Hospital Universitario 12 de Octubre

TEMA 2:

EMBRIOLOGÍA Y DESARROLLO SEXUAL: BASES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

Índice

1. **Introducción al desarrollo sexual**
   - Concepto de diferenciación sexual
   - Coordinación genética, gonadal y fenotípica
2. **Determinación sexual cromosómica y genética**
   - Fecundación y determinación del sexo cromosómico
   - Papel del cromosoma Y y el gen SRY
   - Mecanismos pro-testiculares y pro-ováricos: equilibrio genético
3. **Formación y migración de las células germinales primordiales**
   - Origen extraembrionario de las CGP
   - Migración al mesodermo intermedio
   - Interacción entre células germinales y somáticas en la gónada indiferenciada
4. **Diferenciación gonadal: ovario y testículo**
   - Cascada de diferenciación testicular: rol de SRY y SOX9
   - Formación de los cordones testiculares
   - Formación de la red ovárica y los folículos primordiales
   - Factores que dirigen la diferenciación gonadal femenina
5. **Diferenciación de los conductos genitales internos**
   - Conductos de Wolff y su diferenciación en el varón
   - Regresión mulleriana mediada por AMH
   - Conductos de Müller y su diferenciación en la mujer
   - Persistencia anómala de conductos y variantes intersexuales
6. **Diferenciación de los genitales externos**
   - Formación del tubérculo genital
   - Fusión labioscrotal y desarrollo de la uretra masculina
   - Desarrollo de labios y clítoris en ausencia de andrógenos
   - Efectos de la dihidrotestosterona (DHT)
7. **Ejes endocrinos prenatales implicados**
   - Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal fetal
   - Regulación suprarrenal y producción de andrógenos
   - Sinergia hormonal local y sistémica
8. **Cronología del desarrollo sexual**

- Tabla cronológica desde la fecundación hasta el nacimiento
- Momentos críticos y vulnerables a alteraciones

9. **Bases embriológicas de los principales DSD**
   - Fallos en la determinación gonadal
   - Alteraciones en la esteroidogénesis
   - Defectos en la acción hormonal
   - Alteraciones anatómicas y disgenesias ductales
10. **Implicaciones quirúrgicas del desarrollo embriológico**
    - Derivados embriológicos clave para la cirugía pediátrica
    - Variantes anatómicas comunes en DSD
    - Importancia de la identificación gonadal y ductal en cirugía neonatal

1. INTRODUCCIÓN AL DESARROLLO SEXUAL

El desarrollo sexual es un proceso **biológico complejo y altamente regulado**, que determina la diferenciación de un embrión **genéticamente indiferenciado** hacia un **fenotipo sexual masculino o femenino**. Este proceso no es lineal ni uniforme, sino que resulta de la interacción precisa entre **información genética**, señales **gonadales** y **hormonales**, y la capacidad de los órganos diana para responder a estas señales. Un fallo en cualquiera de estos niveles puede producir **discordancias** entre el sexo cromosómico, el desarrollo gonadal y la diferenciación genital, dando lugar a un **trastorno del desarrollo sexual (DSD)**.

El desarrollo sexual puede dividirse en **tres niveles principales**, cada uno con sus propios mecanismos reguladores, pero íntimamente relacionados:

1. **Determinación sexual cromosómica**: Se establece en el momento de la fecundación y define la dotación de cromosomas sexuales (46,XX o 46,XY). Este es el primer paso hacia la definición del sexo, pero no garantiza el desarrollo gonadal ni fenotípico posterior.
2. **Diferenciación gonadal**: Es el proceso por el cual la **gónada bipotencial** de las crestas gonadales se diferencia en un **testículo o un ovario funcional**, dependiendo de la expresión de genes clave como **SRY**, **SOX9**, **WNT4** o **RSPO1**. En el varón 46,XY, el gen **SRY** activa una cascada genética que promueve la **diferenciación testicular**. En ausencia de SRY, el ovario es el destino "por defecto" en un embrión 46,XX, aunque esta diferenciación ovárica también requiere señales activas específicas.
3. **Diferenciación de los genitales internos y externos**: Una vez diferenciada la gónada, las **hormonas producidas por las células gonadales** (testosterona, dihidrotestosterona, hormona antimülleriana) controlan el desarrollo de los **conductos genitales internos** y la **morfología externa de los genitales**. En el embrión masculino, la **testosterona fetal** preserva y diferencia los **conductos de**

Wolff (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales), mientras que la **AMH (hormona antimülleriana)** induce la regresión de los **conductos de Müller**, precursores de trompas, útero y vagina superior. En ausencia de señales androgénicas (como ocurre en el embrión 46,XX), los conductos de Müller persisten y los genitales externos se desarrollan en sentido femenino.

Estos tres niveles deben integrarse de forma coordinada para asegurar un desarrollo sexual **congruente**. Sin embargo, la biología del desarrollo sexual es **inherentemente vulnerable**, ya que involucra **múltiples genes reguladores, rutas de señalización interdependientes y microambientes tisulares** sensibles a estímulos hormonales. Por tanto, las alteraciones genéticas, hormonales, ambientales o epigenéticas pueden interferir en cualquiera de estas fases, resultando en un amplio espectro de **anomalías del desarrollo sexual**, desde genitales ambiguos hasta discordancias completas entre cariotipo, gónada y fenotipo.

El cirujano pediátrico que interviene en el manejo inicial de un recién nacido con **genitales ambiguos** debe comprender estos procesos desde la perspectiva embriológica, ya que el reconocimiento de estructuras gonadales, conductos remanentes y variantes anatómicas congénitas es **clave para orientar el diagnóstico** y planificar el tratamiento quirúrgico de forma individualizada. Esta comprensión anatomo-fisiológica es especialmente relevante cuando el **examen quirúrgico directo** es necesario para identificar gónadas disgenéticas, remanentes testiculares o estructuras müllerianas persistentes.

