

Etapas prenatal y neonatal de la pubertad

DR. RAÚL CALZADA LEÓN, DRA. MARÍA DE LA LUZ RUIZ REYES, DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE

RESUMEN

La pubertad es el proceso de maduración corporal mediante el cual se adquiere la capacidad de reproducción y se asegura así la permanencia de la especie, al garantizar la existencia de gónadas maduras capaces de generar gametos y de poseer características fenotípicas que permitan la oportunidad de apareamiento, la posibilidad de fecundación, el mantenimiento de la gestación y la sobrevivencia de las crías.

Este proceso de diferenciación y maduración biológica, psicológica y social se inicia desde la etapa intrauterina, cuando se produce la organogénesis, y por lo tanto no debe considerarse como un evento aislado sino como una etapa en el proceso de desarrollo y crecimiento continuo que se inicia en la fecundación y termina con la muerte.

Existen diferencias significativas entre varones y mujeres en el tiempo requerido para tener una capacidad reproductiva plena; es más rápido el desarrollo biológico, psicológico y social en las mujeres.

Desde el punto de vista biológico, se puede dividir en cuatro etapas: prenatal (diferenciación de las estructuras gonadales y genitales y establecimiento de una regulación pulsátil a nivel hipotalámico e hipofisiario); neonatal (pérdida de la regulación pulsátil); de capacidad reproductiva latente (regulación tónica); de capacidad reproductiva activa (readquisición de la regulación pulsátil, cambios somáticos de tamaño y función, así como maduración final de los gametos).

Palabras clave: Pubertad, hipotálamo, hipófisis, gónadas

ABSTRACT

Puberty is a somatic maturational process necessary to acquire reproductive capacity and assure the survival species of the development of mature gonads which produce gametes and somatic features necessary for coupling, fecundation, pregnancy and child survive.

This social, biological and psychological event began since intrauterine life with organogenesis, and therefore it need to be considered only as one step of the general growth and development process which began with fecundation and conclude with death.

There are significative differences between males and females among time required to acquire total reproductive capacity, because females shows faster acquisition of biological, psychological and social maturations.

From biological point of view, puberty may be divided in four steps: prenatal (gonadal and genital differentiation and establishment of hypothalamus and hypophysis pulsatile regulation), neonatal (lost of pulsatile regulation), latent reproductive capacity (tonic regulation) and active reproductive capacity (mature pulsatile regulation, somatic changes in size and function and gametes maturation).

Key words: Puberty, hypothalamus, hypophysis, gonads

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el proceso de maduración corporal mediante el cual se adquiere la capacidad de reproduc-

ción que asegura la permanencia de la especie, a través de garantizar la existencia de gónadas maduras capaces de generar gametos y la adquisición de características fenotípicas que permitan la oportunidad de apareamiento, la posibilidad de fecundación, el mantenimiento de la gestación y la supervivencia de las crías¹⁻⁴.

El control de este proceso de maduración depende de la interacción de distintos sistemas de regulación neuroendócrina con el sistema reproductivo.

Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Raúl Calzada León. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C. Colonia Insurgentes Cuicuilco C.P. 04530 México, D.F.

Recibido: Julio, 2000. Aceptado: Septiembre, 2000.

hipotálamo (núcleo arcuato situado en la base del tercer ventrículo), de la hipófisis (gonadotropos localizados en la parte media y anterior) y de las gónadas (células productoras de gametos y células productoras de esteroides sexuales). Para mantener una función adecuada y acorde con el grado de maduración logrado, son necesarios mecanismos de retroalimentación negativos entre los distintos eslabones de este eje neuroendócrino. Por ejemplo, los esteroides sexuales inhiben la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH), de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona estimulante de los folículos (FSH), en tanto que la inhibina bloquea específicamente la secreción de FSH (retroalimentación de "asa larga"); a su vez la FSH y la LH inhiben la secreción de la GnRH (retroalimentación de "asa corta"). Finalmente ésta última actúa negativamente sobre su propia producción (retroalimentación de "asa ultracorta"). Si bien estos mecanismos regulatorios entran en función desde la mitad de la gestación y permanecen activos hasta la muerte, la sensibilidad en cada nivel funcional varía lo largo de la vida.

