

Aspectos Citogenéticos, Patológicos y Endocrinos de Cuatro Pacientes con Posible Hermafroditismo Verdadero*

Dr. Alfredo Jácome Roca **

Dr. Jorge E. Medina Murillo ***

Los estados intersexuales manifestados primordialmente por ambigüedad de los genitales externos se observan cada día con mayor frecuencia en los centros universitarios colombianos a donde son referidos los pacientes para estudio. Los servicios pediátricos los reciben e intervienen en el diagnóstico y en el tratamiento tanto los endocrinólogos como los urólogos, ginecólogos, citogenetistas y eventualmente los psiquiatras. Entre estas anomalías descolla el Hermafroditismo Verdadero como fenómeno interesante y como reto terapéutico.

Para su diagnóstico se requiere la presencia tanto de tejido ovárico como testicular, y deben diferenciarse de los más conocidos pseudohermafroditismos, usualmente debidos a síndromes adrenogenitales (14). La caracterización patológica de los tejidos ovárico y testicular son de suma importancia, pues la presencia de gónadas rudimentarias con estroma pero sin oocitos hace más difícil el diagnóstico; no es suficiente criterio diagnóstico el ha-

llar genitales externos e internos ambiguos, puesto que estos pueden verse también en los pseudohermafroditas (9).

Posiblemente haya más de 200 casos reportados en la literatura aunque los criterios utilizados no son igualmente estrictos; en una revisión se coleccionaron 171 casos en 60 años (2, 13, 21, 24, 27, 30); aproximadamente una tercera parte de los pacientes presentan un testículo en un lado y un ovario en el otro, encontrándose el ovario más frecuentemente en el lado derecho; la presencia de tejido testicular y ovárico en ambos lados, en forma de ovotestis, se encuentra en una cuarta parte de los casos (3) y en el resto se observa ovotestis en un lado, y testículo u ovario en el otro (31).

El objeto de este informe es el de presentar cuatro casos de posible Hermafroditismo Verdadero estudiados en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá y el de destacar los hallazgos clínicos, endo-

* Trabajo presentado en la VIII reunión anual de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, Noviembre de 1971, Manizales, Colombia.

** Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Universidad Javeriana, Jefe, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá.

*** Profesor Asistente, Departamento de Ginecología Obstetricia, Universidad Javeriana; Jefe, Laboratorio de Citología y Citogenética, Hospital Universitario San Ignacio; Asociado, Sección de Investigación, Unidad de Citogenética, Instituto Nal. de Cancerología, Bogotá, Colombia.

crinos, patológicos y citogenéticos, así como también las implicaciones terapéuticas que conlleva esta anomalía.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Caso Nº 1.— Este paciente de 11½ años de edad ingresó el 19 de marzo de 1969 al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Ignacio (H.C. Nº 54.740) consultando por ambigüedad en los órganos genitales externos desde su nacimiento. Por tal motivo se había propuesto hacerle una intervención quirúrgica (la cual no se practicó) y a los 3 años se le dieron hormonas con el fin de hacerle descender los testículos, lo cual no dio resultado. El paciente tuvo un desarrollo pondero-estatural y psicológico enteramente identificado con el sexo masculino, practicando deportes rudos y mostrando atracción por el sexo femenino. Ocho meses antes de su ingreso empezó a presentar ginecomastia bilateral. El paciente fue el producto del 7º embarazo de evolución normal, sin historia de ingesta de drogas virilizantes. No había otros antecedentes de importancia.

Al examen se encontró un paciente escolar, en buenas condiciones generales, con signos vitales normales, y con hábito y actividades viriles y con desarrollo pondero-estatural correspondiente a su edad. Se observó ginecomastia bilateral moderada, no dolorosa, y unos genitales externos que mostraban un falo de 3½ cms., perfectamente desarrollado, eréctil, con prepucio retráctil y sin uretra peneana. Inmediatamente por debajo se encontraba un orificio, esbozo de un introito vaginal, por donde además orinaba el

paciente, y que algunos observadores interpretaron como hipospadias. No había evidencia de meato urinario como tal, y no se palpaban testículos en formaciones laterales de aspecto escrotal, rugosas y ligeramente pigmentadas. En el conducto inguinal derecho se palpaba una masa que parecía corresponder a una gónada y que se desplegaba a lo largo del conducto. No había vello pubiano ni axilar, y el tacto rectal no arrojó mayores datos.

El paciente traía consigo una radiografía practicada en Armero (Tolima), tomada introduciendo medio de contraste a través del esbozo de introito vaginal, la cual revelaba la existencia de un conducto separado del uretral que terminaba en un útero rudimentario y con dos trompas de Falopio notablemente pequeñas.

Se hizo una impresión diagnóstica al ingreso de un estado intersexual, posiblemente un pseudo-hermafroditismo masculino.

Los demás exámenes practicados al ingreso revelaron un cuadro hemático dentro de límites normales, un coprológico con tricocéfalos, Unicinarias y E. Histolítica, y un parcial de orina con bacteriuria y piuria moderadas. La natremia era de 136 mEq/L, la kalemia de 4.0 mEq/L y una reserva alcalina de 26 mEq/L. Una determinación de 17 -cetosteroides y de 17-hidrocorticosteroides basales se reportaron como 2.88 y 10.4 mg. en 24 horas, respectivamente.

Una urografía y una radiografía de cráneo fueron reportadas como normales; un carpograma mostró una edad ósea entre 9 y 10 años.

Un estudio de cromatina sexual en 300 células escamosas de mucosa oral coloreadas por el método de Biebrich - Scarlet Fast Green mostró corpúsculos de Barr en un 42%; el extendido de sangre periférica, estudiando 200 polimorfonucleares coloreados con el colorante de Wright mostró "palillos de tambor" en el 6% de las células estudiadas. En resumen, la cromatina sexual se reportó como positiva, compatible con genotipo XX.