En resumen, el desarrollo sexual es un proceso **biológico secuencial**, donde la información cromosómica establece un marco inicial, la diferenciación gonadal define el **órgano productor de hormonas sexuales**, y las señales hormonales coordinan la **formación de genitales internos y externos**. Esta integración genética, gonadal y hormonal es la base de la **diferenciación sexual normal**, y cualquier alteración en estos procesos puede resultar en un **trastorno del desarrollo sexual**, cuyo manejo debe ser guiado por una comprensión embriológica precisa, especialmente desde el punto de vista quirúrgico.

2. DETERMINACIÓN SEXUAL CROMOSÓMICA Y GENÉTICA

La determinación sexual es el primer paso en el proceso de diferenciación sexual y queda establecida en el momento mismo de la **fecundación**, cuando el espermatozoide aporta al cigoto un cromosoma sexual, que puede ser un **X** o un **Y**. Si el cigoto es **46,XX**, se inicia el programa de desarrollo ovárico; si es **46,XY**, se activa la cascada de diferenciación testicular. Sin embargo, la determinación cromosómica es solo el punto de partida, ya que el desarrollo gonadal y genital requiere la activación de **cascadas genéticas específicas**, cuya integridad es esencial para un desarrollo sexual normal.

Papel del cromosoma Y y el gen SRY

El factor clave en la determinación sexual masculina es el **gen SRY** (Sex-determining Region of Y chromosome), situado en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11.3). Este gen codifica un **factor de transcripción** perteneciente a la familia HMG (High Mobility Group), capaz de unirse al ADN y modular la expresión de otros genes implicados en la diferenciación testicular.

La expresión de **SRY** en la **gónada bipotencial** de un embrión 46,XY activa un programa genético **pro-testicular**, cuya pieza central es la **activación de SOX9**, un gen situado en el cromosoma 17, cuya función es consolidar la diferenciación de las **células de Sertoli** y promover la formación de los **cordones testiculares primarios**. SOX9 también inhibe genes **pro-ováricos**, como **WNT4**, garantizando la determinación testicular.

La **temporalidad de la expresión de SRY** es crítica. La ventana de expresión ocurre entre la **semana 6 y 7**, coincidiendo con la diferenciación inicial de las células somáticas de la cresta gonadal. Mutaciones puntuales, deleciones o fallos en la activación de SRY durante esta ventana temporal pueden dar lugar a una **disgenesia gonadal completa o parcial**, con desarrollo gonadal anómalo o fallido.

Equilibrio entre señales pro-testiculares y pro-ováricas

En ausencia de cromosoma Y, la gónada bipotencial tiende a diferenciarse hacia ovario, lo que históricamente se ha denominado la "vía por defecto" de la diferenciación sexual. Sin embargo, este proceso no es completamente pasivo: requiere la acción coordinada de genes **pro-ováricos**, entre los que destacan:

- **WNT4**: Gen situado en el cromosoma 1, que inhibe la expresión de **SOX9** y favorece la diferenciación ovárica.
- **RSPO1**: Cofactor que potencia la señalización de WNT4.
- **FOXL2**: Factor de transcripción esencial para la diferenciación y mantenimiento de las células de la granulosa.

El equilibrio entre las **señales pro-testiculares** (SRY, SOX9, SF1) y **pro-ováricas** (WNT4, RSPO1, FOXL2) determina el destino final de la gónada. En individuos **46,XX**, la ausencia de SRY permite que este eje ovárico se active, promoviendo la formación de **folículos primordiales** y el desarrollo de un ovario funcional.

Alteraciones genéticas y determinación sexual atípica

Las mutaciones en cualquiera de estos genes pueden provocar **discordancia entre el sexo cromosómico y el tipo gonadal**, generando los distintos **DSD por alteración de la determinación sexual**. Ejemplos clásicos incluyen:

- **Disgenesia gonadal completa 46,XY**: Mutaciones en **SRY**, **SOX9** o **NR5A1**, con ausencia de desarrollo testicular y genitales femeninos.

- **46,XX testicular (DSD testicular 46,XX)**: Translocación de **SRY** al cromosoma X, que induce la diferenciación testicular en un embrión 46,XX.
- **Ovotesticular DSD**: Alteraciones parciales en la regulación de **SOX9**, que permiten la coexistencia de **tejido ovárico y testicular** en el mismo individuo.

En estos casos, el estudio genético molecular es clave para determinar el mecanismo subyacente, orientar el diagnóstico definitivo y estimar el **riesgo de malignización gonadal**, especialmente en pacientes con **gónadas disgenéticas**.

3. FORMACIÓN Y MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS GERMINALES PRIMORDIALES

Las **células germinales primordiales (CGP)** son las precursoras directas de los **gametos**, y su correcto desarrollo, migración y colonización de las **crestas gonadales** es un paso fundamental en la diferenciación gonadal normal. A diferencia de otros componentes de la gónada (como las **células somáticas** de Sertoli o de la granulosa, y las **células esteroidogénicas** de Leydig o de la teca), las CGP no se originan en el mesodermo intermedio, sino que tienen un **origen extraembrionario**.

Origen y especificación

Las CGP derivan del **epiblasto**, la capa embrionaria pluripotente que da origen a la mayoría de los tejidos. Su especificación ocurre muy precozmente, alrededor de la **semana 2-3 de desarrollo**, cuando un pequeño grupo de células epiblásticas es inducido por señales del endodermo extraembrionario a adoptar un **destino germinal**. Estas células migran transitoriamente al **saco vitelino**, donde adquieren características morfológicas y moleculares específicas de linaje germinal, incluyendo la **expresión de OCT4, NANOG y PRDM1 (BLIMP1)**, factores esenciales para la **pluripotencia y la represión de programas somáticos**.

Migración al mesodermo intermedio

A partir de la **semana 4**, las CGP inician una migración activa desde la **pared posterior del saco vitelino**, siguiendo un trayecto bien definido a través del **alantoides**, el **mesenterio dorsal** y el **intestino primitivo posterior**, hasta alcanzar las **crestas gonadales** situadas a ambos lados de la **aorta dorsal**.

