonéfrico, conformado por el mesonefro propiamente dicho y el conducto mesonéfrico o conducto de Wolff que termina distalmente en el seno urogenital (Fig. 52). Días antes del inicio de la diferenciación aparece una segunda estructura separada del conducto de Wolff, llamada “conducto paramesonéfrico o de Müller” que también se une distalmente al seno urogenital. Si la gónada toma el rumbo femenino y se convierte en ovario, persiste el conducto de Müller, pero el conducto de Wolff involuciona. Si la gónada toma el rumbo masculino, se desarrolla en testículo, la hormona antimülleriana (**HAM**) producida en las células de Sertoli inducirá la regresión del epitelio del conducto de Müller a través de un mecanismo paracrino originado en el mesénquima periductal que conduce a la acumulación citoplasmática de  $\beta$ -*Catenina*, la cual interactúa con el factor potenciador linfocitario 1 (**LEF1**) en el núcleo. Esta sensibilidad del conducto de Müller a la **HAM** se da en forma transitoria (periodo crítico), en un intervalo de tiempo que va desde el final de la 7ª semana al inicio de la 10ª semana. Desde entonces se torna refractario a su acción<sup>cxxxix</sup>.

El inicio de la función endocrina de las gónadas fetales en ambos sexos ocurre al mismo tiempo (6ª – 8ª semanas), a pesar de las diferencias histológicas que se observan entre ellas. De igual manera, este fenómeno ocurre antes de la diferenciación fenotípica masculina, lo cual no es necesario en la femenina.

**Influencia endocrina en la diferenciación gonadal:** Hoy se conoce que 3 hormonas son las responsables de la imposición del fenotipo masculino, dos de ellas secretadas directamente por el testículo fetal, **hormona antimülleriana**, responsable de la regresión del conducto de Müller; la **testosterona** y la **dihidrotestosterona**, esta última formada por la 5 $\alpha$  reducción de la testosterona en tejidos blancos, ambas responsables de la diferenciación masculina del conducto de Wolff, seno urogenital y genitales externos<sup>cxl</sup>.

**Figura 52.** Relación del mesonefros y conducto mesonéfrico (Wolff) (vista transversa)



**8.1.1 Mecanismos moleculares del desarrollo gonadal.** A través de los estudios de mutaciones se han podido identificar los diferentes genes que participan en el desarrollo de las gónadas. Parte de la información conocida en este campo, proviene de estudios observacionales en crestas genitales en ratones y en modelos de genes *knock out*.

Existen evidencias experimentales de la interacción de los genes **SRY** (Sex-determining Región Y) y **DAX1** (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1), este último presente en el cromosoma X, en los periodos iniciales del desarrollo de las crestas gonadales. En el individuo XY, existe un solo alelo del gen **SRY** y del gen **DAX1**. En esas condiciones el **SRY** se muestra predominante y permite la diferenciación testicular con la

consiguiente expresión de genes típicamente testiculares, como **SOX9** y **HAM**. En ciertas condiciones anormales, donde existen 2 genes activos de **DAX1** o en caso de retardo en la expresión de **SRY** se observa una acción anti-testicular por parte del gen **DAX1**. Las conclusiones anteriores permiten entender que el gen **SRY** no es el único responsable del desarrollo testicular y que otros genes autosómicos pueden estar involucrados; sin embargo se le reconoce como el principal iniciador de la cascada de interacción de genes que determina el desarrollo de un testículo a partir de una gónada indiferenciada<sup>cxli</sup>.

En individuos XX, la ausencia de **SRY** ocasiona un aumento de los niveles de **DAX1** en la gónada, que posteriormente se diferencia en ovario. No obstante la sola existencia de **DAX1** no parece esencial en el desarrollo del ovario. Ratones XX con invalidación o “knock-out” de **DAX1** desarrollan ovarios, por lo que resulta lógico pensar en la expresión de genes pre-ováricos hasta hoy desconocidos<sup>cxlii</sup>. Por lo menos en ratas, su desarrollo sexual se encuentra regulado por moléculas señalizadoras de la familia del **Wnt**. **Wnt4** es expresada en el desarrollo del mesonefro y por lo tanto involucrado en el desarrollo de la gónada. Su eliminación en hembras ocasiona la virilización de los ovarios, producción de andrógenos por células similares a las de Leydig, estabilización de los conductos de Wolff y ausencia de los conductos de Müller.

**Gen Wnt4** para iniciar el desarrollo de los conductos de Müller y para hacer la supresión de la diferenciación de las células de Leydig en el desarrollo ovárico. Otra molécula señalizadora es la **Wnt7**, la cual es requerida para finalizar el desarrollo de los conductos de Müller. Estas mismas moléculas han sido identificadas en humanos, pero su papel en el desarrollo genital femenino, aun se encuentra en estudio<sup>cxliii</sup>.

**Gen Sf1** (Steroidogenic factor 1). Es un gen miembro de la subfamilia de receptores nucleares, receptores huérfanos, que se encuentra presente durante el

desarrollo embrionario de órganos endocrinos tales como gónadas, glándulas suprarrenales, hipófisis e hipotálamo. Es expresado en la etapa inicial del epitelio celómico de la cresta genital. En ratones mutantes para este gen y para ***Wt1*** y ***Emx2***, las gónadas inician su desarrollo y luego involucionan<sup>cxliv</sup>.

**Gen *Lim 1***. Es miembro de la clase LIM de las proteínas homeobox que se encuentra presente en el inicio del desarrollo del sistema urogenital. Ratones homocigotos con ausencia de ***Lim 1*** no desarrollan riñones ni gónadas. Su rol en el desarrollo de la gónada no ha sido estudiado en detalle<sup>cxlv</sup>.

**Gen *PAX2***. Miembro de la familia paired-box de los factores de transcripción. Se expresa en los conductos mesonéfricos y túbulos. Su deficiencia en ratones se asocia con la falta de riñones, conductos urogenitales; y desarrollo de gónadas y glándulas suprarrenales<sup>cxlvi</sup>. En humanos, defectos genéticos en ***PAX2*** son identificados en el síndrome renal-coloboma, sin anomalías genitourinarias<sup>cxlvii</sup>.

**Gen *Wt1*** (Wilm's tumor suppressor 1). Es un factor de transcripción expresado ampliamente a través de la cresta urogenital, mesonefro, riñón y gónada. Se cree que media tanto la extensión de los botones ureterales como la respuesta del mesénquima metanéfrico al crecimiento de los botones ureterales en el desarrollo del riñón<sup>cxlviii</sup>. ***Wt1*** es expresado en las células del epitelio celómico y en las células de Sertoli en desarrollo y en las células granulosa en las hembras. ***Wt1*** codifica una proteína nuclear de dedos de zinc que puede funcionar tanto como un activador transcripcional o como un supresor. Se sabe que ***Wt1*** activa una serie de genes, entre ellos el ***Sf1***. En mutantes de ***Wt1*** se observa ausencia de los túbulos mesonéfricos en la región caudal. Otros potenciales objetivos durante la formación de la gónada incluyen ***WNT4***, ***DAX1*** y ***AMH***, los cuales parecen ser activados por variantes de ***Wt1***<sup>cxlix</sup>.

**Gen *Emx2*** (Empty-spericles homeobox 2). Es expresado en el telencéfalo dorsal y la zona epitelial del sistema urogenital. En ratones mutantes no se da el engrosamiento del epitelio celómico que hace parte de la fase inicial del desarrollo de la gónada, como tampoco se forma los conductos de Müller<sup>cl</sup>. No se han encontrado defectos del desarrollo sexual secundarios a mutaciones en ***Emx2*** en humanos<sup>9</sup>.

**Gen *M33***. Se ha sugerido que este gen juega un papel en el desarrollo inicial de la gónada antes de que suceda la determinación sexual. Ha sido implicado en la regulación de la expresión de ***Sf1*** en bazo y glándula suprarrenal. Se le considera la contraparte murina del gen *policomb* en la drosófila<sup>9</sup>.

**Gen *Lhx9*** (Lim Homeobox 9). Presente en la cresta urogenital de embriones de ratones. En ratones con ausencia de la función de gen, no se produce la proliferación de las células somáticas de la gónada. Aunque las mutaciones en ***Lhx9*** pueden ocasionar agenesia gonadal aislada, estas mutaciones no han sido aún encontradas en humanos<sup>9</sup>. El fenotipo de la gónada del ratón mutante para ***Lhx9***<sup>-/-</sup> es similar a la del ratón mutante para ***Wt1***<sup>-/-</sup> y ***Sf1***<sup>-/- cl<sup>i</sup></sup>.

**Gen *GATA-4***. Es un factor de transcripción, presente en las gónadas y posiblemente regulador de la expresión genética gonadal. En ratones se ha encontrado durante el desarrollo específico de las células somáticas (Sertoli y Granulosa), pero no en las células primordiales<sup>9</sup>.

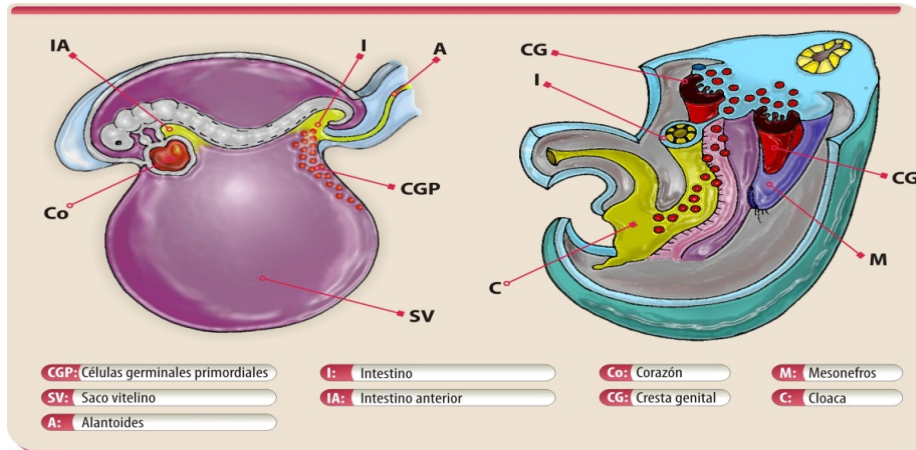
**Gen *FOXL2***. En vertebrados es uno de los marcadores más tempranos de la diferenciación ovárica. Tiene un papel importante en el desarrollo temprano del compartimento somático del ovario<sup>9</sup>.

