

Presentación de un nuevo caso de hermafroditismo verdadero

Resumen de la concepción actual sobre diferenciación del sexo. Sus posibles desviaciones. — Conducta terapéutica.

DRES. HERNÁN MENDOZA-HOYOS (*) Y BERNARDO REYES-LEAL (**)

Tenemos conocimiento de 70 casos de hermafroditismo verdadero publicados hasta el momento, el último de los cuales en junio del presente año (1), y que constituye el 18 de los alternos. El caso que presentamos hoy, también alterno, es, pues, el 71 descrito y el 19 de los alternos.

Los trabajos de Barr y col. (2) en relación con la existencia de una cromatina sexual en las células somáticas, y la posibilidad por lo tanto de determinar el sexo genético por el simple estudio de cierto número de células, han modificado la clasificación tradicional de las dismorfias sexuales y clarificado su origen. En particular, han permitido diferenciar los casos de inversión, de aquellos que podemos llamar sub o superdesarrollos de las gonadas primitivas.

Según lo establecen Nelson, Witschi y Segal (3), podemos considerar cuatro períodos o etapas en el desarrollo de los órganos genitales.

1.—Período indiferenciado (estados 1 a 30), del 1 al 46 días.

2.—Período de diferenciación gonadal masculina (estados 31 a 34), días 46 a 56.

3.—Período de diferenciación sexual femenina y de los órganos sexuales secundarios (estados 35 en adelante), días 57 al nacimiento.

4.—Período puberal.

Cada uno de estos períodos puede ser el punto de partida de una dismorfia sexual.

(*) Miembro fundador de la Sociedad Colombiana de Endocrinología.

(**) Presentado en la Sociedad el 4 de diciembre de 1958.

Con el objeto de comprender mejor las alteraciones que pueden producirse durante el primer periodo, es decir, antes de la diferenciación de las gonadas y entre las cuales figura el hermafroditismo verdadero que nos interesa hoy, recordemos las bases fisiológicas que lo condicionan:

a) *Origen genético del sexo.*—Como consecuencia de la reducción cromática, las células reproductoras de uno y otro sexo contienen solamente la mitad de los cromosomas sexuales. Pero mientras los óvulos poseen todos un cromosoma X característicos del sexo femenino, los espermatozoides difieren los unos de los otros, pues la mitad contienen cromosomas X y la otra mitad cromosomas Y. Este hecho de la heterocromatina es propio de los mamíferos. La unión de estos cromosomas en X X o X Y dará nacimiento a una hembra o un macho, respectivamente. Este determinismo cromosómico del sexo, parece, en el estado actual de las cosas, absoluto. Cualesquiera que sean las transformaciones experimentales del fenotipo, el sexo cromosómico se transmitirá a la descendencia.

Sin embargo el mecanismo inicial de la diferenciación sexual, es sin lugar a dudas, más complejo. Si el sexo genético, inmodificable, no parece sujeto a variaciones cuantitativas, los diferentes grados de diferenciación sexual del fenotipo, casi siempre hereditarios, pueden tener su origen en las células germinales o gonias primitivas mismas.

b) *Diferenciación de las gonadas y los gonocitos.*—El capital genético es responsable de la diferenciación de las gonadas primitivamente indiferenciadas. El desarrollo del esbozo medular dará nacimiento a los testículos en el macho; el de la zona cortical a los ovarios, en la hembra. Los gonocitos, células madres de las futuras células germinales, vienen a colonizar la cresta genital y diferenciarse en el mismo sentido que ésta.

Diferenciados bajo la única influencia del capital genético, el esbozo medular macho o cortical hembra, secretan muy pronto dos sustancias, conocidas con el nombre de inductores embrionarios (Witschi). Estas sustancias, cuya naturaleza química no ha sido establecida, se conducen como andrógenos o estrógenos sobre el desarrollo de las vías genitales y tal vez sobre la terminación de la diferenciación de las gonadas.

Las desviaciones o dismorfias sexuales, que pueden aparecer durante este periodo, se caracterizan por esterilidad completa o

parcial, adquirida por definición, antes de la diferenciación de las gonadas. De ella se eliminan, pues, todas las esterilidades aparecidas después del día 46 de la vida fetal.