Esta migración es un proceso complejo, guiado por un entorno de **quimioatracción** que depende de factores como:

- **SDF1 (Stromal cell-derived factor 1)**, secretado por células mesenquimatosas de la cresta gonadal, que actúa sobre el receptor **CXCR4** en la superficie de las CGP.

- **KIT-ligando (KITL)**, producido por células somáticas de la cresta gonadal, esencial para la **proliferación, supervivencia y dirección migratoria** de las CGP.

La migración es un proceso dinámico, durante el cual las CGP proliferan activamente, incrementando su número de forma significativa antes de llegar a la cresta gonadal.

Colonización de la cresta gonadal

Al alcanzar la cresta gonadal (semana 5-6), las CGP entran en contacto con las células somáticas de la gónada indiferenciada, que aún no ha adoptado un destino testicular u ovárico. Esta interacción es **crítica** para el desarrollo gonadal normal, ya que:

- En un ambiente pro-testicular (46,XY), las **células de Sertoli** en diferenciación envuelven a las CGP, incorporándolas a los **cordones testiculares primarios**. En este contexto, las CGP se diferencian hacia **espermatogonias** y permanecen en **reposo mitótico** hasta la pubertad.
- En un ambiente pro-ovárico (46,XX), las **células de la granulosa** rodean a las CGP, formando los **folículos primordiales**, y las CGP inician la **meiosis** en el periodo fetal, transformándose en **ovocitos primarios**.

Consecuencias de una migración anómala

Cualquier fallo en la formación, migración o colonización de las CGP puede comprometer la diferenciación gonadal normal. Si las CGP **no llegan** a la cresta gonadal, la gónada no recibe las señales germinales necesarias y degenera, transformándose en una **gónada disgenética** o **gonadal streak**. Esta es una característica común de la **disgenesia gonadal completa (DGC)**, observada en el **síndrome de Turner** (45,X) o en algunas formas de **disgenesia gonadal 46,XY**.

Además, CGP que se **deslocalizan** durante su migración pueden persistir en localizaciones ectópicas, lo que se ha implicado en la patogenia de algunos **teratomas gonadales y extragonadales**, sobre todo en el eje medio corporal (región sacrococcígea y retroperitoneo).

En resumen, la correcta **formación, migración y colonización de las CGP** es indispensable para la **integridad estructural y funcional de la gónada**. Este proceso temprano es, por tanto, una de las bases embriológicas más relevantes en el origen de numerosos **trastornos del desarrollo sexual**, y su alteración, tanto por defectos genéticos primarios como por factores ambientales o epigenéticos, contribuye a un espectro amplio de **disgenesias gonadales**, algunas de ellas con un **riesgo tumoral elevado** derivado de la persistencia de **células germinales aberrantes**.

4. DIFERENCIACIÓN GONADAL: OVARIO Y TESTÍCULO

Una vez que las **células germinales primordiales (CGP)** han colonizado las **crestas gonadales** durante la 5ª y 6ª semanas de gestación, la gónada indiferenciada entra en un periodo crítico en el que deberá adoptar uno de los dos destinos posibles: **diferenciación testicular o diferenciación ovárica**. Este proceso, conocido como **determinación gonadal**, es el primer gran paso morfológico que define el tipo de gónada y, por tanto, el perfil hormonal y estructural que regirá el desarrollo sexual posterior.

4.1. Diferenciación testicular: el papel central de SRY y SOX9

En los embriones con cariotipo **46,XY**, la presencia del **cromosoma Y** y la activación del **gen SRY (Sex-determining Region of Y chromosome)** desencadenan el programa molecular pro-testicular. Entre la semana 6 y 7 de desarrollo, **SRY** se expresa en las células somáticas de la cresta gonadal, activando directamente a **SOX9**, un **factor maestro** que controla la reorganización de las células somáticas en **células de Sertoli**.

Función de las células de Sertoli

Las células de Sertoli son las **células arquitectas** del testículo en desarrollo. Forman los **cordones testiculares primarios**, estructuras precursoras de los **túbulos seminíferos**, que alojan a las CGP, futuras espermatogonias. Además, las células de Sertoli inician la producción de **hormona antimülleriana (AMH)**, señal crucial para la **regresión de los conductos de Müller**, estructuras precursoras de trompas, útero y vagina superior. Sin AMH, estos conductos persistirían.

Desarrollo de las células de Leydig y producción de testosterona

De forma paralela, el mesénquima intersticial de la cresta gonadal da origen a las **células de Leydig fetales**, cuya diferenciación es parcialmente independiente de SRY y está modulada por factores como **SF1 (NR5A1)**. Estas células de Leydig comienzan la producción de **testosterona fetal** alrededor de la **semana 8**, hormona indispensable para la **masculinización de los conductos de Wolff** (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales).

Consolidación del fenotipo testicular

A partir de la semana 8, el testículo fetal está organizado en **cordones testiculares primitivos** compuestos por células de Sertoli y células germinales en reposo mitótico, rodeados por células de Leydig intersticiales productoras de testosterona. Este perfil

histológico es específico y fácilmente reconocible en **biopsias gonadales** en neonatos con DSD y genitales ambiguos.

4.2. Diferenciación ovárica: señales pro-ováricas activas

En embriones **46,XX**, la ausencia de **SRY** y la inhibición de **SOX9** por factores pro-ováricos permite que la gónada bipotencial evolucione hacia **ovario**. Sin embargo, la diferenciación ovárica es un proceso activo, dependiente de señales moleculares específicas.

Factores pro-ováricos esenciales

- **WNT4**: Factor clave que suprime la expresión de genes testiculares como **SOX9** y promueve la proliferación de las células somáticas pre-granulosa.
- **RSPO1**: Cofactor de WNT4 que amplifica su señalización, asegurando la estabilidad de la vía ovárica.
- **FOXL2**: Factor de transcripción esencial para la diferenciación y mantenimiento de las **células de la granulosa**, encargado de preservar la identidad ovárica y prevenir la reactivación de programas testiculares residuales.

