



11237
43
rey

Universidad Nacional Autónoma de México

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"DR. FEDERICO GOMEZ"

AMBIGUEDAD SEXUAL

PATOLOGIA MAS FRECUENTE EN LA CLINICA DE
INTERSEXO DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"DR. FEDERICO GOMEZ"

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A
DRA. ALEJANDRA CONSUELO SANCHEZ



Director de Tesis:
DR. LUIS DORANTES ALVAREZ

MEXICO. D. F.

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E.

| | |
|-------------------|----|
| INTRODUCCION..... | I |
| ANTECEDENTES..... | 1 |
| ANALISIS..... | 49 |
| DISCUSION..... | 66 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 71 |

I.- INTRODUCCION.

La determinación del sexo de un individuo es fundamental por la trascendencia que tiene éste en su desarrollo psicosocial. El desarrollo sexual puede verse afectado en cualquiera de sus etapas, ya sea por causa genética y/o ambiental, ocasionando diversas alteraciones en la diferenciación sexual que van desde una franca alteración en el fenotipo con completa inversión del sexo, a varios grados de desarrollo ambisexual o anomalías menos manifiestas de la función sexual, que se ponen de manifiesto por primera vez tras la madurez sexual.

Probablemente la ambigüedad sexual sea la alteración que ocasione mayor dificultad diagnóstica y terapéutica por lo que, el presente trabajo tiene como finalidad realizar un análisis de las patologías que la condicionan, haciendo una comparación de la información obtenida de los casos pertenecientes a la Clínica de Intersexo del Hospital infantil de México con lo reportado en la Literatura.

" AMBIGÜEDAD SEXUAL "

PATOLOGIA MAS FRECUENTE EN LA CLINICA DE INTERSEXO DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO " FEDERICO GOMEZ " .

ANTECEDENTES:

Se considera ambigüedad sexual al fenotipo indeterminado, es decir, al individuo que tenga genitales externos con las siguientes características para fines prácticos: (18)

- A) Hipospadias sin gónadas palpables.
- B) Hipospadias con una gónada palpable.
- C) Micropene sin gónadas palpables.

Prader realiza una clasificación más específica, (30)

- I) Hipertrofia simple de clítoris con hendidura vulvar normal.
- II) Hipertrofia de clítoris asociada a fusión posterior de grandes labios permaneciendo los orificios uretral y vaginal separados.
- III) Hipertrofia importante de clítoris con fusión casi completa de los grandes labios rodeando un orificio único que desemboca sobre un seno urogenital.
- IV) Pene más o menos desarrollado recubierto de un prepucio incompleto fusión completa de los rodetes genitales, orificio urogenital único y de pequeño tamaño en la base del pene y aspecto de hipospadias perineal con seno urogenital bajo.
- V) Pene bien desarrollado con prepucio circunferencial completo y orificio urogenital en la extremidad del glande escroto aplanado y vacío con seno urogenital alto.

Para comprender mejor el origen y la fisiopatología de estas alteraciones en la diferenciación sexual, se analizará en primer término el desarrollo de los órganos sexuales, el cual para fines prácticos, puede clasificarse de la siguiente

forma: (25,28)

- A) FASE CROMOSOMICA.
- B) FASE GONADAL.
- C) FASE GENITAL.
- D) FASE HORMONAL.

A) FASE CROMOSOMICA.- El ser humano tiene 46 cromosomas agrupados por parejas, 22 autosomas y 2 cromosomas sexuales (XX en las hembras y XY en los varones). A través del cariotipo que es el orden sistematizado de cromosomas en metafase a partir de una única célula, puede conocerse el número total de cromosomas así como las características de los cromosomas sexuales, de esta manera el cariotipo de una mujer normal sería de 46 XX y el de un varón de 46 XY.

Funciones biológicas de los cromosomas sexuales.

Los genes del cromosoma X tienen una influencia crítica sobre las determinaciones del sexo tanto en el macho como en la hembra y sobre la diferenciación de las estructuras sexuales somáticas del macho. El cromosoma X contiene un locus en el brazo pequeño para un gen regulador o estructural para el antígeno H-Y. En los humanos se requieren de dos cromosomas X para la diferenciación ovárica normal. Además en el cromosoma X se localiza un gen que codifica el receptor de andrógenos citosólico, por lo tanto, éste es un importante regulador de la diferenciación sexual masculina del tracto genital y de los caracteres sexuales secundarios masculinos. Así mismo en este cromosoma se albergan varios genes activos que previenen la estatura baja y muchas de las anomalías encontradas en el síndrome de disgenesia gonadal.(29)

A través de la cromatina X o cuerpo de Barr, descrito por éste en 1949, puede determinarse el número de cromosomas X del individuo, pues en pacientes con más de dos cromosomas X, el número máximo de cuerpos de cromatina X en cualquier núcleo diploide es uno menos que el número total de cromosomas X. Las anomalías en la forma y tamaño del cuerpo cromatínico X pueden a menudo ser correlacionados con anomalías estructurales

del cromosoma X.

Según la hipótesis de Lyon, un sólo cromosoma X por célula es activo genéticamente durante la interfase; el otro, que retiene sus propiedades heterocromáticas, es genéticamente inactivo para muchas de sus funciones. Sin embargo se sabe que las células germinales femeninas más allá de la etapa de ovogonias son las únicas líneas celulares que están exentas de heterocromatización, un hallazgo que esta de acuerdo con el requerimiento de un segundo cromosoma X para que tenga lugar la diferenciación ovárica normal. En cada una de las otras células es por azar que el cromosoma X que se inactiva sea derivado del padre o de la madre. En el hombre, el cromosoma X tiene que ser inactivado anteriormente a la meiosis en la célula germinal masculina para que tenga lugar la espermatogénesis normal.

El cromosoma Y contiene gen(es) determinante(s) de los testículos en su región pericentromérica que actúa de forma dominante y llevan a la diferenciación de las gónadas bipotenciales como testículo. El cromosoma Y es esencial para la espermatogénesis del hombre.

En 1955 Eichwald y Silmsen descubrieron el antígeno H-Y (histocompatibilidad Y), como un componente normal de la membrana celular en machos de razas de ratones con alta consanguinidad que causaba el rechazo uniforme por ratones hembra de injertos de piel a partir de machos donantes de la misma raza. Posteriormente Ohno, describió el antígeno H-Y biológicamente activo como una proteína compuesta de subunidades peptídicas hidrofóbicas cada una con un peso molecular de 16,500 a 18,000 que están unidas por puentes disulfuro intersubunidades. La única célula gonadal conocida que disemina el antígeno es la célula primitiva de Sertoli. El antígeno H-Y ha sido detectado en todas las membranas celulares de los machos XY normales excepto en las células germinales inmaduras. Aparentemente hay dos receptores para el antígeno H-Y. Ohno ha propuesto que un receptor es inespecífico y ubicuo, representa los sitios de anclaje en la membrana celular estable

para el antígeno H-Y con mayor afinidad que el sitio de anclaje no específico.

En relación al efecto del antígeno H-Y sobre la gonadogénesis, existe la siguiente hipótesis de Watchel y Ohno: La región pericentromérica del cromosoma Y contiene un locus (o loci), que codifica el antígeno H-Y de la membrana plasmática o regula su expresión. El antígeno H-Y está diseminado por las células en el blastema gonadal (probablemente precursores de las células de Sertoli), se une a los receptores H-Y específicos para las gónadas e induce la diferenciación de la gónada primitiva como testículo. La gónada embrionaria tiene una tendencia inherente a formar un ovario en ausencia de antígeno H-Y o su receptor específico gonadal. Por lo tanto, el factor crítico en la organogénesis testicular no es la presencia o ausencia de un cromosoma Y detectable, sino la expresión del antígeno H-Y.

Cualquier alteración en la fase cromosómica puede condicionar alteraciones en la diferenciación sexual. El mecanismo por el cual surgen los errores cromosómicos es a partir de una replicación defectuosa de las células germinales durante la espermatogénesis u oogénesis, o de una división mitótica defectuosa de las células en el cigoto tras la fertilización. Las principales alteraciones en esta fase son:

ANEUPLOIDIA.- En la que el número de cromosomas es distinto al de la especie a que pertenece, secundario a falta de disyunción durante la división meiótica o mitótica con la que una célula hija recibe un cromosoma extra mientras que otra tiene uno menos. Así mismo esta alteración puede ser ocasionada por pérdida de un cromosoma durante la anafase por fallo de un cromosoma en orientarse en la placa ecuatorial durante la metafase.

MOSAICISMO.- Individuos con dos o más líneas celulares que difieren en su constitución cromosómica pero que se originan de un único cigoto.

QUIMERISMO.- Individuos con más de una línea celular, cada una de las cuales tiene un origen genético diferente.

debido a doble fecundación de un óvulo binucleado, o fusión de dos cigotos completos o mórula antes de la implantación o fecundación de un ovocitos y un corpúsculo polar.

Errores estructurales.- Son debidos a la ruptura o supresión parcial, a menudo seguida de la inadecuada reunión de fragmentos. La mayoría de las anomalías estructurales están caracterizadas por un cromosoma anormalmente largo o corto. Las anomalías más comunes son.