## 8.2 ORIGEN Y DESARROLLO DE LAS CÉLULAS GRMINALES

A diferencia de lo que ocurre en el testículo, la presencia de células germinales es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la gónada femenina<sup>5</sup>. Las células germinales primordiales se visualizan por primera vez en el epiblasto proximal, la capa más externa del ectodermo embrionario, de donde migran a través de la línea primitiva y luego a la base de la alantoides, para posteriormente seguir a lo largo de la pared del intestino hasta la cresta genital (Fig. 8.3). En este proceso se encuentran involucrados 2 genes, en el epiblasto proximal, el gen **Fragilis**, el cual está influenciado por la proteína morfogenética ósea 4 (**BMP4**, siglas en ingles) y el segundo gen, **Stella**, cuya expresión se ubica en la base de la alantoides. La inactivación de **BMP4** está asociada con la inhibición de la expresión de **Fragilis** y **Stella**, que se asocia con la ausencia de células germinales. Se sabe que **Stella** transcribe una proteína que mantiene el estado pluripotencial de las células germinales durante su migración hasta las crestas urogenitales. Aquellas células que alcanzan la región de la gónada indiferenciada se diferenciarán y sobreviven. Las demás entrarán en apoptosis y algunas escaparán a esta última vía, convirtiéndose en futuros tumores de células germinales. Existen otros factores que influyen en la migración de las células germinales desde el mesodermo intermedio hasta la cresta urogenital, entre los cuales están: **Emx2**, **GATA-4**, **Lim1** y **Lhx9**<sup>10</sup>

El patrón de proliferación de las células germinales masculinas y femeninas varía. Las células germinales masculinas son sometidas a mitosis durante la migración y detienen su crecimiento tan pronto llegan a la gónada; permanecen dentro del testículo en fase de quiescencia (G<sub>0</sub>) del ciclo celular hasta después del nacimiento bajo la influencia de un factor inhibitorio desconocido secretado tanto por las células de Sertoli y células mioideas de los túbulos seminíferos<sup>10</sup>.

**Figura 53.** Migración de las células germinales primordiales desde la alantoides hasta la cresta urogenital, a lo largo de la pared del intestino



Por su parte, las células germinales femeninas se someten a mitosis durante su migración hasta las crestas urogenitales y entran al ovario, allí avanzan hacia su primera división meiótica alrededor de la 11<sup>a</sup> semana de desarrollo, periodo caracterizado por la pérdida de la expresión del marcador pluripotencial **Oct-3/4**. Se detiene en profase I y allí permanece hasta el nacimiento. En esta etapa las células germinales sobrevivientes se rodean de una capa simple de células somáticas de la granulosa, denominado folículo primordial, de esta manera permanecen hasta la pubertad<sup>clii</sup>.

La supervivencia de las células germinales primordiales durante su migración depende de la interacción entre el receptor de tiroquinasa **c-KIT**, presente en la superficie de las células germinales primordiales y su ligando, el factor de células madres (**SCF**, siglas en inglés) producido en los tejidos circundantes. Durante esta migración las células como ya se mencionó son sometidas a divisiones y su población puede llegar a ~ 3000 células al momento de llegar a la gónada. Una vez las células germinales primordiales se hallan en el interior de la gónada, pierden su movilidad y comienzan a agregarse unas con otras. Conservan su estado de bipotencialidad mientras la gónada se mantiene indiferenciada<sup>cliii</sup>.

La interacción entre las células germinales primordiales y somáticas es importante en todas las etapas del desarrollo de las células germinales. Las **caderinas** son una gran familia de moléculas de adhesión intercelular cuya expresión es vital para el mantenimiento de la integridad de los tejidos, debido a que ellas generan señales en la superficie celular que pueden influir en la función celular y específicamente en la sobrevivencia de las células germinales y su colonización en las gónadas. Tanto la **N-caderina** como la **E-caderina** han sido detectadas en ovarios del 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> trimestre. En el primer trimestre, la *N-caderina* se expresa predominantemente en las células germinales, incluyendo las regiones de contacto entre ellas. Durante este mismo tiempo, la *E-caderina* es expresada en niveles más bajos pero predominantemente en las células somáticas. En el segundo trimestre el patrón de expresión de ambas caderinas se eleva en las células germinales, con mayores niveles a favor de *N-caderina*. Es de anotar que la *N-caderina* es fuertemente expresada en el epitelio de los conductos de Müller y la *E-caderina* en el epitelio de los conductos de Wolff y hoy se sugiere que la expresión de *N-* y *E-caderina* sean usadas como marcadores de los conductos de Müller y Wolff respectivamente. Todo lo anterior, nos lleva a la conclusión que las *N-* y *E-caderinas* juegan un papel importante en el desarrollo de los ovarios humanos desde la diferenciación sexual hasta la formación de los folículos primordiales y en el desarrollo de los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos<sup>cliv</sup>.

De otra parte, como las células germinales primordiales inician su migración y de qué forma son dirigidas, es materia de investigación aun. Modelos en animales, a través de estudios in vivo e in vitro, señalan la presencia de sistemas de señales ligando-receptor como el de **SDF-1a/CXCR4b** en peces, pollos, ratones. Observaciones experimentales reportan de la función de la **KIF13β** (kinesina) en el contexto de la migración y polaridad de las células germinales en embriones de

Xenopus (anfibio) a través de los niveles de proteína de unión **PIP3** en las membranas celulares<sup>clv</sup>.

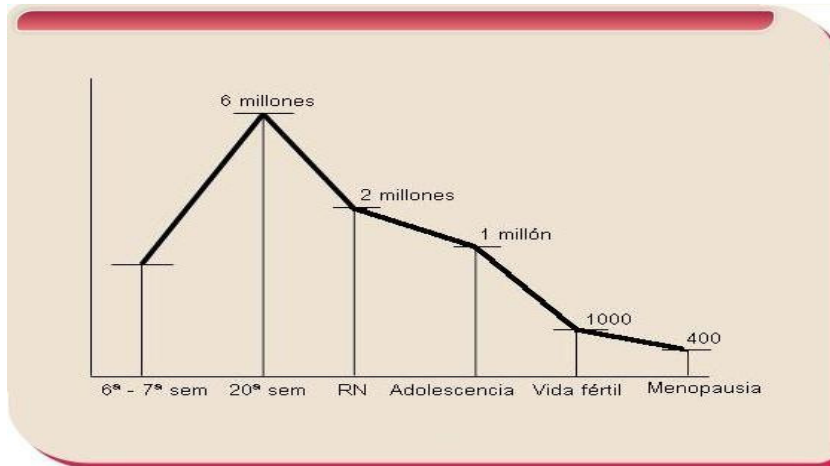
### 8.3 DESARROLLO DE LOS FOLÍCULOS Y GAMETOS

Las células germinales primordiales ingresan en la gónada por su región medial, se dividen por mitosis y se unen a regiones de proliferación epitelial de la gónada, para formar los cordones sexuales primitivos, en ese momento las células germinales se les reconoce como **oogonias**, distribuyéndose en toda la gónada y concentrándose principalmente en la corteza y en la unión corticomedular. Los cordones sexuales primitivos ubicados en la zona medular se disgregan en cúmulos celulares que posteriormente desaparecen y son reemplazados por estroma vascular conocido como la red ovarica. Por su parte, la corteza continúa su proliferación y aproximadamente en la 7ª semana se produce la segunda generación de cordones sexuales. Simultáneamente, las oogonias inician su proceso de meiosis hasta llegar a diploteno en la profase de la primera división meiótica. Generalmente, las oogonias en esta situación se les denominan **oocitos** y se asocian con células foliculares conformando los **folículos primordiales**. Es de resaltar que la mayor concentración de oocitos se halla en la corteza y la médula se encuentra formada más por tejido conectivo y vascular<sup>clvi</sup>.

Desde que las células germinativas se identifican como oogonias, se inicia un proceso acelerado de mitosis que las llevará a alcanzar unos 6 a 7 millones de nuevas oogonias hacia la semana 20 de la gestación. Cuando termina esta fase de multiplicación se inicia la de desaparición o apoptosis. (Fig. 54). En la recién nacida apenas habrá unos 2'000.000 de oocitos primarios; los demás han sido reabsorbidos. A través de la infancia continúa la reducción, de tal forma que la adolescente solo tiene entre 300.000 y 1'000.000 de oocitos primarios en etapa de diploteno de la profase. Al final de la vida fértil solo persisten unos cuantos miles

de oocitos primarios y han madurado máximo 400 (si esta mujer nunca tuvo un embarazo) que han pasado a oocitos secundarios.

**Figura 54.** Multiplicación y reducción de oocitos



## 8.4 ANOMALIAS EN EL DESARROLLO DE LOS OVARIOS

La niña puede nacer sin ovarios, con uno solo o con más de dos. La ausencia de los ovarios suele diagnosticarse en la adolescencia por los trastornos hormonales, somáticos y fisiológicos que se producen por carencia de estrógenos. La ausencia congénita de un solo ovario, o la presencia de ovarios ectópicos pueden pasar desapercibidos toda la vida, o descubrirse casualmente durante una exploración de la cavidad peritoneal, ya que en general no se acompañan de trastornos menstruales, corporales ni de la reproducción.

**8.4.1 Disgenesia gonadal<sup>clvii</sup>.** Se caracteriza por la pérdida progresiva de las células germinales primordiales en la gónada en desarrollo de un embrión. Esta pérdida conduce a una hipoplasia extrema y una disfunción de la gónada que se conforma estructuralmente de tejido fibroso, de allí el nombre de estría gonadal. Entre sus causas tenemos:

## **Anormalidades cromosómicas.**

- Síndrome de Turner, disgenesia gonadal pura, 45,X0, variantes y *mosaicismo*. Descrito en 1938 por Henry Turner. Es un trastorno cromosómico, en el cual todo o parte de uno de los cromosomas X está ausente. En algunos casos el cromosoma está ausente en algunas células, lo que se refiere como *mosaicismo*. Se caracteriza físicamente por individuos de talla baja, tórax amplio, cuello alado, línea de inserción baja de cuero cabelludo, inserción baja de oídos. Funcionalmente, presentan amenorrea primaria y esterilidad. Patologías concomitantes: cardiopatías congénitas, hipotiroidismo, diabetes, problemas visuales, trastornos de la audición y problemas inmunológicos. Frecuentemente presentan alteraciones cognitivas.
- Síndrome de Klinefelter, disgenesia de túbulos seminíferos, 47,XXY, *variantes y mosaicismo*: Descrito por Harry Klinefelter. Caracterizado por desarrollo de testículos pequeños e infertilidad, asociado a trastornos de aprendizaje.