Organización ovárica

En el ovario en desarrollo, las células somáticas se organizan para formar los **cordones corticales**, que posteriormente darán lugar a los **folículos primordiales**, donde las CGP (ovogonias) quedan rodeadas por células de la granulosa. A diferencia del testículo fetal, donde las CGP permanecen en reposo mitótico, en el ovario las células germinales primordiales inician la **meiosis fetal**, proceso esencial para la formación de ovocitos primarios.

Ausencia de señales hormonales activas

A diferencia del testículo fetal, el ovario embrionario es **hormonalmente silente** durante la mayor parte del desarrollo intrauterino. No existe una secreción ovárica significativa de estrógenos o progesterona en la etapa fetal. Por tanto, la diferenciación femenina de los **genitales internos y externos** ocurre principalmente por la **ausencia de señales androgénicas y antimüllerianas** provenientes de gónadas testiculares.

4.3. Factores que pueden alterar la diferenciación gonadal

La diferenciación gonadal es un proceso **altamente dependiente de la integridad genética y epigenética**. Alteraciones en cualquiera de los genes clave de la diferenciación sexual pueden producir:

- **Disgenesia gonadal 46,XY**: Mutaciones en **SRY, SOX9, NR5A1** u otros factores, que impiden la formación testicular y resultan en una gónada disgenética o streak.

- **DSD testicular 46,XX**: Translocación de **SRY** al cromosoma X o activación aberrante de **SOX9** en ausencia de SRY, induciendo la formación de testículos en individuos 46,XX.
- **Ovotesticular DSD**: Alteraciones parciales en las señales pro-testiculares o pro-ováricas, generando gónadas mixtas con tejido testicular y ovárico coexistiendo en el mismo individuo.

En estos casos, el estudio de **biopsia gonadal** es clave para caracterizar la arquitectura gonadal y determinar la **presencia de elementos testiculares, ováricos o disgenéticos**, lo que orienta tanto el diagnóstico etiológico como las decisiones sobre **preservación o extirpación gonadal**.

5. DIFERENCIACIÓN DE LOS CONDUCTOS GENITALES INTERNOS

5.1. Conductos de Wolff y su diferenciación en el varón

En el embrión indiferenciado, alrededor de la **semana 5-6 de desarrollo**, coexisten dos pares de estructuras ductales: los **conductos de Wolff** (o mesonéfricos) y los **conductos de Müller** (o paramesonéfricos).

En embriones **46,XY** que desarrollan **testículos funcionales**, la **testosterona** secretada por las **células de Leydig fetales** a partir de la **semana 8** es la señal clave que permite la **preservación y diferenciación** de los **conductos de Wolff**. Estos conductos dan origen a las estructuras genitales internas masculinas:

- Epidídimo.
- Conducto deferente.
- Vesículas seminales.
- Conducto eyaculador.

La diferenciación y elongación de estos conductos es **andrógeno-dependiente**, por lo que cualquier defecto en la síntesis o acción de la **testosterona** (por ejemplo, en deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o insensibilidad a andrógenos) resultará en una **involución parcial o completa de los conductos de Wolff**, incluso en presencia de testículos funcionales.

5.2. Regresión mülleriana mediada por AMH

De forma paralela a la diferenciación de los conductos de Wolff en el varón, las **células de Sertoli** testiculares comienzan a secretar **hormona antimülleriana (AMH)** desde la **semana 8**. La AMH es una **glucoproteína** perteneciente a la familia del **TGF-β**, cuya función principal es inducir la **regresión activa de los conductos de Müller**.

En ausencia de AMH (por mutaciones en el gen **AMH** o su receptor **AMHR2**), los **conductos de Müller persisten** incluso en presencia de testículos, resultando en la denominada **persistencia de conductos de Müller (PMDS)**, donde pueden coexistir **útero y trompas rudimentarias** en un individuo **46,XY** con genitales externos masculinos o ambiguos.

La regresión mülleriana es un proceso rápido y completo en condiciones normales, y su alteración es una de las primeras pistas embriológicas de un posible **DSD 46,XY**, especialmente cuando se detectan estructuras mullerianas durante una **cirugía de exploración por criptorquidia bilateral**.

5.3. Conductos de Müller y su diferenciación en la mujer

En ausencia de testículos y, por tanto, en ausencia de **AMH**, los **conductos de Müller** persisten de forma pasiva y evolucionan hacia las estructuras genitales internas femeninas:

- Trompas de Falopio.
- Útero.
- Tercio superior de la vagina.

La correcta canalización y fusión de los conductos de Müller es responsable de la formación de un útero único y una vagina única. Defectos en este proceso pueden causar **malformaciones müllerianas** como útero didelfo, septos uterinos o duplicidad vaginal, que si bien no son estrictamente DSD, comparten un origen embriológico común.

5.4. Persistencia anómala de conductos y variantes intersexuales

La coexistencia de conductos de Wolff y Müller puede observarse en ciertas formas de **DSD complejos**, particularmente en casos de **disgenesia gonadal parcial, ovotesticular DSD** y en la ya mencionada **persistencia de conductos de Müller (PMDS)**.

En estos escenarios, la **biopsia quirúrgica y la exploración laparoscópica** suelen ser esenciales para identificar:

- Conductos wolffianos hipoplásicos o interrumpidos.
- Restos mullerianos incompletos (útero rudimentario, segmentos aislados de trompa).
- Gonadas disgenéticas con elementos mixtos.

Este patrón mixto refleja una **falla parcial en la producción o acción de AMH y testosterona**, combinada con una diferenciación gonadal incompleta. El cirujano pediátrico debe conocer a fondo estas variantes, ya que la identificación intraoperatoria de estructuras müllerianas o wolffianas remanentes puede modificar el diagnóstico y el manejo postoperatorio.