El 14 de abril se practicó panendoscopia, observándose mucosa vesical de aspecto normal, estando el piso de la vejiga levantado en su parte media hasta el fondo por formación correspondiente posiblemente a útero. No se observó "Veru montanun", y a unos 2.5 cms. del cuello vesical en la uretra se observaba la desembocadura de la vagina.

Al día siguiente se practicó laparatomía exploradora la cual mostró una matriz atrófica con vagina hipoplásica, trompas y ovarios pequeños con formaciones quísticas. Una biopsia por congelación reportó ovarios atróficos. Se encontró una persistencia del conducto peritoneo-vaginal con formación fibrosa que se implantaba en labios mayores. En el lado izquierdo se encontró formación fibromuscular que parecía corresponder a ligamento redondo. No se observaron testículos en cavidad abdominal.

Se resolvió no practicar histerectomía por no considerarse bien clara la conducta en ese momento.

Las biopsias tomadas mostraron tejido ovárico y tejido fibroso y muscular liso (conducto peritoneo-vaginal).

El caso se presentó en junta de decisiones posteriormente, se consideró la posibilidad de un Hermafroditismo verdadero, y teniendo en cuenta que el sexo psicológico del paciente estaba enteramente identificado con el masculino, se resolvió hacer histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral, la cual se practicó el 22 de mayo, tomándose también biopsia de glándula mamaria derecha. El reporte patológico fue de ovotestis bilateral (Fig. 8), útero atrófico y ginecomastia, confirmándose el diagnóstico de hermafroditismo verdadero.

Posteriormente se practicó un cariotipo mostrando un cuadro de mosaicismo de heterocromosomas, XX y XY.

Se decidió luego practicar una serie de operaciones para corregir la hipospadia y conseguir la formación plástica de una uretra peneana.

Caso N° 2.— Este paciente fue remitido de La Mesa (Cundinamarca) a los 28 días de nacido, ingresando el 15 de mayo de 1970 al Hospital Universitario San Ignacio para estudio de estado intersexual (H.C. N° 65.151); los hallazgos importantes estaban en los genitales externos y presentaba un falo grande, de 2 cms. de largo y 0.8 cms. de diámetro, hipospadia perineal, introito vaginal patente, presencia de labio-escrotos prominentes y bífidos; no se palparon masas, no había historia materna de drogas ingeridas durante el embarazo. El resto del examen físico era normal.

Una hemoglobina era de 14,0 grs. % un hematocrito de 42%, unos leucocitos de 20.500 por mm³, con un recuento diferencial de 84 lin-

focitos, 10 neutrófilos y 4 eosinófilos; la eritrosedimentación fue de 3 mms. en una hora. Un urocultivo mostró colibacilo y *Proteus Vulgaris*. Unos 17-cetosteroides fueron de 0.2 mgrs. en orina de 24 horas. Una radiografía de tórax fue normal. No se pudo practicar una vaginografía. Los estudios citogenéticos mostraron una cromatina sexual positiva y un cariotipo con una fórmula 46-XX/46-XY correspondiente a un mosaico.

Se hizo un diagnóstico de hermafroditismo verdadero pero se prefirió esperar para el tratamiento quirúrgico.

Caso N° 3.— Este paciente de 11 años de edad ingresó al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Ignacio (H.C. N° 80.593) por presentar criptorquidia bilateral e hipospadias peneanas. Desde los cinco años fue sometido a varias intervenciones con el objeto de corregir dichas hipospadias, pero estas no tuvieron éxito alguno. A los 7 años tuvo un episodio de glomerulonefritis, diagnosticado por biopsia. Previamente al ingreso había recibido también sin éxito un tratamiento con gonadotrofinas coriónicas. El examen de ingreso mostraba a un paciente educado como niño, sin muestras de virilización precoz, que presentaba escrotos vacíos e hipospadia peneana basal; no se observó hernia inguinal ni ginecomastia.

Los exámenes practicados se reportaron así: Hemoglobina 13.6 grs. %, hematocrito 42%, leucocitos 11.300 por mm³, con un recuento diferencial de 62 neutrófilos, 34 linfocitos, 2 cayados y 2 basófilos. La velocidad de sedimentación estaba en 47 mms. en una hora. Una gli-

cemia en ayunas fue de 66 mgrs. %, un colesterol total en 177.7 mgrs. %, la calcemia en 9.0 mgrs. % natremia de 154 mEq/L, kalemia de 4.2 mEq/L y cloremia de 112.8 mEq/L. Un urocultivo mostró *E.Coli*, más de un millón de colonias. Determinaciones de 17-cetosteroides y 17-hidroxicorticoides en orina de 24 horas fueron reportadas de 1.43 y 5.8 mgrs., respectivamente, una urografía mostró una ligera rotación sobre el eje de ambos riñones con pielocaliectasia derecha inferior y pelvis bífida derecha; había dilatación ureteral del mismo lado y no se observaron masas suprarrenales. El carpograma era compatible con la edad cronológica de 11 años y una radiografía de silla turca fue normal.

El paciente fue explorado y se encontró una serie de estructuras que fueron extirpadas y remitidas a patología para estudio. Posteriormente el paciente tuvo que ser nuevamente intervenido por fístula de uretra a piel, lo cual fue confirmado por una cistouretrografía; presentaba también una nueva infección urinaria por colibacilo, la cual fue tratada con ampicilina.