## **Disgenesia gonadal mixta y Trastorno del desarrollo testicular *Ovotesticular (Hermafroditismo verdadero)***

- Disgenesia gonadal mixta: Se reserva este término en individuos con cariotipo 45,X/46,XY, con testículo de un lado y atrofia en el contralateral. Otros autores acuñan el término en personas con grados variables de disgenesia gonadal asimétrica con diferenciación testicular a cada lado. A estos pacientes se les recomienda la gonadectomía bilateral temprana si contienen material cromosómico de Y. Estos individuos desarrollan gonadoblastomas entre la 1ª y 3ª década de la vida. El 30% de los gonadoblastomas cubren a otros tumores germinales más malignos como: germinoma, tumor del seno endodérmico, teratoma inmaduro, carcinoma embrionario y el coriocarcinoma. La gonadectomía es importante que se realice antes de llegar a la pubertad para evitar la virilización en pacientes que han sido criados como mujeres. Estos pacientes deben ser vigilados más seguido, dado las asociaciones: niveles

deficientes de inmunoglobulinas, alteraciones óseas de las estructuras internas del oído, anomalías cardíacas y renales.

- Trastorno del desarrollo testicular Ovotesticular: Esta es la forma de intersexualidad humana más rara y el término se aplica a aquellos individuos con desarrollo normal de tejido ovárico y testicular. La asignación adecuada de género a temprana edades importante en el tratamiento de estos pacientes, dado que ellos usualmente no tienen otras malformaciones y se puede alcanzar un desarrollo sexual y reproductivo normal. Después de la remoción de la porción testicular del ovotesti, aproximadamente el 38% de las pacientes con cariotipo 46,XX menstrúan a los 14 años, ovulan y han llegado a embarazarse.

#### **Falla ovárica prematura (FOP):**

- FOP1. Está asociado a premutaciones (mutaciones que no causan síntomas y que necesitan una segunda mutación para estar completa) en el gen **FMR1** (Fragile X Mental Retardation 1 – sigla en inglés) ubicado en el locus Xq26-q28. En un estudio con 760 mujeres portadoras de esta mutación, se encontró que el 16% de las que poseían premutaciones de **FMR1** tuvieron la menopausia antes de los 40 años, no así en aquellas con mutaciones completas del gen.
- FOP-2A. Ocasionado por mutación del gen **DIAPH2** (Drosophila Diaphanous (dia) homolog 2) ubicado en el locus Xq22.
- FOP.2B. El gen mutado se encuentra en Xq21.
- FOP3. Causado por la mutación en el gen **FOXL2**.
- FOP4. Asociado a defectos en **BMP15** (Bone Morphogenetic protein).
- FOP5. Mutación en el gen **NOBOX** (Newborn ovary Homeobox) ubicado en el locus 7q35.
- FOP6. Dado por mutación en el gen **FIGLA** (Factor in germ line alpha) ubicado en el locus 2p12.
- FOP7. Relacionado con mutaciones en **SF1/NR5A1**.

**Disgenesia ovárica tipo 1.** Llamada también disgenesia ovárica hipergonadotrópica con cariotipo normal, es causada por la mutación en el gen **FSHR** que codifica el receptor de de FSH, ubicado en el locus 2p21-226.

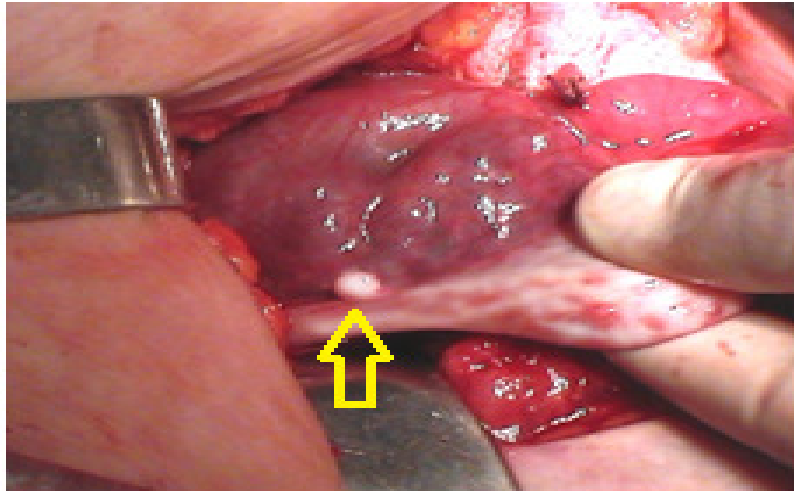
### **Síndromes asociados a Disgenesia ovárica**

- Síndrome de Perrault. A parte de la disgenesia ovárica, presentan déficit neurosensorial. Se desconoce su causa.
- Inmunodeficiencia, fibrosis pulmonar disgenesia ovarica. Descrita en 2 hermanas de padres primos en primer grado, provenientes de Sri Lanka. Su inmunodeficiencia afecto tanto la celular como la humoral. Fallecieron por su fibrosis pulmonar progresiva y en la autopsia se encontraron ovarios fibróticos.
- Disfunción mitocondrial. Descrito en 2 hermanas con hipogonadismo hipergonadotrópico, con baja talla, episodios recurrente de deshidratación y acidosis metabólica. Desarrollo cognitivo normal, cariotipo 46,XX normal.

**8.4.2 Ovario accesorio y supernumerario.** Se define como ovario accesorio como aquel tejido ovárico extra encontrado cerca al sitio habitual de los ovarios normales o conectado a estos. El ovario supernumerario (Fig. 55) ocurre cuando un tercer ovario está separado de los ovarios ubicados normalmente; este puede encontrarse en el epiplón o retroperitonealmente. Se reporta una incidencia de ovario accesorio: 1:93000 y de ovario supernumerario: 1:29000 autopsias<sup>clviii</sup>.

**8.4.3 Ausencia congénita de un anexo.** (Síndrome de Slotnik-Goldfarb): Es la ausencia espontánea de la trompa y ovario de un lado, ya sea de origen congénito o después del nacimiento. En ambas etapas de la vida puede ocurrir una torsión del anexo que suspenda la irrigación y se produzca una necrosis con reabsorción de estas estructuras. Es muy rara la ocurrencia de dicho trastorno y mucho menos probable la ausencia de ambos anexos por torsión y reabsorción.

**Figura 55.** Ovario supernumerario.



La flecha sobre esta fotografía señala la presencia de un ovario supernumerario en la cara superior del ligamento útero-ovárico derecho. El cirujano tiene entre sus dedos el ovario normal. Este fue un hallazgo al revisar los anexos durante una cesárea.

**8.4.4 Patología ovárica post-natal de origen embrionario.** Pueden aparecer tumores originados en las células germinales durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta. Los principales tumores que se originan de las células germinales son los disgerminomas, los tumores del seno endodérmico, el carcinoma embrionario, el poliembrioma, el coriocarcinoma, los teratomas maduros e inmaduros, el struma ovarii y los carcinoides

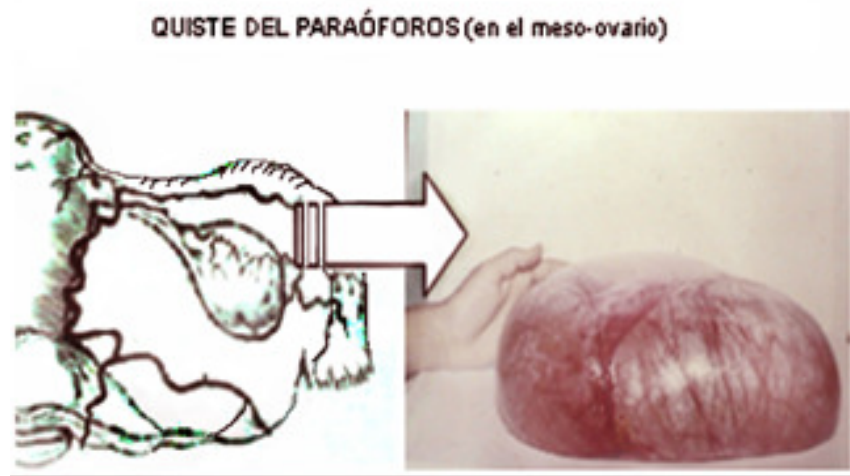
De los cordones sexuales se originan: los tumores de las células de la granulosa, los tecomas, los tumores de Sertoli-Leydig, el androblastoma y el ginandroblastoma. El equivalente de las células de Sertoli en el testículo son las células de la granulosa del ovario. La íntima relación entre las células suprarrenales y las gónadas hace que en algunas raras ocasiones queden células

suprarrenales atrapadas en el hilio del ovario o del testículo. El estímulo persistente de la ACTH puede agrandar estos restos y simular tumores.

**8.4.5 Recuerdos embrionarios del mesosalpinx-mesovario.** El órgano de Rosenmüller es un recuerdo embrionario de los conductos de Wolff situada en la parte externa y ancha del mesosalpinx. Es una estructura pectiniforme formada por un conducto alargado paralelamente a la trompa sobre el cual se implantan ramificaciones cuyo extremo libre se dirige al hilio del ovario.

El paraóforo es un vestigio de la porción urinaria del conducto de Wolff. Se presenta en forma de pequeñas vesículas agrupadas en la parte interna del mesosalpinx y en la vecindad del cuerno uterino. Son frecuentes los quistes del paraóforos, algunos de los cuales superan los 20 cm de diámetro, tamaño que favorece la torsión del anexo. (Fig. 56)

**Figura 56.** Quiste del paraóforo.



Se origina en el ligamento que separa la trompa del ovario. No hay compromiso del ovario, que está indemne.