La apariencia de tales sujetos puede ser masculina o femenina. Sin embargo, en algunos de los casos la cromatina sexual está en desacuerdo con la apariencia exterior. Tal es el caso de los síndromes de Turner o de Klinefelter (5, 6, 7, 8, 9) que representan las formas más severas.

Las experiencias realizadas con huevos de anfibios (10) pueden darnos una explicación de estos hechos: la no fertilización del huevo dentro del tiempo normal da lugar a su destrucción; entre 18 y 20° C. un huevo se desarrollará normalmente si es fecundado en un lapso de tres días. Si se almacenan durante más tiempo, se sobremaduran, y mueren al cabo de seis días. Estos huevos "sobremaduros", si son fecundados, darán lugar a embriones de desarrollo anormal. Las células germinales parecen ser más afectadas que las demás: degeneran rápidamente y colonizan la cresta genital solamente en pequeño número; es posible que su calidad o vitalidad sean alteradas también. Es precisamente en el número y la "calidad" de tales gonias primitivas sobre la cifra normal, que se han querido basar las distorsiones sexuales de este periodo, partiendo de las siguientes bases:

1ª El establecimiento de la secreción inductora está en relación con el número de gonias y su calidad.

2ª El "debilitamiento" del cortex bajo cualquier influencia experimental va a traer un desarrollo medular compensatorio que va a conducir a un desarrollo testicular en un sujeto genéticamente X X.

3ª En los casos de daño menor, la competencia entre los dos sistemas va a dar lugar a condiciones bisexuales. Ovotestis, que pueden persistir hasta la edad madura. Algunas veces el efecto masculinizante de la sobremaduración es muy localizado.

Las experiencias con anfibios presentan gran similitud con lo que observamos en clínica: la insuficiencia o distorsión gonadal no es sino uno de los aspectos de la alteración de las células embrionarias. En el Síndrome de Turner, por ejemplo, la asociación a otras anomalías es parte esencial del cuadro clínico.

Estas consideraciones no explican, sin embargo, el hecho de que, entre los síndromes de Turner (o pseudohembras) descritas, si bien la mayoría son genéticamente masculinos, existan algunos genéticamente femeninos, y viceversa que, si bien la mayoría de

los síndromes de Klinefelter son genéticamente femeninos, existen algunos masculinos. Nelson y col., sin considerar el problema como terminado, opinan que solamente lo que llaman "seudomachos" (es decir, los Klinefelters con sexo cromosómico femenino) y las "seudohembras" (es decir, los Turners con cromatina masculina) pueden considerarse como pertenecientes a la categoría de dismorfias sexuales con alteración de las gonias primitivas; los demás, tendrían su origen, probablemente en etapas posteriores del desarrollo fetal o inclusive, en los primeros años de vida.

En relación con el número de gonias, factor esencial según algunos autores, y basándose en las experiencias en anfibios, tendríamos el siguiente esquema:

| Gonias persistentes | X X | X Y |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 0 a 5 % | Hembra agónada | Pseudohembras (Turner) |
| 5 a 15 % | Pseudomachos (Klinefelters) | Hombres de baja fertilidad. |
| 15 a 40 % | Amenorrea Baja fertilidad | Baja fertilidad |
| 40 a 100 % | Mujer normal | Hombre normal |

(Copiado de Witschi, Nelson y Segal)

Una vez estudiado en detalle, este primer período y los disturbios que pueden presentar, veamos rápidamente los demás, sin deternernos, ya que no conciernen al caso que presentamos.

A.—Durante la segunda etapa, es decir, aquella que dura del estado 31 al 35 (días 46 a 56) se realiza la diferenciación gonadal y, en particular la diferenciación testicular. Toda alteración tendrá, pues, trascendencia en aquellos embriones X Y que se van a diferenciar en machos y consistirá en una discordancia entre el sexo genético y gonadal y la apariencia exterior. Son los conocidos bajo el nombre de pseudohermafroditas masculinos, o por otros autores (Decourt) androgínoides. La ausencia de inductores masculinos durante este período dará lugar a un desarrollo somático femenino, más o menos marcado (11, 12, 13, 14). Se trata de un estado hereditario, que se transmite según las leyes mendelianas por un gene dominante. Se presume que un factor antimedula de origen materno pasa al embrión e inhibe el desarrollo medular normal. La compensación cortical dará lugar a un desarrollo femenino más o menos completo.