El reporte de anatomía patológica mostró un testículo ectópico con epidídimo rudimentario y canal deferente del lado izquierdo y un epidídimo rudimentario del lado derecho; del lado derecho había además estroma cortical ovárico, útero y trompa rudimentarias con evidencia de salpingitis y endometritis; había además una serie de formaciones quísticas tubulares en ambos lados, recordando restos embrionarios. El examen histológico mostró tejido ovárico rudimentario con estroma cortical pero sin folículos

primordiales identificables y tejido testicular prepuberal bien diferenciado.

El examen citogenético mostró una cromatina sexual 10% positiva compatible con mosaicismo y un cariotipo XO/XY.

Caso N° 4.— Esta paciente ingresó por primera vez al Hospital Universitario San Ignacio el 4 de marzo de 1968 para estudio de su estado intersexual (H.C. N° 44.679); tenía a la sazón dos años y su estado general y desarrollo pondero-estatural eran buenos.

Los hallazgos físicos se encontraban en el área genital donde se observaba hipertrofia del clítoris con orificio uretral ciego y presencia de frenillo; los labios mayores estaban hipertróficos, los labios menores no existían y había un esbozo de vagina por donde desembocaba la uretra; no había signos de hirsutismo ni ginecomastia; el maxilar inferior era prominente. La paciente estaba siendo educada como niña.

Una cromatina sexual practicada en Cali fue reportada como positiva. Otra hecha en esta admisión mostró positividad en mucosa bucal en 2.52%, en sangre periférica, 4.3% y en biopsia de piel, 3.7%, por lo cual se reportó como negativa.

Un cuadro hemático mostró 13.0 grs. % de hemoglobina, 41% de hematocrito, 11.600 leucocitos con un recuento diferencial de 50 neutrófilos, 46 linfocitos y 4 eosinófilos; un parcial de orina era normal y había 4 cruces de quistes de *Giardia Lamblia* en el examen coproiológico; una urografía fue normal y el carpograma reveló una edad ósea no menor de 18 meses; una primera

determinación de 17-cetosteroides en orina fue reportada de 7.5 mgrs. pero hubo dificultades técnicas en la recolección de la orina; una segunda determinación practicada posteriormente mostró unos 17-cetosteroides de 0.38 mgrs. y unos 17-hidrocorticosteroides de 0.47 mgrs. en orina de 24 horas. La paciente presentó una varicela durante la admisión y posteriormente se le dio salida.

La paciente fue readmitida en enero de 1970; se le practicó una cisto-uretro-vaginografía que mostró que el orificio visible de la vulva comunicaba con la vejiga y parecía corresponder a una uretra; se observaba otro orificio más interno que comunicaba con un canal fusiforme, postero-lateral derecho el cual fue considerado una vagina que conducía a útero y trompas con paso del medio de contraste a la cavidad peritoneal. Los siguientes estudios le habían sido practicados antes de la admisión en el Hospital San Juan de Dios: unos 17-cetosteroides de 2.4 mgrs. y unos 17-hidrocorticosteroides de 1.3 mgrs. en orina de 24 horas; unas gonatofinas urinarias fueron más de 39 y menos de 72 unidades ratón y la cromatina sexual fue negativa. En esta admisión los 17-cetosteroides fueron de 1.0 mgrs. y los 17-hidrocorticosteroides de 5.5 mgrs.

El cariotipo practicado mostró un mosaico en el cual alternaban las fórmulas 46-XY/45-XO. Con estos datos se hizo un diagnóstico presuntivo de Hermafroditismo verdadero y se procedió a practicar una clitoridectomía; el clítoris estaba parcialmente recubierto de prepucio y mostraba una inclusión

epidermal. Se decidió postergar la laparotomía exploradora y observarla en la consulta externa.

Los cuatro casos que hemos presentado sugieren clínicamente el diagnóstico de Hermafroditismo Verdadero. Dos de ellos presentan además evidencia patológica, habiendo en un caso ovotestis bilateral y en el otro paciente, un testículo de un lado y gónada con estroma ovárico del otro, con útero y trompas rudimentarias. El primer caso presentaba una línea XX/XY y el tercero, XY/XO. Los casos N° 2 y N° 4 no tuvieron la ayuda de la patología, pero creemos por el resto de la evidencia acumulada que muy posiblemente se trataba de casos de Hermafroditismo Verdadero.

La clasificación de hermafroditismo de Klebs (1876) está basada sobre el carácter microscópico de la gónada, y de acuerdo con estos hallazgos y de su uni o bilateralidad se han establecido 16 posibles combinaciones o subdivisiones. Sin embargo, estos grupos o combinaciones fueron hechos sobre consideraciones teóricas, sin que muchos de ellos se hayan reconocido clínicamente. La experiencia posterior ha demostrado la aparición de otros casos comprendidos en la clasificación de Klebs; por esta razón parece lógico no emplear esta clasificación sino describir solamente 6 grupos, ejemplos de los cuales aparecen en la literatura. Esta última fue propuesta por Young, quien trató de simplificar la de Klebs (15), y está representada por los siguientes grupos, anotando a su vez los casos reportados hasta el año 1958:

Grupo I.— Variedad alternante: se encuentra un ovario de un lado

y un testículo en el opuesto (23 casos).

Grupo II.— Variedad bilateral: en este grupo existe un ovotestis en cada lado (11 casos); el que reportamos nosotros se encuentra dentro de este grupo.

Grupo III.— a) Variedad unilateral: un ovario de un lado y un ovotestis del otro (14 casos).

Grupo III.— b) Variedad unilateral: un ovario de un lado y un ovario y un testículo separados en el lado opuesto (1 caso).

Grupo III.— c) Variedad unilateral: un ovario de un lado y dos ovotestis separados en el otro (1 caso).

Grupo IV.— Variedad unilateral: un testículo en un lado y un ovotestis en el otro (5 casos).