ISOCROMOSOMAS.- Son cromosomas con brazos idénticos, originados por división horizontal en vez de longitudinal del cromosoma.

SUPRESION.- Se caracteriza por el desprendimiento y pérdida de una porción del cromosoma. El subíndice q- se refiere a la supresión de una porción del brazo largo y p- a la supresión del brazo corto.

DUPLICACION.- Ocurre cuando un segmento suprimido es incorporado en otro cromosoma.

TRANSLOCACION.- Intercambio de segmentos de cromosomas entre dos cromosomas.

CRÓMOSOMAS ANILLO.- Tienen su origen en supresiones de las partes finales de un cromosoma con reunión de las nuevas porciones distales para formar un anillo.

B) FASE GONADAL.- Las gónadas de ambos sexos se desarrollan a partir del esbozo localizado en el borde medioventral de la cresta urogenital adyacente al riñón y a la adrenal primitiva. Aproximadamente a los 42 días de gestación las gónadas del macho y la hembra son indistinguibles morfológicamente y ciertamente podrían potencialmente diferenciarse como testículo o como ovario. La gónada primitiva indiferenciada deriva de la proliferación del epitelio mesodérmico celómico, la masa celular mesenquimal en la cresta urogenital y de los elementos mesonéfricos. En la gónada primitiva se encuentran también las células germinales primordiales conteniendo fosfatasa

alcalina que ha migrado desde el endodermo posterior a través del mesénquima del mesenterio a la gónada. Hacia el día 42 las células germinales primordiales han sembrado la gónada indiferenciada. Estas células llegarán más tarde a ser ovogonias o espermatogonias. La carencia de estas células germinales es incompatible con la diferenciación ovárica pero aparentemente no previene la morfogénesis testicular. El origen de la célula de Sertoli del testículo y su contrapartida en el ovario, la célula granulosa no está establecido en el ser humano.

Bajo la influencia del antígeno H-Y, la organización de los testículos comienza hacia los 45 días de gestación (seis a siete semanas). Por otra parte el ovario no surge a partir del estadio indiferenciado hasta los tres meses cuando aparece el primer signo: el comienzo de la meiosis, como se nota por la maduración de las ovogonias a ovocitos.

La función endocrina temprana del testículo fetal es la secreción por las células de Sertoli del factor inhibidor del conducto de Müller, una glucoproteína que funciona como secreción paracrina y pasa por difusión a los conductos de Müller apareados e induce su disolución. La versátil célula de Sertoli también segrega antígeno H-Y e inhibidor, nutre las células germinales, sintetiza una proteína ligadora de andrógenos y como se ha mencionado anteriormente, previene la meiosis.

Las células de Leydig se encuentran por primera vez alrededor de los 60 días y proliferan rápidamente durante el tercer mes. Para cuando comienza la biosíntesis de testosteron hacia las nueve semanas, la célula de Leydig ha adquirido receptores de membrana celular para la hCG-LH que son inducidos aparentemente por el antígeno H-Y. Las células de Leydig, que tienen una 3 hidroxisteroide deshidrogenasa activa, segregan testosterona, el regulador de la diferenciación de los ductos de Wolff en el macho, seno urogenital y los genitales externos. La LH hipofisiaria fetal parece necesaria en conjunto con la hCG para el crecimiento normal del pene y del escroto diferenciados y para el descenso de los testículos.

En resumen la organogénesis del testículo implica sucesivamente la diferenciación de las cuerdas seminíferas con células de Sertoli primitivas envolviendo las células germinales derivadas extragonadalmente y el desarrollo de la túnica albugínea; la aparición subsiguiente de células de Leydig; finalmente la diferenciación de los túbulos mesonéfricos en los ductos eferentes que conectan los túbulos seminíferos y el sistema de redes con el epidídimo para proporcionar el sendero al esperma hacia el sistema del ducto excretor.

En ausencia del antígeno H-Y el primordio gonadal tiene una tendencia inherente a desarrollarse como ovario. El feto está bañado de estrógenos de origen placentario y es improbable que el ovario fetal contribuya significativamente a los estrógenos circulantes en el feto. El ovario no juega ningún papel en la diferenciación sexual del tracto genital femenino.

Hacia la undécima semana, mucho después de la diferenciación del testículo en el feto masculino un número significativo de células germinales comienzan a entrar en profase meiótica, que caracteriza la transición de ovogonia en oocitos; este acontecimiento marca el comienzo de la diferenciación ovárica a partir del estadio indiferenciado. La formación de folículos primordiales alcanza un máximo durante la vigésima y la vigésimo quinta semana de gestación; es durante este periodo cuando la concentración en plasma de FSH hipofisiario fetal alcanza su pico y son formados los primeros folículos. Por lo tanto para la vigésima y la vigésimo quinta semana, la gónada tiene las características morfológicas de un ovario definitivo.

C) FASE GENITAL.- En la séptima semana de vida intrauterina, el feto está equipado con primordios de los ductos genitales masculinos y femeninos derivados del mesonefros. Los ductos de Müller sirven como el esbozo del útero y trompas de Falopio, mientras que los ductos mesonéfricos y los de Wolff tienen la potencialidad de diferenciarse aún más en el epidídimo, vas deferens, vesículas seminales y el ducto eyaculatorio.

del macho. Durante el tercer mes fetal ya sean los ductos de Müller o los de Wolff completan su desarrollo mientras que la involución ocurre simultáneamente en las estructuras opuestas.

En presencia de testículos funcionales, las estructuras Mullerianas involucionan mientras que los ductos de Wolff completan su desarrollo el paso que en ausencia de testículos, los ductos de Wolff son reabsorbidos y maduran las estructuras Mullerianas. Estos dos acontecimientos, están mediados por dos secreciones testiculares diferentes 1) Un factor glicoprotéico inhibidor del ducto de Müller segregado por las células de Sertoli y 2) el esteroide testosterona sintetizado por las células de Leydig.

Josso, describió que la célula de Sertoli fetal sintetiza y segrega el factor inhibidor del ducto de Müller (Hormona antimulleriana), una glicoproteína con un peso molecular estimado de alrededor de 125,000, el cual parece actuar a través de su efecto sobre el mesénquima circundante por debajo en vez de sobre el epitelio.

Aunque la involución mulleriana no es un proceso dependiente de andrógenos, la estimulación de los ductos primitivos de Wolff para diferenciarse en epidídimo, vaso deferente y vesículas seminales requiere testosterona y el receptor de andrógeno citosólico. Se ha demostrado la acción local de testosterona para la diferenciación de los ductos masculinos de ese lado. Se requieren concentraciones locales más elevadas de andrógenos para la estimulación del ducto masculino que para la masculinización de los genitales externos y derivados del seno urogenital. La difusión local de testosterona desde el testículo induce la estabilización y diferenciación de los derivados del ducto de Wolff. Este efecto de un factor inductor desde fuente celular a las células vecinas por diseminación local es denominado como acción paracrina.

Una ulterior característica de la diferenciación del ducto masculino es que durante la organogénesis estos tejidos carecen de 5 alfa reductasa que convierte la testosterona

en dihidrotestosterona, por lo tanto, la testosterona se une al receptor de andrógenos citosólicos en las células del ducto de Wolff durante el periodo crítico de la diferenciación sexual e induce el desarrollo de los derivados del ducto masculino. La dihidrotestosterona media la masculinización del seno urogenital y de los genitales externos. Durante la diferenciación sexual la testosterona y el factor inhibidor del ducto mülleriano pueden mediar su acción morfogénica sobre las células mesenquimales circundantes en vez de por un efecto directo sobre las células epiteliales. La acción del mesénquima estimulado por hormonas sobre las células epiteliales parece ser un factor principal en la morfogénesis de los ductos masculinos y la retrogresión de los ductos müllerianos.

El desarrollo femenino no depende de la presencia de un ovario, ya que tiene lugar un desarrollo igualmente bueno del útero y de los túbulos si no están presentes las gónadas. Sin embargo, el ducto de Müller, no se desarrolla en ausencia de ductos mesonéfricos; comunmente, la aplasia y la ausencia de útero va asociada con una trompa de Falopio hipoplásica y agenesia de útero y vagina.

Origen de los genitales externos.

En la octava semana fetal, los genitales externos de ambos sexos son idénticos y tienen la capacidad de diferenciar en las dos direcciones. Consisten en una hendidura que esta unida por pliegues uretrales apareados y más lateralmente por abultamientos labioescrotales. La hendidura urogenital está coronada por un tubérculo genital consistente en el cuerpo cavernoso y en el glande. Los pliegues uretrales bordeados de mucosa pueden permanecer separados en cuyo caso son denominados labios menores, o se fusionan para formar el cuerpo esponjoso conteniendo una uretra fállica. Los carnosos abultamientos labioescrotales pueden permanecer separados para formar los labios mayores o fundirse en la línea media para formar el escroto y la cubierta epidérmica ventral del pene. La distinción entre clítoris y pene está basada primariamente, en el tamaño

y en si los labios menores se han fundido para formar un cuerpo esponjoso; en el varón los pliegues uretrales se han fundido completamente en la línea media para formar la uretra cavernosa y el cuerpo esponjoso a las doce o catorce semanas de gestación.