FIGURA NUMERO 1

B.—Durante la tercera etapa, aquella en la cual se desarrollan las gonadas femeninas, veremos aparecer el cuadro clínico opuesto, es decir, el pseudo-hermafroditismo femenino o gino-androide, el más frecuente y casi siempre en relación con una hiperplasia suprarrenal.

*Historia clínica del paciente A. M. número 147-041
La Samaritana. Bogotá.*

Junio 6 de 1956.

Junio 6 de 1956. Niño de nueve años traído a consulta por duda en el sexo.

Anotamos que hace aproximadamente un año fue traído por amigdalitis, vestido de mujer y con el nombre de Rosalba. Actualmente viste de hombre y se llama Alfonso. No pudimos precisar bajo qué circunstancias exactas le fue reasignado un sexo.

Nacido a término, menor de cinco hermanos, todos normales. Educado como niña hasta la edad de ocho años (figura 1).

Examen

Aparatos: cardio-vascular, respiratorio y digestivo. Clínicamente normales. Amigdalectomizado.

Aparato génito-urinario (transcribimos la observación de Consulta Externa hecha por el interno).

Al examen de los genitales externos se encuentra un esbozo de grandes labios dado por el escroto. En el lado izquierdo y al nivel del púbis se encuentra un testículo bastante móvil y pequeño. En el lado derecho no se palpa testículo.

En medio del esbozo de los grandes labios, arranca el pene, que se encuentra cubierto por un prepucio redundante, y es de tamaño pequeño. El glande presenta un orificio que corresponde al meato uretral y que está cerrado.

(Anotamos que el autor de esta observación, pensando en el diagnóstico de pseudo-hermafroditismo masculino, prejuzga de la naturaleza y el género de los elementos encontrados, pues habla de escroto, de pene, etc.; por otra parte, falta en la descripción la existencia, debajo de la raíz del "pene", de una "vagina" hipoplásica. En su parte anterior demuestra un canal, que se identificó como uretra.

Diagnóstico de impresión: pseudo-hermafroditismo masculino (figura 2).

Se hospitaliza el paciente el 13 de junio de 1956, se ordena tratamiento por gonadotrofinas coriónicas 500 U. I. diarias.

Se practica una primera intervención el 1º de agosto, que consiste en una resección del cordé peneano.

Los exámenes practicados en este momento muestran:

—Examen coprológico: normal.

—Análisis de orina: normal.

—Proteinemia: total, 7.52; albúmina, 5.11; globulina, 1.41.

—Azohemia: 38.2

—Glicemia: 88 miligramos

—Concentración de protrombina y tiempo de heparina: normales.

—Cuadro hemático: 4.400.000 Gr.; 6.500 Gb.

—El hemograma de Schilling muestra eosinofilia: 5.

El 16 de noviembre se practica laparatomía exploradora: incisión mediana infraumbilical.

Se incidió la piel y el tejido celular sub-cutáneo. Luego la vaina de los rectos, que se separaron. Peritonealmente se encon-