El cambio hormonal más importante para iniciar el proceso de capacitación reproductiva es la reactivación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, que se produce por el resurgimiento de la secreción pulsátil de GnRH, en respuesta a la cual aumenta la frecuencia y magnitud de los episodios de liberación de gonadotropinas hipofisarias, particularmente de LH. Estos cambios en los patrones de secreción hormonal tienen como consecuencia última la maduración de las gónadas y la producción de espermatozoides o la maduración folicular⁵.

Aun cuando no se conocen ni comprenden todos los factores que en condiciones fisiológicas restringen la funcionalidad del eje a partir de los 12 a 18 meses de edad y durante los años en los que no existe capacidad reproductiva, ni aquellos que son responsables de la reanudación del patrón secretor pulsátil de GnRH y de la amplificación de los eventos hormonales preexistentes, desde el punto de vista biológico hay diferencias funcionales según el grado de diferenciación y maduración alcanzado y por ello conviene que el análisis del desarrollo fisiológico de la pubertad se haga en las etapas prenatal, neonatal y postnatal.

ETAPA PRENATAL

Durante este período existe intensa actividad del sistema hormonal, cuya finalidad es lograr la diferenciación y el desarrollo de las gónadas y los genitales, para asegurar la capacidad de reproducción posterior.

HIPOTÁLAMO

El principal regulador es la GnRH, neuropéptido de 10 aminoácidos (pGlu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH₂), con peso molecular de 1182 con vida media de pocos minutos. El gen que lo codifica se localiza en el brazo corto del cromosoma 8, y el proceso para obtener la proteína madura implica la síntesis de una prohormona que posteriormente se separa enzimáticamente y más adelante es modificada dentro de los gránulos secretores⁶. Las neuronas donde se produce la GnRH se originan en la placa olfatoria primitiva de los mamíferos, y migran a la parte media basal del hipotálamo, para constituir el núcleo arcuato; esta migración está relacionada a un gen en el locus 22.3 del brazo corto del cromosoma X, denominado gen KAL, debido a que su ausencia produce el síndrome de Kallman (hipogonadismo hipogonadotrópico asociado con anosmia), por un defecto en el desarrollo del bulbo olfatorio. También se ha encontrado la GnRH en algunas regiones del sistema límbico, el hipotálamo, la corteza cingular y el bulbo olfatorio de cerebros de mamíferos; debido a esta distribución se piensa que también participa en la expresión emocional y en la conducta sexual⁷⁻⁹.

La actividad pulsátil de las células hipotalámicas existe desde la vida fetal, y se ha demostrado que el generador de pulsos reside en las mismas neuronas productoras, aunque regulado por diversos neurotransmisores. Los opiáceos endógenos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas), las aminas adrenalina y dopamina, las indolaminas (serotonina y melatonina) de centros superiores, así como los esteroides gonadales y la inhibina, parecen ejercer un efecto inhibitorio, en tanto que la noradrenalina (actuando a través de receptores α adrenérgicos), el ácido aspártico y el ácido glutámico, entre otros, tienen una función estimuladora¹⁰⁻¹².

Aunque en la décima semana de vida intrauterina el

hipotálamo contiene GnRH y la hipófisis LH y FSH, no es sino hasta la mitad de la gestación (semana 20 a 24) que se puede demostrar que la secreción alcanza un «pico», que posteriormente disminuye en forma gradual hasta el final del embarazo, probablemente debido a la acción inhibitoria de los esteroides circulantes producidos por la unidad feto-placentaria y a la existencia de un mecanismo inhibitor central ¹³.

HIPÓFISIS

La hipófisis fetal inicia la síntesis de LH y FSH en respuesta a la gonadotropina coriónica a la octava semana de gestación y la secreción a la duodécima semana. Hacia la vigésima semana, hay un aumento importante de la secreción y de los niveles circulantes de las gonadotropinas mediado por la GnRH hipotalámica, que disminuye al final del embarazo, lo que representa la maduración del control por el mecanismo de retroalimentación negativa ¹⁴. La FSH y la LH son glucoproteínas que requieren del acoplamiento de dos péptidos o subunidades denominadas a y b. La subunidad a es idéntica en ambas hormonas; está constituida por 89 aminoácidos con un peso molecular de 14,000; la subunidad b (diferente para cada una y que les confiere la especificidad funcional), está constituida por 115 aminoácidos, con dos cadenas laterales de carbohidratos. La gonadotropina coriónica humana (hCG), tiene estructura casi idéntica a la LH, salvo un grupo adicional de 32 aminoácidos y carbohidratos, y tienen ambas la misma actividad biológica. El gen que codifica la subunidad b de la LH se localiza en el brazo largo del cromosoma 19, en el locus 13.32, cerca del gen para la b-HCG; el gen que contiene la información para sintetizar a la subunidad b de FSH se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11.13 ^{15,16}.