Grupo V.— Variedad unilateral: un ovario y un testículo en un lado y ausencia de gónadas en el opuesto (2 casos).

Grupo VI.— Es un grupo incompletamente estudiado, representado por un ovotestis de un lado, sin examen de la gónada opuesta (8 casos).

Guinet y Putelat (10), revisaron 98 casos clasificados como hermafroditismo verdadero, variedad alternante (30 casos), bilateral (22 casos) y unilateral (46). Referente al aspecto de los genitales externos observaron una tendencia a la apariencia masculina en las 2/3 partes; desde este punto de vista los clasificaron en 4 tipos: 1) Diferenciación femenina marcada, desembocaduras separadas de los orificios vaginal y uretral, hipertrofia clitoridiana (16 casos). 2) La-

bioescroto, hipospadia perineal, desembocadura baja de la vagina y falopenoclitoridiano (15 casos). 3) Labioescroto, hipospadias peneanas o penoescrotales, desembocadura de la vagina en la uretra (54 casos); a este grupo parece pertenecer nuestro caso. 4) Diferenciación masculina, escroto y falo con uretra normal (13 casos).

El cuadro clínico en lo que respecta a la diferenciación del tracto genital y el desarrollo de las características sexuales secundarias puede ser muy variable; lo más frecuente es encontrar genitales externos ambiguos, y generalmente se les clasifica como hombres por tener un falo de tamaño masculino, como sucedió en este caso. Las hipospadias son la regla, generalmente perineales pero en ocasiones en la base del pene, y la fusión de los pliegues labioescrotales es frecuentemente incompleta, como pudimos ver en este paciente; la presencia de una hernia inguinal, también observada en nuestro caso, se ve en la mitad de los pacientes; la diferenciación de los genitales generalmente va acorde con la estructura gonadal, aunque en ootestis los tractos genitales son generalmente femeninos (8). Más o menos las dos terceras partes de los pacientes tienen ginecomastia significativa y menstruan, esto último en los casos cromatina positivos: es más frecuente la ovulación que la espermatogénesis, y no se han reportado casos de hermafroditas fecundos. Hay algunos reportes de Hermafroditismo verdadero de carácter familiar (4,21,26).

Aspectos citogenéticos

En los casos de hermafroditismo los estudios citogenéticos son de

mucho interés, y aunque en el pasado su interpretación era un tanto paradójica, a luz de los conocimientos actuales parece que se han aclarado muchos interrogantes y estos estudios contribuyen enormemente para aclarar la patogenia.

En revisiones de la literatura encontramos que entre el 70 y el 80% son cromatina positivos (5,9,12,28); unos afirman que la presencia de mosaicismo de los cromosomas sexuales es el hallazgo más frecuente, habiéndose reportado diversas formas de mosaicos XY/XO/XX, XX/XY, XX/XXY/XXYY, XX/XXX, XX/XXY (20); mientras que otros dicen que más de la mitad de estos pacientes presentan cariotipo XX y un 10% XY (4, 23, 26).

Es muy probable que en los casos estudiados en que solo se ha demostrado una línea celular, se haya elaborado el cariotipo basado en el estudio de un solo tejido, o a lo sumo dos tejidos, y por esta razón no se haya comprobado la presencia de otra línea celular de constitución cromosómica diferente.

Hoy se ha demostrado que en realidad en estos casos no hay "mosaicismo" (diferentes líneas celulares originadas a partir del mismo cigoto, es decir, que tienen el mismo origen genético) sino que se trata de un "quimerismo" (presencia de doble línea celular de diferente origen genético). La confirmación se ha hecho por estudios de haptoglobinas (36) o por la presencia de diversos grupos sanguíneos con diferencias antigénicas en el mismo individuo (6).

La presencia de "quimeras" y no de "mosaicos" nos parece una explicación más aceptable para los

hermafroditismos, porque es bien sabido que la gónada hipotencial va a desarrollarse hacia ovario siempre que exista un complemento XO, XX, XXX, XXXX. En los casos XO se encuentra desarrollo normal de los ovarios hasta el tercer mes de gestación y de este mes para adelante aumenta la formación de estroma (34); según Polani al nacimiento y aun durante el primer año de vida pueden persistir células germinales presentes en las gónadas. De esta época para adelante desaparecen las células germinales y únicamente vamos a encontrar estroma, siendo tan escaso a veces que la gónada va a reemplazarse por una banda fibrótica. La presencia de cromosoma —Y— es la responsable de la diferenciación de la gónada hacia testículo, y así vemos cómo en casos anormales como en el síndrome de Klinefelter XXY, XYY, XXYY, XY/XXY, etc., a pesar de que existan varios cromosomas —X—, la gónada se diferenciará hacia testículo. En cuanto al desarrollo de los genitales internos sabemos que el cromosoma —Y— es el responsable de la inhibición en el desarrollo de las estructuras de Muller, posiblemente por una sustancia que parece ser un polipéptido que secretan los testículos, según está ampliamente demostrado por las experiencias de Jost (17). En ausencia de cromosoma Y, aunque exista un solo cromosoma X, los genitales internos y externos se diferenciarán hacia sexo femenino.

En los casos de hermafroditismo verdadero se supone que existe desarrollo de ambas gónadas y se encuentran además elementos de Muller y de Wolf presentes. La teoría de una "quimera" para explicar este fenómeno debido a una doble fer-

tilización o dispermia es muy aceptable para nosotros; es decir, que dos espermatozoides fertilizan dos óvulos, o a un óvulo y a un cuerpo polar, dando origen a dos diferentes poblaciones celulares y que en cambio de producir gemelos, va solamente a afectar el desarrollo de las gónadas, dando lugar al hermafroditismo.