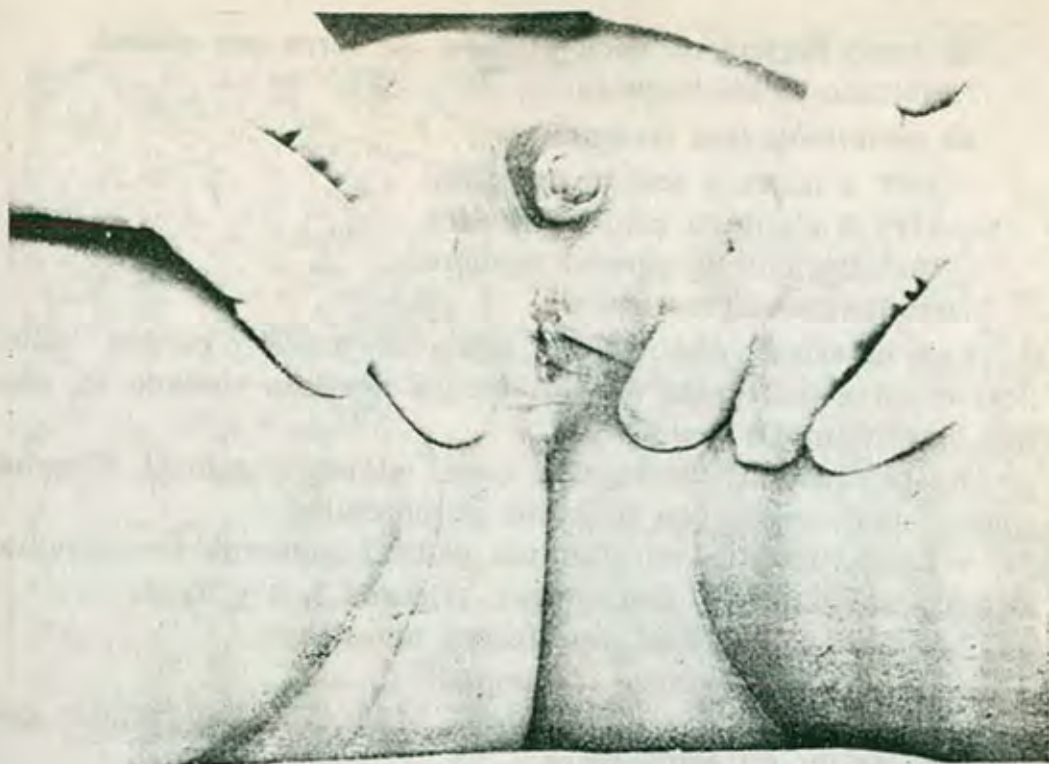


FIGURA NUMERO 2

traron cordones fibrosos, similares a vasos pero sin pulsación. Estos cordones estaban dispuestos, el uno central que se terminaba arriba en el ombligo y abajo en la vejiga, lo que permitió identificarlo como el uraco, y dos laterales que terminaban en las arterias ilíacas y se identificaron como arterias umbilicales.

Al rechazar hacia arriba el intestino y explorar pelvis se encontró en la parte derecha una formación parecida a una trompa con un meso en su base. Esta formación tiene un trayecto hacia atrás y hacia arriba y termina cerca de un cuerpo de forma ovalada, aplanado y de color blanquecino idéntico a un ovario. En el otro extremo se une en la parte media con una formación fibrosa vertical comprendida dentro de la serosa peritoneal.

De esta formación parte hacia la izquierda otro cordón, similar al de la derecha, con un meso, que se introduce en el canal inguinal y parece terminarse en la masa contenida dentro de éste y descrita precedentemente como un testículo. Se practicó tracción del cordón y se introdujo en la cavidad pélvica la masa. Esta tiene un aspecto diferente de la primera, de consistencia más blanda y en su extremidad distal presenta un cordón que pasa por el canal inguinal en dirección del escroto.

Se tomó biopsia de cada gonada. Se cerró por planos.

Resultado de las biopsias:

Se recibieron tres fragmentos:

—1387 A uraco y cordón umbilical.

—1387 B glándula genital derecha.

—1387 C glándula genital izquierda.

Descripción microscópica:

Las muestras distinguidas como de uraco y cordón umbilical están constituidas por un tronco nervioso cortado en sentido longitudinal o transversal.

En la muestra distinguida como glándula genital derecha, encontramos ovario con folículos primordiales.

—En la muestra de glándula genital izquierda encontramos estructuras tubulares seminíferas. (figuras 3, 4 y 5).

Los demás exámenes practicados muestran:

—Patrón cromosómico: femenino.

—17—Cetosteroides: diciembre, 14.56: 5.6 miligramos; noviembre, 26.57: 8,4 miligramos.

Anotamos que este paciente se encuentra actualmente perdido, y que hasta el momento han sido infructuosos nuestros esfuerzos por encontrarlo.

Conducta que se debe observar en presencia de un caso de hermafroditismo.

Debemos señalar inicialmente que la conducta que vamos a indicar, es la aconsejada por la escuela de Wilkins, del Johns Hopkins Hospital, y que se refiere no solamente a los casos de hermafroditismo verdadero, sino a todos aquellos en los cuales existe desacuerdo entre el sexo genético o gonadal y la apariencia sexual (15, 16, 17).

Todos sabemos que para definir el sexo de un sujeto no basta observar su apariencia, sino que se deben considerar los siguientes aspectos:

1º El sexo genético o cromosómico, determinable con la ayuda de la cromosografía en células periféricas.