El seno urogenital se separa a partir de una cloaca común en la edad fetal muy temprana. El contacto y la interacción de los ductos mullerianos fundidos con el seno urogenital es esencial para el desarrollo normal de la vagina. La proliferación del septum vesicovaginal empuja el orificio vaginal posteriormente de tal forma que adquiere una apertura externa separada por lo tanto no se conserva el seno urogenital como tal.

La próstata y las glándulas bulbouretrales de Cowper en el varón son crecimientos en exceso del seno urogenital; su diferenciación está mediada por la dihidrotestosterona y requiere la presencia de receptores citosólicos de andrógenos. En la hembra, las glándulas parauretrales de Skene y las glándulas vestibulares de Bartolino tienen orígenes homólogos.

La inducción de la diferenciación de los genitales externos y el seno urogenital del varón está afectada por la dihidrotestosterona. La testosterona es la prohormona y es distribuida a estos tejidos diana por la corriente sanguínea. El citosol de su esbozo es rico en enzima 5 alfa reductasa y puede convertir la testosterona en dihidrotestosterona. La dihidrotestosterona se une al receptor de andrógenos citosólico que está codificado por un gen estructural unido a un cromosoma X y, tras translocación al núcleo, inicia los eventos que conducen a la acción androgénica. La diferenciación masculina de los genitales externos y del seno urogenital tiene lugar sólo si el estímulo androgénico es recibido durante el periodo crítico de la diferenciación durante la vida fetal. La dihidrotestosterona estimula el crecimiento del tubérculo genital e induce la fusión de los pliegues uretrales y los abultamientos labioescrotales. También induce la diferenciación de la próstata e inhibe el crecimiento del septum vesicovaginal, previniendo por lo tanto el desarrollo del derivado vaginal del seno urogenital.

Concluyendo, los andrógenos son determinantes para la diferenciación masculina, la receptividad celular a la testosterona varía con el tiempo ya que es imposible conseguir la fusión de los pliegues genitales después de la semana doce de la vida fetal (cuando la vagina ha iniciado su desarrollo) por tanto,

- 1) Para el total desarrollo masculino de los genitales externos en el varón debe haber estímulo androgénico precoz (antes de la semana 12), con intensidad suficiente ya que si esto no ocurre hay feminización, hipospadias o hasta completa diferenciación femenina.
- 2) Administrar andrógenos a una mujer gestante puede ocasionar virilización en hembras.
- 3) Las enfermedades con alteración del desarrollo de genitales externos relacionadas con alteraciones hormonales (andrógenos) son el síndrome adrenogenital congénito en donde existe virilización en el sexo femenino y la feminización testicular, la cual está ocasionada por insensibilidad tisular a andrógenos.

D) FASE HORMONAL.- En primer lugar se describirán los mecanismos de control hormonal en la diferenciación sexual.

La diferenciación sexual se regula por mensajeros químicos a través de dos mecanismos de control; una célula, de ordinario en una glándula endócrina, segrega un péptido, esteroide u otra molécula al torrente circulatorio donde es transportado a un tejido diana distante para regular e inducir diferenciación. En este punto, un ejemplo peculiar de secreción endocrina es la testosterona la cual es segregada por la célula de Leydig que es liberada a la circulación. El segundo tipo de mecanismo de control en la diferenciación sexual está mediado por una secreción paracrina. Este mecanismo regulador local y más primitivo implica la diseminación de un péptido o esteroide desde su lugar de síntesis de su célula o tejido diana por

difusión local a través del espacio extracelular, un ejemplo de este sistema es la acción del factor inhibidor del ducto de Müller sobre el mismo o la diseminación del ducto de Wolff al sistema gonadal.

La diferenciación sexual no se completa hasta que los caracteres sexuales secundarios se han desarrollado, se alcanza la fertilidad y el fin último, la procreación se hace evidente. Estos desarrollos ocurren durante la pubertad.

Aunque en ambos sexos el control de la función gonadal está mediado por la FSH y la LH, los patrones de secreción de las gonadotropinas son muy distintos en varones y en hembras. En el hombre, la hipófisis masculina segrega típicamente FSH y LH de manera pulsátil, pero relativamente constante y sostenida, lo que se denomina liberación tónica, mientras que en la mujer adulta, la secreción de FSH y de LH es cíclica y está caracterizada por una oleada preovulatoria que conduce a la ovulación.

CLASIFICACION DE LAS ALTERACIONES EN LA DIFERENCIACION SEXUAL (29)

A) PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO:

- * Hiperplasia adrenal congénita por deficiencia de C 21 hidroxilasa, tipo I y II.
- * Hiperplasia adrenal congénita por deficiencia de C 11 hidroxilasa.
- * Secundario a tratamiento con andrógenos o progestágenos sintéticos durante el embarazo, principalmente en el estadio de diferenciación genital.
- * Asociada a malformación urinaria o intestinal.

B) PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO:

- * Falta de respuesta testicular a la hCG y LH e hipoplasia de células de Leydig.
- * Errores congénitos de la biosíntesis de testosterona:
 - 1) Defectos enzimáticos afectando la síntesis de corticoides y testosterona (variantes de hiperplasia adrenal congénita):
 - - Deficiencia del complejo colesterol desmolasa.
 - - Deficiencia de 3 B hidroxiesteroide deshidrogenasa
 - - Deficiencia de 17 alfa hidroxilasa.
 - 2) Defectos enzimáticos afectando primariamente la biosíntesis de testosterona por los testículos.
 - - Deficiencia de 17,20 desmolasa (liasa).
 - - Deficiencia de 17 B hidroxiesteroide oxidorreductasa.
- * Insensibilidad de los órganos diana a los andrógenos debido a anomalías en el receptor citosólico para la testosterona y dihidrotestosterona así como defectos postreceptor.
 - 1) Insensibilidad de órganos diana a las hormonas androgénicas (defectos del receptor y postreceptor)
 - - Síndrome completo de insensibilidad andrógenos y variantes (reminización testicular y sus variantes).

- - Síndrome incompleto de insensibilidad a andrógenos y sus variantes (Síndrome de Reifenstein).

2) Defectos del metabolismo de la testosterona por tejidos periféricos.

- - Deficiencia de 5 alfa reductasa (Hipospadias perineoscrotal y pseudovaginal).

- * Defectos en la síntesis, secreción o respuesta al factor-inhibidor del conducto de Müller.
- * Testículos evanescentes.
- * Testículos rudimentarios.

C) TRASTORNOS EN LA DIFERENCIACION GONADAL, FORMAS NO CLASIFICABLES.

- * Disgenesia de túbulos seminíferos, Síndrome de Klinefelter.
- * Síndrome de disgenesia gonadal y sus variantes, Síndrome de Turner.
- * Forma completa e incompleta de disgenesia gonadal atípica.
- * Disgenesia testicular XX.
- * Anomalías estructurales del cromosoma Y.
- * Hermafroditismo verdadero.

D) DESARROLLO SEXUAL ANORMAL.

- * Hipospadias.
- * Genitales externos ambiguos en hombres XY con otras anomalías congénitas.
- * Síndrome de Rokitanski Küster.
- * Extrofia vesical.

A continuación se realizará en forma breve, un análisis de las patologías que condicionan ambigüedad sexual.

La ambigüedad sexual, puede manifestarse como PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMENINO, es decir, que presentan estructuras gonadales ováricas, pero con genitales externos virilizados. El cariotipo corresponde al de una mujer normal, 46 XX. Esta alteración es debida a un trastorno básico de la fase genital de diferenciación sexual, por lo que el grado de masculinización fetal está determinado por el tiempo de la exposición a andrógeno y el estadio de diferenciación en que se encuentre durante la exposición a éstos. Puesto que en esta anomalía no existe tejido testicular, los andrógenos deben provenir de una fuente extragonadal, capaz de inducir una diferenciación de genitales externos en sentido masculino.

Las fuentes extragonadales de andrógenos pueden ser: (27,30,25,4,13)

- Del propio feto, como ocurre en la hiperplasia adrenal congénita virilizante.
- De la madre, en los casos de tratamientos con andrógenos y progestágenos durante el embarazo, o por virilización transitoria de la madre durante el embarazo.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA VIRILIZANTE.

Es la responsable de la mayoría de los casos de pseudohermafroditismo femenino y aproximadamente de la mitad de los pacientes con genitales externos ambiguos. (29)

Se han descrito seis principales tipos de hiperplasia adrenal congénita, cada una con su cuadro clínico distintivo y su lesión bioquímica específica. Todas son transmitidas como rasgo autosómico recesivo. El común denominador, en los seis tipos bioquímicos, es la deteriorada formación de cortisol - con la consecuente hiperplasia de la corteza adrenal, debida a hipersекреción de ACTH a través del mecanismo de retroalimenta-

ción negativo. Sólo los tipos I, II y III son desórdenes predominantemente virilizantes. En estos tipos, la anomalía de los fenotipos sexuales es la masculinización prenatal del feto femenino debido a la superproducción de andrógenos adrenales y precursores de andrógenos. Los varones afectados no presentan anomalías de sus genitales al nacimiento. Ocasionalmente los tipos bioquímicos IV, V y VI, los cuales tienen como defecto común alteración en la síntesis de cortisol que deterioran la producción de esteroides sexuales por las gónadas y por las glándulas adrenales, existe virilización de las hembras, sin embargo ésta es mucho menos importante que la ocasionada por los primeros tres tipos, el cuadro clínico fundamental de la hiperplasia adrenal congénita IV, V y VI es el pseudohermafroditismo masculino como se comentará posteriormente.