En los pacientes objeto de esta presentación encontramos dos variedades citogenéticas: Una la constituye el complemento XX/XY. En este grupo tenemos nuestro caso N° 1 en el que se comprobó histológicamente un hermafroditismo verdadero. En el caso N° 2, nos encontramos con un lactante que presenta genitales externos completamente ambiguos y un complemento cromosómico exactamente igual al del caso anterior XX/XY. Aún no se han explorado sus gónadas ni sus genitales internos, por lo tanto estrictamente no lo podemos clasificar como hermafroditismo verdadero, pero sí podemos en base a los hallazgos clínicos y del estudio citogenético XX/XY, sospechar justificadamente la presencia de hermafroditismo verdadero. Nos apoyamos para sostener esta hipótesis en que este complemento cromosómico XX/XY ya ha sido descrito por otros autores en casos de hermafroditismo verdadero (7, 32, 36, 37) y en cambio Ferguson-Smith (32) en más de 15 variantes del síndrome de disgenesia gonadal no encuentra el mosaico XX/XY como responsable de esta, ni Muller en su revisión (20) tampoco ha encontrado ningún caso de síndrome de Klinefelter o sus variantes con esta combinación.

La otra variedad la constituye el complemento XO/XY. Lejune (38)

ha reportado casos de hermafroditismo verdadero con esta combinación. Fergusson-Smith en su revisión encuentra que se han descrito 22 casos con este complemento cromosómico y Armendaris encuentra otro caso más para adicionar; de estos 23, 17 habían crecido como mujeres y 6 como hombres (31) (32). Aunque todos ellos presentaban desarrollo gonadal anormal, no constituyen desde este punto de vista un grupo definido ya que las gónadas variaban desde tipo acintado hasta testículos escrotales no funcionales. En nuestro caso N° 3 se encontró precisamente tejido testicular prepuberal bien diferenciado y en el lado opuesto tejido ovárico rudimentario con estroma cortical pero sin folículos primordiales identificables; además en este lado había útero y trompa rudimentaria. En nuestro caso N° 4 también se identificó el mismo complemento cromosómico XO/XY, genitales ambiguos, sexo asignado femenino, la histografía demostró senurogenital, vaginal, útero y trompas. Se decidió esperar mayor edad para explorarla y demostrar la naturaleza de sus

gónadas, pero el hecho de existir útero y trompas bien desarrolladas en presencia de un cromosoma —Y—, nos hace sospechar fuertemente también una doble fertilización y producción de quimera. El otro aspecto interesante de este grupo XO/XY es el hecho de encontrar como en nuestro caso N° 3 tejido ovárico disgenético, similar al que se encuentra en los casos de disgenesia gonadal, y tejido testicular en el lado opuesto, lo cual nos hace pensar que se trata de dos problemas asociados, una es la formación de un hermafroditismo por doble fertilización, formando una quimera, y el otro problema es una monosomía de un cromosoma sexual en una de las líneas celulares dando así lugar a tejido ovárico disgenético. En esta forma podríamos considerar esta una modalidad o variedad de hermafroditismo verdadero.

Nota: Los estudios citogenéticos se han llevado a cabo en el laboratorio de citología del Hospital San Ignacio y en el Instituto Nacional de Cancerología.

CUADRO No. 1

HERMAFRODITISMO VERDADERO

Caso No.	Edad al ingreso	Sexo asignado	Examen Físico	Genitales externos	Genitales internos
1	11½ a.	Masc.	Ginecomastia bilateral. Masa en canal inguinal der. De-sarr. pondo-est. N. Ausencia de vellos pubiano, axilar, hernia inguinal.	Falo 3.5 cm.- prepucio ausencia uretra penecana Labio-escroto pigm. vacío Uretra interescrota.	Matriz atrófica, trompas, Vagina Hipoplásica, Ovotestis bilateral. Persistencia conducto peritoneo-vaginal y ligamento redondo. (Patología y ginecografía). Vagina desemb. uretra 2.5 cms. debajo cuello vesical; piso vejiga levantado por útero (Panendoscopia).
2	1 mes	Masc.	Desarrollo pondo-esta. normal. Ausencia de ginecomastia, hernia inguinal, vellos axilar y pubiano.	Falo 2 cms. Hipospadia perineal Introito vaginal Labio-escroto vacío.	No se exploró
3	11 a.	Masc.	Desarrollo pondo-esta. N. Ausencia de ginecomastia, hernia inguinal o vellos axilar o pubiano.	Pene Labio-escroto vacíos Hipospadia perineal.	Lado izquierdo: Testículo pre-púber Epidídimo rudim. Canal deferente. L. Der.: Gónada con estroma ovárico, epidídimo rudim., Utero, trompas, rudiment. restos embrionarios.
4	2 a.	Fem.	Desarr. pondo-estat. N. Ausencia de ginecomastia, hernia inguinal o vellos axilar y pubiano.	Hipertrofia del clitoris Orificio uretral ciego, frenillo Labios mayores hipertróf. uretra interlabial.	Vagina desembocando en uretra útero y trompas rudimentarios (Cisto-uretro-vaginografía).