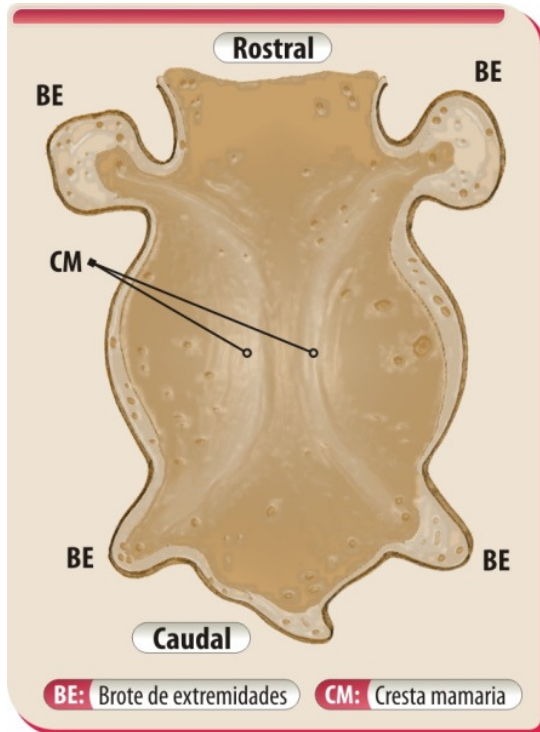
## 9.1 DESARROLLO DE LA GLÁNDULA MAMARIA

# 9. Capítulo 9

### INTRODUCCIÓN

Las mamas son glándulas sudoríparas especializadas destinadas a la secreción láctea para asegurar la alimentación del recién nacido. De esta manera se constituyen en verdaderos anexos del sistema reproductor femenino. La existencia de las mamas fundamenta, en zoología, un carácter de orden sumamente importante; su presencia, como es sabido, caracteriza todos los animales que forman la primera clase de los vertebrados, o sea los mamíferos. La glándula mamaria es un apéndice epidérmico especializado cuyo desarrollo se inicia durante la embriogénesis, pero solo se completa hasta cuando se da inicio la lactancia. Es un órgano secretor formado por diferentes tipos de células: a) epiteliales que forman la red de conductos, b) adipocitos que constituyen el pánículo adiposo en el cual la red de conductos se encuentra incorporada, c) endoteliales que constituyen los vasos sanguíneos, d) estromales en las cuales están incluidos los fibroblastos y una variedad de células inmunes. El desarrollo de la glándula mamaria tanto en ratones como en humanos abarca 3 etapas: embrionaria, pubertad y adulto. Sustancias como hormonas y factores de crecimiento ejercen un papel importante en cada una de estas etapas y en el desarrollo del cáncer. La capacidad de modificar genéticamente el ratón ha hecho de este, el modelo de elección; y aunque existen diferencias en la arquitectura y el control hormonal de las glándulas mamarias entre ratones y humanos, iguales procesos de desarrollo son compartidos entre ellos<sup>clix</sup>.

**Figura 57.** Línea mamaria. En los humanos la línea mamaria empieza en la axila y termina en el pubis



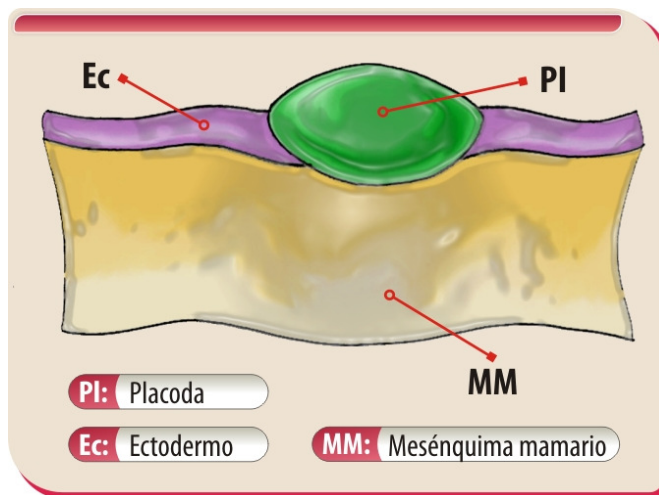
## 9.2 DESARROLLO NORMAL

El desarrollo de la glándula mamaria embrionaria se encuentra dividida en una serie de etapas, las cuales describiremos. Alrededor de la 7<sup>a</sup> semana de gestación, el ectodermo aumenta su espesor a lo largo de dos líneas, cada una de las cuales va desde la base de la extremidad superior, hasta la región de la extremidad inferior del mismo lado, denominadas “**líneas mamarias**, o **crestas mamarias**” (Fig. 57) (**1<sup>a</sup> etapa**); sus células de características columnares, distribuidas en múltiples capas, tienen la potencialidad de crecer penetrando en el mesénquima subyacente a todo lo largo de estas líneas para producir inicialmente las placodas (**2<sup>a</sup> etapa**) (Fig. 9.2) que posteriormente se invaginan y forman los

botones mamarios embrionarios (**3ª etapa**) (Fig. 58), que inducen la formación del mesénquima mamario<sup>clx</sup>.

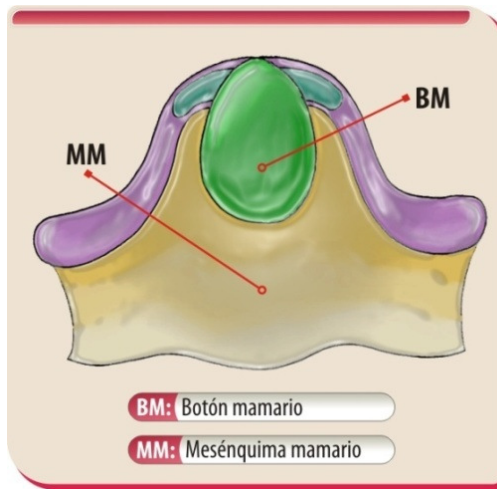
De los botones mamarios se originan elongaciones (Fig. 59) que se ramifican para formar una estructura ductal rudimentaria incorporada en el panículo adiposo subdérmico<sup>clxi</sup> (**4ª etapa**) (Fig 60).

**Figura 58.** Plácoda mamaria. La plácoda mamaria del embrión femenino identifica el sitio donde se desarrollará la mama durante la pubertad.

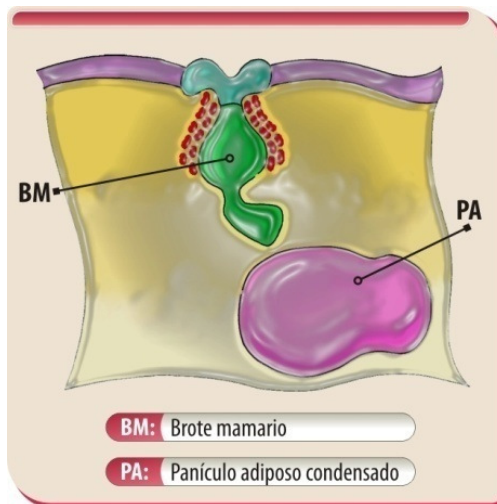


En los humanos la invasión del mesénquima subyacente suele producirse en un solo lugar para cada línea, específicamente en la región pectoral. De 16 a 24 brotes de células epiteliales penetran en el mesénquima (Fig. 9.4), que daran origen a botones mamarios. Estos botones durante la vida fetal se ramifican por entre el mesenquima subyacente (fibroblástico, adiposo) y dan origen a las señales inductoras característica del tejido de la futura glándula mamaria. Hacia el tercer trimestre, se tunelizan las invaginaciones epiteliales para conformar los conductos galactóforos que son las únicas estructuras presentes de la glándula al momento del nacimiento<sup>1</sup>.

**Figura 59.** Botón mamario



**Figura 60.** Brote mamario

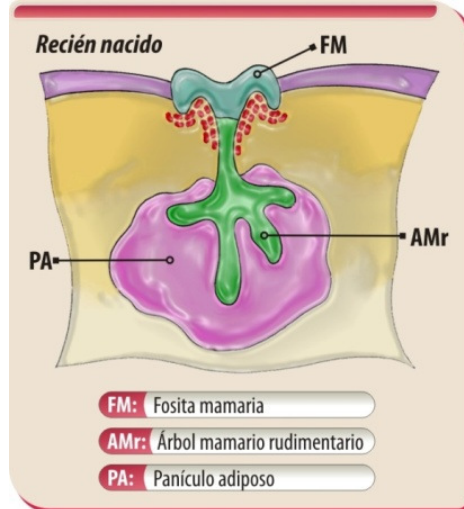


Hoy en día se reconoce la importancia del estroma mamario en el crecimiento del epitelio ductal, así como también en el desarrollo de la arquitectura mamaria tanto en su embriogénesis como en la fase postnatal. Dentro de las células que lo

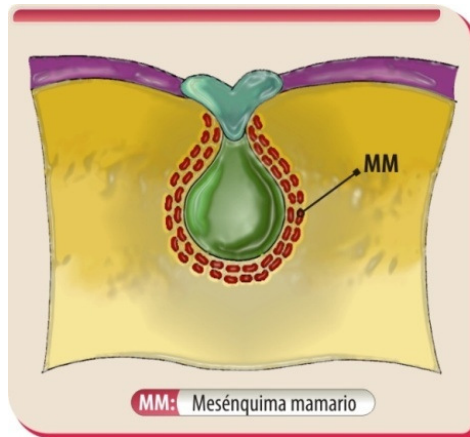
conforma se encuentran: adipocitos (mayor componente en volumen y número), fibroblastos, células endoteliales y varias células del sistema inmune<sup>clxii</sup> (Fig. 9.6). Después del nacimiento las células mesenquimatosas alrededor de la areola proliferan, se desarrolla el músculo liso lo que permite la conformación del pezón y su elevación<sup>3</sup>. En este mismo periodo de la vida, y debido a la presencia de hormonas maternas en la circulación placentario-fetal, puede ocasionar que la glándula mamaria en el recién nacido tenga algún grado de secreción transitoria.

**9.2.1 Vías del desarrollo mamario.** Algunas vías que controlan el desarrollo de la glándula mamaria actúan durante la etapa embrionaria, otras lo hacen durante la etapa posnatal y algunas en ambas etapas. Se sabe también que algunas vías de control embrionario son necesarias para que las vías de control posnatal puedan ejecutarse<sup>clxiii</sup> (Fig. 61).

**Figura 61.** Glándula mamaria en el nacimiento



**Figura 62.** Mesénquima mamario



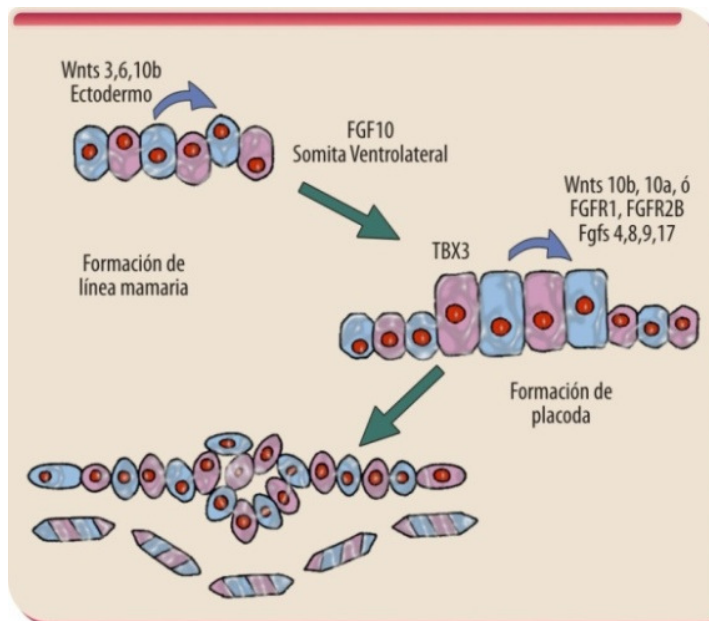
Uno de los marcadores descritos más tempranos en el desarrollo de la línea mamaria es la expresión de respuesta de la ***β-galactosidasa*** al ***Wnt*** en células de la línea entre los botones de extremidades en embriones de ratones transgénicos ***TOP Gal***<sup>clxiv</sup>.