2º El sexo gonadal, de determinación clínica o histológica.

3º El sexo gonofórico, es decir, de las vías sexuales y urinarias.

4º El aspecto sexual secundario, según la constitución de estos órganos, y

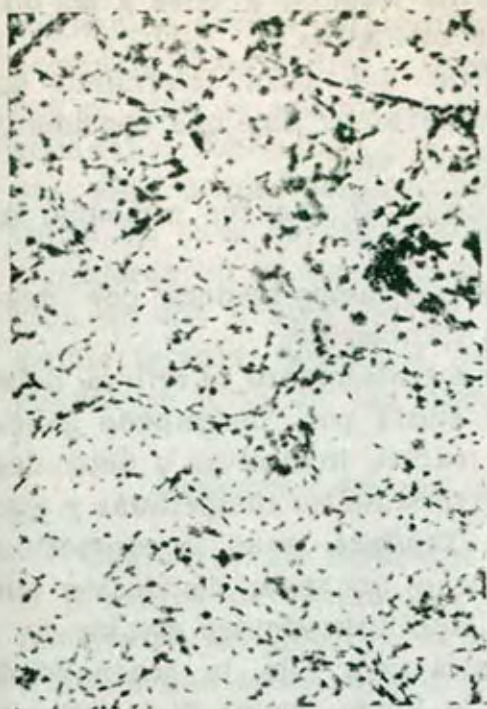


FIGURA NUMERO 3

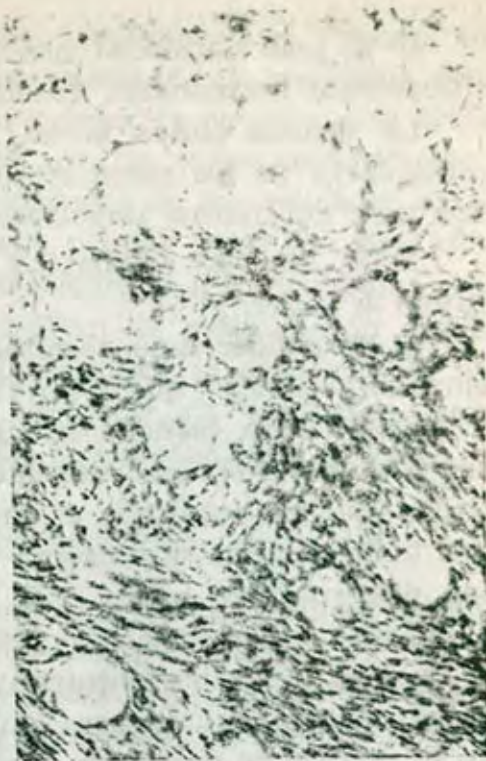


FIGURA NUMERO 4

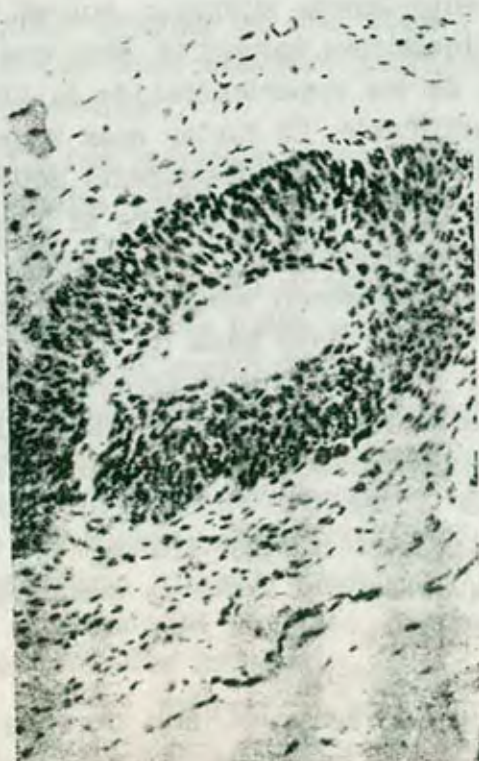


FIGURA NUMERO 5

5º El sexo hormonal, que se puede estudiar gracias a las dosificaciones hormonales, químicas o biológicas.

