

**BIOLOGÍA DE LA DIFERENCIACIÓN
SEXUAL HUMANA**

*Disertación de la Dra. Elba Martínez Picabea de Giorgiutti
en sesión privada del Instituto de Bioética,
del 3 de septiembre de 2010*

BIOLOGÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL HUMANA

Por la Dra. ELBA MARTÍNEZ PICABEA DE GIORGIUTTI

1. Introducción

La participación de mecanismos genéticos en los procesos de definición y organización biológica del sexo en el ser humano es un hecho ampliamente reconocido por la ciencia.

Existen numerosos genes, tanto en los cromosomas sexuales como en los autosomas, cuyos productos están estrechamente ligados con el desarrollo sexual, y cuya alteración conduce a distintos tipos de anomalías en la diferenciación sexual. Existen también otros genes y segmentos de ADN que codifican para proteínas reguladoras, que intervienen en este proceso, muchos de cuyos mecanismos de acción continúan aún en investigación^{1,2,3,4}.

¹ Rey R. Fetal sex differentiation: from molecules to anatomy. *Rev. chil. anat.* [online]. 2001, 19: 75-82. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-98682001000100012&lng=es&nrm=iso>. Fecha de consulta: octubre 2005.

² Giorgiutti, E M P. Factores genéticos en diferenciación sexual en la especie humana. *VIII Congreso de la Sociedad Argentina de Genética*. Posadas. Septiembre 1977.

³ Grumbach, M. M. & Conte, F.A. *Disorders of sex differentiation*. En: Wilson, J. D.; Foster, D.W. & Larsen, P. R., eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998.

⁴ Mittwoch U. *Genetics of sex differentiation*. Academic Press. New York. 1973.

2. Determinación y diferenciación sexual en el ser humano

Desde el punto de vista semántico es imprescindible distinguir entre los conceptos de “determinación” y “diferenciación” sexual.

En nuestra especie, la determinación sexual es el proceso por el cual una cigota resulta con su complemento sexual masculino (XY) o femenino (XX) según el cromosoma sexual de la gameta masculina fecundante. (Recordemos que el número cromosómico de nuestra especie es 46).

La diferenciación sexual consiste en el conjunto de hechos secuenciales que, como una cascada de acontecimientos, ocurre según el complemento cromosómico inicial de la cigota. Estos eventos secundarios y concatenados se inician a partir del momento de la fecundación y prosiguen en la vida postnatal hasta la completa feminización o masculinización de la persona adulta.

Para comprender mejor los acontecimientos que tienen lugar en este largo y complejo camino de estructuración del aparato sexual, resulta necesario “ordenar” los hechos y también los tiempos. Son los dos ejes sobre los que reflexionaremos para tratar de no “perdernos” en el intento.

Los hechos, en el desarrollo sexual normal, pueden ser considerados a seis niveles o en seis períodos diferentes pero estrechamente relacionados:

- 1) La determinación sexual de la cigota.
- 2) El desarrollo de una gonada, sea un ovario o un testículo, en consonancia con el complemento sexual de la cigota.
- 3) El proceso de organización de los “conductos” internos del aparato sexual en el varón y en la mujer, que dependen de la acción de las incipientes hormonas gonadales.

- 4) La estructuración de los genitales externos.
- 5) La feminización o masculinización en la pubertad.
- 6) La fertilidad, como consecuencia de la capacidad de las gonadas de producir gametas normales.

Analícemos entonces lo que ocurre:

1) La determinación sexual es un hecho azaroso y, como dijimos, depende del complemento sexual de la gameta masculina fecundante. Debemos recordar que el 100% de las gametas femeninas tienen cromosoma X, en tanto que la mitad de las masculinas tienen cromosoma X y la otra mitad cromosoma Y. En función del espermatozoide, entonces, se producirá una cigota cuyo par sexual será XX en la mujer o XY en el varón. Normalmente una gameta femenina haploide es fecundada por otra masculina también haploide. De esta manera –en la sumatoria– se restituye el número cromosómico de la especie que es 46.

2) El segundo período es el de la diferenciación de la gónada. Hacia la cuarta semana de vida intrauterina comienza a engrosarse una porción del llamado “epitelio celómico” del embrión, para constituir los “pliegues genitales” de la zona dorsal. Hacia allí migran las células germinales primordiales que proceden (del endodermo) del saco vitelino. Estos pliegues, en los que se desarrollará la futura gonada, están constituidos por una porción de tejido medular central y otra de tejido cortical periférico. Se trata de una estructura única, bipotencial, presente tanto en embriones masculinos como femeninos. Cuando el complemento sexual de la cigota es XY, se inicia, hacia la semana 4^a, el desarrollo de un testículo a partir de la proliferación de la zona medular y de la atrofia de la zona cortical de esta estructura bipotencial. Cuando la cigota es XX, comienza a proliferar la zona cortical y a atrofiarse la medular y se desarrollará un ovario. La diferenciación gona-

dal, entonces, se inicia hacia la 4ª semana y se completa hacia la semana 8ª en el varón y un poco después en la mujer. (Reparemos en que los tiempos son levemente distintos, y que el ovario termina su diferenciación un poco después que el testículo). La diferenciación testicular normal depende de varios factores, pero fundamentalmente de un gen SRY localizado en los brazos cortos del cromosoma Y.

3) El tercer período consiste en la diferenciación del sistema de conductos internos o genitales internos en cada uno de los sexos. Hablamos de las trompas de Falopio, el útero y la porción superior de la vagina en la mujer, y de los conductos deferentes, las vesículas seminales y el epidídimo en el varón. Ambos sistemas se desarrollan a partir de dos estructuras diferentes, presentes ambas en todos los embriones incipientes, indistintamente del complemento sexual del mismo. Estas estructuras ductales embrionarias son los llamados conducto de Wolff y conducto de Muller. Aquí no se trata de una única estructura bipotencial como ocurre con la gonada. Tanto los embriones femeninos como los masculinos poseen los dos sistemas ductales. Si el embrión es femenino se desarrollará el conducto de Muller y se atrofiará el Wolff y lo contrario ocurrirá si se trata de un embrión masculino.

Aquí me parece ilustrativo hacer un breve relato de algunos descubrimientos precoces, que tuvieron el mérito de ser de los primeros en ir desovillando el mecanismo de la diferenciación sexual y de los factores intervinientes en los diferentes momentos. Desde fines del siglo XVIII (Caspar Wolff) y principios del XIX (Johannes Muller) se sabía, por estudios anatómicos, de la co-existencia de estos dos sistemas de ductos en todos los embriones incipientes.

A mediados del siglo XX un investigador francés, Alfred Jost, inició una serie de experimentos en conejos, que echarían luz sobre la función de estas estructuras. En embriones femeninos de conejo, implantó fragmentos de testículo en el período previo a la

diferenciación ductal. Estas hembras se masculinizaban. Se desarrollaba el conducto de Wolff, y por lo tanto el sistema ductal masculino, y se atrofiaba el Muller; y además sus genitales externos se virilizaban. Cuando reemplazó los implantes de tejido testicular por implantes de testosterona (que es la principal hormona testicular), observó que las hembras se virilizaban exteriormente pero no había regresión de las estructuras mullerianas. De estos resultados dedujo que sería un producto testicular diferente de la testosterona el responsable de la regresión del conducto de Muller. Hoy lo conocemos con el nombre de Hormona Anti-Mulleriana (HAM). Es importante hacer notar que, en embriones masculinos, es la acción del testículo fetal –testosterona más HAM– la responsable del desarrollo del Wolff y de la atrofia del Muller. En embriones femeninos, en cambio, la ausencia de testículo, por carencia de aquel gen SRY que mencionamos, desencadenará una secuencia de efectos secundarios, que llevarán al desarrollo del ovario fetal. Sobre este punto nos extenderemos un poco más adelante, pero debo recordar que el desarrollo ovárico en la mujer es ligeramente posterior al testicular en el varón, en los tiempos embriológicos. En el complicado proceso de diferenciación sexual en el ser humano hay mecanismos que reaccionan por “default” ante la ausencia de acontecimientos preexistentes^{5,6}.