Dentro de los genes de expresión más temprana en la formación de la línea mamaria también se encuentran: ***Wnt10b***, ***Wnt10a***, ***Wnt6*** lo que indica la participación importante de la vía de señalización canónica ***Wnt*** en este proceso. Así mismo, otros miembros, como el ***Wnt3***, ***Wnt6*** son expresados en la banda ancha del flanco ectodérmico<sup>3</sup>.

Uno de los genes expresados en el epitelio de la glándula mamaria en etapa de botón durante la embrionogénesis, es ***Msx1***. Pertenece a una pequeña familia de homeobox divergentes. Su ausencia ocasiona detención del desarrollo de la glándula mamaria en sus etapas iniciales<sup>clxv</sup>. A su vez, impide que en la pubertad un segundo gen, ***Msx2*** pueda actuar<sup>5</sup>.

Entre las interacciones de preparación del mesenquima adyacente al botón epitelial de la glándula mamaria embrionaria, necesaria en la formación del árbol ductal rudimentario, se encuentra la interacción paracrina entre la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (**PTHrP**, siglas en ingles) originada en el botón mamario quien sensibiliza la célula mesenquimal mamaria a las señales de **BMP** (Bone morphogenetic protein) a través de la estimulación de la expresión de su receptor **BMPR1A** en las células mesenquimales adyacente al botón epitelial (Fig. 64). La **PTHrP** es también importante en el desarrollo de la fosita del pezón<sup>1, 5</sup>. **Wnt5a** y **Wnt11** podrían servir como la primera señal mesenquimatosa al ser expresados ampliamente en el flanco mesenquimal<sup>3</sup>.

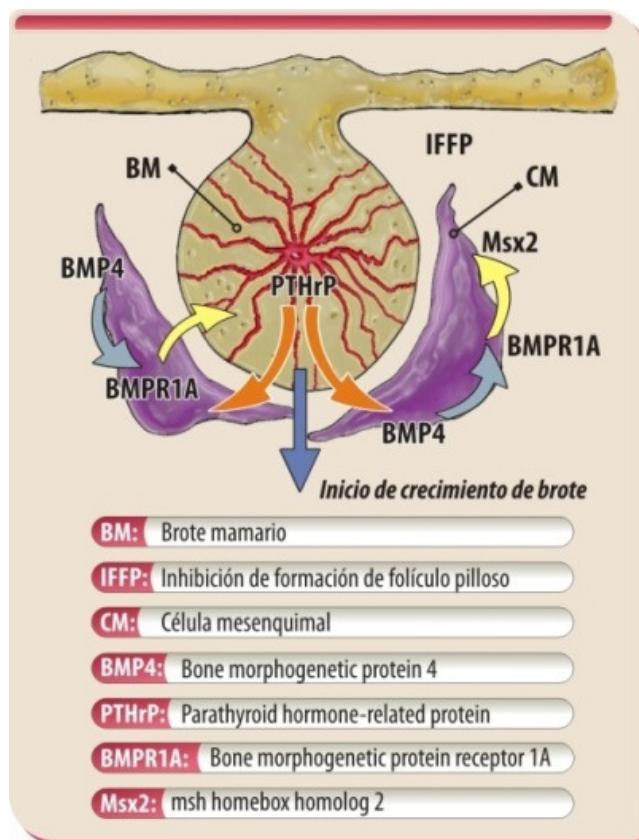
**Figura 63.** Inducción del crecimiento de cresta y línea mamaria



También se han encontrado proteínas como marcadores expresados en el desarrollo embrionario de las mamas (ratones), entre ellas la **Pea3**. Esta se encuentra expresada en todas las células epiteliales de los botones mamarios. Se sugiere que esta subfamilia de proteínas pueden ser efectores de vías de

señalización canónica **Wnt** y **Fgf** (Fibroblast growth factor); que al parecer actúan más en forma paralela. La mutación del gen **Pea3** se caracteriza por aumento del número de brotes terminales y aumento de la proliferación celular al inicio de la pubertad<sup>clxvi</sup>. Factores como el **Fgf10** y **Fgfr2b** se les ha demostrado su participación en el inicio del desarrollo de la línea mamaria<sup>6</sup>.

**Figura 64.** Vías de señalización del crecimiento del botón mamario



Recientemente se han descubiertos dentro de la red de vías de señalización la familia de genes **R-spondin** (Rspo 1), los cuales están involucrados en los procesos de diferenciación de las células epiteliales en la línea mamaria y en la inducción de ramificación y brotes del sistema ductal mamario. Todas sus

acciones se dan a través de la activación directa de la vía de señalización canónica **Wnt**<sup>clxvii</sup>.

En ratones con ausencia del factor de transcripción **LEF1**, el cual apoya la cascada descendente de señalización canónica del **Wnt**, tienen detención del desarrollo de la glándula mamaria embrionaria en su etapa de botón epitelial, es decir no hay desarrollo del sistema ductal rudimentario. La expresión de **LEF1** en ratones es inducida por **Neuregulin 3** (NRG3) un ligando del receptor de tirokinasa **ERBB4** (HER4), codificado por el gen **Ska** (Skaramanga)<sup>5</sup>.

Otro gen regulador de la formación del botón mamario es el **GLI3**, componente de la vía de señalización de **Hedgehog** (Hh). Los componentes de esta vía mamaria son: **SHh** (sonic hedgehog), **IHh** (indian hedgehog) y **DHh** (desert hedgehog) que se unen a 2 tipos de receptores **PTCH1** y **PTCH2** (patched-family Hh) induciendo la activación de la vía de transcripción para formar los miembros de la familia de los **GLI1**, **GLI2** y **GLI3**<sup>1</sup>.

En el estadio de placoda de la glándula mamaria embrionaria uno de los factores expresados es la **BMP4**, tanto a nivel del epitelio como del mesénquima, junto con el **Fgf10**. Una interacción se ha propuesto entre **BMP4** y **TBX3** para determinar el límite dorsoventral del cuerpo donde tiene inicio la formación del botón mamario. La ausencia de **TBX3** en humanos se asocia con hipoplasia mamaria y ausencia de pezón<sup>clxviii</sup>.

Otra vía de señalización implicada en el desarrollo temprano de la glándula mamaria es el factor de transcripción (proteína) **GATA3** codificado por el gen **gata3**, su ausencia impide el desarrollo de la placoda y la fosita del pezón<sup>clxix</sup>.

Entre los factores involucrados en la tunelización de los conductos, se encuentra el gen **Bim** (conocido también como **BCL2L11**, facilitador de apoptosis), el cual es esencial en la remoción del epitelio excedente de los conductos. En ausencia

de la muerte celular mediada por **Bim**, las células se convierten en células escamosas y posteriormente mueren por la vía de un mediador esencial de apoptosis, la proteína **Caspase 3** (Cysteine-**asp**artic acid protease) codificada por el gen **CASP3**<sup>clxx</sup>.

### 9.3 ALTERACIONES DEL DESARROLLO

**9.3.1 Polimastia (mama supernumeraria).** Corresponde a la presencia esporádica de más de 2 mamas en los seres humanos. Lo puede hacer en cualquier región de la línea mamaria desde la axila hasta la región inguinal ipsilateral, siendo la región axilar la más frecuente. En ocasiones se incluye la vulva<sup>clxxi</sup>. Con frecuencia, se puede acompañar de areola y pezón. La frecuencia de tejido mamario ectópico en las mujeres se encuentra entre 2 – 6% y de ello, la polimastia representa 60 – 70%<sup>clxxii</sup>. La época en la cual se diagnostican las mamas supernumerarias es en el embarazo y lactancia pues pueden producir malestar y se empeora su aspecto antiestético. Su correcto diagnóstico es esencial, pues siendo un tejido mamario ectópico puede tener cambios de malignidad<sup>clxxiii, clxxiv</sup>.

**9.3.2 Politelia (pezones supernumerarios).** Ocurre en el 0.22 – 5.6% de la población y puede aparecer en cualquier sitio de la línea mamaria, asociado a polimastia<sup>clxxv</sup>. Se considera como una falla de la cresta mamaria embrionaria para involucionar en zonas diferentes a la región pectoral lo que produce pezones accesorios en cualquier sitio a lo largo de la línea o cresta mamaria, y en ocasiones hasta por fuera de ella<sup>clxxvi</sup>. Entre los sitios atípicos reportados se encuentra: vulva, área escapulodorsal, cara, oído, cuello, espalda, muslo y pie<sup>clxxvii</sup>. La politelia sin otras estructuras anatómicas de la mama es la anomalía más común, que inclusive la polimastia. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque también se han visto patrones hereditarios en algunos casos. Tiene un número elevado de asociaciones con otras enfermedades de otros sistemas como:

arritmias cardiacas, estenosis pilórica, epilepsia, síndrome **Char**, enfermedad de **Hailey-Hailey** y diferentes clases de cánceres (próstata, testicular, vesical, renal). Sin embargo, la anomalía congénita más frecuentemente asociada es la renal y tracto urinario (enfermedad poliquística autosómica dominante del adulto, agenesia renal unilateral, riñón ectópico, displasia renal quística, displasia congénita de la unión ureteropélvica). Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, se han descrito cuatro maneras de transmisión genética: autosómica dominante con penetrancia incompleta, dominante ligada al cromosoma X, autosómica recesiva y paradominante<sup>clxxviii</sup>. No hay necesidad de tratamiento para la politelia a menos que existan dudas en el diagnóstico, sospecha de una mama ectópica patológica o insatisfacción cosmética<sup>15</sup>.

**9.3.3 Amastia (ausencia de glándula mamaria).** Condición rara, usualmente unilateral<sup>14</sup>. Una patología que se acompaña de amastia es el síndrome de **Poland**, una rara anomalía congénita no genética, caracterizada por ausencia de glándula mamaria o hipoplasia, ausencia del músculo pectoral mayor y menor, deformidades costo-condrales, alopecia axilar. Ocasionada por la interrupción de suministro sanguíneo al final de la 6ª semana de gestación, cuando el brote del miembro superior adyacente a la pared costal todavía está en etapa de desarrollo<sup>clxxix</sup>.

**9.3.4 Pezón invertido.** Definido como aquel pezón que se desarrolla en un plano inferior a la areola. Su incidencia oscila entre 1.8 – 3.1%. Clínicamente se clasifica en 3 grados de acuerdo a su severidad<sup>clxxx</sup>. Algunos consideran que la consecuencia de la inversión sea una deficiencia del estroma de soporte detrás del pezón, otros consideran una falta de relajación del músculo liso radial y circular. En cualquier caso la inversión congénita del pezón, es una falla en los mecanismos normales de elevación del pezón, acompañado de acortamiento de los conductos que son fijados profundamente, mientras que el tejido fibroso-muscular-colágeno detrás del pezón es reemplazado por una cavidad central<sup>clxxxi</sup>.