CUADRO N° 2

HERMAFRODITISMO VERDADERO

Caso N°	Edad Sexo asign.	Exámenes para-clínicos	Cromatina sexual	Cariotipo	Tratamiento
1	11½ a. masc.	17-KS, 17-OHCS Normales Silla turca, carpograma, urografía normales, Electrolitos normales P. de O.: bacteriuria, piuria.	Corp. Barr: 42% pos. Pal. tambor 6% pos. Reporte: Pos.	XX/XY	Histerectomía abdominal Salpingo- ooforectomía bilat., corrección hipo- padias, formación uretra peneana.
2	1 mes masc.	17-KS normales Torax normal. Uroc.: Colib./Proteus.	Positiva	XX/XY	Observación
3	11 a. masc.	17-KS, 17-OHCS Normales Electrolitos Normales Uroc.: Colibacilo Silla turca, carpogr. N. Urografía: rotación axial ambos riñones, pielocaliectasia der., pelvis bífida y dilat. ureteral derechas.	Barr 10% pos.	XO/XY	Extirpación estructuras pélvicas, co- rrección hipospadias.
4	2 a. fem.	17-KS, 17-OHCS normales Carpograma, urografía normales.	Cali Pos. HUSI: Barr 2.5% pos. Pal. Tam. 4.3% pos. Bx. Fiel: 3.7% pos. reporte: negativa HSJD: Negativa	XO/XY	Clitoridectomía Observación

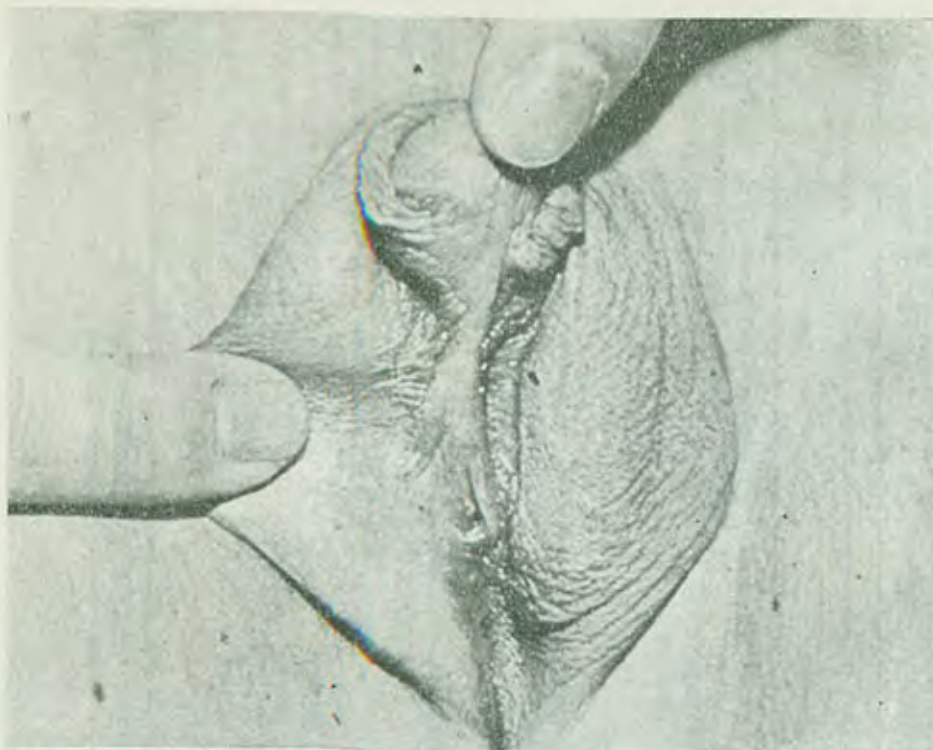


Figura No. 1

Obsérvese la ambigüedad de los genitales externos del paciente Nº 1. Hay falo bien desarrollado, escroto bifido vacío, introito vaginal.

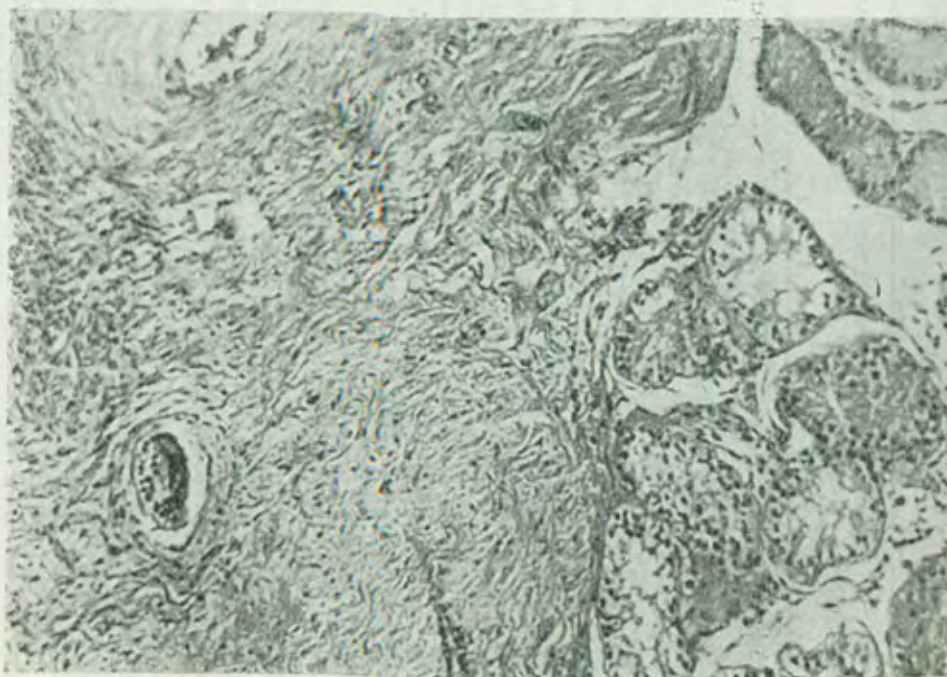


Figura No. 2

Aspecto histológico del ovotestis; tejido ovárico a la izquierda y testicular a la derecha.