La escuela citada antes, sostiene, que, para determinar un sexo, fuera de los cinco factores anteriores, hay que considerar dos más, de enorme importancia y que son:

1º El sexo de asignación, es decir, el que fue atribuido al sujeto al nacer, y

2º El Gender Role, término que podríamos traducir por "desempeño genérico", que el sujeto ha establecido.

Este último, esencial en cuanto a tratamiento se refiere, debe ser bien comprendido: debemos entender por "desempeño genérico", aquellos actos que el sujeto realiza, iniciativas o actitudes que toma, cuando se enfrenta a circunstancias inesperadas y que son diferentes en uno y otro sexo. Traduce, pues, la convicción personal, involuntaria, de pertenecer a un sexo; convicción sin la cual es imposible encontrar un equilibrio síquico estable. Incluye, naturalmente, pero sin limitarse a ella, la sensualidad en el sentido de erotismo, es decir la libido sexual. Si insistimos sobre esta noción es por que consideramos que es el eje sobre el cual deben girar las decisiones terapéuticas.

Parece una redundancia subrayar que el "desempeño genérico" no es una adquisición congénita, sino que se construye lentamente a través de las experiencias de la vida. Una vez establecido, no es modificable. El factor más importante que interviene en la formación de un "desempeño genérico", mucho más que el sexo cromosómico o gonadal, es el sexo de asignación y de crianza. El médico debe tomar, pues, desde el primer momento una decisión, basada, como veremos más tarde, sobre el sexo que va a tener el sujeto; bajo pena de echar por tierra toda intención para crear un "desempeño genérico" estable.

También se ha observado que las dificultades para un sujeto intersexual en adquirir una sólida noción de sexo, son aquellas ambigüedades más aparentes (hirsutismo, por ejemplo), y no las deformidades sexuales, menos visibles.

La conducta que se debe tener es esencialmente función de la edad del paciente:

A.—En el período neo-natal:

Existen estados intersexuales, con órganos tan bien definidos en un sentido, que el problema no se plantea sino más tarde. Tal es el caso, por ejemplo, de los síndromes de Turner o Klinefelter.

En el caso de órganos sexuales ambiguos, aun cuando una asignación precoz del sexo sería conveniente, es preferible pedir paciencia a los padres y tomar un tiempo de estudio para tratar que el sexo de asignación coincida con los sexos cromosómico y gonadal y, sobre todo, con la constitución de los genitales externos. Esta última consideración debe primar sobre las dos anteriores en caso de discordancia. Es evidente que el médico debe considerar en su decisión la posibilidad de restauración quirúrgica en uno u otro sentido. Existe también el caso en que una simple terapia hormonal pueda controlar los disturbios, como cuando se trata de una hiperplasia suprarrenal.

Asignación de sexo después del periodo neo-natal

Cuando se ha pasado el período neo-natal, puede plantearse el problema de cambiar de sexo de asignación con el objeto de ponerlo de acuerdo con el sexo gonadal o cromosómico. La conducta, según estos autores, debe guiarse únicamente por el grado de constitución de un "desempeño genérico" a que ha llegado el paciente. Se puede partir de la base un poco general de que el "desempeño genérico" está indeleblemente marcado a la edad de dos años y medio. Después de esta edad y hasta la niñez un cambio de sexo puede traer enormes conflictos síquicos y necesitar cuidados siquiátricos.

Después de la niñez la reasignación no debe ser considerada.

Si un hermafrodita adulto solicita una reasignación de sexo, lo que es muy raro, existe siempre un error de asignación inicial. Aunque los órganos sexuales se presten a tal transformación y la intervención se lleve con éxito, es excepcional que tal individuo llegue a obtener un equilibrio síquico.

Los procedimientos quirúrgicos de restauración o readaptación a un sexo han llegado desde el simple punto de vista quirúrgico a efectuarse con gran proporción de éxitos. Cuando están indicados, deben efectuarse tan pronto como sean técnicamente posibles. Si es necesario esperar, desde este punto de vista, tal espera debe ser explicada al paciente, exponiéndole las razones técnicas y las posibilidades futuras.