**9.3.5 Hipoplasia de la glándula mamaria.** Es una característica importante del síndrome cúbito-mama, causado por la mutación en el gen **TBX3** (T-box 3), el cual codifica un factor de transcripción. Los ratones con esta mutación muestran la ausencia de placodas mamarias y la falta de expresión de **Wnt10b** y **Lef1**, dos marcadores de la placoda mamaria<sup>6</sup>. La hipoplasia, uni o bilateral de las mamas, es mucho más común que una verdadera amastia y se manifiesta como una mama normal y pequeña<sup>14</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> Chin D et al. The human genome and gene expression profiling. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2006; 59: 902 – 911.
  - <sup>2</sup> Jarvi K. The Genetics You Never Knew: A Genetics Primer. *Urology Clinics of North America*, 2008; 35: 243–56.
  - <sup>3</sup> Cheng E, Katz V. Reproductive Genetics: Gene structure, mutation, molecular tools, types of inheritance, Counseling issues, oncogenes. *Comprehensive Gynecology*, 5<sup>th</sup> edition. 2007. Elsevier and Mosby editorial. Philadelphia.
  - <sup>4</sup> Lodish H et al. *Molecular cell biology*, 5<sup>th</sup> edition, WH Freeman editorial, 2003, New York.
  - <sup>5</sup> Hales B. DNA repair disorders causing malformations. *Current Opinion in Genetics & Development* 2005, 15:234–240
  - <sup>6</sup> Castle J. SNPs Occur in Regions with Less Genomic Sequence Conservation. *Plos one*, 2011; 6(6): 1 – 12.
  - <sup>7</sup> Calafell F et al. Short tandem repeat polymorphism evolution in humans. *European Journal of Human Genetics*, 1998; 6: 38–49
  - <sup>8</sup> Alberts et al. *Molecular biology of the cell* (4a edición), Garland Science, New York, 2002.
  - <sup>9</sup> Cartegni L et al. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nature reviews – Genetics*, 2002; 3: 285 – 297.
  - <sup>10</sup> Kumar V et al. *Genes and Human Diseases. Pathologic Basis of Disease*, 8<sup>th</sup> edition, 2009. Saunders-Elsevier. Philadelphia.
  - <sup>11</sup> Goldman L. Mutation. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th edition, Saunders-Elsevier editorial, 2011. New York.
  - <sup>12</sup> Castiglia D, Zambruno G. Mutation Mechanisms. *Dermatologic Clinics*, 2010; 28: 17–22.
  - <sup>13</sup> Bacino C, Lee B. Cytogenetics, *Nelson Textbook of pediatrics*, 19<sup>th</sup> edition. 2011. Saunder and Elsevier editorial, Philadelphia, US.

- 
- <sup>14</sup> McPherson R, Pincus M. Applications of cytogenetics in modern pathology. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 21<sup>st</sup> edition. 2006. Saunders editorial, Philadelphia, US.
- <sup>15</sup> Chadwick B, Willard H. Chromatin of the Barr body: histone and non-histone proteins associated with or excluded from the inactive X chromosome. *Human Molecular Genetics*, 2003; 12 (17): 2167–2178
- <sup>16</sup> Perche P et al. Higher concentrations of histone macroH2A in the Barr body are correlated with higher nucleosome density, *Current Biology*, 2000; 10: 1531–1534
- <sup>17</sup> Heard E. Recent advances in X-chromosome inactivation. *Current Opinion in Cell Biology*, 2004; 16:247– 55.
- <sup>18</sup> Wang X et al. A rule-based computer scheme for centromere identification and polarity assignment of metaphase chromosomes. *Computer methods and programs in biomedicine*, 2008; 89: 33–42
- <sup>19</sup> Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health, 2003, 7<sup>th</sup> Edition. Saunders and Elsevier. Denver.
- <sup>20</sup> Alia S et al. Molecular dissection of the human Y-chromosome. *Gene* 2002; 283: 1–10.
- <sup>21</sup> Premi S et al. Unique Signatures of Natural Background Radiation on Human Y Chromosomes from Kerala. *Plos one*, 2009; 4(2): 1- 20.
- <sup>22</sup> Li Z et al. “Micro-deletions” of the human Y chromosome and their relationship with male infertility. *Journal of genetics and genomics*, 2008; 35: 193–99.
- <sup>23</sup> Luddi A et al. Spermatogenesis in a Man with Complete Deletion of USP9Y. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 881-5.
- <sup>24</sup> Patel Z. Male Factor Assessment in Infertility. *The Medical Clinics of North America*, 2011; 95: 223–34.
- <sup>25</sup> Potrzebowski L et al. The emergence of new genes on the young therian X. *Trends in Genetics*, 2010; 26 (1): 1-4.
- <sup>26</sup> Wijchers P and Festenstein R. Epigenetic regulation of autosomal gene expression by sex chromosomes. *Trends in Genetics*, 2011; 27(4): 132-40.

- 
- <sup>27</sup> Ross M et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*, 2005; 434 (17): 325-37.
- <sup>28</sup> Mahmood N et al. Studies on human X-chromosomal disorder. *Journal of Theoretical and Applied Information Technology*, 2008; 367- 405.
- <sup>29</sup> Barroso G et al. Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. *Fertility and Sterility*, 2009; 92(3): 835-48.
- <sup>30</sup> Pielak R et al. Formation and function of the polar body contractile ring in *Spisula*. *Developmental Biology*, 2004; 269: 421 – 32.
- <sup>31</sup> Sato K et al. Fertilization signaling and protein-tyrosine kinases. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B* 2000; 126: 129–48.
- <sup>32</sup> Florman H, Ducibella T. Knobil and Neill's *Physiology of Reproduction. Fertilization in Mammals*, 3<sup>th</sup> Edition, editorial El Sevier, EUA, 2006; 55-112.
- <sup>33</sup> Sadler TW. *First Week of Development: Ovulation to Implantation*, Langman's *Medical Embryology* 9<sup>th</sup> edition, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- <sup>34</sup> Dard N. Compaction and lineage divergence during mouse preimplantation embryo development. *Gynecology Obstetrics & Fertility* 2008; 36: 1133-8.
- <sup>35</sup> Glotzbach J, Wong V et al. Regenerative Medicine. *Current Problem Surgery*, 2011; 48: 148-212.
- <sup>36</sup> Rojas M, Montenegro M, Rodríguez A. *Nociones de embriología humana*, monografía. Edit. Universidad de Chile. Facultad de medicina. Programa de anatomía y biología del desarrollo, 2006.
- <sup>37</sup> Liu L, Czerwica E, Keefe D. Effect of ploidy and parental genome composition on expression of Oct-4 protein in mouse embryos. *Gene Expression Patterns* 2004; 4: 433–41.
- <sup>38</sup> Wang H et al. Zonula occludens-1 (ZO-1) is involved in morula to blastocyst transformation in the mouse. *Developmental Biology*, 2008; 318: 112–25.
- <sup>39</sup> Godbole G. et al. Decidualized endometrial stromal cell derived factors promote trophoblast invasion. *Fertility and Sterility*, 2011; 95: 1278-83.
- <sup>40</sup> Kayisli U et al. Expression of integrin  $\alpha 5$  and integrin  $\beta 4$  and their extracellular ligands fibronectin and laminin in human decidua during early pregnancy and its sex steroid-mediated regulation. *Acta histochemica*, 2005; 107: 173—185.

- 
- <sup>41</sup> Yoshinaga K. Research on Blastocyst Implantation Essential Factors (BIEFs). *American Journal of Reproductive Immunology* 2010; 63: 413–24.
- <sup>42</sup> Liu F. et al. Expression of Cytokeratin, Actin and Endocrine Hormones in Human Hatched Blastocyst Implantation Model in vitro. *Journal of Reproduction & Contraception* 2010; 21(3):137-45.
- <sup>43</sup> Carlson B. Segmentación del cigoto e implantación del embrión. *Embriología humana y biología del desarrollo*, 3ª edición. Editorial Elsevier, Barcelona, 2005; 43-63.
- <sup>44</sup> Apps R. et al. Genome-wide expression profile of first trimester villous and extravillous human trophoblast cells. *Placenta* 2011; 32: 33-43.
- <sup>45</sup> Asbaek X. W et al. Three-Dimensional Localisation of NANOG, OCT4, and E-CADHERIN in Porcine Pre- and Peri-Implantation Embryos. *Developmental Dynamics*, 2011; 240: 204–10.
- <sup>46</sup> Blomberg L et al. Blastocyst elongation, trophoblastic differentiation, and embryonic pattern formation. *Reproduction*, 2008; 135: 181–95.
- <sup>47</sup> Shibata M et al. The mouse KRAB zinc-finger protein CHATO is required in embryonic-derived tissues to control yolk sac and placenta morphogenesis. *Developmental Biology*, 2011; 349: 331–41.
- <sup>48</sup> Moore K, Persaud T. Formation of Bilaminar Embryonic Disc, *The Developing Human* 8<sup>TH</sup> Edition, 2007; Saunders Elsevier editorial, Philadelphia, 42-53.
- <sup>49</sup> Vasiev B et al. Modeling Gastrulation in the Chick Embryo: Formation of the Primitive Streak. *Plos one journal information*, 2010; 5: 1-14.
- <sup>50</sup> Carreira F et al. Flamingo regulates epiboly and convergence/extension movements through cell cohesive and signalling functions during zebrafish gastrulation. *Development* 2009; 136: 383 - 392.
- <sup>51</sup> Spicer E et al. Integrin  $\alpha 5\beta 1$  Function Is Regulated by XGIPC/kermit2 Mediated Endocytosis during *Xenopus laevis* Gastrulation. *Plos one journal information*, 2010; 5: 1-16.
- <sup>52</sup> Rozario T et al. The physical state of fibronectin matrix differentially regulates morphogenetic movements in vivo. *Developmental Biology* 2009; 327: 386–398.
- <sup>53</sup> Hammerschmidt M, Wedlich D. Regulated adhesion as a driving force of gastrulation movements. *Development* 2008; 135: 3625-41.