GÓNADAS Y DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Este proceso se inicia aproximadamente el día 23 de la gestación, cuando las células germinales migran del mesodermo extraembrionario hacia el surco genital para conformar la blastema gonadal entre la 5ª y la 6ª semana, que se diferenciará a testículo u ovario una semana después ¹⁷. Bajo la influencia de los genes testículo-

determinantes, la configuración histológica del testículo comienza entre la sexta y séptima semanas, en tanto que el ovario permanece en estado indiferenciado hasta la 12ª semana. Los principales genes involucrados en este proceso son: LIM-1, WT-1 y FTZ-F1 que actúan sobre los estadios iniciales de la formación de la cresta urogenital para permitir la organización tisular responsable de la formación de la gónada bipotencial. La diferenciación de ésta en testículo requiere de la actividad de SRY, SOX9 y StAR, en tanto que la presencia de DAX-1 favorece la formación de un ovario (Cuadro 1)

Los eventos más sobresalientes del proceso de diferenciación y funcionamiento de las gónadas, los genitales internos y los genitales externos, se resumen en el cuadro 2. Sin embargo, importante hacer notar que en el varón, coincidiendo con la formación de la túnica albugínea (cápsula fibrosa gruesa), que rompe el contacto entre los túbulos seminíferos y el epitelio superficial, cesan la meiosis y la proliferación y se detiene la maduración de las células germinales en estado de espermatogonias primitivas. Aunque existe una sustancia inhibitoria de la meiosis, hay discrepancia sobre si es producida por las células de Sertoli o por la separación física de las espermatogonias y el rete testis. En la mujer, las células germinales requieren para proliferar que ambos cromosomas X mantengan intacta la región crítica Xq1-Xq27 y el rete ovarii produzca una sustancia inductora de la meiosis. La máxima formación folicular depende de FSH producida por la hipófisis fetal y se alcanza al 7º mes de gestación. A partir de este momento empieza a disminuir su número, y los oocitos detienen su diferenciación en estado de profase de la primera división meiótica (dictioteno), en la que permanecen hasta que se produce un ciclo ovulatorio al término de la pubertad ^{29,30}. El crecimiento del folículo basal a las etapas preantrales (también conocido como crecimiento folicular tónico) es independiente de las gonadotropinas, ya que en este estadio de diferenciación no existen receptores celulares para FSH, pero a partir de que los folículos alcanzan 2 a 5 mm, el crecimiento y la diferenciación hasta el estadio preovulatorio y el crecimiento de las células de la granulosa son dependientes de FSH, en tanto que LH controla la esteroidogénesis de las células de la teca. Los folículos

Cuadro 1. Genes involucrados en la diferenciación gonadal y genital

Nombre	Cromosoma	Efecto propuesto durante la vida embrionaria
ZFY	Yp	Diferenciación del mesodermo intermedio en el blastocisto Viabilidad, calidad y cantidad de las células germinales masculinas ¹⁸
ZFX	X	Diferenciación del mesodermo intermedio en el blastocisto Viabilidad, calidad y cantidad de las células germinales femeninas ¹⁸ Prevención de estigmas de síndrome de Turner
LIM-1	11p12-13	Diferenciación del mesodermo intermedio a mesonefros ¹⁹
WT-1	11p13	Se expresa en epitelio germinal, células de Sertoli y células de la granulosa. Diferenciación del mesonefros a cresta urogenital y riñón ²⁰
FTZ-F1	9q33	Necesario para formación del núcleo ventromedial y la síntesis de GhRH Necesario para la regulación de la síntesis de LH y FSH en la hipófisis Síntesis del factor de esteroidogénesis-1 (SF-1) ²¹ Diferenciación de la cresta urogenital a gónada indiferenciada ²² Diferenciación de la cresta urogenital a glándula suprarrenal Síntesis de hormona antimülleriana en células de Sertoli Regulación de P ₄₅₀ para la síntesis de esteroides suprarrenales
DAX-1	Xp21	Diferenciación de la cresta urogenital a gónada indiferenciada Diferenciación de gónada indiferenciada a ovario ²³ Crecimiento y desarrollo de la corteza suprarrenal Antagoniza la función del gen SRY (dosis dependiente) Reprime la expresión del gen que sintetiza a la proteína StAR
SOX-9	17q24-25	Diferenciación de gónada indiferenciada a testículo ²⁴ Activa al gen que sintetiza a la colágena tipo II
SRY	Yp	Diferenciación de gónada indiferenciada a testículo Activa la expresión del gen que sintetiza a la proteína StAR Favorece la síntesis de SF-1
	9p22-pter	Homólogo autosómico del gen SRY ²⁵
	18 p	Diferenciación de testículo y ovario ²⁶
	10q25.3-q26.2	Diferenciación del testículo ²⁷