TIPO I: Defecto de C21 hidroxilasa afectando la hidroxilación en la zona fascicular, (virilización simple).

Esta deficiencia es la causa más común de genitales ambiguos en niños así como la forma más común del síndrome adrenogenital. Es heredada como rasgo autosómico recesivo. El gen que codifica la 21 hidroxilación está localizada en el brazo corto del cromosoma número 6 muy próximo al sitio del gen de histocompatibilidad HLA-B. Se ha calculado que la incidencia de esta enfermedad en Estados Unidos y Europa es entre 1 en 4000 y 1 en 15000. (19,24,25)

La anomalía en la biosíntesis adrenal en pacientes con deficiencia de C 21 hidroxilasa tipo I, es la C 21 hidroxilación defectuosa de la 17 hidroxiprogesterona y una disminución en la síntesis de cortisol. Como consecuencia de la síntesis defectuosa de éste, hay una hipersecreción de ACTH, que produce pigmentación de tipo Addisoniano y la glándula adrenal es estimulada para producir unos niveles aumentados de precursores del cortisol, incluidos los andrógenos y sus precursores próximos al bloqueo en la ruta biosintética. La concentración de 17 hidroxiprogesterona en plasma está de ordinario muy aumentada y los niveles en plasma de androstenediona y testosterona

están elevados en los pacientes afectados. Postnatalmente los metabolitos de estos esteroides dan como resultado una excreción aumentada en orina de 17 cetoesteroides, pregnantriol y 11 ceto pregnantriol. Prenatalmente, el exceso en la síntesis de andrógenos adrenales en el feto hembra da como resultado una elevación de los niveles de testosterona. Antes de las doce semanas de gestación, los niveles elevados de andrógenos fetales conducen a un diverso grado de fusión labioescrotal y agrandamiento del clitoris en el feto femenino; la exposición a andrógenos tras la semana doce induce sólo clitoromegalia. Postnatalmente, la secreción de testosterona por la glándula adrenal, así como la conversión de androstenediona a testosterona en tejidos periféricos, resulta en una continua virilización del paciente no tratado. Estos pacientes tienen de ordinario tasas normales de secreción de aldosterona. En los pacientes no tratados, la aumentada producción de andrógenos, conduce a un crecimiento acelerado, durante la niñez y a una desproporcionada aceleración de la maduración esquelética que resulta de un cierre prematuro de la epífisis y estatura corta en la adolescencia y en la edad adulta.

TIPO II: Defecto completo de C 21 hidroxilación, (virilización con pérdida de sal).

En estos pacientes ocurre una virilización y pérdida de sal. Se sospecha que esta variante es debida a un defecto en 21 hidroxilación que implica la zona fascicular y glomerular y que conduce a un deterioro en la secreción de cortisol - (fascicular) y de aldosterona (glomerular). Esto da como resultado una deficiencia de aldosterona y una actividad de renina en plasma aumentada. La pérdida de electrolitos y de líquidos da como resultado una hiponatremia, hiperkalemia, acidosis deshidratación y colapso vascular. Alrededor del 50% de los pacientes tienen una crisis de pérdida de sal entre el sexto y el décimo cuarto día de vida. La masculinización de los genitales externos y del seno urogenital en las hembras afectadas tiende a ser más severa en este tipo de hiperplasia suprarrenal congénita que en la deficiencia de C21 hidroxilasa simple

o en la C 11 hidroxilasa. Sin una terapia específica se produce la muerte secundaria a hiperkalemia, deshidratación y choque. en los machos afectados cuyos genitales son normales el diagnóstico diferencial incluye sepsis, estenosis pilórica, gastroenteritis y lesión cardíaca congénita. (29)

El diagnóstico de la deficiencia de C 21 hidroxilasa debería ser considerado siempre en : 1) Pacientes con genitales ambiguos y los rasgos de pseudohermafroditismo femenino. 2) Machos aparentemente criptorquídicos. 3) Niños que presentan choque o una severa deshidratación. 4) Machos y hembras con signos de virilización antes de la pubertad. La historia familiar de un hijo con muerte inesperada en la infancia o macho con precocidad sexual. Posteriormente como todo paciente con genitales ambiguos debe realizarse un frotis bucal para analizar la cromatina sexual. La excreción de 17 cetoesteroides urinarios y pregnantriol, así como elevada concentración de 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) en plasma, la cual es normalmente elevada en la sangre del cordón umbilical (1,640 ng/dl.aproximadamente), pero decrece rápidamente a 100-200 ng/dl. después de las primeras 24 horas de vida. Sin embargo estas determinaciones no siempre son diagnósticas en la deficiencia de 21 hidroxilasa.

En los pacientes afectados, los valores de 17 OHP oscilan de ordinario entre 3000 y 4000 ng/dl. dependiendo de la edad y la gravedad del defecto de 21 hidroxilación. Los pacientes con una ligera deficiencia de 21 hidroxilasa y los heterocigotos pueden tener unos valores límites o niveles no detectables de 17 OHP. En estos casos, la determinación del efecto de ACTH sobre la elevación de los 17 OHP y la relación 17 OHP/cortisol, identificará a menudo a los recién nacidos afectados. Para distinguir a recién nacidos afectados entre el estado de heterocigoto y una forma leve del desorden en los pacientes homocigotos se puede usar el genotipo HLA. (24)

Cabe recordar que la excreción de los 17 cetoesteroi-

des varía con la edad. En los primeros días de vida, la excreción de 17 cetoesteroides en recién nacidos no afectados puede ser hasta 2-4 mg/24 hr. Al mes, los 17 cetoesteroides urinarios decrecen hasta un límite superior de aproximadamente 0.5mg/año hasta el comienzo de la adrenarquia. El pregnanetriol, el metabolito urinario de 17 OHP, pueden ser normales en los niños afectados. A partir de entonces, los niveles se elevan y son útiles diagnósticamente.

El diagnóstico temprano de la forma con pérdida desal de la hiperplasia adrenal congénita, está basada de ordinario en los signos clínicos de hiporexia, pérdida de peso y vómitos y el hallazgo de hiponatremia e hiperkalemia. Los pacientes que pierden sal moderadamente pueden tener niveles normales de electrolitos en condiciones basales pero exhiben una actividad de renina en plasma elevada e hiponatremia, hiperkalemia y una natriuresis inadecuada con restricción de sal.

TIPO III: DEFECTO DE C-11 HIDROXILASA (VIRILIZACION CON HIPERTENSION).

Un defecto en la hidroxilación en C 11 conduce a hipersecreción de 11 deoxicorticosterona (DOC) y 11 deoxicortisol (compuesto S), además de andrógenos adrenales. Una 11 hidroxilación defectuosa en los senderos metabólicos de los glucocorticoides (fascicular) dá como resultado una secreción elevada de DOC que causa una retención de sal y agua y la consecuyente hipertensión con niveles bajos de renina. Por ello los pacientes exhiben hipertensión además de virilización. El sendero metabólico de la 11 β y 18 hidroxilasa de los mineralo corticoides en la zona glomerulosa es funcionante y pueden segregarse cantidades normales de aldosterona bajo la influencia del sistema renina-angiotensina. La excesiva secreción de DOC en los pacientes no tratados suprime la concentración de renina en plasma y por lo tanto la secreción de aldosterona. Como en otras formas, el defecto es a veces parcial y puede estar ausente, incluso la hipertensión o no aparecer hasta tarde en la niñez o en la madurez. (29)

Las niñas recién nacidas con este síndrome manifiestan ambigüedad de genitales, mientras que los varones presentan genitales externos normales al nacimiento. En los pacientes no tratados tiene lugar una progresiva virilización, crecimiento aumentado y maduración esquelética acelerada. Se han descrito casos de deficiencia de 11 B-hidroxilasa que manifiestan primero signos clínicos en la adolescencia con hirsutismo, alteraciones menstruales, acné, engrosamiento de la voz e hipertensión variable. (19,29)

El diagnóstico de la deficiencia de 11 B hidroxilasa puede ser confirmado al encontrar concentraciones de 21 deoxicortisol (compuesto S) elevadas en plasma y DOC y una excreción aumentada de sus metabolitos en orina (principalmente tetrahidro S) y su supresión por la terapia con glucocorticoides. Estos pacientes cuando son hipertensos presentan una elevación característica de la concentración de deoxicorticosterona (DOC) y de su tasa de secreción, pero niveles bajos de actividad de renina y aldosterona en plasma.

PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO SECUNDARIO A ADMINISTRACION DE ANDROGENOS Y PROGESTAGENOS MATERNOS.