4) El cuarto período es la diferenciación de los genitales externos. Aquí ocurre algo similar a lo que acontece con la gonada. La estructura primitiva es única y se diferenciará en un sentido u otro según la acción hormonal. El germen primordial es el mismo en ambos sexos: un seno urogenital, dos prominencias labioescrotales laterales, dos pliegues uretrales laterales y un tubérculo genital en la parte anterior media. El tubérculo genital formará

⁵ Allard, S. et al. Molecular mechanisms of hormone-mediated Mullerian duct regression: involvement of beta-catenin. *Development* 2000; 127:3349-60. Citado por: Rey R. 2001.

⁶ Josso, N. et al. Clinical aspects and molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome. *Clin. Molec. Endocrinol.* 1997; 47: 137-144.

el pene o el clítoris, los pliegues labio-escrotales, por acción androgénica, se fusionan para formar el escroto y la piel ventral del pene, mientras los pliegues uretrales formarán la uretra perineal y peneana en el varón. En la mujer los pliegues labio-escrotales no se fusionan y forman los labios mayores, los pliegues uretrales forman los labios menores, y el seno urogenital se diferencia en la uretra y la porción inferior de la vagina. (Aquí también quisiera remarcar un detalle que luego nos será de utilidad: en la mujer, la porción superior de la vagina depende del sistema de Muller, en tanto que la porción inferior lo hace del germen primordial de los genitales externos). La masculinización de los genitales externos en el varón es producida por la hormona testosterona, y específicamente por uno de sus derivados metabólicos llamado 5-alfa-dihidro-testosterona. En la mujer la feminización ocurre como consecuencia de la ausencia de hormonas masculinas más la acción de los estrógenos de la gonada embrionaria.

5) El quinto período está constituido por la aparición de los caracteres sexuales secundarios que darán lugar a la masculinización completa en el varón y a la feminización completa en la mujer a partir de la pubertad. Estos hechos son consecuencia, fundamentalmente, de acciones hormonales.

6) El sexto y último aspecto que debemos tener en cuenta es la capacidad de producir gametas, por parte de las gonadas, en el individuo adulto. Aquí deberíamos introducir un concepto importante. Tanto el testículo como el ovario poseen, cada uno, varios tipos de células características. En el testículo fetal, se diferencian los tubos seminíferos, en el interior de los cuales se observan las células de Sertoli que constituyen el “sostén” o “punto de anclaje” de la población de células germinales o gonocitos. Estas células germinales primitivas, presentes en el testículo, que luego serán espermatozoides se multiplican por mitosis durante la vida fetal, dando lugar a un tipo celular más maduro que recibe el nombre

de “espermatogonia”. Las espermatogonias no entran en meiosis, para la formación definitiva de los espermatozoides, hasta la pubertad. Esta es una de las grandes diferencias con respecto a lo que ocurre en el feto femenino. Por otra parte, serán las células de Sertoli las que se encargarán de producir la HAM, mientras que en el intersticio, entre los cordones seminíferos, y alrededor de la 7^a semana de vida intrauterina, comienzan a diferenciarse las células de Leydig productoras de testosterona. Estas son las dos principales hormonas testiculares.

En las gónadas de los fetos femeninos, que permanecen en condición de indiferenciación por un período discretamente más prolongado que en el varón, las células germinales primitivas dan origen a las ovogonias, que proliferan por mitosis hasta la semana 14 ó 15 de gestación; a partir de entonces entran en meiosis formando los ovocitos primarios. Éstos están rodeados de ciertas células foliculares que luego darán origen a las llamadas células de la granulosa, encargadas –en su momento– de la producción estrogénica. Los ovocitos, rodeados de las células foliculares, conforman los folículos primordiales. La meiosis avanza, en el feto femenino, durante la embriogénesis, hasta un estadio intermedio (diplotene), en el que se detiene poco antes del nacimiento, reiniciándose a partir de la pubertad con cada ciclo ovárico.

Sintetizando: en un embrión de tres centímetros de longitud ya se puede distinguir, mediante la inspección visual, la constitución externa de sus genitales. En el testículo la población de espermatogonias está detenida en mitosis. En el ovario los folículos primarios o primordiales ya han iniciado la meiosis que se completará a partir de la pubertad. A las quince semanas de vida intrauterina están ya todas las cartas jugadas hasta el momento del nacimiento y la pubertad.

Muchos de los conocimientos actuales sobre los mecanismos que regulan este complejo proceso de estructuración del sexo en el ser humano han sido posibles gracias al conocimiento e in-

interpretación de sus alteraciones que se manifiestan en forma de anomalías de la diferenciación sexual. En el ser humano la investigación experimental para verificar determinada hipótesis no es posible, como sí ocurre con otros seres vivos (¡o no debería ser posible!). Por ello resulta un recurso fundamental la interpretación que subyace a los “experimentos” que la naturaleza misma lleva a cabo, muchas veces, en el ser humano.

El esquema que señalamos previamente, en seis pasos, nos servirá de soporte para considerar la mayor parte de los conocimientos biológicos actuales a partir de la patología. Y, la homología con una “cascada” secuencial de acontecimientos que dependen unos de otros, tiene por finalidad ilustrar aquello de que una anomalía en cualquiera de los períodos originará, seguramente, alteraciones en las etapas sucesivas.

3. Principales anomalías de la determinación sexual

Lo primero que debemos señalar es que las alteraciones en la determinación sexual son siempre cromosómicas. La cigota, resultante de la fertilización ovular, puede tener un complemento cromosómico diferente del normal, con diferencias numéricas o estructurales o ambos tipos combinados. Por ejemplo: si en su complemento sexual solo existe un cromosoma, el embrión será 45, X o 45, Y. En el primer caso se desarrollará una mujer que presentará algunas manifestaciones variables, entre las que se observan frecuentemente: talla baja, cuello ancho, cardiopatía e hipoplasia gonadal sin desarrollo gamético. Se trata de una alteración denominada Síndrome de Turner^{7,8}.

⁷ Giorgiutti E. M. P. Amenorrea de causa genética. V *Jornadas de Cooperación Médica. Asociación Hispano Argentina de Medicina*. Madrid, 1985.

⁸ Giorgiutti E. M. P. Síndrome de Turner: análisis de la correlación fenotipo-cariotipo. *Actas del XI Congreso Argentino de Genética*. Mar del Plata. 1980.

En el segundo caso la anomalía será letal y la cigota 45,Y no prosperará y se perderá. Si el error fuera por exceso podemos considerar, entre las más frecuentes, las siguientes alternativas: una cigota 47,XXX, o 47,XXY, o 47,XYY. En el primer caso (47,XXX) se diferenciará una mujer con fenotipo prácticamente normal en la que sólo se manifestará cierta predisposición al aborto espontáneo en la edad adulta. En el segundo caso (47,XXY) estaremos frente a un varón con Síndrome de Klinefelter que podría presentar eventualmente, o no presentar en absoluto, indicios de feminización puberal como escasez de vello pubiano o discreta ginecomastia, pero seguramente será azoospermico y, por lo tanto, estéril. Al respecto quisiera señalar que muchos casos de síndrome de Klinefelter se diagnostican en el consultorio del especialista en esterilidad, en una entrevista de rutina por dificultad para concebir, ya que en ellos no se manifiesta alteración de la función sexual; pero sí, siempre, ausencia de espermatozoides y testículos pequeños. Cuando el cariotipo de la cigota es 47,XYY se desarrollará un varón en el que sólo se manifestará, eventualmente, talla alta y cierta agresividad en su conducta.

