

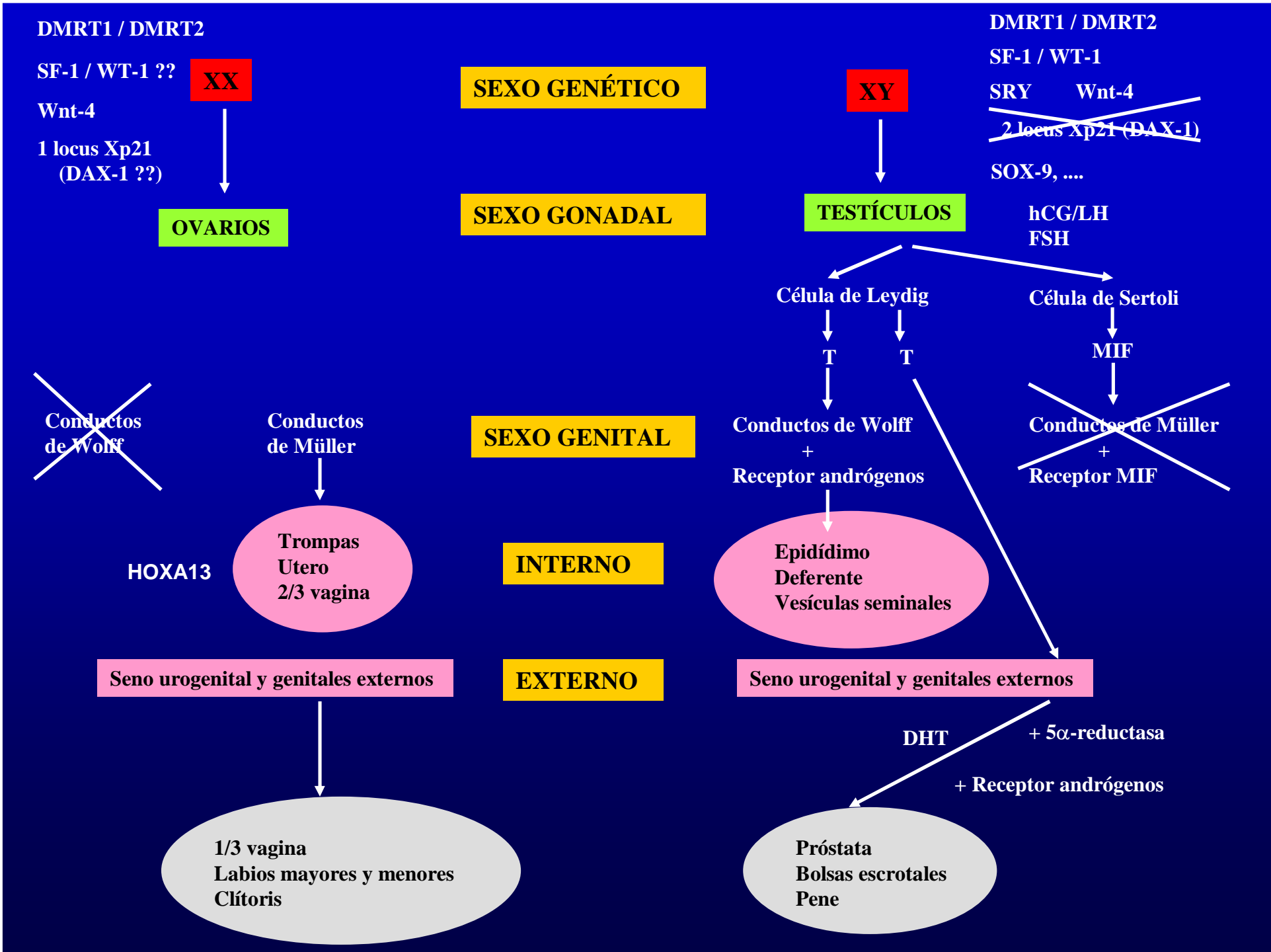
FISIOPATOLOGÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD
A LOS ANDRÓGENOS (total y parcial)