6. DIFERENCIACIÓN DE LOS GENITALES EXTERNOS

La diferenciación de los genitales externos es un proceso complejo que depende de la **acción hormonal fetal** sobre un **esbozo común** en el embrión indiferenciado. Este proceso, que ocurre fundamentalmente entre las semanas **8 y 12 de gestación**, es altamente sensible a la integridad de la síntesis, metabolismo y acción de los andrógenos. A diferencia de los genitales internos, cuya diferenciación es activa en ambos sexos, los genitales externos femeninos se desarrollan **por defecto** en ausencia de señales androgénicas significativas.

6.1. Formación del tubérculo genital

Independientemente del sexo cromosómico, todos los embriones forman un **tubérculo genital primitivo**, visible ya hacia la **semana 6**. Este tubérculo representa el precursor común del clítoris y el pene. También se forman los **pliegues uretrales** y los **pliegues labioscrotales**, estructuras bilaterales que flanquean la membrana cloacal. Estas tres estructuras —tubérculo genital, pliegues uretrales y pliegues labioscrotales— constituyen el sustrato anatómico básico sobre el cual actuarán o no las señales androgénicas.

6.2. Fusión labioscrotal y desarrollo de la uretra masculina

En embriones **46,XY** con testículos funcionales, la **testosterona** secretada por las **células de Leydig fetales** actúa sobre los **receptores androgénicos** presentes en los tejidos genitales indiferenciados. Esta testosterona es convertida localmente a **dihidrotestosterona (DHT)** por acción de la **5α-reductasa tipo 2**, enzima clave expresada en el **tubérculo genital, los pliegues uretrales y los pliegues labioscrotales**.

La **DHT**, con una afinidad mucho mayor por el receptor androgénico que la testosterona, es la responsable directa de la **masculinización de los genitales externos**, que sigue una secuencia ordenada:

1. **El tubérculo genital** se alarga y forma el **falo primitivo**, precursor del pene.
2. **Los pliegues uretrales** se fusionan en la línea media para formar la **uretra peneana**, proceso crítico que, si se interrumpe, conduce a **hipospadias** de distintos grados.
3. **Los pliegues labioscrotales** se fusionan también en la línea media, formando el **escroto**, donde posteriormente migrarán los testículos.

La completa masculinización depende de la **integridad de la síntesis de testosterona**, la **actividad de la 5α-reductasa** y la **función adecuada del receptor androgénico**. Alteraciones en cualquiera de estos niveles pueden producir grados variables de **genitales ambiguos**, desde micropene con hipospadias escrotal hasta fenotipos femeninos

completos con testículos intraabdominales, como ocurre en el **síndrome de insensibilidad a andrógenos completo (CAIS)**.

6.3. Desarrollo de labios y clítoris en ausencia de andrógenos

En embriones **46,XX**, en ausencia de testículos y de producción significativa de testosterona fetal, los **genitales externos se diferencian siguiendo la vía femenina**, que es morfológicamente menos dependiente de señales hormonales activas:

1. **El tubérculo genital** se transforma en un **clítoris**, cuya longitud depende en gran medida de la ausencia o presencia de andrógenos fetales suprarrenales en exceso.
2. **Los pliegues uretrales** permanecen abiertos, formando los **labios menores**.
3. **Los pliegues labioscrotales** evolucionan hacia los **labios mayores**.
4. El seno urogenital se convierte en el **vestíbulo vaginal**, en el que desembocan la uretra y la vagina.

Este desarrollo por defecto puede ser modificado por **exposición prenatal a andrógenos**, como ocurre en la **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21-hidroxilasa**, en la que un exceso de **andrógenos suprarrenales fetales** induce **virilización de los genitales externos**. El grado de virilización es muy variable, desde **clitoromegalia aislada** hasta **fusión labioscrotal con formación de un seno urogenital común**, mientras los **ovarios y el útero** permanecen morfológicamente normales.

6.4. Efectos de la dihidrotestosterona (DHT)

La **DHT** es, sin duda, la hormona clave en la **masculinización de los genitales externos**. Su producción local a partir de la testosterona fetal depende de la **5α-reductasa tipo 2**, cuya expresión es restringida a los tejidos diana (tubérculo genital, seno urogenital y pliegues labioscrotales). A diferencia de la testosterona, cuya acción es sistémica, la **DHT actúa de forma estrictamente local**.

La ausencia de **DHT** durante el periodo crítico (semanas 8 a 12) provoca **fallo parcial o completo de la masculinización de los genitales externos**, aunque los **conductos de Wolff** pueden desarrollarse parcialmente bajo el estímulo de la testosterona circulante. Este es el mecanismo subyacente en la **deficiencia de 5α-reductasa tipo 2**, donde los genitales externos son ambiguos o femeninos al nacimiento, pero con cierta virilización espontánea en la pubertad.

7. EJES ENDOCRINOS PRENATALES IMPLICADOS

El desarrollo sexual normal depende de una serie de interacciones hormonales complejas que se inician **incluso antes de la diferenciación gonadal**. Aunque el eje **hipotálamo-**

hipófiso-gonadal fetal es funcional en las últimas etapas de la gestación, la **hormonosíntesis gonadal y suprarrenal temprana** es la que juega un papel clave durante el periodo crítico de diferenciación sexual (semanas 7 a 12). Este proceso hormonal es fundamental para el desarrollo de **conductos genitales internos y genitales externos**, especialmente en individuos **46,XY**.

Regulación testicular fetal

En los fetos **46,XY**, la diferenciación testicular precoz está parcialmente controlada de forma **autónoma**, es decir, independiente del eje central hipofisario. En las primeras fases, la diferenciación de las **células de Leydig fetales** es impulsada por factores locales, como **SF1 (NR5A1)** y **DHH**, más que por gonadotropinas. Sin embargo, a partir de la **semana 12**, la producción de testosterona testicular depende en mayor medida de la **hormona gonadotrófica coriónica (hCG)**, de origen placentario.