más sensibles a FSH, producen predominantemente estrógenos por aumento de la actividad de las enzimas P450_{scc}, del complejo Δ^5 -3 β hidroxisteroide deshidrogenasa- $\Delta^{4,5}$ isomerasa (que favorecen la síntesis de progesterona) y de la aromatasa ³¹.

Las pacientes con mutaciones homocigotas que inactivan al receptor para LH (codificado en el cromosoma 2p21), presentan diferenciación sexual, desarrollo puberal y crecimiento folicular normales, pero son anovulatorias y amenorreicas ^{32,33}, en tanto que aquellas con mutaciones para el receptor de FSH (lo-

calizado en el cromosoma 2p21), presentan una pubertad retrasada sin que se afecte la diferenciación genital, pero los ovarios muestran un desarrollo folicular prepuberal con predominio de folículos primarios. Los varones con este trastorno tienen desarrollo genital y gonadal normales, pero presentan oligospermia moderada a severa ^{34,35}.

ETAPA NEONATAL

A partir del nacimiento, la disminución de los niveles

Cuadro 2. Principales eventos responsables de la diferenciación de gónadas y genitales ⁴⁰⁻⁴⁵

Momento	Varón	Regulador	Mujer
Día 23	Migración de células germinales del mesodermo extraembrionario hacia el surco genital. Formación de cresta urogenital	⇔ Gen WT-1	⇔ Formación de cresta urogenital
5ª semana	Formación gónada indiferenciada	⇔ FTZ-F1	⇔ Formación gónada indiferenciada
7ª semana	Inicia diferenciación testículo Formación de <i>rete testis</i> Diferenciación células Sertoli Formación de túnica albuginea Síntesis hormona antimülleriana Inicia apoptosis Müllerianos Inicia desarrollo Wolffianos que dan origen a conducto deferente, epidídimo, vesículas seminales y conducto eyaculador	⇔ SRY-SOX9 DAX-1 ⇔ FTZ-F1 HAM Testosterona	⇔ Inicia diferenciación de ovario Formación de <i>rete ovarii</i> Inicia proliferación Müllerianos que dan origen a trompas y tercio superior vagina
8ª semana	500,000 células germinales Espermatogonias primitivas Diferenciación células Leydig	⇔ ZFY	
9ª semana	Producción de testosterona Formación genitales externos	⇔ HCG-Leydig	Formación genitales externos
10ª semana			Inicia regresión Wolffianos
12ª semana		Xq1-Xq27	⇔ Formación de oogonias y oocitos
13ª semana	Virilización de seno urogenital, genitales externos y próstata	⇔ DHT	Formación genitales externos
14ª semana	Genitales externos masculinos		
15ª semana	Proliferación células Leydig	⇔ HCG-LH	
16ª semana	Producción máxima testosterona Inicia crecimiento de pene	⇔ SF-1	Formación de folículos primordiales
20-25ª sem	Máximo crecimiento de pene Inicia descenso testicular	⇔ ZFX, FSH Testosterona	⇔ 6,000,000-7,000,000 de folículos Oocitos detienen diferenciación
7º mes	Testículos escrotales		
40ª semana			3,000,000 a 5,000,000 de folículos

séricos de estrógenos al suspenderse el aporte materno y placentario, se acompaña de un notable aumento de la producción de la GnRH, la cual mantiene un patrón pulsátil de secreción incluso hasta el año de edad, para disminuir posteriormente la intensidad de los picos y convertirse en un patrón de secreción tónico con con-

centraciones séricas bajas a partir de los dos años de edad. En los varones, tanto LH como FSH tienen este comportamiento, pero en las niñas puede persistir elevación de FSH hasta los 3 o 4 años de edad ^{36,37}. Este evento es particularmente importante para estudiar la capacidad funcional de las gónadas, porque existen pro-

blemas en el proceso de diferenciación genital, o cuando se presentan signos que se prestan a confusión como aumento de volumen de mamas o presencia de vello púbico, que por lo general son transitorios y corresponden a procesos conocidos de la maduración somática fisiológica.