Ni el síndrome de Turner con cariotipo 45, X, ni el síndrome de Klinefelter con cariotipo 47, XXY (de hecho existen, en ambos casos, otras variantes con manifestaciones diversas), ni la mujer triplo X, ni el varón XYY, deben ser considerados “intersexos” o “estados intersexuales” en el sentido convencional del término. En ninguno de ellos está en juego la “identidad sexual”. Habitualmente no hay dificultad para la asignación de sexo al nacimiento. Sin embargo debemos destacar que, con una frecuencia menor, existen otras variantes de estos cariotipos anómalos de la cigota, especialmente cuando se constituyen los llamados “mosaicismos” en los que coexisten varias líneas celulares, por ejemplo: 45,X/46,XY y otros, en los que sí podrán presentarse dificultades al momento de asignar el sexo del recién nacido (RN). También es posible encontrar, en situaciones de anormalidad, alteraciones cromosómicas estructura-

les, como deleciones, isocromosomas o cromosomas en anillo. Sólo en estos últimos casos, especialmente cuando existen mosaicismos, podríamos eventualmente hablar de “intersexos” o “estados intersexuales”, entendiendo por tales aquellas condiciones en que se presentan combinaciones ambiguas o atípicas de características físicas que distinguen normalmente a varones y mujeres.

4. Principales anomalías de la diferenciación gonadal

Las disgenesias gonadales son aquellas alteraciones cuyo eje pasa por la formación disgenética, o anormal, del testículo o del ovario.

Aquí, a diferencia del grupo que consideramos previamente, en muchos de los casos existe cariotipo normal: sea femenino, sea masculino. Sin embargo debemos recordar, según señalamos, que eventualmente pueden coexistir en un mismo embrión varios linajes celulares (lo que recibe el nombre de “mosaico”).

En general las disgenesias gonadales son causadas por mutaciones a nivel génico, de los genes responsables de la diferenciación testicular y ovárica, o por la existencia de más de una línea celular en el mismo individuo.

En embriones masculinos con complemento sexual normal XY la disgenesia gonadal “completa”, que conduce a la no formación del testículo, es también conocida con el nombre de síndrome de Swyer^{9, 10, 11}. El evento central es la conformación de gonadas fibrosas, acintadas, de ubicación intra-abdominal, en lugar de los

⁹ Passarge E.; Wolf U. Genetic heterogeneity of XY gonadal dysgenesis (Swyer syndrome): H-Y antigen-negative XY gonadal dysgenesis associated with inflammatory bowel disease. *Am. J. Med. Genet.* 1981; 8: 437-441.

¹⁰ Nazareth, H. R. S. et al. : H-Y antigens in 46,XY pure testicular dysgenesis. *Am. J. Med. Genet.* 1979; 3: 149-154.

¹¹ Moreira-Filho, C. A. et al.: H-Y antigen in Swyer syndrome and the genetics of XY gonadal dysgenesis. *Hum. Genet.* 1979; 53: 51-56.

testículos. Al no existir tejido testicular tampoco hay testosterona ni HAM, de modo que esta persona no se masculinizará, sino que se desarrollará como mujer, con genitales internos femeninos debido, tanto a la falta de inhibición del conducto del Muller, como de estimulación del conducto de Wolff¹². Sus genitales externos, al igual que el sexo de asignación al nacimiento, serán femeninos y, en la edad adulta, presentará esterilidad por ausencia de game-tas. Podrá menstruar, si su útero rudimentario es estimulado hormonalmente de manera adecuada en la pubertad. Es un varón, con cariotipo normal 46,XY, que se desarrolla como mujer.

Mencionamos previamente que en nuestra especie existe un gen ubicado en los brazos cortos del cromosoma Y, denominado SRY (sex determining region of the Y), que es el encargado de establecer el control de la diferenciación testicular. Otros genes, ubicados en el mismo cromosoma Y (sitio PRKY), y también en cromosomas autosómicos (como el 9p24.1 o el 10q25), lo acompañan en esta tarea. Una mutación génica en cualquiera de estos codificantes ocasionará una defectuosa o ausente diferenciación testicular con su cascada secundaria de anomalías. El resultado final será, como señalamos, una mujer, con identidad femenina, que eventualmente puede llegar a la consulta cuando descubre que presenta dificultad para concebir. En esto consiste la disgenesia gonadal completa 46,XY o síndrome de Swyer, cuyo conocimiento ha permitido dilucidar la función normal de este paquete de genes que regulan la diferenciación testicular en el varón.

También han sido descritas disgenesias gonadales “completas” con cariotipo femenino normal 46, XX¹³. En estos casos la diferenciación fenotípica también es femenina, las gonadas son acintadas y fibrosas y los genitales femeninos internos y externos

¹² Josso N. et al.: Interacción FSH-testosterona en la regulación de la secreción de hormona anti-Mulleriana (AMH) por el testículo humano En: *Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica*. 1999, Mar del Plata.

¹³ Aittomaki K.: The genetics of XX gonadal dysgenesis. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 54:844-851.

serán hipotróficos. Muchos genes han sido postulados en la etiología de estos cuadros, la mayoría de los cuales están definitivamente comprobados y otros aún en vías de investigación, como veremos enseguida.

Es frecuente el carácter recesivo de los genes responsables de estas disgenesias gonadales “completas”, por lo que el riesgo de recurrencia familiar puede ser alto después de la aparición del primer caso^{14, 15, 16, 17}.

Una tercera categoría de disgenesias gonadales incluye las “parciales” o “incompletas”, y las “mixtas” (estas últimas también llamadas “asimétricas” por la existencia de asimetría gónadal que consiste en un testículo disgenético de un lado y una cintilla fibrosa indiferenciada en el lugar de la gonada contralateral). En casi todos estos casos el cariotipo es mosaico y variable; y también es variable la morfología citológica de las gonadas resultantes. Las manifestaciones fenotípicas incluyen un amplio espectro, desde varones feminizados y mujeres masculinizadas, hasta recién nacidos con genitales ambiguos.

Es bueno recordar que, en el proceso de diferenciación gonadal en el ser humano, las investigaciones en la identificación de genes involucrados en la diferenciación del ovario han sido más lentas que las de los genes testiculares. Sin embargo, el hecho de que al castrar fetos, como lo hizo Jost, o al alterar experimentalmente la expresión del gen SRY, los machos genéticos se desarrollen como hembras, indica que al menos en los mamíferos, el sexo “por default” es el femenino. De modo que, ante la ausencia de expresión del gen SRY durante un periodo crítico del desa-

¹⁴ Sternberg, W. H. et al. : Familial XY gonadal dysgenesis. *New Eng. J. Med.* 1968; 278: 695-700.

¹⁵ Chemke, J. et al. : Familial XY gonadal dysgenesis. *J. Med. Genet.* 1970; 7: 105-111.

¹⁶ Barr, M. L. et al: Male pseudohermaphroditism and pure gonadal dysgenesis in sisters. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1967; 99: 1047-1055.

¹⁷ Espiner, E. A. et al : Familial syndrome of streak gonads and normal male karyotype in five phenotypic females. *New Eng. J. Med.* 1970; 283: 6-11.

rollo de la gónada embrionaria, la evolución es hacia ovario y el feto continúa su desarrollo como hembra independientemente del sexo cromosómico. Resulta evidente entonces, que el “programa” básico para el desarrollo sexual del feto en los mamíferos es femenino. Tanto las experiencias de Jost como las mutaciones experimentales que bloquean la expresión del gen SRY ponen de manifiesto que, en los mamíferos, los machos también poseen todos los genes o factores necesarios para la feminización. Pero en ellos el “programa” de expresión genética es orientado hacia el fenotipo masculino por una señal transitoria que produce, en el embrión masculino, el gen SRY del cromosoma Y¹⁸.

Otro gen interviniente, en este caso presente en ambos sexos, es el SOX9 localizado en la porción distal de los brazos largos del cromosoma 17 y perteneciente a la misma familia de genes que el SRY. Durante el desarrollo gonadal, el SOX9 se expresa apenas unas horas después que en la gónada masculina ha ocurrido la expresión del SRY, participando activamente, mediante su producto –la proteína SOX9– en el proceso de diferenciación testicular.

Ya tenemos claramente identificados cuatro genes: el SRY del cromosoma Y, los autosómicos de los cromosomas 9 y 10, y el SOX9 del cromosoma 17. Reiteremos que el SRY se encuentra en el cromosoma Y exclusivo del varón, en tanto que los demás están presentes en ambos sexos.

Hablemos de un nuevo gen.