En la segunda mitad de la gestación, tras la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal fetal, la producción de testosterona comienza a regularse por la **LH fetal**, cuya secreción es pulsátil. Esta doble fase de regulación —**autónoma primero y dependiente de gonadotropinas después**— es un elemento clave para comprender ciertas alteraciones hormonales y fenotípicas en los **DSD 46,XY**.

Producción suprarrenal fetal y virilización

La glándula suprarrenal fetal, especialmente la **zona fetal de la corteza adrenal**, es un importante productor de **andrógenos fetales**, que en condiciones normales son escasamente activos debido a la conversión placentaria a **estrógenos**. Sin embargo, en situaciones patológicas como la **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)**, la deficiencia enzimática altera este equilibrio, acumulando **precursores androgénicos activos**, responsables de la **virilización de fetos 46,XX**.

---

8. CRONOLOGÍA DEL DESARROLLO SEXUAL

La secuencia temporal del desarrollo sexual es esencial para comprender en qué momento se producen los errores responsables de los diferentes **trastornos del desarrollo sexual (DSD)**. Cada una de las etapas críticas del desarrollo gonadal, ductal y genital tiene una **ventana temporal estrecha**, durante la cual las señales genéticas y hormonales deben actuar de forma coordinada para asegurar una diferenciación sexual normal.

Fases clave y su cronología aproximada

Semana gestacional	Evento clave
4-5	Formación de las crestas gonadales y migración inicial de CGP
6	Diferenciación testicular en embriones 46,XY (activación de SRY)
7-8	Formación de cordones testiculares y células de Sertoli
8-9	Producción de AMH y regresión de los conductos de Müller en 46,XY
8-10	Producción de testosterona fetal por células de Leydig
9-12	Diferenciación de los genitales externos dependiente de DHT
10-12	Diferenciación ovárica en embriones 46,XX (formación de folículos primordiales)
12-20	Maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal fetal

Importancia de las ventanas críticas

Cualquier interferencia genética, hormonal o ambiental que ocurra dentro de estas **ventanas críticas** puede producir una alteración irreversible en el desarrollo gonadal, ductal o genital. Así, mutaciones en **SRY** o **SOX9** en la semana 6-7 producirán **disgenesia gonadal completa**, mientras que una deficiencia de **5α-reductasa** a partir de la semana 9 impedirá la masculinización completa de los **genitales externos**.

9. BASES EMBRIOLÓGICAS DE LOS PRINCIPALES TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

Los **DSD** son la manifestación clínica de errores ocurridos en alguno de los tres niveles fundamentales del desarrollo sexual: **determinación cromosómica, diferenciación gonadal** o **diferenciación de los genitales internos y externos**. Cada uno de estos procesos tiene una **base embriológica precisa**, por lo que la comprensión de **dónde y cuándo** ocurre el defecto permite correlacionar el hallazgo clínico con el mecanismo subyacente.

9.1. Fallos en la determinación gonadal

La **determinación gonadal** es el primer gran evento que marca el destino sexual de la cresta gonadal indiferenciada. Su alteración es responsable de **disgenesias gonadales** y situaciones de **discordancia gonadal-cromosómica**.

Disgenesia gonadal completa 46,XY

En este caso, la gónada no progresa hacia testículo y degenera en una **gónada disgenética o streak gonadal**, compuesta por tejido fibroso sin función endocrina ni germinal.

- **Base embriológica**: el fallo ocurre entre las semanas 6 y 8 de gestación, debido a mutaciones en genes clave de la cascada pro-testicular (SRY, SOX9, NR5A1, DHH, WT1).
- **Consecuencia anatómica**: genitales externos femeninos por ausencia de testosterona y regresión wolffiana, con **persistencia de conductos de Müller** al no producirse AMH.

Disgenesia gonadal mixta (45,X/46,XY)

El mosaicismo cromosómico provoca una **diferenciación gonadal asimétrica**: un lado puede formar un testículo rudimentario y el otro una **gónada streak**.

- **Base embriológica**: error mitótico postcigótico que afecta la **proliferación y diferenciación gonadal** entre las semanas 6 y 8.
- **Consecuencia anatómica**: genitales ambiguos con remanentes müllerianos parciales y alto riesgo de gonadoblastoma.

Ovotesticular DSD

Coexistencia de tejido ovárico y testicular en una o ambas gónadas. Puede ocurrir en individuos **46,XX**, **46,XY** o en mosaicismos.

- **Base embriológica**: activación parcial y asimétrica de cascadas testiculares en un entorno pro-ovárico, probablemente por alteraciones en SOX9, WNT_4 o $RSPO_1$.
- **Consecuencia anatómica**: genitales externos ambiguos y fenotipos mixtos (fusión labioscrotal con útero y trompas presentes, por ejemplo).

9.2. Alteraciones en la síntesis o acción hormonal

Una vez determinada la gónada, la producción hormonal testicular (testosterona y AMH) es responsable de la diferenciación interna y externa en el varón. Las alteraciones en la síntesis o acción hormonal explican un importante grupo de DSD, sobre todo en individuos **46,XY**.

Síndrome de insensibilidad a andrógenos (AIS)

En el **AIS completo (CAIS)**, el **receptor androgénico (AR)** es completamente inactivo, lo que impide la virilización de los genitales externos.

- **Base embriológica**: las células genitales externas indiferenciadas no responden a la testosterona fetal ni a la DHT a partir de la semana 8.
- **Consecuencia anatómica**: genitales femeninos externos con testículos intraabdominales y ausencia de útero (por acción de la AMH testicular).

Deficiencia de 5α-reductasa tipo 2

Esta enzima convierte la **testosterona** en **DHT,** esencial para la masculinización de los genitales externos.

- **Base embriológica**: el defecto afecta la masculinización externa desde la semana 9, aunque los conductos de Wolff pueden desarrollarse parcialmente gracias a la testosterona.
- **Consecuencia anatómica**: genitales ambiguos al nacimiento (micropene, hipospadias perineoescrotal), con cierta virilización espontánea en la pubertad.