- 
- <sup>54</sup> Luxardi G et al. Distinct *Xenopus* Nodal ligands sequentially induce mesendoderm and control gastrulation movements in parallel to the Wnt/PCP pathway. *Development* 2010; 137: 417-26.
- <sup>55</sup> Chuai M, Weijer C. Regulation of cell migration during chick gastrulation. *Current Opinion in Genetics & Development* 2009; 19: 343–9.
- <sup>56</sup> Downs K. The enigmatic primitive streak: prevailing notions and challenges concerning the body axis of mammals. *Bioessays* 2009; 31(8): 892–902.
- <sup>57</sup> Sweetman D et al. The migration of paraxial and lateral plate mesoderm cells emerging from the late primitive streak is controlled by different Wnt signals. *Developmental Biology*, 2008; 8: 63
- <sup>58</sup> Limura T et al. Dual mode of paraxial mesoderm formation during chick gastrulation. *Development Biology*, 2007; 104: 2744-49.
- <sup>59</sup> Deimling S et al. Retinoic acid regulates anterior–posterior patterning within the lateral plate mesoderm of *Xenopus*. *Mechanism of development*, 2009; 126: 913–23
- <sup>60</sup> Wilm B et al. The forkhead genes, *Foxc1* and *Foxc2*, regulate paraxial versus intermediate mesoderm cell fate. *Developmental Biology* 2004; 271: 176–89.
- <sup>61</sup> Patela S, Dressler G. Expression of *Pax2* in the intermediate mesoderm is regulated by *YY1*, *Developmental Biology* 2004; 267: 505– 16.
- <sup>62</sup> Wilhelm D et al. Sex Determination and Gonadal Development in Mammals. *Physiological Reviews*, 2007; 87:1-28.
- <sup>63</sup> Alberts B et al. Germ cells and fertilization. *Molecular Biology of the cell*, 4<sup>th</sup> edition, 2002, Garland Science edit, New York, 1127 – 1258.
- <sup>64</sup> Rey R. Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía. *Revista Chilena de anatomía*, 2001; 19(1).
- <sup>65</sup> Biason A. Control of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010; 24: 163–186.
- <sup>66</sup> Gell J. Müllerian Anomalies. *Seminars in reproductive medicine*, 2003; 21(4): 375 – 88.

- 
- <sup>67</sup> Beguería R et al. Malformaciones Mülllerianas: clasificación, diagnóstico y manejo. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2009;10(3):165-169.
- <sup>68</sup> Cohen H et al. Congenital abnormalities of the genitourinary system. *Seminars of Roentgenology*, 2004; 39(2): 282-303.
- <sup>69</sup> Saifudeen Z et al. p53 Regulates Metanephric Development. *Journal of the American Society Nephrology*, 2009; 20: 2328–37.
- <sup>70</sup> Guillaume R et al. Paraxial mesoderm contributes stromal cells to de developing kidney. *Developmental biology*, 2009; 329 (2): 169-75.
- <sup>71</sup> Walker K et al. Kidney development. *American journal of kidney disease*, 2011; 57(6): 948-58.
- <sup>72</sup> Wood D, Greenwell T. Surgical anatomy of the kidney and ureters. *Surgery*, 2008; 26(4): 133-35.
- <sup>73</sup> Sundararajan L et al. Horseshoe kidney: Retroperitoneoscopic nephrectomy. *Journal of Pediatric Urology*, 2007; 3: 159-61.
- <sup>74</sup> Tanaka S et al. Endodermal Origin of Bladder Trigone Inferred From Mesenchymal-Epithelial Interaction. *The Journal of urology*, 2010; 183: 386-91.
- <sup>75</sup> Laterza R et al. Female pelvic congenital malformations. Part I: embryology, anatomy and surgical treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011 jul 21.
- <sup>76</sup> Sadler TW. Urogenital system, *Langman's Medical Embryology* 9<sup>th</sup> edition, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- <sup>77</sup> Heller D, Wallach R. *Vulvar Disease, a clinicopathological approach*. Informa Healthcare USA, 2007, New York.
- <sup>78</sup> Kluth D et al. Embryology of the hindgut. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011; 20: 152-60.
- <sup>79</sup> Fritsch H et al. Epithelial and Muscular Regionalization of the Human Developing Anorectum. *The Anatomical Record* 2007; 290:1449–58.
- <sup>80</sup> Cervantes S et al. Wnt5a is essential for intestinal elongation in mice. *Developmental Biology* 2009; 326: 285–94.

- 
- <sup>81</sup> Theodosiou N and Tabin C. Wnt signaling during development of the gastrointestinal tract. *Developmental Biology* 2003; 259: 258–71.
- <sup>82</sup> Sadler TW. *Digestive System, Langman's Medical Embryology* Ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- <sup>83</sup> Zhang T et al. Temporal and spatial expression of caudal-type Homeobox gene-1 in the development of anorectal malformations in rat embryos. *Journal of Pediatric Surgery* 2009; 44: 1568–74.
- <sup>84</sup> Cho S et al. One Hundred Three Consecutive Patients With Anorectal Malformations and Their Associated Anomalies. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2001; 155: 587- 91.
- <sup>85</sup> Levitt M, Peña A. Outcomes from the correction of anorectal malformations. *Current Opinion in Pediatrics* 2005, 17:394—401
- <sup>86</sup> Holschneider A et al. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations. *Journal of Pediatric Surgery*, 2005; 40: 1521 – 26.
- <sup>87</sup> Fierro F, Molina I. *Malformaciones anorectales. Texto de cirugía pediátrica – Sociedad colombiana de cirugía pediátrica.* 2009, Bogotá.
- <sup>88</sup> Peña A, Levitt M. Surgical management of cloacal malformations. *Seminars in Neonatology*, 2003; 8: 249 – 57.
- <sup>89</sup> Puppo V. Embryology and anatomy of the vulva: the female orgasm and women's sexual health. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011; 154: 3–8.
- <sup>90</sup> Argentieri S. Travestismo, transexualismo, transgêneros: identificação e imitação. *J. psicanal.*, São Paulo, 2009; 42(77)
- <sup>91</sup> Gooren L. Care of transsexual persons. *New England Journal of Medicine*, 2011; 364(13):1251-7
- <sup>92</sup> T -Vox. (2009). *Cis gender privilege*. Retrieved June 5, 2009 from <http://t-vox.org/index.php? Title=CisgendecPrivilege>

- 
- <sup>93</sup> Ostrer H. Alterations of sex differentiation in males: from candidate genes to diagnosis and treatments. *Current Pharmaceutical Design*, 2004; 10(5):501-11.
- <sup>94</sup> Chomette P et al. Female Covered Urethral Duplication With Urogenital Sinus. *Urology*. 2011 May 19.
- <sup>95</sup> Moreira RP, Jorge AA, Gomes LG, Kaupert LC, Massud Filho J, Mendonca BB, Bachega TA. Pharmacogenetics of glucocorticoid replacement could optimize the treatment of congenital adrenal hyperplasia due to **21-hydroxylase deficiency**. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(8):1361-6.
- <sup>96</sup> MacLaughlin D et al. Sex Determination and Differentiation. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 367-78.
- <sup>97</sup> Jääskeläinen J. Molecular biology of androgen insensitivity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, agosto,2011.
- <sup>98</sup> Heller D, Wallach R. *Vulvar Disease, a clinicopathological approach*. Informa Healthcare USA, 2007, New York.
- <sup>99</sup> Allen L. Disorders of Sexual Development. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2009; 36: 25–45
- <sup>100</sup> Karaman I et al. Isolated Labium Minus Agenesis and Clitoral Foreskin Hypertrophy. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2008; 21:145 – 46.
- <sup>101</sup> Karimian N et al. Swyer syndrome in a woman with pure 46,XY gonadal dysgenesis. *Fertility and Sterility*, 2010; 93 (1): 13 – 14.
- <sup>102</sup> Roldan J et al. Síndrome de Turner diagnosticado tardíamente: a propósito de un caso. *Endocrinología y Nutrición*, 2007; 54(10):570-2
- <sup>103</sup> Trindade M y Civetta J. Desarrollo del aparato genital femenino. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2004. Corrientes (Argentina), Cátedras de Anatomía I de la Carrera de Medicina, facultad de medicina, Universidad Nacional del Nordeste.*

- 
- <sup>104</sup> Creighton S. Common congenital anomalies of the female genital tract. *Reviews in Gynaecological Practice*, 2005; 5: 221– 26.
- <sup>105</sup> Lin P et al. Female genital anomalies affecting reproduction. *Fertility and Sterility*, 2002; 78 (5): 899 – 915.
- <sup>106</sup> Breech L et al. Müllerian Anomalies. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2009; 36: 47–68.
- <sup>107</sup> Junqueira B et al. Müllerian Duct Anomalies and Mimics in Children and Adolescents: Correlative Intraoperative Assessment with Clinical Imaging. *RadioGraphics*, 2009; 29:1085 –1103.
- <sup>108</sup> Perez L. Anomalías Müllerianas: Revisión. *Revista Facultad de medicinai*, 2007; 15(2): 251-260.
- <sup>109</sup> Vallerie A et al. Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2010; 22: 381–387.
- <sup>110</sup> Erman A et al. Preservation and vaginal reconstruction in a patient with congenital vaginal agenesis presenting with cyclic menouria. *J Minim Invasive Gynecol*, 2011;18(5): 682-5.
- <sup>111</sup> Nigam A et al. Septate uterus with hypoplastic left adnexa with cervical duplication vaginal septum: Rare Müllerian anomaly. *J Hum Reprod Sci*. 2010; 3 (2): 105-7.
- <sup>112</sup> Larizza L et al. Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.*, 2010 29(5): 2
- <sup>113</sup> Polese L et al. Merigliano S, Mungo B, Pennelli G, Norberto L. Report on a case of Rothmund-Thomson syndrome associated with esophageal stenosis. *Dis Esophagus*. 2011 Sep 23.
- <sup>114</sup> Singh V et al. Primary menouria due to a congenital vesicovaginal fistula with distal vaginal agenesis: a rarity. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2011.
- <sup>115</sup> Pérez L. Anomalías Müllerianas. Revisión. *Revista Médica* 2007; 15 (2): 251-60.
- <sup>116</sup> Hashimoto R. Development of the Human Müllerian Duct in the Sexually Undifferentiated Stage. *The anatomical record part A*. 2003; 272A:514–19.