Así como el gen SRY induce la diferenciación gonadal masculina, otro gen –el DSS, también llamado SRVX, ubicado en los brazos cortos del cromosoma X (Xp21)– induce la diferenciación de la gonada indiferenciada en ovario. Este gen actuaría mediante un efecto umbral de doble dosis. Me explicaré: sólo actúa en la

¹⁸ Muller, J. et al.: Analysis of the sex-determining region of the Y chromosome (SRY) in sex reversed patients: point-mutation in SRY causing sex-reversion in a 46,XY female. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1992; 75: 331-333.

mujer porque es en ella donde se encuentra en doble dosis. Este gen, al localizarse en el cromosoma X, también está presente en el varón pero en una dosis que es la mitad de la dosis que presenta la mujer, porque el varón tiene un solo cromosoma X, en tanto que la mujer tiene dos. De modo que el gen DSS sólo actuaría en el sentido de diferenciación ovárica cuando se encuentra en doble dosis en el embrión.

Es importante notar la similitud de acción de los genes SOX9 y el DSS. Ambos parecen actuar según un esquema de dosis-efecto y probablemente, para completar la diferenciación testicular iniciada en el varón por el gen SRY, también sea necesaria una doble dosis del SOX9 (recordemos que el varón tiene, al igual que la mujer, dos cromosomas genes SOX9, que se ubican en los brazos largos del cromosoma 17).

De modo que lo que hace algunas décadas se consideraba con simpleza como: la presencia del cromosoma Y es igual a diferenciación testicular y la ausencia del cromosoma Y es igual a la diferenciación ovárica, es un poco más complejo. La diferenciación gonadal, en ambos casos, responde a un delicado mecanismo de relojería genética en el que el gen SRY activaría otros genes como el SOX9; en tanto que la inhibición de la diferenciación testicular estaría, en condiciones patológicas, a cargo del gen DSS que inhibiría la diferenciación normal, ya sea reprimiendo el gen SRY o bien activando otros genes necesarios para la diferenciación ovárica.

5. Principales anomalías ductales

Cuando Alfred Jost llevó a cabo sus experimentos sobre conejos, postuló la existencia de dos tipos de sustancias de secreción testicular: una de ellas –la testosterona– responsable de la mascu-

linización de los genitales internos a partir del desarrollo del conducto del conducto de Wolff, y de los genitales externos a partir del seno urogenital; la otra, responsable de la atrofia del conducto de Muller en el varón, es la hormona anti-mulleriana (HAM). Si no existen, en el embrión masculino, ambas hormonas testiculares, se desarrollará una mujer en la que habrá útero, trompas, vagina y genitales externos femeninos, pero en la que no existirá una adecuada feminización en la pubertad por ausencia de hormonas femeninas (recordemos que no hay gonada femenina tampoco), ni posibilidades de fertilidad por inexistencia de gametas. Ya señalamos que el caso típico es el Síndrome de Swyer.

Un síndrome diferente es el que consiste en la existencia de útero, trompas y segmento superior de la vagina en un varón con tejido testicular normal, y que ocurre a consecuencia de un defecto génico puntual (una mutación de carácter recesivo autosómico) del gen HAM¹⁹, localizado en los brazos cortos del cromosoma 19 (19p13.3) y responsable de la producción de hormona anti-mulleriana (por parte de las células de Sertoli a partir de la semana 6 ó 7 de vida intrauterina). El tejido testicular se desarrolla normalmente por efecto del gen SRY y produce testosterona pero no HAM. El gen HAM, responsable de este cuadro patológico, sería a su vez regulado por otros segmentos promotores o activadores como el ya mencionado SOX9²⁰ (ubicado en el cromosoma 17q24.3-q25.1), el SF-1 (steroidogenesis factor, ubicado en el cromosoma 9q33)²¹, el WT1 (Wilms tumor, ubicado en 11p13)²² y el GATA4 (ubicado en el cromosoma 8p23.1 y que codifica para la proteína GATA4 que parece regular también algunos genes implicados en la embriogénesis del miocardio)²³.

¹⁹ OMIM 600957.

²⁰ OMIM 608160.

²¹ OMIM 184757.

²² OMIM 607102.

²³ OMIM 600576.

Si menciono todos estos detalles técnicos no es para confundir o hacer más complicado aún el tema, sino a los efectos de remarcar la complejidad de las investigaciones genéticas en general y moleculares en particular, en la dilucidación de los mecanismos responsables del desarrollo biológico del sexo en el ser humano.

Por otra parte, la variabilidad patológica es enorme y debemos reiterar la participación de gran cantidad de genes, algunos mejor conocidos que otros, en la activación o inhibición de los mecanismos causantes de anomalías, a partir de las cuales ha sido posible abordar el conocimiento de la función normal.

6. Hermafroditismos y pseudohermafroditismos

A esta altura ya podemos comenzar a describir lo que ocurre, desde el punto de vista médico, cuando en una misma persona coexisten caracteres fenotípicos femeninos y masculinos simultáneamente. Para poder observar el resultado final del proceso anormal debemos cambiar nuestro criterio de clasificación. Ya no partimos de mirar lo que ocurre objetivamente dentro del embrión temprano, sino que observamos a la persona nacida y a su problema. Aquí nos encontraremos con numerosos “estados intersexuales”, también llamados “intersexos”. Estas condiciones son congénitas y causadas por la participación o alteración de mecanismos cromosómicos, génicos y otros ²⁴.

(Conviene recordar que el término “intersexualidad” fue adoptado en ocasiones por activistas afectados, colaborando de esta manera en la construcción de la teoría cultural de “género”, en discordancia con la opinión médica).

²⁴ Giorgiutti EMP.: Estudio genético en pacientes con trastornos de la diferenciación de los genitales externos. *Actas del 1º Congreso Panamericano de Ginecología Infanto-Juvenil*. Buenos Aires. 1978.

6.1. Hermafroditismo “verdadero”

En hermafroditas “verdaderos” la coexistencia de testículo y ovario en una misma persona, o la existencia de ovotestis, es la causa de múltiples manifestaciones que dificultan gravemente la asignación sexual y la construcción de una identidad sexual en el individuo afectado²⁵.

Dos de los problemas adicionales lo constituyen: el manejo médico cuando el diagnóstico es al nacimiento y la necesidad de extirpar el tejido testicular cuando éste es intra-abdominal, por el alto riesgo de ocurrencia de gonadoblastomas.

El cariotipo es variable, por lo general en mosaico, con dos o más líneas celulares coexistiendo. Frecuentemente se encuentran en hermafroditas las dos líneas: 46,XY/46,XX , pero existen muchos otros tipos cromosómicos, incluso algunos reportados como en línea única. Se trata de cuadros de muy baja frecuencia de ocurrencia²⁶.

Pero el grupo más numerosos de estas condiciones intersexuales lo constituyen los pseudohermafroditismos. Lo de “pseudo” tiene que ver con el hecho de que en estos individuos no coexisten ambos tejidos gonadales, sino que se trata de mujeres virilizadas o varones feminizados o incompletamente masculinizados. Frecuentemente el cariotipo es normal, con lo cual lo que ocurre es una cierta “discordancia” entre lo esperado y lo observado.

²⁵ Forclaz V et al.: Hermafroditismo vero: un caso inédito: true hermaphroditism, an unedite case In: *Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica*, 2000, Ushuaia. 2000.

²⁶ Wani I.A.: True Hermaphroditism: Review Article. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. Volume 9 Number 1. 2008.

6.2. Seudohermafroditismos

6.2.1. Seudohermafroditismos femeninos

Son mujeres masculinizadas.