En las mujeres, a partir del nacimiento el peso promedio del ovario aumenta desde 250 mg hasta 400 mg al presentarse la menarquia; este aumento se realiza a expensas del estroma, aunque también, en respuesta al aumento de FSH y de LH se incrementa el tamaño y el número de los folículos, al producirse su maduración hasta folículos ováricos durante la pubertad. Debido a la sensibilidad de los receptores para estrógenos, cantidades pequeñas de éstos, ingeridos a través de la leche materna, productos avícolas, productos de soya o aceite de maíz, frecuentemente producen crecimiento mamario incompleto o hipertrofia mamaria transitoria, acompañada o no de galactorrea (leche de brujas). Este fenómeno puede iniciar desde el mes de vida extrauterina y remite por lo general antes de los tres años de edad; puede prestarse a confusión para descartar pubertad precoz, dado que los niveles séricos de gonadotropinas hipofisiarias se encuentran elevados fisiológicamente.

En los varones, las células de Leydig fetales difieren de las del adulto en que tienen menor actividad de la aromatasas y capacidad reducida para desensibilizarse a la acción de LH y HCG, lo que ocasiona elevada producción de andrógenos aún a concentraciones elevadas de estas hormonas. Después del nacimiento, hay una regresión funcional de las células de Leydig cuya causa es aún desconocida, y no se sabe si las células fetales inactivas permanecen en el testículo, se diferencian o si degeneran. Aproximadamente al segundo mes de vida postnatal, aumentan el desarrollo de células de Leydig y la producción de testosterona, dependiente de la producción hipofisiaria de LH, pero a partir de este momento y hasta el final del primer año de la vida decrece el número de células, y no es sino hasta el inicio de la pubertad cuando se presenta otra oleada de diferenciación de células mesenquimatosas hacia células de Leydig^{38,39}.

En ambos sexos, las concentraciones de precursores de hormonas esteroideas, particularmente dehidroepiandrosterona y androstenediona, pueden pro-

ducir eventos transitorios, que tienden a remitir en los primeros cuatro meses de la vida, tales como acné neonatal, olor intenso del sudor y discreta pigmentación del vello suprapúbico. Con menos frecuencia se puede presentar, a partir de los seis meses de edad una pubarca precoz transitoria, que alcanza incluso los estadios 2 y 3 de Tanner, y que tiende a ceder en los primeros cuatro años de la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Preece MA, Pan H, Ratcliffe SG: Auxological aspects of male and female puberty. *Acta Paediatr* 1992;(suppl) 838:11-13
2. Reiter EO, Grumbach MM: Neuroendocrine control mechanisms and onset of puberty. *Ann Rev Physiol* 1982;44:595-613
3. Marshall JC, Kelch RP: Gonadotropin-releasing hormone: Role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction. *N Engl J Med* 1986;315:1459-1468
4. Plant TM: Gonadal regulation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release in primates. *Endocr Rev* 1986;7:75-88
5. Ojeda SR, Andrews WW, Aduis JP, et al: Recent advances in the endocrinology of puberty. *Endocr Rev* 1980;1:228-257
6. Adelman JP, Mason AJ, Hayflick JS, Seeburg PH: Isolation of the gene and hypothalamic cDNA for the common precursor of gonadotropin-releasing hormone and prolactin release inhibiting factor in human and rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:179-183
7. Hardelin JP, Leviliers J, Young J, et al: Xp 22.3 deletions in isolated familial Kallman's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:827-31
8. Hsueh AJW, Jones BC: Extrapituitary actions of gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev* 1981;2:437-461
9. Moss RL: Actions of hypothalamic-hypophysiotropic hormones on the brain. *Annu Rev Physiol* 1979;41: 617-31
10. Kaplan SL, Grumbach MM: Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:785-89
11. Rosenfield RL: Puberty and its disorders in girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:15-42
12. Wheeler MD, Styne DM: The treatment of precocious puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20: 183-190
13. Grumbach MM, Kaplan SL: The neuroendocrinology of human puberty: An ontogenic perspective. En Leyendecker G, Stock H y Wildt L (editores): *Brain and pituitary peptides*. Krager: Munich, 1983:11-30
14. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML: The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus; maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Rec Prog Horm Res* 1976;32:16
15. Pierce JG, Parson TF: Glycoprotein hormones: structure and function. *Ann Rev Biochem* 1981;50:465-95
16. Fiddes JC, Talmadge K: Structure, expression, and evolution of the genes for the human glycoprotein hormones. *Rec Prog Horm Res* 1984;40:43-78