- 
- <sup>117</sup> Guioli S et al. The origin of the Müllerian duct in chick and mouse. *Developmental Biology* 2007; 302: 389–98.
- <sup>118</sup> Breech L. M.D., Laufer M. M.D., Müllerian Anomalies, *Obstetric and Gynecology Clinical of North America* 2009 (36) 47–68.
- <sup>119</sup> Conti S et al. Müllerian duct anomalies: review of current management. *Sao Paulo Med J.* 2009; 127(2):92-6.
- <sup>120</sup> Gell J. Müllerian Anomalies. *Seminars in reproductive medicine* 2003; 21(4): 375-88.
- <sup>121</sup> *Embriología Humana y Biología del desarrollo.* Bruce M. Carlson. 3ª edición. Editorial Mosby, 2005.
- <sup>122</sup> Deutscher E, Hung-Chang H, Essential Roles of Mesenchyme-Derived Beta-Catenin in Mouse Müllerian duct Morphogenesis. *Developmental Biology.* 2007; 307(2): 227–36.
- <sup>123</sup> Mac Laughlin D et al. Sex Determination and Differentiation. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 367-78.
- <sup>124</sup> <http://embryology.med.unsw.edu.au>.
- <sup>125</sup> Soriano D et al. Development of the fetal uterus between 19 and 38 weeks of gestation: in-utero ultrasonographic measurements. *Human Reproduction* 1998; 14(1): 215–18.
- <sup>126</sup> Moore K, Persaud T. *Embriología clínica, El aparato genitourinario*, 8ª edición, 2008; pag. 287-327. Editorial Elsevier, Barcelona.
- <sup>127</sup> Junqueira B et al. Müllerian Duct Anomalies and Mimics in Children and Adolescents: Correlative Intraoperative Assessment with Clinical Imaging. *Radiographics*, 2009; 29: 1085 – 1103.
- <sup>128</sup> Shivaji B et al. Our 10-year experience of variable Müllerian anomalies and its management. *Pediatric Surgery International* (2010) 26: 795–800.
- <sup>129</sup> Vallerie A, Breech L. Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010; 22: 381–87.
- <sup>130</sup> Carrasco A et al. Anomalías Müllerianas uterinas: Aplicaciones de la Resonancia magnética. *Anales de Radiología México*, 2008; 1: 3–7.

---

<sup>cxxx</sup><sup>i</sup> Acién P et al. The female gubernaculum: role in the embryology and development of the genital tract and in the possible genesis of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Aug 8

<sup>cxxx</sup><sup>ii</sup> Foukas M. Agensis of Muller's duct, with a study of Homma's theory of the mechanism of development of the fimbriae tubae. *Zentralbl Gynakol.* 1957 ;79(42):1636-41

<sup>cxxx</sup><sup>iii</sup> Vasilev D et al. Dynamic gamma-camera excretory scintigraphy in the diagnosis of a rare anomaly in the development of the internal genitalia (the Slotnik-Goldfarb syndrome with uterus unicornis). *Akush Ginekol (Sofia).* 1989; 28(4):38-40

<sup>cxxx</sup><sup>iv</sup> Paternoster DM, Costantini W, Uglietti A, Vasile C, Bocconi L. Congenital or torsion-induced absence of Fallopian tubes. Two case reports. *Minerva Ginecol.* 1998; 50(5):191-4.

<sup>cxxx</sup><sup>v</sup> Ivanov L. Rare case of primary abdominal interstitial pregnancy in the Slotnik-Goldfarb syndrome. *Akush Ginekol (Sofia).* 1987; 26(2):31-3.

<sup>cxxx</sup><sup>vi</sup> Vallerie A et al. Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology,* 2010; 22: 381–387.

<sup>cxxx</sup><sup>vii</sup> Tulusan AH. Complete absence of the muscular layer of the ampullary part of the Fallopian tubes. *Arch Gynecol.* 1984; 234(4):279-81.

<sup>cxxx</sup><sup>viii</sup> Conti S et al. Müllerian duct anomalies: review of current management. *Sao Paulo Med J.* 2009; 127(2):92-6.

<sup>cxxx</sup><sup>ix</sup> Allard S. et al. Molecular mechanisms of hormone-mediated Müllerian duct regression: involvement of b-catenin, *Development,* 2000; 127: 3349-60.

- 
- <sup>cxl</sup> Wilson J. et al. Sexual differentiation: Early hormone synthesis and action, *Biology of reproduction*, 1980; 22: 9-17.
- <sup>cxli</sup> Kousta E, Papathanasiou A, Skordis N. Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals. *Hormones (Athens)*. 2010 Jul-Sep;9(3):218-131
- <sup>cxlii</sup> Rey R. Diferenciación sexual embrio-fetal: De las moléculas a la anatomía. *Revista chilena de anatomía*,2001; 19(1): 75 - 82
- <sup>cxliii</sup> Hughes I. Minireview: Sex Differentiation. *Endocrinology* 2001; 142(8): 3281–87.
- <sup>cxliv</sup> Gupta A, Kielkopf CL. Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of a central domain of human splicing factor 1. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*. 2011 Apr 1;67(Pt 4):486-90.
- <sup>cxlv</sup> Swain A. and Lovell-Badge R. Mammalian sex determination: a molecular drama, *Genes & Development*, 1999; 13: 755–67.
- <sup>cxlvi</sup> Capel B. The battle of the sexes, *Mechanisms of Development*, 2000; 92: 89-103.
- <sup>cxlvii</sup> Biason A. Control of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010; 24: 163– 86.
- <sup>cxlviii</sup> Mac Laughlin D, Donahoe P. Sex Determination and Differentiation. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 367-78.
- <sup>cxlix</sup> Tong GX, Chiriboga L, Hamele-Bena D, Borczuk AC. Expression of **PAX2** in papillary serous carcinoma of the **ovary**: immunohistochemical evidence of fallopian tube or secondary Müllerian system origin?. *Mod Pathol*. 2007 Aug;20(8):856-63
- <sup>cl</sup> Shoemaker C et al. Analyzing the coordinated gene network underlying temperature-dependent sex determination in reptiles. *Seminars in Cell & Developmental biology*, 2009; 20: 293-303.
- <sup>cli</sup> DeFalco T et al. Two distinct origins for Leydig cell progenitors in the fetal testis. *Developmental Biology*, 2011; 352: 14-26.
- <sup>clii</sup> Kim B et al. Primordial germ cell proliferation is impaired in Fused Toes mutant embryos. *Developmental Biology*, 2011; 349: 417-25.

- 
- <sup>cliii</sup> Dong M, Huang L, Wang W, Du M, He Z, Mo Y, Yang D. Regulation of AMH and **SCF** expression in human granulosa cells by GnRH agonist and antagonist. *Pharmazie*. 2011 Jun;66(6):436-9.
- <sup>cliv</sup> Smith S et al. N- and E-cadherin expression in human ovarian and urogenital duct development. *Fertility and Sterility*, 2010; 93 (7): 2348-53.
- <sup>clv</sup> Tarbashevich K et al. A novel function for KIF13B in germ cell migration. *Developmental Biology*, 2011; 349:169-78.
- <sup>clvi</sup> Lin P et al. Female genital anomalies affecting reproduction. *Fertility and Sterility*, 2002; 78 (5): 899 – 915.
- <sup>clvii</sup> Srivastava P, Makroo RN, Chowdhry M, Mishra M, Fauzdar A. Mixed **gonadal dysgenesis** with 45,X/46,X,idic(Y) karyotype: A case report. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011 Jul-Sep;54(3):655-7.
- <sup>clviii</sup> Katz V. Congenital Abnormalities of the Female Reproductive. *Comprehensive Gynecology*, 5<sup>th</sup> edition. Mosby-Elsevier. 2007, Philadelphia.
- <sup>clix</sup> Watson C J and Khaled W T. Mammary development in the embryo and adult: a journey of morphogenesis and commitment. *Development* 2008; 135: 995-1003.
- <sup>clx</sup> Mikkola M, Millar S. The mammary bud as a skin appendage: unique and shared aspects of development. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 2006; 11 (3): 187 – 203.
- <sup>clxi</sup> Cowin P and Wysolmerski J. Molecular Mechanisms Guiding Embryonic Mammary Gland Development. *Cold Spring Harbor Perspective in Biology* 2010; 2: 1-14.
- <sup>clxii</sup> Landskroner S et al. Morphogenesis of the developing mammary gland: Stage-dependent impact of adipocytes. *Developmental Biology* 2010; 344: 968–78.
- <sup>clxiii</sup> Sternlicht M. Review Key stages in mammary gland development. The cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Research* 2006; 8: 201-12.
- <sup>clxiv</sup> Hens J R and Wysolmerski J. Review Key stages in mammary gland development Molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland. *Breast Cancer Research* 2005; 7(5): 220-24
- <sup>clxv</sup> Visvader J et al. Transcriptional regulators in mammary gland

---

development and cancer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2003; 35: 1034–51.

clxvi Kurpios N et al. The Pea3 Ets transcription factor regulates differentiation of multipotent progenitor cells during mammary gland development. *Developmental Biology* 2009; 325: 106–21.

clxvii Chadi S et al. R-spondin1 is required for normal epithelial morphogenesis during mammary gland development. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009; 390: 1040–43.

clxviii Won k et al. Molecular interactions between Tbx3 and Bmp4 and a model for dorsoventral positioning of mammary gland development. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA* 2006; 103 (45): 16788–16793.

clxix Kouros H et al. GATA-3 and the regulation of the mammary luminal cell fate. *Current Opinion of Cell Biology*, 2008; 20(2): 164–170.

clxx Mailleux A et al. Lumen formation during mammary epithelial morphogenesis. *Cell Cycle*, 2008; 7(1): 57-62.

clxxi Emarah A et al. Gigantic Polymastia Case Report and Literature Review. *Egypt, J. Plast. Reconstr. Surg.* 2005, 29 (1): 5-8.

clxxii Burdick A et al. Axillary polimastia. *Journal of American Academy of Dermatology* 2003; 49: 1154-6.

clxxiii Farcy D et al. Ectopic glandular breast tissue in a lactating young woman. *The Journal of Emergency Medicine* 2011; pp. 1–3.

clxxiv Guerra J M and Antelo M E. Supernumerary breast. A case Presentation. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos Medisur* 2010; 8(3): 54-57.

clxxv Fallat M et al. Breast Disorders in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2008; 21: 311-16.

clxxvi Simmons P S. Anomalies of the adolescent breast. *Pediatrics and child health* 2007; 17: S5-S7.

- 
- clxxvii Balakrishnan T and Madaree A. Case report: Ectopic nipple on the sole of the foot, an unexplained anomaly. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2010; 63: 2188 – 90.
- clxxviii Castaño A M et al. Bilateral Familial Polythelia Without Associated Malformations. *Actas Dermosifiliográficas* 2010; 101(5): 453-467.
- clxxix Eidlitz T et al. Breast asymmetry during adolescence: Physiologic and non-Physiologic causes. *The Israel Medical Association Journal*, 2010; 12(4): 203 – 206.
- clxxx Zhou H et al. Correction of inverted nipple with bilateral areolar rhomboid dermal flaps, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2011; 64(6): 159-61.
- clxxxi Hughes, Mansel & Webster's, *Benign Disorders and Diseases of the Breast (Third Edition)* Saunders edit. 2009, pages 243-56.