Entre los pseudohermafroditismos femeninos (mujeres masculinizadas), debemos mencionar en primer término la hiperplasia suprarrenal congénita o síndrome adreno-genital. Lo que ocurre en estos casos es la ausencia o deficiencia de hidrocortisona o cortisol, que es la principal hormona suprarrenal, por mutación de los genes responsables de la codificación de algunas de las enzimas que intervienen en su circuito metabólico. El cortisol es el principal glucocorticoide segregado por la corteza suprarrenal, con funciones sobre los hidratos de carbono, grasas y proteínas y también sobre el equilibrio electrolítico del organismo. El cuerpo posee un elaborado sistema de retroalimentación (feedback) que controla la secreción de cortisol y regula su cantidad en el torrente sanguíneo. Este sistema también es implementado por otros circuitos hormonales que dependen de la hipófisis y –en último término– del hipotálamo. La hipófisis o pituitaria, ubicada en la base del cerebro, produce y secreta –entre otras– la hormona adrenocorticotrofina o ACTH que actúa sobre la suprarrenal. Cuando el cortisol producido por la suprarrenal, como consecuencia de la estimulación por parte de la ACTH hipofisaria, aumenta en el torrente sanguíneo a cantidades superiores a las que el organismo necesita, este exceso funciona como “freno”, impartiendo a la hipófisis la orden de detener la secreción de más ACTH. Viceversa, cuando la cantidad de cortisol circulante es peligrosamente baja, esta deficiencia actuará como estimulante de la hipófisis para incrementar los niveles sanguíneos de hormona circulante. Tanto la síntesis de ACTH como la de la hormona hipotalámica que direcciona la secreción de la hipófisis (CRH hipotalámica) están reguladas por ambos sistemas de genes. La glándula suprarrenal tiene además otras funciones, entre ellas la producción de hormonas masculinas y femeninas, en un circuito estrechamente vinculado con el metabolismo del

cortisol; hormonas sexuales que en este caso son obviamente de procedencia suprarrenal y no gonadal. Un defecto en la síntesis del cortisol, por ausencia alguna de las enzimas que intervienen en su circuito metabólico, como la 21-hidroxilasa, o 17- hidroxilasa, o 3-beta-ol-dehidrogenasa, conducirá a una falla en la producción de cortisol y, por lo tanto, a un deficiente freno de la hipófisis y de la ACTH, con el consiguiente aumento secundario en la producción de andrógenos o estrógenos suprarrenales. La consecuencia más frecuente es la masculinización de los fetos femeninos. Cuando el defecto es por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, a la masculinización externa debe sumarse un desequilibrio electrolítico que conduce a la deshidratación y eventualmente a la muerte en las primeras semanas de vida. Como se trata de un gen recesivo, que frecuentemente repite en la hermandad, hace quince o veinte años el diagnóstico se obtenía recién al nacimiento del segundo hermano, cuando –fundamentalmente a los padres– les llamaba la atención que su bebé anterior también había nacido con genitales indiferenciados y había experimentado deshidratación severa. Hoy en día, en estos casos es “vital” el diagnóstico prenatal cuando existe riesgo de ocurrencia de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21- hidroxilasa, ya que un adecuado tratamiento con cortisol a la madre, durante la gestación, previene la masculinización y la deshidratación postnatal y en muchos casos la muerte.

El mismo efecto de masculinización de un feto femenino se puede observar cuando la madre es sometida a tratamiento con hormonas suprarrenales durante el embarazo. De modo que el pseudohermafroditismo femenino también puede ser de causa ambiental intrauterina. En síntesis: cariotipo 46,XX normal; fenotipo femenino masculinizado con genitales ambiguos en grado variable y, si el defecto es de la 21-hidroxilasa, riesgo de muerte por deshidratación temprana.

6.2.2. Pseudohermafroditismos masculinos

Son varones feminizados o incompletamente masculinizados.

Hemos mencionado previamente el síndrome de Swyer, con identidad femenina a pesar de su cariotipo masculino normal. Es sumamente raro, pero ya nos referiremos al asunto de las frecuencias.

Otro pseudohermafroditismo masculino es el llamado síndrome de “testículo feminizante”. De este cuadro existen dos formas: una completa²⁷ por mutación del gen AR (androgen receptor gen) ubicado en el cromosoma Xq11-12, y otra incompleta²⁸, cuyo diagnóstico diferencial con el síndrome de Swyer en ocasiones resulta difícil²⁹.

En el primer caso, también con identidad femenina, nos encontramos frente a una mujer con genitales externos femeninos bien desarrollados, cuyo cariotipo es masculino normal (46,XY), y en la que constatamos la existencia de testículos intraabdominales o herniarios, pero –a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Swyer– no se detecta la existencia de trompas, ni útero, ni porción superior de la vagina. La falla no está en el testículo, ni siquiera en las hormonas testiculares que esta mujer tiene, sino en la sensibilidad de los receptores periféricos a la acción de la hormona masculina. Me explicaré: aquí debo hacer referencia nuevamente al mecanismo de regulación mediante retroalimentación o feed back que, a semejanza de lo que ocurre con el cortisol, sucede con la testosterona y otros esteroides sexuales. El nivel de esteroides sexuales circulantes que “percibe” la hipófisis, es el principal factor de regulación de los circuitos de activación o inactivación de la secreción hormonal.

²⁷ OMIM 312300.

²⁸ OMIM 300068.

²⁹ OMIM 264600.

En el síndrome de testículo feminizante, una mutación en el cromosoma X produce la insensibilidad de los efectores periféricos a la acción de la testosterona.

Por lo tanto la hipófisis, en cuanto “efector” de la testosterona, no responde a la acción de “freno” de la hormona masculina y sigue aumentando los niveles circulantes de esteroides sexuales, con lo cual se elevan también los niveles de estrógenos en este embrión masculino que presenta, al nacer, fenotipo femenino. La misma acción estrogénica es responsable del desarrollo mamario en la pubertad. Sin embargo, no puede haber menstruación (como ocurre en el síndrome de Swyer) porque no hay útero, ya que la HAM sí actuó inhibiendo el conducto de Muller (tampoco hay sistema ductal masculino derivado del conducto de Wolff porque no existió respuesta eficaz a la testosterona fetal). De modo que, en los casos de feminización testicular completa existen: caracteres sexuales femeninos secundarios normales con buen desarrollo mamario y ausencia o disminución de vello axilar y pubiano (estos últimos relacionados con la ausencia funcional de receptores androgénicos presentes normalmente en la mujer). Existe una vagina corta, terminada en saco ciego y derivada del seno urogenital feminizado. Los testículos son normales y de ubicación intra-abdominal; por lo tanto está indicada su extirpación una vez hecho el diagnóstico por el riesgo de malignización. Se trata de un varón completamente feminizado en su fenotipo externo.

En la forma incompleta de feminización testicular, que responde a una insensibilidad parcial a los andrógenos, la variabilidad de la expresión a los distintos niveles es muy grande: desde genitales ambiguos hasta identidad masculina con disfunción sexual.

Tanto en el síndrome de Swyer, por delección del gen SRY del cromosoma Y(Yp11.3) y/o sus genes “asociados”, como en la forma completa del síndrome de feminización testicular, por mutación del gen AR del cromosoma X, el diagnóstico difícilmente se realiza antes de la pubertad cuando se manifiesta la amenorrea primaria. En

ocasiones no se descubre hasta que se presenta esterilidad. Por lo tanto son educadas como mujeres desde el nacimiento y consideradas como tales por lo menos hasta el momento del diagnóstico.

Pero éstos no son los únicos pseudohermafroditismos masculinos. La acción deficiente de hormonas suprarrenales también puede conducir a feminización parcial de fetos masculinos. Ocorre algo similar a lo que sucede en los pseudohermafroditismos femeninos, por deficiencia enzimática del circuito metabólico del cortisol, pero, en estos casos, con deficiencia androgénica y exceso de estrógenos.

Otro síndrome que constituye un pseudohermafroditismo masculino muy grave es el síndrome de hipospadias perineo-escrotal-pseudovaginal (HPESV). Se caracteriza por la ausencia de producción de la enzima 5-alfa-reductasa, responsable en la próstata fetal, de la conversión de la testosterona a su forma activa: 5-alfa-dihidro-testosterona. La ausencia total o parcial de 5-alfa-reductasa, que producirá severas anomalías en la diferenciación sexual del individuo afectado, es causada por la mutación del gen SRD5A2 localizado en los brazos cortos del cromosoma 2 (2p23). Este gen es de comportamiento recesivo, lo cual explica la frecuente recurrencia en la hermandad³⁰. La ambigüedad genital es de tal magnitud en estos varones que muchas veces se les asigna sexo femenino al nacimiento. Los testículos, intra-abdominales, deben ser extirpados por el riesgo de desarrollar gonadoblastomas.