Trás la ingestión materna de testosterona o agentes progestágenos sintéticos durante el primer trimestre del embarazo se ha observado frecuentemente masculinización de los genitales externos de niñas. Si la exposición ocurre tras la doceava semana de gestación no ocurre la fusión de los pliegues labioescrotales, aunque puede haber agrandamiento del clítoris. Se han prescrito varios derivados sintéticos de la progesterona que pueden ser tomados por mujeres con aborto habitual o amenaza de aborto. Estos compuestos en su mayoría son intrínsecamente androgénicos en algún grado y producen regularmente virilización de los fetos femeninos, estos son noretindrona, etisterona, noretinodrel y acetato de medroxiprogesterona. También se ha descrito al estilbestrol en dosis elevadas como causa de pseudohermafroditismo femenino. El mecanismo de la virilización de estos casos es oscuro, pero puede estar relacionado con la inhibición de la 3 B hidroxiesteroide dehidrogenasa por este compuesto. (28,24)

En casos excepcionales puede ocurrir la masculinización del feto femenino si la madre sufre de tumor ovárico (de ordinario arrenoblastoma o tumor Krukenberg) o adrenal, una forma virilizante de hiperplasia adrenal congénita o si desarrolla virilismo a partir de alguna otra causa durante el embarazo. El luteoma del embarazo, un pseudotumor ovárico compuesto por células hiperplásicas tecales luteinizadas, que involuciona postparto ha sido asociado con la masculinización de los genitales externos de recién nacidos femeninos. Los quistes ováricos de luteína en el embarazo, también se han asociado con masculinización fetal. La ausencia de virilismo en la madre no excluye una fuente materna de andrógenos en estos niños, sin embargo, ya que las cantidades requeridas para masculinizar los genitales externos de un feto femenino pueden ser menores que las que causan claras manifestaciones en la madre.

El pseudohermafroditismo femenino originado a partir de la transferencia de esteroides androgénicos en la madre, es el tipo de desarrollo ambisexual que se trata más fácilmente.

PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO ASOCIADO A MALFORMACION URINARIA E INTESTINAL.

Las anomalías genitales van frecuentemente asociadas con ano imperforado, agenesia renal y otras malformaciones del tracto urinario y del intestino inferior. Carpentier y Potter han revisado los hallazgos en tales recién nacidos y han sugerido el término de "Pseudohermafroditismo femenino no específico". Algunas, pero no todas estas anomalías son incompatibles con la vida. Al contrario que otras formas de pseudohermafroditismo femenino, pueden estar malformados también los ductos genitales internos. Los hallazgos en estos pacientes pueden ser muy extraños y no es poco frecuente la persistencia de la cloaca primitiva. La patogénesis de estas anomalías es diferente de otros tipos de desarrollo ambisexual y debiera ser considerada en el contexto de otras formas de teratología. (28 30).

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO.

El pseudohermafroditismo masculino es una condición en la que sujetos genéticamente varones, las gónadas son exclusivamente testículos pero los ductos genitales o los genitales externos están incompletamente masculinizados y exhiben en un grado variable las características fenotípicas de la hembra.

El espectro clínico varía desde individuos en los que la configuración de los genitales externos es femenino, hasta formas leves como las representadas por hipospadias, criptorquidia y ambigüedad de genitales externos. (28,29)

En esta patología se presupone una diferenciación embrionaria gonadal normal pero con alteraciones en la fase genital de diferenciación sexual, con lo cual al faltar la acción de los andrógenos testiculares el seno urogenital evoluciona en sentido femenino. Esto puede ser secundario a una insuficiencia secretora del propio testículo, durante este episodio crítico de la diferenciación o bien como consecuencia de una falta de respuesta de los tejidos diana a los andrógenos normalmente segregados por el testículo durante la vida embrionaria.

A continuación se analizarán las patologías que condicionan pseudohermafroditismo masculino manifestado con ambigüedad de genitales.

Falta de respuesta testicular a la hCG y LH (Hipoplasia o agenesia de las células de Leydig.- La agenesia o hipoplasia de las células de Leydig, o una anomalía del receptor lo cual produce la falta de respuesta a la hCG-LH de las células de Leydig, ocasionando así un pseudohermafroditismo masculino. Estos pacientes 46XY tienen fenotipo femenino, infantilismo sexual, testículos pequeños inguinales o intraabdominales compuestos de tubulos seminíferos infantiles alineados por células de Sertoli y con rara espermatogonia. Las células de Leydig están ausentes a pesar de los niveles elevados de gonadotropinas. Los genitales externos son generalmente femeninos y en ocasiones presentan ligera fusión del labio posterior y clitoromegalia.

Los niveles de testosterona en plasma son bajos. La regresión del ducto mülleriano es completa, ya que la secreción del factor inhibidor del ducto mülleriano por las células de Sertoli fetales está intacta.

La resistencia de las células de Leydig indiferenciadas embrionarias y fetales a la hCG ocasionaría una deficiencia fetal de testosterona y por ello, una diferenciación, femenina o predominantemente femenina de los genitales externos. Alternativamente, la elevada concentración de hCG en la gestación temprana puede ser suficiente como para contrarrestar la resistencia del órgano diana e influir sobre la diferenciación de las células de Leydig.

ERRORES CONGENITOS EN LA BIOSÍNTESIS DE TESTOSTERONA.-

Defectos enzimáticos que afectan la biosíntesis de los corticoides y la testosterona como son las variantes de hiperplasia adrenal congénita (deficiencia compleja de colesterol desmolasa, 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa y 17 alfa hidroxilasa) son causantes de pseudohermafroditismo masculino. (29,6)

* * DEFICIENCIA COMPLEJA DE COLESTEROL DESMOLASA (HIPERPLASIA ADRENAL LÍPOIDE).

En esta alteración el bloqueo se localiza a nivel del complejo enzimático que transforma el colesterol a pregnenolona. Los recién nacidos con este defecto, descrito por Prader en primer lugar, se presentan con una severa insuficiencia adrenal y enormes acúmulos de lípidos en las células de la corteza adrenal y las gónadas. Los machos afectados tienen genitales externos femeninos con una pseudovagina que termina en fondo de saco ciego y ductos genitales masculinos hipoplásicos, pero sin útero ni trompa de Falopio. Los genitales de las hembras afectadas son normales. En los machos los testículos pueden ser abdominales, inguinales o en los labios.

El diagnóstico de la deficiencia compleja de colesterol desmolasa debería de sospecharse en pacientes con pseudohermafroditismo masculino que manifiestan insuficiencia adrenal. Los niveles plasmáticos de cortisol y aldosterona son indetectables,

al igual que las concentraciones urinarias de pregnandiol, pregnantriol, 17 Cestoesteroides y 17OH. Este defecto enzimático se hereda como rasgo autosómico recesivo. El tratamiento debe ser sustitutivo con gluco y mineralocorticoides tan pronto se sospeche el diagnóstico. Ya que habitualmente a estos enfermos les es asignado el sexo femenino, es recomendable efectuar la orquidectomía profiláctica temprana y terapia con estrógenos al llegar a la edad de la pubertad.

* * DEFICIENCIA DE 3 B HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA.

Este desorden fue descrito por primera vez por Bongiovanni, y es debido a la deficiencia de la enzima 3 B hidroxiesteroide deshidrogenasa. Esta enzima actúa en un estado temprano en la biosíntesis de esteroides y es requerido por las adrenales y las gónadas para la síntesis de sus respectivos esteroides activos biológicamente. Una deficiencia de la enzima da como resultado la incapacidad para convertir los 3 beta hidroxidelta 5 esteroides en 3 ceto delta 4 esteroides. El defecto conduce a la síntesis deficiente de aldosterona, cortisol y los potentes andrógenos y estrógenos. Estos pacientes presentan masculinización incompleta de los genitales externos, de esta manera exhiben una pequeña estructura fálica con hipospadias de segundo o tercer grado, fusión parcial de los pliegues labioescrotales un seno urogenital y una bolsa vaginal ciega. La diferenciación de los conductos Wolffianos es normal. Las estructuras Mullerianas están ausentes. Así mismo desarrollan ginecomastia en la pubertad, la cual puede estar relacionada con secreción testicular aumentada de 5 delta 5 androstendiol.

El diagnóstico de la deficiencia de 3 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa se debería sospechar en todos los machos XY con genitales ambiguos e insuficiencia adrenal. Las características hormonales de este desorden son las elevadas concentraciones de delta 5 C21 y C 19 esteroides (por ejemplo dehidroepiandrosterona y su sulfato) y sus derivados en plasma y orina. Es importante interpretar esta elevación de C21 y C19 3 beta hidroxiesteroide en relación a los valores normales de acuerdo a la edad, ya que en prematuros y recién nacidos,

éstos pueden encontrarse elevados y ser normal. (29)

Este desórden es transmitido como rasgo autosómico recesivo con una heterogeneidad genética.

* * DEFICIENCIA DE 17 ALFA HIDROXILASA.