Defectos en la síntesis de testosterona

Deficiencias en enzimas clave de la esteroidogénesis gonadal (como **CYP17A1, HSD3B2, StAR**) impiden la producción adecuada de testosterona fetal.

- **Base embriológica**: el defecto afecta la fase testicular precoz (semana 8-12).
- **Consecuencia anatómica**: genitales ambiguos o femeninos con gónadas testiculares intraabdominales y remanentes wolffianos incompletos.

9.3. Exceso de andrógenos fetales en individuos 46,XX

La **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** por deficiencia de **21-hidroxilasa** es el ejemplo paradigmático. El bloqueo en la producción de cortisol desvía los precursores hacia andrógenos suprarrenales.

- **Base embriológica**: el exceso androgénico afecta la diferenciación genital externa desde la semana 8.
- **Consecuencia anatómica**: virilización variable de los genitales externos (clitoromegalia, fusión labioscrotal) con útero y ovarios normales.

Exposición a andrógenos maternos o placentarios

- Tumores maternos virilizantes (luteomas).
- Administración de progestágenos androgénicos.
- Déficit de aromatasa placentaria.
- **Base embriológica**: exposición directa a andrógenos en periodo crítico (semanas 8-12).

- **Consecuencia anatómica**: virilización de genitales externos de intensidad variable, generalmente con estructuras müllerianas normales.

9.4. Alteraciones anatómicas y ductales asociadas a disgenesia gonadal

En disgenesia gonadal, la ausencia de señal hormonal combinada con defectos locales de desarrollo mesonéfrico y paramesonéfrico produce un espectro de **alteraciones anatómicas ductales**:

- **Ausencia de conductos de Wolff** en disgenesia gonadal completa.
- **Conductos de Müller persistentes** en disgenesia gonadal parcial.
- **Remanentes gonadales no funcionales** en mosaicos 45,X/46,XY.
- **Estructuras vestigiales müllerianas y wolffianas coexistentes** en ovotesticular DSD.

Estas alteraciones embriológicas explican hallazgos intraoperatorios frecuentes en la cirugía diagnóstica de pacientes con DSD, como:

- **Cordones fibrosos gonadales sin tejido germinal**.
- **Testículos rudimentarios con epidídimos hipoplásicos**.
- **Úteros rudimentarios o vestigiales en pacientes con fenotipos ambiguos**.
- **Órganos mixtos, como ovotestes, con conexiones ductales anómalas**.

En resumen, cada **subgrupo de DSD** tiene una **huella embriológica característica**, que define la combinación específica de gónadas, conductos y genitales externos presentes al nacimiento. Comprender esta secuencia permite correlacionar cada fenotipo con el momento específico en el que el proceso embriológico se alteró, facilitando un diagnóstico más preciso y un abordaje quirúrgico mejor planificado.

10. IMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL DESARROLLO EMBRIOLÓGICO

El conocimiento preciso de la **embriología del desarrollo sexual** no es un mero ejercicio académico, sino una herramienta esencial para la **planificación, ejecución y evaluación de procedimientos quirúrgicos** en pacientes con **trastornos del desarrollo sexual (DSD)**. La anatomía quirúrgica de estos pacientes no puede entenderse sin comprender **el origen embriológico de cada estructura**, las **interacciones hormonales que regulan su desarrollo** y los momentos críticos en los que pueden producirse errores de diferenciación.

10.1. Derivados embriológicos clave para la cirugía pediátrica

En pacientes con DSD, el cirujano pediátrico debe identificar y diferenciar estructuras **normalmente vestigiales o ausentes**, que pueden encontrarse **parcialmente formadas o mal ubicadas** debido a alteraciones en el desarrollo sexual. Entre los más relevantes se encuentran:

- **Gónadas**:
  - Testículos disgenéticos, ovotestes o gonadas streak.
  - Su localización puede ser intraabdominal, intrainguinal o incluso perivesical, dependiendo del momento en el que el desarrollo gonadal se detuvo.
  - Su exploración quirúrgica suele requerir **laparoscopia**.
- **Conductos genitales internos**:
  - **Remanentes wolffianos hipoplásicos** (epidídimos vestigiales, conductos deferentes ciegos).
  - **Restos müllerianos persistentes** (útero rudimentario, cordones paramesonéfricos no canalizados).
  - En la **disgenesia gonadal mixta**, es frecuente la coexistencia de segmentos müllerianos y wolffianos mal desarrollados.
- **Seno urogenital y seno común**:
  - En DSD con virilización incompleta o alteraciones de la fusión labioscrotal, el **seno urogenital** puede persistir como una cavidad común para la uretra y la vagina, cuya separación quirúrgica es un reto anatómico.

10.2. Variantes anatómicas frecuentes en DSD

El cirujano debe estar preparado para encontrar y diferenciar **estructuras mixtas**, mal posicionadas o incompletamente desarrolladas. Algunas variantes anatómicas frecuentes según el tipo de DSD son:

- **Ovotesticular DSD**:
  - Presencia de un **ovotestis** unilateral y una gónada contralateral ovárica o testicular.
  - **Útero rudimentario** unilateral o parcialmente desarrollado.
- **Persistencia de conductos de Müller (PMDS)**:
  - **Testículos normales** con epidídimos funcionales.
  - **Útero completo** con trompas y cúpula vaginal.
  - Frecuente diagnóstico intraoperatorio en cirugías por criptorquidia.
- **Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)**:
  - **Genitales externos virilizados**, con clitoromegalia, fusión labioscrotal y un **seno urogenital común** que requiere separación quirúrgica urogenital (vaginoplastia y uretroplastia reconstructiva).
- **Disgenesia gonadal 46,XY**:
  - Presencia de **gónadas disgenéticas** con **cordones fibrosos** sin función endocrina.
  - **Ausencia completa de conductos de Wolff**.

- Presencia variable de restos **müllerianos rudimentarios**.