7. Sex reversal

Finalmente debemos hablar de los síndromes conocidos como “sex reversal”. Son varones “normales” con cariotipo fe-

³⁰ Jung Min Ko et al. Clinical Characterization and Analysis of the SRD5A2 Gene in Six Korean Patients with 5 α -Reductase Type 2 Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010; 73:41-48

menino 46,XX en línea única y mujeres “normales” con cariotipo masculino 46,XY en línea única. Se trata de cuadros muy poco frecuentes para cuya etiología se postula la existencia de translocaciones o deleciones en la pequeña porción cromosómica de homología que existe entre el cromosoma X y el Y (PRKY y PRKX) cuando se aparean en meiosis.

En el sex reversal XX encontramos a un “varón” con cariotipo XX. Aquí se postula, y se ha comprobado por lo menos en algunos casos, la existencia de una translocación del gen SRY en el cromosoma X de la gameta fecundante.

En el sex reversal XY (cariotipo masculino y fenotipo femenino) se han hecho algunas otras comprobaciones sumamente interesantes. El gen SOX9 también estaría involucrado en algunos casos de sex reversal. Existe un cuadro congénito conocido con el nombre de “displasia camptomélica” que frecuentemente se asocia con sex reversal XY^{31, 32, 33}. Esto es: nace una “niña” con malformaciones esqueléticas múltiples y cariotipo 46,XY. En estos casos se ha comprobado la mutación de uno solo de los alelos del gen SOX9, que se ubica en el cromosoma 17, y del cual se ha postulado un efecto de doble dosis. Esta hipótesis, del efecto doble dosis del gen autosómico SOX9, para ser efectivo en su acción de “apoyo” del SRY responsable de la diferenciación testicular, se vería corroborada ampliamente con estos hallazgos. Dicho de otra manera: la displasia camptomélica pondría en evidencia que el SOX9 actuaría, activando la diferenciación testicular, pero sólo si se encuentra en dosis doble. De lo contrario, cuando por mutación de uno de los alelos no existe doble dosis, el SOX9 no permite la expresión del SRY en el varón (acción epistática de un gen autosómico sobre un gen sexual).

³¹ Baltaxe E, et al. : Displasia camptomélica. Descripción de un caso. *Revista Colombia Médica* 2005; 36: 266-270.

³² Foster JW, et al.: Camptomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994; 372: 525-530. Citado por Baltaxe et al. 2005.

³³ OMIM 114290.

Por otra parte, también se ha comprobado que la delección del gen DSS (ubicado en el cromosoma X; recordemos que el varón posee un solo cromosoma X) no produce sex reversal en el varón, lo que sugiere que este gen no tendría efecto, en la diferenciación testicular, cuando se encuentra en una sola dosis que es lo que sucede normalmente. En cambio, si por translocación u otro mecanismo, el varón tuviera doble dosis del gen DSS, como ocurre en la mujer, se inhibiría la acción del SRY y se produciría sex reversal XY. En estos casos queda demostrado el efecto doble dosis del gen DSS en la inhibición de la diferenciación testicular en el varón y la completa reversión sexual.

En síntesis:

Entre los intersexos con cariotipo XX, encontramos cinco (5) categorías principales:

- a) Anomalías del desarrollo ovárico por disgenesia gonadal XX, o por presencia de ovotestis con cariotipo femenino normal, o desarrollo testicular con cariotipo XX (traslocación del gen SRY en el X, o duplicación del gen SOX9, o mutaciones en RSPO1 feminizante).
- b) Exceso de andrógenos de origen fetal: hiperplasia suprarrenal congénita causada por déficit de 21 hidroxilasa o de 11 hidroxilasa, o de 3 metil-ol-dehidrogenasa, u otros.
- c) Exceso de andrógenos de origen feto-placentario: por déficit de aromatasa o de óxido-reductasa, que son enzimas que metabolizan estrógenos a partir de andrógenos.
- d) Exceso de andrógenos de origen materno: por tumores virilizantes (por ej: tumor de Krukenberg y el luteoma), por hiperplasia suprarrenal congénita incorrectamente tratada, o por la ingesta de fármacos de acción androgénica.

- e) Otros varios, como parte de síndromes de malformaciones congénitas múltiples asociadas con anomalías genitales, muchos de ellos de origen aún desconocido.

Entre los intersexos con cariotipo XY podemos identificar cuatro (4) categorías principales:

- a) Anomalías del desarrollo testicular por disgenesia gonadal completa o parcial con cariotipo masculino normal, o por presencia de ovotestis con cariotipo XY normal, o por mutaciones génicas [gen DMRT1- DMTR2 (9p24.3) (OMIM 602424); gen WNT4 (OMIM 148860 y 601076); gen DAX1 (OMIM 300473); gen SRY (OMIM 480000); gen WT1 (OMIM 607102); gen SOX9 (OMIM 608160); gen SF1 (OMIM 300200); gen NR5A1 (OMIM 184757); gen DHH (12p13.1) (OMIM 605424); gen ATRX (301040); gen ARX (OMIM 300382); gen TSPYL1) (cr 6q22.1) (OMIM 604714)].
- b) Mutaciones génicas que afectan la síntesis o la acción de los andrógenos como las que alteran el camino metabólico del colesterol: 7-dehidro-colesterol-desmolasa que produce el Síndrome de Smith Lemli y Opitz (gen de la Delta-7-dehydrocholesterol reductase (OMIM 602858); o mutación del gen StAR (OMIM 600617), o del gen colesterol-desmolasa, o del gen HSD3B2 (Cro 1p13) (OMIM 201810) , o del gen P450 óxido-reductasa o gen POR (OMIM 124015), o del gen de la 17 hidroxilasa (también llamado gen CYP11B1) (OMIM 202110) o del gen 17,20-desmolasa llamado gen CYP17 (OMIM 609300), o del gen 17-ceto-reductasa llamado gen HSD17B3 (OMIM 605573).
- c) Mutaciones en el gen SRD5A2 (OMIM 184757) de la 5-alfa-reductasa causante de la insensibilidad de los efectores; o mutaciones del gen LH-beta (OMIM 152780)

que produce una hormona luteinizante anómala; o mutaciones del gen LHCGR (OMIM 152790) que produce aplasia o hipoplasia de la células de Leydig; o mutaciones que afectan la inhibición del conducto de Muller como la del gen HAM (cr. 19p13.3) (OMIM 600957).

- d) Otros varios, como parte de malformaciones congénitas múltiples asociadas con anomalías genitales, algunos de origen aún desconocido, como ciertas anomalías del desarrollo fetal de la cloaca, o el síndrome de Aaskorg, o el de Robinow, o el hipospadias aislado de grado diverso.

Hablemos de frecuencias. ¿Cuál es la frecuencia con que ocurren todas estas anomalías en la población general?

Una evaluación muy superficial nos permite el siguiente cálculo, que seguramente es impreciso, pero también subestimado. El síndrome de Swyer es uno de los cuadros menos frecuentes. Se estima en 1/30.000 nacimientos. Si esto es así, deberíamos suponer que en nuestro país hay, caminando por la calle, más de 1000 personas con síndrome de Swyer. Otro síndrome, también de frecuencia baja, es el de testículo feminizante. Sumemos otros 1000. Por otra parte se considera que 1/700 hombres presenta síndrome de Klinefelter, y alrededor de 1/2000 mujeres síndrome de Turner. Todos los demás pueden ser considerados con frecuencias individuales inferiores a 1/1000, aunque algunos de ellos se aproximan más a 1/1000 que a 1/30.000. De modo que podemos estimar en varios miles de personas (30.000, por lo menos) las que padecen algún tipo de problema de la diferenciación sexual en nuestra población de casi cuarenta millones de habitantes.