Fue descrito por primera vez por primera vez por Viglieri. El defecto en la 17 hidroxilación resulta en una síntesis perturbada de 17 hidroxiprogesterona y 17 hidroxipregnenolona y por tanto de cortisol y esteroides sexuales (testosterona y estradiol). La secreción de grandes cantidades de corticosterona y 11 deoxicorticosterona (DOC) conduce a hipertensión, hipokalemia y alcalosis, así como a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Debido a la actividad glucocorticoide de la corticosterona, los enfermos generalmente no presentan manifestaciones clínicas de hipocortisolismo. (29,22)

Las manifestaciones clínicas son una consecuencia del defecto en la biosíntesis de esteroides gonadales y adrenales. El fenotipo de los machos afectados con deficiencia de 17 alfa hidroxilasa, varía desde el pseudohermafroditismo masculino con genitales externos femeninos de apariencia normal y bolsa vaginal ciega, hasta el macho hipospádico con falo pequeño y criptoquidia. La magnitud de la perturbación de la masculinización de los genitales externos en el feto masculino se correlaciona con la gravedad del bloqueo en la 17 alfa hidroxilación y por lo tanto en la síntesis de testosterona. Los testículos pueden ser intraabdominales, estar en el canal inguinal o en los pliegues labiaioescrotales. Las estructuras Mullerianas están ausentes y los derivados Wolffianos son de ordinario hipoplásicos. La excesiva secreción de 11-deoxicorticosterona y corticosterona, conduce a hipertensión e hipokalemia. Al ser baja la secreción de esteroides, los pacientes severamente afectados no desarrollan características sexuales secundarias, y los niveles de FSH y LH en plasma y orina son altos.

El diagnóstico de la deficiencia de 17 alfa hidroxilasa debería de ser sospechado en pseudohermafroditas masculinos, incluyendo hembras fenotípicas XY con hipertensión hiporreninémica y alcalosis hipokalémica. Las concentraciones en plasma

de ACTH, 11 deoxicorticosterona, corticosterona y progesterona son elevadas mientras que los niveles de aldosterona, 17 hidroxiprogesteronona, cortisol y los esteroides sexuales son bajos. La prueba de hCG es habitualmente negativa y en los pacientes en edad postpuberal ambas gonadotropinas se encuentran notablemente aumentadas. El análisis histológico de la gónada es semejante al descrito en otras variedades de bloqueos. (28,29)

DEFECTOS ENZIMATICOS QUE AFECTAN PRIMARIAMENTE LA BIOSINTESIS DE TESTOSTERONA POR LOS TESTICULOS.

* * DEFICIENCIA DE 17,20 DESMOLASA (LIASA).

Zachmann y colaboradores, fueron los primeros en estudiar pacientes con una forma familiar de pseudohermafroditismo masculino, el cual fue atribuido a un defecto parcial o completo en la conversión de esteroides C 21 a C 19 (testosterona androstendiona y dehidroepiandrosterona) por los testículos y glándulas suprarrenales. Estos pacientes tienen una constitución cromosómica XY. Se hereda en forma autosómica dominante limitada al macho o recesiva unida al cromosoma X. En la forma completa los genitales externos son femeninos y al tiempo de la pubertad no hay aparición de caracteres sexuales secundarios ni desarrollo mamario. Los derivados Wolffianos son generalmente hipoplásicos. En la forma incompleta los pacientes presentan genitales ambiguos con hipospadias perineoescrotal y pseudovagina que termina en fondo de saco ciego. Los conductos Wolffianos son normales. Al tiempo de la pubertad hay virilización parcial de los genitales externos sin desarrollo de ginecomastia. Los pacientes prepúberes con esta forma parcial del bloqueo deben diferenciarse de aquellos con formas incompletas de resistencia periférica a la acción de andrógenos, deficiencia de la enzima 5 alfa reductasa y deficiencia de 17 beta oxidoreductasa.

Finalmente el diagnóstico preciso puede establecerse por demostración de la incapacidad de las adrenales y gónadas para convertir esteroides de C21 a C19, por ejemplo, 17 hidroxiprogesteronona a androstendiona y delta 5-17 hidroxipregnenolona a dehidroepiandrosterona. En los enfermos con bloqueo completo,

la prueba de hCG es negativa en términos de Delta 4 androstendiona y testosterona en tanto que en la forma parcial, es posible observar un incremento significativo en los valores de estos andrógenos. La concentración urinaria de pregnantriol se encuentra aumentada y la de CE notablemente disminuída. Los niveles en suero de gonadotropinas se encuentran elevados en ambas formas.

* * DEFECTO DE 17 B HIDROXIESTEROIDE OXIDORREDUCTASA (17 Hidroxiesteroide dehidrogenasa).

Esta es una forma familiar de pseudohermafroditismo masculino causada por un bloqueo parcial en el último paso de la biosíntesis de andrógenos y de estrógenos por el testículo, la reducción de androstendiona a testosterona y de estrona a estradiol, fue descrita por primera vez por Sáez y col. Al nacimiento estos pacientes XY tienen genitales externos femeninos o ligera ambigüedad testículos de ordinario situados en el canal inguinal, sólo derivados de los ductos genitales masculinos y una vagina ciega. La pubertad se caracteriza por un progresivo engrosamiento del clítoris y virilismo, amenorrea y comunmente ginecomastia. Los estrógenos provienen de la secreción directa por los testículos y del metabolismo periférico de esteroides C 19 de las adrenales y de los testículos y del metabolismo periférico de esteroides C19 de las adrenales y de los testículos (principalmente androstendiona) a estrona. (29)

Hay una conversión perturbada de androstendiona a testosterona y de dehidroepiandrosterona a androstendiol por el tejido testicular. La examinación histológica de los testículos tras la edad de la pubertad revela hiperplasia de las células de Leydig. En el examen microscópico de los testículos se encuentra ausencia o déficit de células germinales en los túbulos seminíferos.

La deficiencia de 17 alfa hidroxesteroide oxidoreductasa debería de ser considerada en pseudohermafroditas masculinos con derivados mullerianos ausentes que no tienen anomalías en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides.

y por tanto no presentan insuficiencia suprarrenal. En el paciente prepuberal o en el joven adolescente los niveles de androstendiona en plasma y estrona pueden no estar elevados. Sin embargo el defecto en la biosíntesis de testosterona puede ser demostrado por una prueba de estimulación con hCG. En los pacientes afectados tienen lugar una desproporcionada elevación en los niveles de androstendiona y estrona en plasma en comparación con los de testosterona y estradiol. Las concentraciones urinarias de 17 cetoesteroides se encuentran elevadas, al igual que los niveles plasmáticos de gonadotropinas.(5)

DEFECTOS EN TEJIDOS DIANA DEPENDIENTES DE ANDROGENOS.

Un defecto en cualquier sitio desde la 5 alfa reducción de testosterona, función del receptor, translocación del complejo receptor-esteroide, activación de los sitios de unión nucleares, transcripción o traducción podría conducir a una acción perturbada de los andrógenos y ocasionar pseudohermafroditismo masculino. Han sido identificadas dos formas principales: Insensibilidad del órgano diana a las hormonas androgénicas (los defectos del receptor de andrógenos y las formas receptor positivas) y errores en el metabolismo de la testosterona por tejidos periféricos por la deficiencia de 5 alfa reductasa. El espectro de fenotipos de estos pacientes varía desde individuos con genitales externos femeninos normales, pasando por ambigüedad genital hasta aquellos con fenotipo masculino normal e infertilidad. (8,29)

* * SINDROME COMPLETO DE INSENSIBILIDAD A ANDROGENOS Y SUS VARIANTES (FEMINIZACION TESTICULAR).

Descrito por primera vez en 1940 por Schiller, pero Morris en 1953 realiza revisión de 80 casos descritos en la literatura, añadiendo observaciones personales describiendo el síndrome con el término de testículo feminizante, el cual como se verá es inadecuado.

Es un desorden característico que se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X. El cariotipo es 46 XY con antígeno H-Y positivo.

Fenotípicamente estos pacientes presentan genitales externos enteramente femeninos, una bolsa vaginal ciega, con estructuras mullerianas ausentes, testículos localizados en la región labial o inguinal o intraabdominalmente y ausencia o vestigios de derivados Wolffianos. El vello púbico y axilar es raro ordinariamente y falta por completo en alrededor de un tercio de los pacientes. El 10% de los pacientes exhiben ligera ambigüedad de genitales al nacimiento. (29)

Histológicamente las gónadas son testículos en la etapa prepuberal aparentemente normales, sin embargo postpuberalmente, los túbulos seminíferos están adelgazados con aspecto inmaduro con pocas espermatogonias y espermatogénesis ausente. Las células de Leydig son hiperplásicas y tienden a formar grupos adenomatos. Los testículos están predispuestos a transformación maligna.

Se hereda en forma recesiva ligada al sexo o autosómica dominante limitada por el sexo.

En esta alteración se han demostrada las siguientes anomalías a nivel molecular.

A nivel del receptor de andrógenos:

- 1) Una baja o indetectable concentración de receptor. (Receptor negativo).
- 2) Un receptor inestable (receptor positivo termolábil).

A nivel postreceptor, en donde se refieren niveles normales del receptor. (variedad receptor positivo, defecto postreceptor).