MUTACIONES EN EL GEN DEL
RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

Dra. Laura Audí Parera
Dra. Mónica Fernández Cancio

Unidad Investigación Endocrinología
y Nutrición Pediátricas
Hospital Vall d'Hebron - Barcelona



Cromosoma 11 (WT-1)
Cromosoma 9 (SF-1)
Cromosoma 17 (SOX-9)
Cromosoma Y (SRY)
Cromosoma X (DAX-1)
Cromosoma 1 (Wnt-4)

TESTICULO

Células de Sertoli

Células de Leydig

Cromosoma 2 (Rc LH)

Cromosoma 8 (StAR)

Cromosoma 15 (CYP11A)

Cromosoma 1 (3BHSDII)

Cromosoma 10 (CYP17)

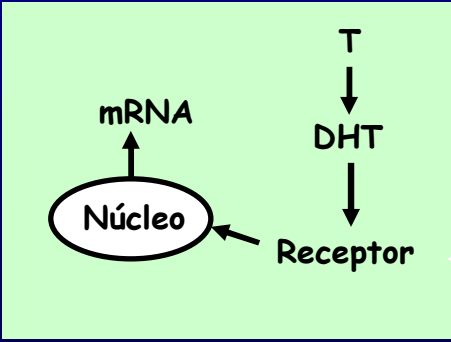
Cromosoma 9 (17BHSDIII)

Cromosoma 19 (MIF)

Cromosoma 12 (Rc MIF)

Cromosoma 2 (SRD5A2)

Cromosoma X (AR)