Como vemos, a medida que vamos avanzando en el conocimiento de las desviaciones de los mecanismos biológicos de la “construcción” del sexo en el ser humano y, por lo tanto, en la mayor comprensión de los procesos que hacen que un hombre sea

un hombre y una mujer sea una mujer, el panorama se complica sensiblemente.

8. A modo de conclusión

Algunos conceptos básicos me parecen remarcables:

1) Existen, incuestionablemente probados por la ciencia, muchos genes en el genoma humano, que son responsables de la diferenciación sexual normal.

2) El fenotipo sexual al nacimiento se concatena, inevitablemente, con la asignación de sexo y con la identidad y conducta sexual posterior.

3) Las personas que padecen algún tipo de alteración de la diferenciación sexual no deben ser confundidas con las corporaciones de homosexuales, bisexuales y transexuales, muchos de los cuales han ejercido presión y hecho lobby en la Legislatura para la aprobación de la ley de matrimonio homosexual con adopción, bajo el argumento de “ser personas que han nacido en un cuerpo equivocado”; tampoco con las organizaciones internacionales que promueven las “marchas del orgullo gay” en todo el mundo. Nuestros pacientes son otra cosa. Pertenecen a un espacio diferente. Ambos grupos deben ser discriminados desde la investigación y la opinión médicas. Y, aunque parezca redundante el concepto, es bueno verbalizarlo de vez en cuando.

4) Respecto de quienes padecen alguna anomalía de la diferenciación sexual me he preguntado muchas veces si todos ellos habrían elegido libremente ser así. Seguramente no.

5) También sabemos que existen personas de buena voluntad cuya diferenciación sexual es normal y sin embargo sienten inclinación sexual por personas de su mismo sexo. No sería correcto homologar estos casos con ninguno de los que hemos discutido en esta presentación. En primer término porque la ciencia no ha podido, hasta el momento, reconocer la existencia de factores biológicos que condicionen tal inclinación contraria al orden natural. Pero también porque, aunque existieran tales factores biológicos, no son los mecanismos monogénicos, sobre los que hemos estado tratando, los únicos recursos genéticos con que cuenta al organismo. Aquellos a que nos hemos referido como responsables de las más frecuentes anomalías de la diferenciación sexual, son mutaciones de un gen único, o alteraciones cromosómicas, con una eventual secuencia posterior de efectos múltiples. Existen otros mecanismos genéticos no-monogénicos no-cromosómicos, también con efecto múltiple, por ejemplo los multifactoriales. Las enfermedades crónicas humanas más frecuentes responden a causas multifactoriales en las que la acción aditiva de múltiples mutaciones de origen paterno, sumadas a otras tantas mutaciones de origen materno, más ciertos factores ambientales desencadenantes, dan lugar a la aparición de la enfermedad para la que existe predisposición familiar. Esto ocurre con algunas enfermedades cardiovasculares, con ciertos tipos de diabetes y de obesidad, entre otras patologías. Pero, más aún: los nuevos mecanismos epigenéticos nos enfrentan con una realidad impensada hace muy pocos años. Cuando nos referimos a epigenesis queremos expresar la acción de ciertos fenómenos que no afectan la secuencia del ADN, es decir: no producen mutación, pero tienen enorme influencia en la manera como se expresan los genes en el individuo. Hoy conocemos una herencia de patrones de expresión de genes que no está determinada por la secuencia génica en el ADN. Este tipo de herencia, novedosa para la ciencia, tiene su origen en el hecho de que los genes se expresan o no dependiendo de ciertas condiciones bioquímicas como lo son la incorporación de radicales químicos en el ADN o en ciertas pro-

teínas vecinas (metilación del ADN o la acetilación o metilación de las histonas que son proteínas íntimamente unidas al ADN), o en respuesta a determinadas “señales” ambientales (“ambiente” en un sentido amplio). Las modificaciones epigenéticas controlan la actividad de los genes, son “señales” que “prenden” o “apagan” genes. El código epigenético consiste en un sistema, al estilo del código genético, de moléculas químicas unidas al ADN o a las histonas, que gobiernan la expresión de los genes. Estas modificaciones son reversibles, actúan en cualquier momento inclusive durante la embriogénesis y son heredables, dando lugar a lo que hoy conocemos como “herencia epigenética”. Este tipo de herencia es el resultado de la transmisión de secuencias de información no-ADN a través de la meiosis o la mitosis. De modo que tenemos un sistema que modula (reprime o activa) la acción de los genes, sin modificar la secuencia del ADN. Una eventual exposición a toxinas o a agentes estresores como infecciones, cambios bruscos de temperatura o daño oxidativo, que modifica el sistema proteico celular (esto está comprobado en especies inferiores^{34, 35}), podría producir epimutaciones que eventualmente se transmitirían a hijos, nietos y bisnietos. El desarrollo epigenético tiene el significado de un enriquecimiento de la información genética, que ocurre desde el ambioma (ambiente). Este tipo de mecanismo actuaría sobre caracteres normales y también ocasionando situaciones patológicas. La acción se lleva a cabo a través de por lo menos tres mecanismos conocidos hasta hoy: los patrones de metilación de las citosinas del ADN (en los dinucleótidos C-G); los patrones de modificación de las histonas (metilación, acetilación, ubiquitinización, y otros); y la “impronta genómica o cromosómica” (“imprinting”), interesantísimo descubrimiento que significa que un mismo gen se puede expresar en el embrión de manera diferente según

³⁴ Macario A. et al. The Pathology of Cellular Anti-stress Mechanisms: a New Frontier. *Stress* 2004; 7: 243-249.

³⁵ Macario A. et al. Sick Chaperones, Cellular Stress, and Disease. *N Engl J Med* 2005; 353:1489-501.

que provenga de la madre o del padre, con efectos a distancia en el recién nacido, absolutamente distintos en ambos casos. Es decir: en la célula huevo y en el embrión existe una “memoria”, más allá del genoma, respecto del origen parental del gen o del cromosoma que ha sufrido el fenómeno de “imprinting” en el espermatozoide o en el óvulo. Y esta memoria no está en la secuencia del ADN. En nuestros pacientes con síndrome de Angelman y con síndrome de Prader Willi es esta “memoria epigenética” lo que ocasiona su enfermedad. También, y esto está demostrado, lo es en algunos tipos de cáncer. De estos mecanismos epigenéticos es mucho más lo que se ignora que lo que se sabe, pero algunos trabajos sugieren que la activación o represión de genes podría heredarse de abuelos a nietos o de alguna otra forma no clásica de patrón hereditario no mendeliano^{36, 37}. Creo yo que la puerta también está abierta para una eventual futura interpretación más completa y rigurosa de los mecanismos biológicos de la sexualidad humana.

6) He reflexionado frecuentemente respecto de, si así como está demostrada la existencia de genes que intervienen en el desarrollo biológico del sexo, podría alguna vez descubrirse la existencia de alguno de estos u otros factores biológicos que influyeran o predispusieran para la diferente inclinación de personas homosexuales. La ciencia, por lo menos hasta ahora, no ha podido comprobarlo excepto en algunos modelos animales³⁸. En la literatura existen numerosos trabajos publicados, algunos de ellos de dudoso rigor científico. También hay comunicaciones en las que se postulan diferencias estructurales a nivel hipotalámico en varones y mujeres y se ha sugerido que algunas de estas diferencias, a modo de “discor-

³⁶ Pembrey M. et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *European journal of human genetics* : EJHG 2006;14(2):159-66.

³⁷ Pembrey M. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a resource for genetic epidemiology. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2004;151 Suppl 3():U125-9.

³⁸ Gill KS. A mutation causing abnormal courtship and mating behavior in males of *Drosophila melanogaster*. *Am Zool* 1963; 3:507. Citado por Rodríguez Larralde A. 2010. Ver cita 37.

dancias fenotípicas”, se observarían también en homosexuales^{39, 40}. Si esto se confirmara, sea que se trate de causas o de consecuencias, el dimorfismo hipotalámico estaría estrechamente vinculado con el interjuego hormonal temprano en ambos sexos y sus consecuencias a largo plazo⁴¹. (Sobre las influencias ambientales los psiquiatras tienen más elementos de juicio). Conocemos algunos de los dogmas fundamentales de la medicina y de la biología, que hoy se han derrumbado, y de los cuales podemos extraer algunas enseñanzas: son los “falsos dogmas”. Sin embargo, y a pesar de su desactualización, no debemos menospreciarlos pues sobre ellos, y su falsación, se construyó el conocimiento actual.