10.3. Relevancia de la biopsia gonadal intraoperatoria

En muchos DSD, la **biopsia gonadal** es un procedimiento diagnóstico esencial para:

- Confirmar el **tipo histológico** de la gónada.
- Evaluar la **presencia de tejido germinal**.
- Determinar el **riesgo tumoral**, especialmente en disgenesias gonadales 46,XY o mosaicos 45,X/46,XY.
- Guiar decisiones de **conservación o gonadectomía**.

El conocimiento embriológico permite correlacionar los hallazgos histológicos con el **momento y el mecanismo de la alteración**:

- **Cordones gonadales fibrosos sin células germinales** sugieren un fallo muy precoz en la colonización germinal.
- **Tejido ovárico bien organizado con folículos primordiales** es indicativo de diferenciación ovárica completada antes de la semana 12.
- **Ovotestis** con corteza ovárica y cordones testiculares refleja un fallo mixto en la determinación gonadal.

10.4. Importancia de la identificación ductal y gonadal en cirugía neonatal

En neonatos con **genitales ambiguos**, la exploración quirúrgica (laparoscópica o abierta) es a menudo necesaria para:

- Identificar gónadas (testiculares, ováricas o mixtas).
- Evaluar la presencia de estructuras müllerianas o wolffianas residuales.
- Definir la anatomía urogenital (posición de la vejiga, uretra y seno urogenital).
- Tomar muestras para **biopsia gonadal** y para cariotipo de tejido.

En este contexto, el conocimiento embriológico es clave para evitar:

- **Resecciones innecesarias** de estructuras con potencial funcional.
- **Conservación inadvertida de tejido disgenético** con riesgo tumoral.
- **Falsos diagnósticos** por malinterpretación de estructuras ambiguas (p. ej., confundir un testículo disgenético con un ovario rudimentario).

10.5. Cirugía reconstructiva y secuelas embriológicas

La mayoría de las **cirugías reconstructivas** en pacientes con DSD son consecuencia directa de **fallos embriológicos ocurridos entre las semanas 7 y 12**. Comprender el momento y mecanismo del defecto es esencial para:

- Planificar la **vaginoplastia,** sabiendo si hay un útero funcionante o una hipoplasia vaginal asociada.
- Diseñar la **reconstrucción urogenital** en casos con **senos urogenitales persistentes**.
- Decidir el abordaje de la **criptorquidia compleja** en casos de disgenesia gonadal o persistencia mülleriana.

10.6. Implicación en la planificación del seguimiento oncológico

El cirujano pediátrico debe conocer el **origen embriológico de las gónadas disgenéticas o ectópicas,** ya que su localización y morfología determinan:

- El **riesgo de transformación neoplásica**.
- La indicación de **gonadectomía profiláctica**.
- La necesidad de **seguimiento ecográfico o laparoscópico a largo plazo**.

En resumen, la cirugía en pacientes con DSD no es solo un acto técnico: es la aplicación práctica de un conocimiento embriológico detallado, que permite **reconocer, preservar o resecar** estructuras en función de su origen, función y riesgo futuro.

Autores: C. Tordable Ojeda, D. Cabezalí Barbancho

Bibliografía:

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. **Embriología clínica**. 11ª ed. Elsevier; 2020. p. 234-254.
2. Sadler TW. **Langman Embriología Médica**. 14ª ed. Wolters Kluwer; 2020. p. 230-245.

3. Hughes IA, Nihoul-Fekete C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2007;21(3):351-65.
4. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2011;25(2):221-38.
5. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (DSD). **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2016;84(5):771-88.
6. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. **Nat Rev Endocrinol**. 2018;14(7):415-29.
7. Vilain E, Baskin LS. Gene regulation of human genital development. **Pediatr Urol**. 2010;6(1):9-17.
8. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. **Pediatrics**. 2006;118(2):e488-500.
9. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. **Andrology**. 2013;1(1):3-16.
10. Achermann JC, Domenice S, Bachega TA, Nishi MY, Mendonca BB. Disorders of sex development: current understanding and continuing controversies. **Nat Rev Endocrinol**. 2015;11(9):522-36.
11. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): An update. **J Clin Endocrinol Metab**. 2014;99(5):1503-9.
12. Sinclair AH, Smith CA. Genes and gonadal development: a 50-year perspective. **Sex Dev**. 2016;10(5-6):239-244.
13. Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: Genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. **Nat Rev Endocrinol**. 2014;10(10):603-15.
14. Biason-Lauber A, Konrad D, Meyer M, DeBeaufort C, Schoenle EJ. Ovarian differentiation and its disorders: Insights from molecular studies of 46,XX individuals with testicular development. **Sex Dev**. 2009;3(3):136-48.
15. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2008;22(1):119-34.
16. Trolle C, Nielsen JE, Skakkebaek A, Graem N, Juul A, et al. Investigation of congenital disorders of sex development in a Danish cohort: diagnostic approaches, genetic findings, and outcomes. **Sex Dev**. 2017;11(2):76-87.
17. Kobayashi A, Behringer RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. **Nat Rev Genet**. 2003;4(12):969-80.
18. Sinclair AH, Smith CA. Sexual development and differentiation in mammals. **Cell Mol Life Sci**. 1999;55(6-7):857-70.
19. Yatsenko SA, Uhlenhaut NH, Franco LM, et al. Identification of Desert Hedgehog (DHH) gene mutations in patients with 46,XY complete pure gonadal dysgenesis. **J Clin Endocrinol Metab**. 2006;91(9):3623-8.
20. Eggers S, Sinclair A. Mammalian sex determination—insights from humans and mice. **Chromosome Res**. 2012;20(1):215-38.

21. Ohnesorg T, Vilain E, Sinclair AH. The genetics of disorders of sex development in humans. **Sex Dev**. 2014;8(5):262-72.
22. Jorgensen A, Rajpert-De Meyts E. Regulation of sex determination and germ cell fate: insights from the human testis. **Mol Cell Endocrinol**. 2014;382(1):437-49.
23. Barseghyan H, Delot EC, Vilain E. New clinical genetic approaches to the diagnosis of Disorders of Sex Development. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**. 2017;175(2):253-272.