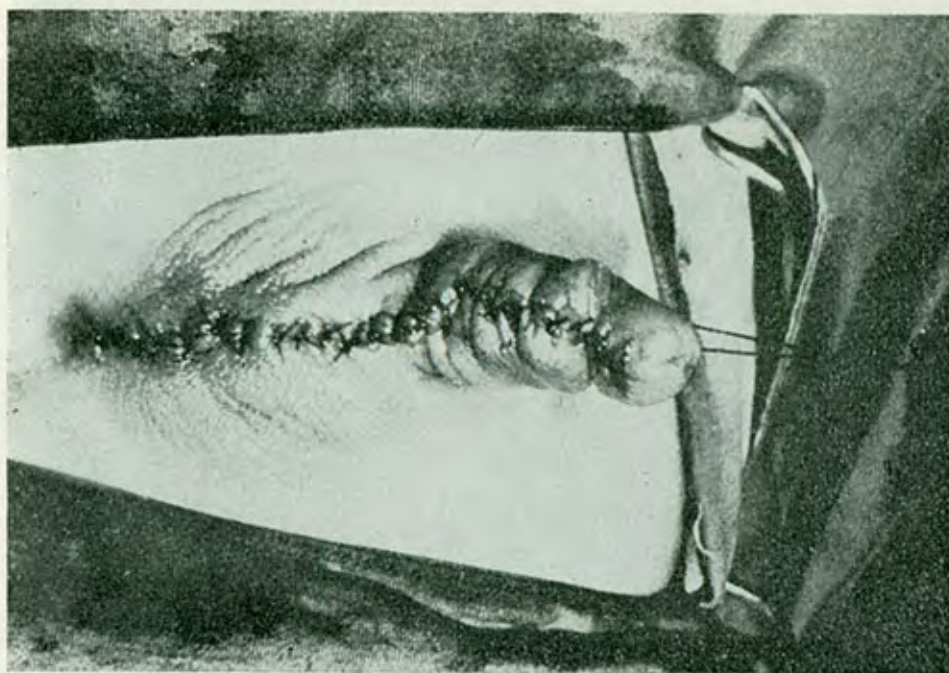


Figura No. 3

*Cirugía urológica para corrección de la hipospadia en el paciente N° 1.
Se construyó una uretra peneana.*

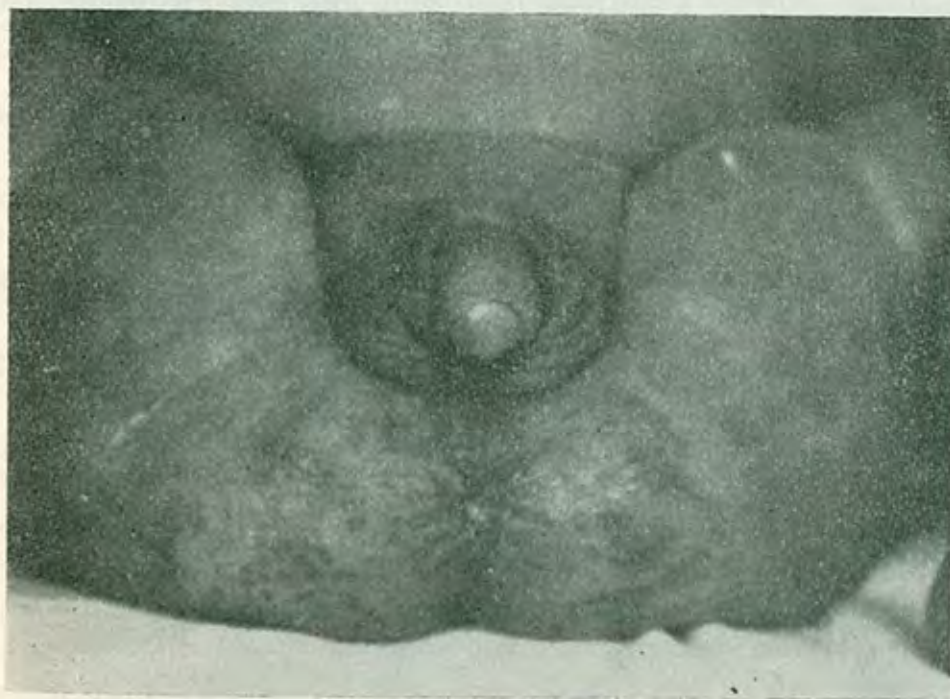


Figura No. 4

Genitales externos del paciente N° 2. Nótese el falo grande y escroto bífido.



Figura No. 5

Genitales externos del paciente N° 2. Además del falo grande y del escroto bífido, nótese el introito vaginal patente, en donde desemboca la uretra.