Célula diana

Factor inhibidor conductos Müller

Receptor

Colesterol

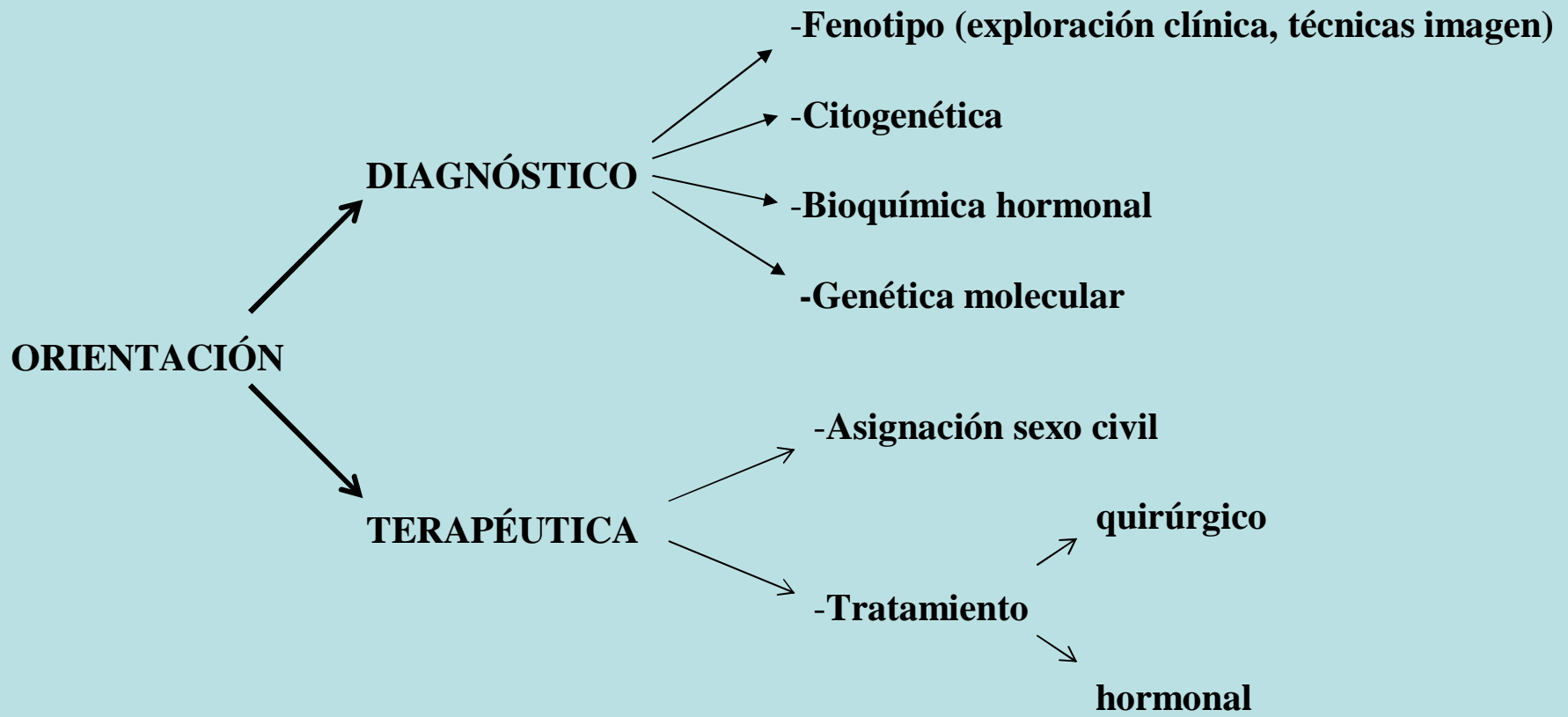
Pregnenolona

Progesterona

17OH-Progesterona

Androstendiona

Testosterona



CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL
SEGÚN EL ESTADO DE DIFERENCIACIÓN DE LAS GONADAS

GONADAS

DIAGNOSTICO

Ovarios bilaterales

Pseudohermafroditismo femenino

Testes bilaterales

Pseudohermafroditismo masculino

Ovario y testículo

Hermafroditismo verdadero

Testículo y cintilla gonadal

Disgenesia gonadal mixta

**Cintillas gonadales indiferenciadas
o ausencia de gonadas**

Disgenesia gonadal pura
Disgenesia ovárica (Síndrome de Turner)
Síndromes de regresión testicular

Cariotipo 46 , XY

Gónadas palpables

Gónadas no palpables

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO:

Infancia y pubertad:

Gonadotropinas LH y FSH

Test hCG: Testosterona total (T)

Androstendiona (cociente T / androstendiona)

Dihidrotestosterona (DHT) (cociente T / DHT)

**Otros precursores si se sospecha un déficit enzimático previo a la 17-ceto-reductasa
(17OHP, DHEA, 17OHPreg)**

Estudio de función suprarrenal si existe un déficit enzimático que afecte la suprarrenal

Adulto:

Determinaciones basales de esteroides y gonadotropinas

ECOGRAFÍA

LAPAROSCOPIA

ANATOMÍA PATOLÓGICA (gónadas / conductos genitales)

DIAGNÓSTICO MOLECULAR (búsqueda de mutaciones en gen/genes candidato/s)

CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (1)

ANOMALIAS DE LA DIFERENCIACION GONADAL

Anomalías de la diferenciación ovárica

Síndrome de Turner 45,XO y variantes

Disgenesias gonadales 46,XX

Masculinización de las gonadas con cariotipo 46,XX

Anomalías de la diferenciación testicular

Disgenesias gonadales 46,XY y pseudohermafroditismo masculino disgenético

Genes DMRT1 y DMRT2

Gen WNT4

Gen DAX-1

Gen SRY

Gen WT-1

Gen SOX-9

Gen SF-1

*Otros genes candidatos y síndromes malformativos asociados a
pseudohermafroditismo masculino disgenético*