Un ejemplo es el “dogma central de la biología” según el cual el mensaje se transmite exclusivamente del ADN al ARN. Hoy esto es refutado de manera incuestionable por el mecanismo de acción de acción de los retrovirus. Una enzima, llamada transcriptasa reversa, copia el mensaje del ARNm en el ADN, por eso se llaman “retrovirus” (Ej: HIV, H1N1). Pero no me detendré en el concepto.

Otro falso dogma es el de “un gen-una proteína”. Aquí sí me detendré un minuto. Este antiguo “dogma” hoy se viene abajo bajo la evidencia del llamado “splicing alternativo” (el término “splicing” aún no tiene traducción consensuada al español; podría ser “ensamble alternativo”). Según este mecanismo, un gen puede transcribir para más de una proteína, según los requerimientos del organismo, adecuando la estructura del ARNm en el que se copia la

³⁹ LeVay S. A Difference in Hypothalamic Structure Between Heterosexual and Homosexual Men. *Science* 1991; 253: 1034-7.

⁴⁰ Byne W et al. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and VIH status. *Horm Behav* 2001; 40:86-92.

⁴¹ Rodríguez Larralde A. y Paradisi I. Influencia de factores genéticos sobre la orientación sexual humana: Una revisión. *Invest. clín.* [online]. sep. 2009; 50:377-391. Fecha de consulta: julio 2010.

información⁴². Pues bien, y a esto quería llegar: existen fuertes evidencias de la existencia de mecanismos de splicing alternativo que intervienen en alteraciones tempranas de la relación estrógenos-andrógenos en el ser humano (por ejemplo: vía de la enzima aromata-sa), de manera individual y ya desde el período embrionario. Esto abre un interesante horizonte en el tema que hoy nos ocupa.

7) Quisiera, en relación con algún concepto que hemos discutido previamente en este ámbito, señalar que: en condiciones de normalidad biológica el sexo es siempre un carácter bimodal: se es hombre o se es mujer. En condiciones patológicas, por alteraciones de la diferenciación sexual, existe un amplio espectro entre dos rangos cuya valoración, según los criterios adoptados, podrían definirse desde varón “aparentemente” normal hasta mujer “aparentemente” normal. Pero, a pesar de las afirmaciones de Gregorio Marañón, respecto de que “*el cerebro es el órgano sexual más importante del ser humano*”⁴³, la llamada “sexualización” del cerebro no es el único factor biológico que se ha postulado asociado con la diferenciación sexual humana.

8) Volviendo a las anomalías de la diferenciación sexual, los problemas médicos que suscitan estas situaciones se pueden sintetizar en dos interrogantes: a) qué se le dice (cuánto y cómo) al adulto afectado que, por ejemplo, siempre se creyó mujer y hoy sabemos que es hombre; b) qué se hace con el recién nacido con ambigüedad genital.

No existe una fórmula única. Cada caso es un mundo y estoy convencida que no encontraremos dos situaciones idénticas aunque los diagnósticos sean los mismos. Existen ciertas sugerencias y lí-

⁴² Pepe C.M. et al.: El *splicing* alternativo del exón 5 de la citocromo p450 aromata-sa podría ser un mecanismo de regulación de la producción de estrógenos en humanos. *Medicina* 2007; 67: 369-373.

⁴³ Lacadena J.R. : *De Genética y Bioética*. <http://www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/index.html>. Fecha de consulta: julio 2001.

neas de orientación de la medicina⁴⁴, sobre todo cuando se trata de valorar la reconstrucción quirúrgica genital en el neonato, o cuando se espera en el adulto la aparición de alguna manifestación fenotípica tardía contradictoria con respecto a su sexo de crianza. Pero estas cuestiones escapan al tema preciso que hoy hemos debido abordar.

9) La ciencia ha hecho hasta aquí un recorrido vertiginoso en las últimas décadas. Supongo que el avance en esta materia no será indefinido. Ya lo dijo Ortega: “*Es esencial a la dignidad de la ciencia conocer bien sus propios límites*”⁴⁵. Sin embargo, me animaría a insinuar que, en estos asuntos, aún no hemos alcanzado el límite.

9. Comentario Final

Finalmente, quisiera que esta exposición fuera algo más que una síntesis científica. Desearía, si me lo permiten, que fuera también un testimonio personal.

En mi vida profesional he atendido en el consultorio y diagnosticado a muchas personas con síndromes de Klinefelter, de Turner, de feminización testicular, de Swyer, disgenesias gonadales de todo tipo, hipospadias perineo-escrotal-pseudovaginal, varones absolutamente normales con cariotipo femenino normal, hiperplasias suprarrenales congénitas y otros (no incluyo en este comentario a personas homosexuales). Y entre estos pacientes, con anomalías de la determinación y diferenciación sexual, he atendido a colegas, a amigos, a hijos e hijas de colegas y de amigos, a compañeros del colegio de mis hijos...

⁴⁴ Arcari a. et al.: Orientación Diagnóstica en Pacientes con Genitales Ambiguos (GA) Pseudohermafroditismo Masculino no Disgenético y Disgenesias Gonadales en base a la Semiología y el Examen Cromosómico. En: *Jornadas del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez*: “*Avances, Controversias y Propuestas*”. Buenos Aires. 2002.

⁴⁵ Ortega y Gasset J.: Kant, Hegel, Scheler. *Revista de Occidente*. Alianza Editorial. Madrid. 1983.

¿Qué puedo decirles?

La dimensión del problema humano que cada uno de estos cuadros significa no me es en absoluto ajena. He sido testigo de todas las patologías que acabo de reseñar, en personas de diversas condiciones socio-culturales y de todas las edades, desde recién nacidos hasta alguna anciana que, antes de morir, había decidido conocer la verdad de su condición. No son casos que he recopilado de publicaciones sobre el tema. Por eso este es un asunto que me compromete personalmente hasta desde un punto de vista afectivo.

Estas personas con problemas no son los monstruos que a veces nos pintan los libros de medicina (y eventualmente lo hacen en letra chiquita y al pie de página). Son gente como nosotros, con sus vidas, con sus familias, con sus dramas, con sus problemas de salud que son diferentes de los problemas de salud que puede tener cada uno de nosotros. Pero son seres humanos respetables. No podemos ignorar su existencia. Y, aunque no siempre tengamos la posibilidad de individualizarlos personalmente, no podemos hacer como que no existen, no podemos mirar para otro lado. Y esto por dos motivos: primero: porque son hermanos nuestros que sufren; segundo: porque algunos podrían ser presa fácil de aquellas corporaciones lobbistas que hacen ruido y a las que me he referido anteriormente.

No debemos dejarlos solos. Ignorar su existencia sería lo mismo que abandonarlos en medio de la confusión.

Ahora tal vez quede un poco más aclarado aquello que algunos de ustedes me han oído decir y de lo cual estoy absolutamente convencida: “no debemos poner todo en un mismo saco”.

El día 15 de julio de 2010 (el mismo día en cuya madrugada se sancionó la ley de matrimonio homosexual), en el programa televisivo “Código Político” del canal TN, el senador Samuel Cambachik, de Proyecto Buenos Aires Federal (PROBAFE), expresó: *“hablo de ‘legabiti’, cuando me refiero a la Federación de lesbia-*

nas, gays, bisexuales, travestis e intersexuales...”. Precisamente a esto me refiero cuando digo “no debemos poner todo en el mismo saco”. Los intersexos, por alteración de la diferenciación sexual normal, deben ser considerados un grupo aparte. Tenemos la ineludible obligación moral de discriminar y promover esta discriminación que marca una esencial diferencia en el abordaje médico de los problemas y en el juicio moral de las conductas.