En relación con los padres del paciente, la situación debe ser revelada sin restricciones, insistiendo sobre el hecho de que no se trata de una intersexualidad o bisexualidad, sino simplemente de un "no acabamiento" sexual. Los esquemas del desa-

rollo embriológico pueden ser de gran ayuda. Debe insistirse sobre el hecho de que no hay relación entre el estado del niño y la existencia futura de perversiones sexuales, que los preocupa. Debe dárseles una instrucción mínima para que sean capaces de responder a las preguntas del niño.

En cuanto a éste se refiere, es inútil tratar de ocultarle su estado. Debe tratar de explicársele lo más claramente la situación y mostrársele las posibilidades de éxito que tiene.

Por regla general, la terapia hormonal de sustitución no debe ser administrada antes del periodo puberal.

Resumen

- 1) Se presenta un nuevo caso de hermafroditismo verdadero.
- 2) Se sitúa este caso dentro de las dismorfias sexuales, y se consideran las etiologías probables.
- 3) Se resumen las indicaciones actuales sobre conducta en estos casos y se hace especial énfasis sobre la importancia del "desempeño genérico (Gender role).

BIBLIOGRAFIA

- 1 HUGUES W., ERICKSON C., FLEISHMAN W., ETTELDORF J.—True Hermaphroditism. Jour. Pediatrics. 52: 662. June 1958.
- 2 BARR M. L.—The sex chromatin and its bearing on errors of sex development. Canad. M. A. J. 74: 419. 1956.
- 3 WITSCHI E., NELSON Ph. D. y SEGAL.—Genetic, developmental and hormonal aspects of gonadal dysgenesis and sex invención in man. Jour. Clin. Endoc. Metab. 17: 737. 1957.
- 4 WITSCHI E.—Embryogenesis of the adrenal and reproductive glands. Rec. prog. Hormone. Res 6: 1. 1951.
- 5 GRUMBACH M. M., VAN WIK J. J. and WILKINS L.—Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (Ovarian agenesis): relationship to male pseudo hermaphroditism and theories of human sex differentiation. Jour. Clin. Endoc. Metab. 15: 1161. 1955.
- 6 CARPENTER P. J.—Diagnostic du sexe genetique par l'etude du frotis vaginal et urethral. Bull. Soc. Roy. Belge gyn. et Obst. 26: 21 1956.
- 7 GRUMBACH M. M., ENGLE E. T., BLANC W. A. and BARR M. L.—The sex chromatin pattern in testicular disorders: relationship to pathogenesis and to True hermaphroditism (abstract) Jour. Clin. Endoc. Metab. 16: 923. 1956.
- 8 BRANDBURY J. T., BUNGE R. G. and BOCCABELLA R. A.—Chromatin test in Klinefelter's syndrome. Jour. Clin. Endoc. Metab. 16: 689. 1956.
- 9 PLUNKETT E. R., BARR M. L.—Cytologic tests of sex in congenital testicular hypoplasia. Jour. Clin. Endoc. Metab. 16: 829. 1956.

- 10 WITSCHI E.—Overripeness of the eggs as a cause of twinning and teratogenesis: a review. *Cancer research*. 12: 763. 1952.
- 11 WILKINS L.—The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield, Illinois. Charles C. Thomas Publishers, 1950.
- 12 JOST A.—Sur le controle hormonal de la differentiation sexuelle du lapin. *Arch. Anat. Micr. et morph. exp.* 39: 577. 1950.
- 13 BEATTY D. C., CHAMP C. J., y EWYER G. I. M.—Un cas de pseudohermaphroditism du sexe masculin. *Brit. Med. Jour.* 4824: 1369. Junio 1953.
- 14 BOTELLA LLUSIA., NOGALES F.— Sobre el síndrome de pseudohermafroditismo masculino con feminización total. *Acta. Gin. (Madrid)* 3: 319. 1952.
- 15 WILKINS L., GRUMBACH W. M., VAN WICK J. J., SHEPARD T. H. and PAPANICOLAOU C.—Hermaphroditism: classification, diagnosis, selection of sex and treatment. *Pediatrics*. 16: 287. 1955.
- 16 MONEY J. and HAMPSON J. L.—Hermaphroditism: Recommendation concerning assignment of sex, change of sex, and psychologic management. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 97: 284. 1955.
- 17 HAMPSON J. G., MONEY J. and HAMPSON J. L.—Hermaphroditism: Recommendation concerning case management. *Jour. Clin. Endoc. Metab.* 16: 547. 1956.