Disgenesias gonadales mixtas

Hermafroditismo verdadero

Disgenesias del túbulo seminífero

Síndrome de Klinefelter 47,XXY y variantes

Varones 46,XX

Síndromes de regresión testicular

CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (2)

ANOMALIAS DE LA DIFERENCIACION GENITAL

Anomalías de la diferenciación genital interna en el sexo femenino

Pseudohermafroditismos femeninos

Hiperplasia suprarrenal congénita

Déficit de 21-hidroxilasa (gen CYP21B)

Déficit de 11 β -hidroxilasa (gen CYP11B1)

Déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (gen 3 β -HSDII)

Déficit de aromatasas (gen CYP19)

Tumor fetal virilizante

Tumor materno virilizante

Virilización iatrogénica

Malformativo e idiopático

Pseudohermafroditismos masculinos

Pseudohermafroditismo masculino interno (gen MIF y gen MIFR)

Déficit de secreción de testosterona

LH fetal anómala (gen LH)

Aplasia/hipoplasia de células de Leydig (gen LHR)

Defecto de la biosíntesis del colesterol (déficit de 7-dehidro-colesterol reductasa) (gen DHCR7)

Déficits enzimáticos biosíntesis de la testosterona

Proteína StAR (gen StAR)

Colesterol desmolasa, 20-22-desmolasa (gen CYP11A)

3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (gen 3 β -HSDII)

17 α -hidroxilasa y 17,20 desmolasa (gen CYP17)

17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (gen 17 β -HSDIII)

Anomalías en el mecanismo de acción de los andrógenos

Déficit de 5 α -reductasa (gen SRD5A2)

Resistencia a los andrógenos (gen AR)

Pseudohermafroditismo masculino iatrogénico

Pseudohermafroditismo masculino idiopático

MUTACIONES MONOGÉNICAS DESCRITAS CAUSANTES DE ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

<u>Gen</u>	<u>Nº OMIM</u>	<u>Diagnósticos</u>
DMRT1 / DMRT2	602424/604935	Disgenesia gonadal en ambos sexos
WNT4	603490	PSHM por duplicación
DAX-1	300473	PSHM por duplicación
WT-1	194080	PSHM
SF-1	184757	PSHM
SOX-9	608160	PSHM por mutación y PSHF por duplicación
SRY	480000	Disgenesia gonadal pura 46,XY / PSHM disgenético / (DGM / HV)
DHCR7	270400	PSHM en síndrome de Smith-Lemli-Opitz
CYP21B	201910	PSHF por déficit de 21-hidroxilasa
CYP11B1	202010	PSHF por déficit de 11 β -hidroxilasa
CYP19	107910	PSHF por déficit de aromatasa
AMH	600957	PSHM interno por déficit de AMH
AMHR	600956	PSHM interno por resistencia al AMH
LHB	152780	PSHM por LH anómala
LHCGR	152790	PSHM por aplasia/hipoplasia células Leydig
StAR	600617	PSHM con HSC lipoidea
CYP11A	118485	PSHM con HSC por déficit de colesterol desmolasa
HSD3B2	201810	PSHM y PSHF con HSC por déficit de 3 β -HSD
CYP17	202110	PSHM con HSC por déficit de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa
HSD17B3	605573	PSHM por déficit de 17 β -HSD
SRD5A2	607306	PSHM por déficit de 5 α -reductasa
AR	300068	PSHM por resistencia a los andrógenos

PSHM= pseudohermafroditismo masculino. DGM= disgenesia gonadal mixta.

HV= hermafroditismo verdadero. PSHF= pseudohermafroditismo femenino.

HSC= hiperplasia suprarrenal congénita. Rc= receptor.