BIBLIOGRAFIA

1. BAIN, A. D., and SCOTT, J. S.: Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism. The evidence for the occurrence of fertilisation by two Spermatozoa in man, *Lancet* 1:1035, 1965.
2. BREWER, J. I., JONES, H. O., and CULVER, H.: True hermaphroditism, *JAMA* 148: 431-435, 1952.
3. BUNGE, R. G., and BRADBURY, J. T.: Oocytes in Seminiferous Tubules: H. A. case report of bilateral ovotestes, *J. Clin. Endocrinol.* 19: 1661-1666, 1959.
4. CLAYTON, G. W. SMITH, J. D., and ROSEMBERG, J. S.: Familial true hermaphroditism in pre and post-puberal genetic females. Hormonal and morphologic Studies, *J. Clin. Endocrinol.* 18: 1349, 1968.
5. FEDERMAN, D. C.: Disorders of sexual development, *N. Eng. J. Med.* 277: 351-360, 1967.
6. FORD, C. E.: Mosaics and chimaeras, *Brit. Med. Bull.* 25:104, 1969.
7. GARTLER, S. M., WAXMAN, S. H. and GIBLETT, E.: and XX/XY human hermaphrodite resulting from double fertilization, *Proc. Nat. Acad. Scienc.* 48: 332, 1962.
8. GRUMBACH, M. M., VAN WYK, J. J., and WILKINS, L.: Chromosomal Sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation, *J. Clin. Endocrinol.* 15: 1161, 1955.
9. GRUMBACH, M. M., and BARR, M. L.: Cytologic tests of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man, *Rec. Progr. Hormone Res.* 14: 335, 1958.
10. GUINET, P., et PUTELAT, R.: Hermaphroditisme Authentique, *Rev. Lyon Med.* 9: 67-97, 1960.
11. HAMPSON, J. G., MONEY, J., and HAMPSON, J. L.: Hermaphroditism: recommendations concerning case management, *J. Clin. Endocrinol.* 16: 547-556, 1956.
12. HARDEN, D. G., and AMSTRONG, C. N.: The chromosomes of a true hermaphrodite, *Brit. M. J.* 2: 12-87-1288, 1959.
13. HUGHES, W. H., ERIKSON, C. C., FLEISCHMAN, W., and ETTELDORF, J. N.: True hermaphroditism: report of a case, *J. Pediat.* 52: 662-669, 1958.
14. JACOME R., A., y GARCIA C., F.: Deficiencia congénita virilizante de la-hidroxilasa: estudio de 3 casos y revisión de los síndromes adrenogenitales (para ser publicado).
15. M. JONES, H., and SCOTT, W. W.: Hermaphroditism, Genital anomalies and related endocrine disorders, Baltimore 1958, Williams and Wilkins Co.
16. JOSSO, N., DE GROUCHY, J., ANVERT, J., NEZELOF, C., JAYLE, M. F., MONLLEC, J., FREZAL, J., DE CASANBON, A., and LAMY, M.: True hermaphroditism with XX/XY mosaicism, probably due to double fertilization of the ovum, *J. Clin. Endocrinol.* 25:114, 1965.
17. JOST, A.: In JONES, H. M., and SCOTT, W. W.: Hermaphroditism, Genital anomalies and related endocrine disorders, Baltimore, 1958, Williams and Wilkins Co.

18. KOONTZ, W. W., and YOUNG, R. B.: True hermaphroditism, a report of three cases, *J. Urol.* 101: 102, 1969.
19. MEDINA M., J.: Comunicación personal.
20. MILLER, O. J.: The sex chromosome anomalies, *Am. J. Obst. Gynecol.* 90: 1078, 1964.
21. MILNER, W. A. GARLICK, W. B., FINK, A. J., and STEIN, J. J.: The Hermaphrodite Siblings, *J. Urol.* 79: 1003-1009, 1958.
22. MOORE, J., FRANKLIN, R. R., WILLS, S. H., and CLAYTON, G. W.: Diagnosis and management of individuals with hermaphroditic external genitalia, *Am. J. Obst. Gynec.* 83: 1175-83, 1962.
23. MOORE, K. L.: The sex chromatin, Philadelphia, W. B. Saunders. Co., 1966.
24. OVERZIER, C.: Intersexuality, Editado por New York Academic Press, 1963.
25. OVERZIER, C.: Ein XX/XY — Hermaphrodit mit einem "intratubularen Ei" und einem Gonadoblastom (gonocytom 3), *Klin wchschr* 42: 1052, 1964. 26 Rosemberg, H. S., Clayton, G. W.
26. ROSEMBERG, H. S. CLAYTON, G. W. and Hsu, T. C.: Familial true hermaphroditism, *J. Clin. Endocrinol.* 23: 203, 1963.
27. SCHWIEBINGER, G. W., and HODGES, C. V.: A true hermaphrodite, *J. Urol.* 73: 424-29, 1955.
28. SEGAL, S. J., and NELSON, W. O.: Developmental aspects of human hermaphroditism: The significance of sex chromatine patterns, *J. Clin. Endocrinol.* 17: 676-92. 1957.
29. TURNER, C. D.: Special mechanisms in anomalies of sex differentiation, *Am. J. Obst. Gynec. and Hsu, T. C.: Familial true hermaphroditism, J. Clin. Endocrinol.* 23: 203, 1963. 90: 1208, 1964.
30. MEED, J. C., SEGALOFF, A., MIENER, W. B., and DOUGLAS, J. W.: True hermaphroditism, endocrine studies in a case of ovotestis, *J. Clin. Endocrinol.* 7: 741-748, 1947.
31. WILKINS, L., GRUMBACH, M. M., VAN WYK, J. J., SHEPARD, T. H., and PAPADATOS, C.: Hermaphroditism: clasiffication, diagnosis, selection of sex and treatment, *Pediatrics* 16: 287-302, 1955.
32. FERGUESON-SMITH M. A., "Karyotype-phenotype Correlations in Gonadal Dysgenesis and Their Bearing on the Pathogenesis of *J. Med. Genet.* 2:142, 1965.
33. ARMENDARIS S. *Citogenética Humana. Interamericana* 1^a edición 1968, pág. 136, 145.
34. HAMETON, J. L. "Sex Chromosomes and Their Anormalities in Man and Mammals" in A. Lima de Faria. *Handbook of Molecular Cytology.* North-Holland, Amsterdam pag. 751. London. 1969.
35. SINGH, R. P. and CARR, D. H. "The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses". *Anat. Record* 155: 369, 1966.
36. PARK I. J., JONES H. W., Bias W. B. "True Hermaphroditism with 46, XX/46, XY Chromosome Complement" Report of a case *Obst. & Gynec.* 36: 377, 1970.
37. ZUELZER W. W., BEATTIE K. M., and REISMAN L. E. "Generalized imbalanced mosaicism attributable to dispermy a probable fertilization of a polar body" *Am. J. of Hum. Genet.* 16:38, 1964.