Todas estas alteraciones ocasionan finalmente falta de sensibilidad de los tejidos a los andrógenos, lo que condiciona en la vida fetal que el seno urogenital, falto de estímulo androgénico evolucione en sentido femenino, desarrollándose así genitales externos femeninos. Posteriormente esta misma insensibilidad de los tejidos periféricos existe también a nivel del hipotálamo por lo que éste reacciona con aumento de la producción de gonadotropinas por parte de la hipófisis, con elevación de testosterona secundaria, la cual es ineficaz

desde el punto de vista funcional y por otro lado la producción de estrógenos, a los cuales provienen de la conversión periférica de testosterona a androstendiona y por secreción directa de estradiol por los testículos, que si son activos, condiciona feminización. (8,15)

El diagnóstico se establece por criterios clínicos en el paciente postpuberal y se sospecha fuertemente en el individuo prepuberal. Los pacientes pueden presentar junto con hernia inguinal o masa labial amenorrea primaria, a pesar de las características sexuales secundaria y una historia de una hermana o tía afectada. Una hembra fenotípica con amenorrea primaria, desarrollo mamario, vello pubiano y axilar ausente o escaso una vagina superficial y cérvix ausente en el examen ginecológico y un patrón de cromatina X negativo, en el frotis bucal con un cariotipo XY, tiene la forma completa de insensibilidad a andrógenos. La ausencia de útero puede ser confirmada por ecografía. Prepuberalmente, el diagnóstico diferencial incluye defectos en la biosíntesis de testosterona y deficiencia de 5 alfa reductasa. Así mismo debe realizarse una evaluación endócrina en estos pacientes incluyendo la respuesta de andrógenos a hCG y ACTH, la determinación de la actividad del receptor citosólico de andrógenos y si es necesaria, la respuesta metabólica a la testosterona. Los niveles circulantes de LH, testosterona y estradiol se encuentran moderadamente elevados comparados con los varones adultos normales, en tanto que los de FSH son normales o bajos.

* * SINDROME INCOMPLETO DE INSENSIBILIDAD A ANDROGENOS Y SUS VARIANTES.

Se ha descrito un grupo heterogéneo de individuos XY con insensibilidad incompleta o parcial de andrógenos. Los genitales externos son predominantemente masculinos o ambiguos. La presentación más común en la infancia es un macho aparente con hipospadias de tercer grado (orificio uretral situado en la base del falo), un pene pequeño y frecuentemente criptorquidia. Así mismo puede existir clitoris hipertrófico

con fusión labioescrotal incompleta, vestigio vaginal que termina en fondo de saco. En la pubertad aparece de ordinario vello pubiano y axilar, ginecomastia y características sexuales masculinas pobremente desarrolladas. (2)

Están ausentes los derivados de los ductos Mullerianos en algunos pacientes los derivados de los ductos Wolffianos están presentes pero de ordinario son hipoplásicos. Histológicamente los testículos tienen mejor conservación de los elementos celulares, sin embargo existe azoospermia debido a la detención de las células germinales más allá del primer estadio.

En este síndrome la patogenia consiste en un menor grado de insensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de los andrógenos. Se ha demostrado que existe una reducida ligadura de alta afinidad de dihidrotestosterona al receptor citosólico de andrógenos y en otros casos familiares se ha demostrado resistencia de andrógenos receptor positivo siendo desconocido en estos pacientes el defecto molecular. Se cree que puede haber una ligera anomalía cualitativa en el receptor de andrógenos en la que los complejos esteroide receptor activados se unan a la cromatina nuclear (" sitios aceptores") pero no consiguen producir los eventos subsiguientes a la ligadura nuclear que media la respuesta celular al andrógeno(7,29)

Factores aún no definidos, aparte de los receptores, pueden influir en la respuesta de los tejidos diana a los andrógenos.

A través del cuadro clínico, es decir un paciente XY con ambigüedad de genitales, con determinación de LH en plasma y de testosterona y sus precursores antes y después de la administración de hCG, servirá para distinguir pacientes con insensibilidad a andrógenos. Los estudios de unión citosólica y nuclear de DHT en fibroblastos en cultivo a partir de piel genital puede demostrar una deficiencia parcial de receptores de andrógenos o un número normal de los mismos. La demostración de una respuesta a la testosterona metabólica y clínica pobre o ausente puede servir como un útil coadyuvante en el diagnóstico de la resistencia parcial a andrógenos.

Dentro de las variantes de este síndrome se encuentran el síndrome de Lubs, de Gilbert Dreyfus y el de Reifenstein o pseudohermafroditismo familiar tipo I, siendo este último el más común.

El síndrome de Reifenstein agrupa a una serie de expresiones fenotípicas que varían desde un fenotipo similar al de feminización testicular incompleta, con desarrollo parcial de conductos Wolffianos, pseudovagina, hipospadias perineal, fusión labioescrotal parcial y ginecomastia, hasta un fenotipo masculino con virilización incompleta (hipospadias perineoescrotal y ginecomastia. Todas estas variantes podrían representar una mutación única con manifestaciones variables, ya que todos ellos han sido identificados dentro de una misma familia.

El perfil endócrino del síndrome de Reifenstein es semejante al de la feminización testicular; los niveles circulantes de LH y testosterona se encuentran moderadamente elevados al igual que la producción total de estrógenos. Las concentraciones de FSH son generalmente normales. Debido a que la resistencia a los andrógenos es parcial, los pacientes con este síndrome no desarrollan el grado de feminización observada en los síndromes de feminización testicular. Los estudios de unión en fibroblastos derivados de piel del área genital han revelado la presencia de cantidades normales o bajas del receptor DHT, sugiriendo que la anomalía en este síndrome podría localizarse en cualquiera de los procesos posteriores a la formación del complejo hormona-receptor, o en la estructura o características fisicoquímicas del receptor. Su forma de herencia es la recesiva ligada al cromosoma X.

DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE LA TESTOSTERONA POR TEJIDOS PERIFERICOS.

* * DEFICIENCIA DE 5 ALFA REDUCTASA; PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO CON VIRILIZACION NORMAL EN LA PUBERTAD.

Nowakowski y Lenz, describieron en 1961 un tipo familiar de Pseudohermafroditismo masculino, denominándolo "hipospadias perineoescrotal pseudovaginal", que es transmitido en forma autosómica recesiva. Tienen cariotipo XY, testículos

normalmente diferenciados, ductos internos masculinos y genitales externos ambiguos. En 1974, Walsh y col. describieron un defecto en la conversión de testosterona a su metabolito 5 alfa reducido, dehidrotestosterona, en pacientes con este síndrome.

Hasta la actualidad han sido descritas 3 variantes bioquímicas de este defecto. En la primera de ellas, la enzima posee una afinidad disminuída para su sustrato (T); en la segunda, la enzima presenta una afinidad normal para el sustrato pero disminuída para su cofactor (NADPH). Por último, en la tercera variante bioquímica existe una afinidad disminuída tanto para el sustrato como para el cofactor. (11,12)

Ya que la 5 alfa reductasa es esencial en el proceso de diferenciación de los órganos genitales externos, los enfermos con deficiencia en la actividad de esta enzima presentan al nacimiento ambigüedad de genitales externos caracterizada por un falo pequeño, hipospadias perineoescretal y una pseudovagina que termina en fondo de saco ciego y se abre ya sea a un seno urogenital o a la uretra. Los testículos están bien diferenciados y están localizados en el canal inguinal o en los pliegues labiales escrotales. No están presentes las estructuras Mullerianas. Las estructuras Wolffianas, están bien diferenciadas; los ductos eyaculatorios terminan de ordinario en una bolsa vaginal ciega. Al llegar a la pubertad los pacientes se virilizan. Característicamente no desarrollan ginecomastia, acné, recesión temporal del cabello, ni desarrollo de la próstata; el pelo facial y corporal es escaso durante o después de la pubertad. Al mismo tiempo la testosterona en plasma, se eleva al margen del macho adulto, mientras que la dihidrotestosterona permanece muy baja. La relación testosterona/dihidrotestosterona en la sangre periférica está elevada de 35 a 84 en los machos adultos afectados, en contraste con la relación normal en machos de 8 a 16. Prepuberalmente la relación testosterona/dihidrotestosterona puede ser normal bajo condiciones basales, sin embargo, tras la estimulación con hCG se puede demostrar una relación anormal. Postpuberalmente las concentraciones en plasma de LH están de ordinario elevadas y los valores de FSH tienden

a ser más altos que en los controles. Rasgos adicionales de la deficiencia de 5 alfa reductasa son unos cocientes disminuidos de esteroides C19 y C21 urinarios y alfa reducidos a 5 beta reducidos así como una actividad de 5 alfa reductasa deficiente o normal en fibroblastos de piel genital en cultivo. (20,12)

Al igual que las otras formas de pseudohermafroditismo se hereda en forma autosómica recesiva.

SINDROME DE TESTICULOS EVANESCENTES.

En este síndrome las anomalías genitales son resultantes de la función testicular durante los estadios críticos de la diferenciación sexual masculina, por ejemplo 8 a 14 semanas de gestación. El término de testículos evanescentes fue descrito por primera vez en 1957 en machos pseudohermafroditas porque los genitales en estos casos sugerían que ocurría deficiencia testicular fetal y los testículos se desvanecían antes de completar la diferenciación sexual masculina. Estos pacientes tienen un cariotipo XY. Los elementos gonadales, están ausentes y la diferenciación de los ductos genitales, seno urogenital y genitales externos es altamente variable. La falta de función de los testículos que comienza entre la octava y la décima semana de la gestación conduciría a unos genitales externos ambiguos y a un desarrollo variable de los ductos genitales, desde la ausencia completa de ductos mullerianos y wolffianos hasta el desarrollo parcial de cualquiera de ellos. La falta de función testicular que ocurre tras la fase crítica de la diferenciación masculina (14 semanas) resulta en anorquia, un síndrome caracterizado por el hallazgo de diferenciación masculina normal tanto interna como externamente pero no de tejido gonadal. La naturaleza de este defecto es desconocida. El diagnóstico puede ser sospechado en pacientes con estas características, con gonadotropinas altas, aunado a un fallo de respuesta de testosterona a hCG. La laparotomía exploradora es fundamental para precisar el diagnóstico. (30,28)

TESTICULOS RUDIMENTARIOS.