17. Moore CCD, Grumbach MM: Sex determination and gonadogenesis: a transcription cascade of sex chromosome and autosome genes. *Sem Perinatol* 1992;16:266-278
18. Luoh SW, Bain PA, Polakiewicz ED, et al: Zfx mutation results in small animal size and reduced germ cell number in male and female mice. *Development* 1997;124:2275-2284
19. Dong WF, Heng HH, Lowsky R, et al: Cloning, expression and chromosomal localization to 11p12-13 of human LIM/homeobox gene, LIM-1. *DNA Cell Biol* 1997;16:671-678
20. Little M, Wells C: A clinical overview of WT1 gene mutation. *Hum Mutation* 1997;9:209-225
21. Parker KL, Schimer BP: The roles of nuclear receptor steroidogenic factor 1 in endocrine differentiation and development. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:203-207
22. Lim HN, Hawkins JR: Genetic control of gonadal differentiation. *Clin Endocrinol Metab* 1998;12:1-16
23. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, et al: Dax 1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature* 1998;391:761-767
24. Da Silva SM, Hacker A, Harley V, et al: Sox9 expression during gonadal development implies a conserved role for the development in testis differentiation in mammals and birds. *Nature Genet* 1996;14:62-68
25. Bennet CP, Docherty Z, Robb SA, et al: Deletion 9p and sex reversal. *J Med Genet* 1993;30:518-520
26. Telvi L, Berheim A, Ion A, et al: Gonadal dysgenesis in del(18p) syndrome. *Am J Med Genet* 1995;391:761-767
27. Wilkie AO, Campbell FM, Daubeney P, et al: Complete and partial XY sex reversal associated with terminal deletion of the 10q: report of 2 cases and literature review. *Am J Med Genet* 1993;46:597-600
28. Gustafson ML, Donahoe PK: Male sex determination: current concepts of male sexual differentiation. *Annu Rev Med* 1994;45:505-524
29. Byskov AG: Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiol Rev* 1986;66:71-117
30. Gougeon A: Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:121-155
31. Hillier SG: Current concepts of the roles of FSH and LH in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1994;9:188-191
32. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R, et al: An inactivating mutation of the LH receptor causes amenorrhea in a 46XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3850-3854
33. Jiang X, Dreano M, Buckler DR, et al: Structural predictions of the ligand-binding region of glycoprotein hormone receptors and the nature of hormone-receptor interactions. *Structure* 1995;3:1341-1353
34. Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, et al: Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the FSH receptor gene. *J Endocrinol Metab* 1996;81:3722-3726
35. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, et al: Men homozygous for an inactivating mutation of the FSH receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997;15:205-206
36. Apter D: Ultrasensitive new immunoassays for gonadotropins in the evaluation of puberty. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:481-487
37. Winter JSD, Fairman C, Hobson WB, et al: Pituitary gonadal regulation in infancy. I: Patterns of serum gonadotropin concentration from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:545-51
38. Tapanainen J, Voutilainen R, Jaffe RB: Low aromatase activity and expression in human fetal testes. *J Steroid Biochem* 1989;33:7-11
39. Saez JM: Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. *Endocr Rev* 1994;15:574-626
40. Rey R, Picard JY: Embryology and endocrinology of genital development. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:17-33
41. Josso N, Cate RL, Picard JY, et al: Anti-Müllerian hormone, the Jost factor. *Rec Prog Horm Res* 1993;48:1-59
42. Zhou Z, Lane M, Kempainen JA, et al: Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Mol Endocrinol* 1995;9:208-218
43. Shen WH, Moore CCD, Ikeda Y, et al: Nuclear receptor SF-1 regulates the AMH gene: a link to the sex determination cascade. *Cell* 1994;77:651-661
44. Satokata I, Benson G, Maas R: Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa 10-deficient mice. *Nature* 1995;374:460-464
45. Grocock CA, Charlton HM, Pike MC: Role of the fetal pituitary in cryptorchidism induced by exogenous materia oestrogen during pregnancy in mice. *J Reprod Fert* 1988;83:295-300