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO

CARIOTIPO 46, XY - GONADAS = Testes

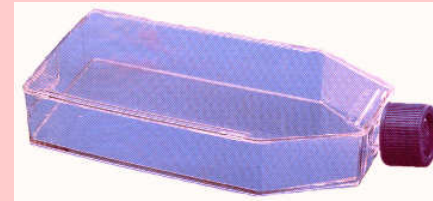


SUERO PARA ESTUDIO HORMONAL

Déficit 17 β -HSD3

GEN HSD17B3

- Receptor de andrógenos
- Déficit de 5 α -reductasa



CULTIVO DE FIBROBLASTOS A PARTIR DE BIOPSIA DE PIEL GENITAL

- Actividad 5 α -reductasa
- Estudio del receptor de andrógenos

GEN AR

GEN SRD5A2

METODOLOGÍA



Extracción de **DNA** de leucocitos
de sangre periférica



PCR (reacción en cadena
de la polimerasa)



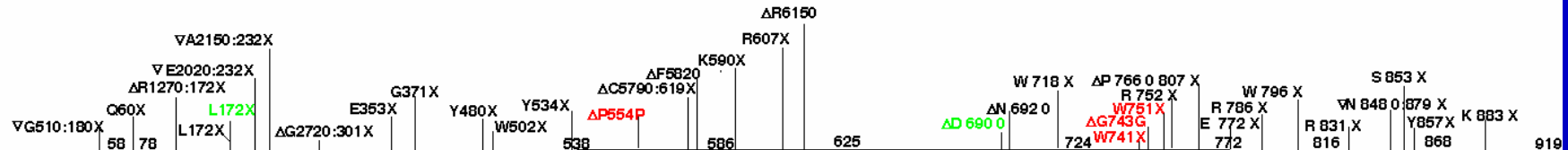
Electroforesis
en gel de acrilamida



Secuenciación automática

ANDROGEN RECEPTOR GENE MUTATIONS, 18-1-99

Premature termination mutations or 1-4 bp Δ



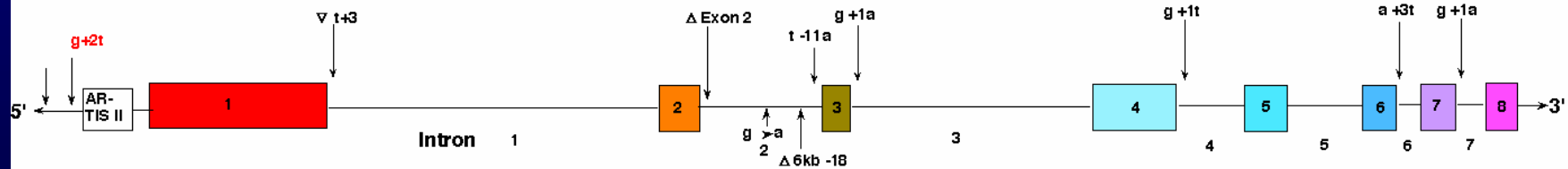
Aa substitution mutations

LEGEND

- CaP, Somatic
- PAIS, Constitutional
- CAIS, Constitutional
- MAIS, Constitutional
- * Breast cancer

When more than one mutation present in patient, other mutations in brackets

Location of splicing and untranslated region mutations



Location of intron mutations

<http://ww2.mcgill.ca/androgendb/>

N° pacientes con cariotipo 46,XY (PSHM) = 79

29 CAIS

50 Genitales ambiguos

En 26 casos
(90%) se han
detectado
mutaciones en
el gen AR

En 9 pacientes
(18%) se
detectó
mutación en el
gen AR

En 7 pacientes
(14%) se
detectaron
mutaciones en el
gen SRD5A2

En 4 pacientes
(8%) se detectaron
mutaciones en el
gen HSD17B3

27 (54%) ??

3 DT (6%)
- del 9 (p23-pter) (DMRT1)
- del parcial 18p
- S. Denys-Drash (WT1)

Gen AR = 44 %
Gen SRD5A2 = 9 %
Gen HSD17B3 = 5 %
Disgenesias testiculares = 4 %
Etiología desconocida = 34 %

01-08-05