Son pacientes con cariotipo masculino XY. Presentan criptorquidia y frecuentemente un micropene y/o hipospadias. Posteriormente no se observa retrasopuberal sino un hipogonadismo con testículos pequeños. En la biopsia testicular se encuentran tubos seminíferos pocos numerosos y mal desarrollados con fibrosis intersticial y células de Leydig visibles en mayor o menor número. (30)

TRASTORNOS EN LA DIFERENCIACION GONADAL, FORMAS NO CLASIFICABLES.

* * DISGENESIA GONADAL ATIPICA.

Se describió por primera vez en 1937, por Pich consistente en la presencia de genitales externos ambiguos con genitales internos con gónada disgenética en forma de cintilla en un lado y un testículo en el lado opuesto. El fenotipo es altamente diverso, va desde hembras fenotípicas a machos fenotípicos pero ambos con genitales ambiguos. Desde la descripción de Pich, hasta la actualidad se han descrito 111 casos similares (Wolfdietrich 1975).

En 1964, Shoval propueso el término de Disgenesia gonadal mixta o atípica. De acuerdo a la gónada reconocible en el momento de la exploración se clasifica de la siguiente manera: (28,29)

A) Paciente con testículo en un lado, (forma más frecuente de disgenesia gonadal atípica)

- - Y una gónada disgenética en el opuesto.
- - Y ausencia de gónada identificable en el opuesto.
- - Testículo disgenético en un lado y cintilla en el opuesto.

B) Paciente con gonadoblastoma en un lado,

- - Y cintilla en el opuesto.
- - Y ausencia de gónada en el opuesto.

Los cariotipos descritos en esta patología son, en primer lugar por frecuencia el mosaicismo XY/XO (50% de los casos), seguido del XO/XYYY, XO/XY/XX y XO/XY/XXY. El mosaicismo XO/XY va frecuentemente asociado con cromosomas Y anormales estructuralmente. Por ello las redistribuciones intercromosomas con pérdida del cromosoma Y anormal estructuralmente pueden ser un mecanismo común para la producción del mosaicismo XY/XO con cromosomas Y anormales estructuralmente (ver más adelante).

Ocasionalmente han sido descritos pacientes con genitales masculinos o ambiguamente masculinos teniendo sólo un cariotipo XO en los tejidos estudiados. El antígeno H-Y

era positivo en dos casos en que fue examinado. La etiología más probable de esta condición es un mosaicismo críptico o una translocación del material Y.

En la patogenia de esta alteración, la acción local restringida o paracrina de los testículos sobre la diferenciación de los ductos genitales está bien demostrada en pacientes con desarrollo gonadal asimétrico. En tales pacientes, el desarrollo de los ductos masculinos y la involución de las estructuras de Müller son también asimétricas y paralelas al grado de desarrollo testicular en cada lado. La presencia de células de Sertoli en la gónada ipsilateral se correlaciona con la ausencia de estructuras mullerianas en el mismo lado en pacientes con mosaïcismo XO/XY. Esto está ocasionado por la secreción del factor inhibidor del ducto mulleriano por células de Sertoli embrionarias y fetales. La diferenciación masculina de los genitales externos sin embargo sería efectuada por tejido testicular en cada gónada fetal, ya que la masculización de estas estructuras responde a andrógenos sistémicos y estos pueden ser segregados por ambos testículos.

En relación al fenotipo de todos los pacientes diagnosticados hasta el momento con disgenesia gonadal mixta al momento del nacimiento, se consideraron de acuerdo a los genitales externos 2/3 partes como hembras y el resto como varones, sin embargo en todos los casos existe alguna evidencia de virilización. La talla baja y algunos estigmas somáticos que recuerdan el síndrome de Turner, se presentan en estos pacientes. El retraso mental no es frecuente en ellos. Se ha observado que en la adolescencia se presenta un grado de virilización en pacientes con fenotipo predominantemente femenino. El desarrollo de las mamas en o después de la pubertad ocurre en alrededor de una cuarta parte de los casos y de ordinario, asociado a una neoplasia gonadal.

La propensión de los pacientes con mosaïcismo XY/XO a desarrollar tumores gonadales esta muy aumentada y está indicada la extirpación profiláctica de las gónadas en cinta o de los testículos disgenésicos sin descender. El gonadoblastoma, un complejo tumor compuesto de grandes células germinales

células de Sertoli y derivados del estroma, es la neoplasia encontrada con mayor frecuencia; puede dar origen a un germinoma maligno. Por ello tras la extirpación de las gónadas se deberían examinar secciones seriadas para evidenciar el tumor. El riesgo de un tumor gónadal es en total de un 20% y está relacionado con la edad.

El diagnóstico de estos pacientes se realizará con el cuadro clínico, exploración física, cariotipo, detección de la presencia de elementos testiculares ectópicos, la cual puede realizarse antes de la pubertad a través de la elevación en la concentración de testosterona en suero por encima de los valores prepuberales tras tratamiento con gonadotropina coriónica humana. Los niveles plasmáticos de FSH y de LH y la respuesta de las gonadotropinas a la LH-RH están aumentados después de la pubertad y pueden estarlo también en el curso del primer año de vida. El ultrasonido abdominal y la tomografía axial computarizada, son también de utilidad en el diagnóstico de esta patología y finalmente la exploración quirúrgica para el reconocimiento de los genitales internos con estudio histológico, si es posible.

* * ANOMALIAS ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA Y.

Las anomalías estructurales del cromosoma Y con significación clínica con respecto a la diferenciación sexual y al síndrome de disgenesia gonadal, son mucho más raras que aquellas que implican el cromosoma X. El fenotipo de estos pacientes es altamente variable y se extiende desde el de un adulto normal a través de individuos con genitales externos infantiles femeninos y gónadas en cinta bilaterales. Esta variación se explica mejor por el efecto de la línea celular XO y la magnitud de la pérdida de segmentos activos del cromosoma Y. Se conocen varios casos de translocaciones del Y autosoma, de ordinario hay translocación de la región heterocromática distal del brazo largo del cromosoma Y a un autosoma y la diferenciación sexual masculina es normal. (29)

* * DISGENESIA GONADAL PURA.

Este término ha sido aplicado a hembras fenotípicas con un cariotipo 46XX o 40XY que tienen gónadas en cinta rudimentarias y permanecen infantiles sexualmente, pero que son de estatura normal o alta y carecen de estigmas del síndrome de Turner. En la pubertad presentan efectos usuales de castración prepuberal y sus valores de gonadotropinas en plasma y orina están elevados. El patrón cromatina X puede ser positivo o negativo. Los pacientes cromatin X negativos presentan ocasionalmente virilización, con hipertrofia del clitoris. (28,29,30)

La designación de disgenesia gonadal pura, fue introducida por Harden y Sewart en 1959, en su descripción de una hembra fenotípica de 19 años y cariotipo XY.

* * DISGENESIA TESTICULAR XX, (VARON XX).

Diversos autores han señalado la existencia de varones fenotípicamente normales, con un cariotipo femenino normal (40 XX), hasta el momento se han descrito más de 100 casos desde 1965 en que De la Chapelle describió el primer caso.

Este desorden ocurre en alrededor de 1 por cada 32,000 machos. El fenotipo de estos machos XX es: una talla normal ó discretamente baja, proporciones esqueléticas normales, inteligencia prácticamente normal y caracteres sexuales secundarios bien desarrollados con genitales externos masculinos. En el 9% de los casos los varones XX presentan hipospadias, siendo esta la única característica que permite efectuar el diagnóstico durante la prepubertad. Sin embargo existen casos en los que existe ginecomastia e hipospadias o ambigüedad de genitales externos, en los cuales debe hacerse el diagnóstico diferencial con hermafroditismo verdadero 46 XX en el cual siempre es posible detectar la presencia de tejido ovárico en cualquiera de las gónadas o en ambas, así como restos de ductos Mülllerianos.

La histología testicular es muy similar a las de individuos con síndrome de Klinefelter (47 XYY); los túbulos seminíferos están disminuídos de tamaño y número; las células germinales ausentes y tiene lugar fibrosis peritubular e intersticial. Las células de Leydig hiperplásicas y en acúmulos pseudoadenomatosos un 10% de los machos XX presentan hipospadias que pueden atribuirse a deficiencia fetal de las células de Leydig.

Las 4 hipótesis que tratan de explicar esta rara patología de inversión sexual con antígeno H-Y positivo son: (28)

1) Mosaicismo de cromosomas sexuales críptico en un macho XX con una línea celular no detectada conteniendo un cromosoma Y.

2) Intercambio o translocación entre un cromosoma Y y un X o un autosoma que resulta en la locación de genes masculinizantes en un cromosoma X o un autosoma durante la profase de la primera división meiótica de Ferguson-Smith).

3) Un gen mutante autosómico que conduce a la diferenciación de los testículos en un embrión XX.

4) La constitución XX en estos casos fuese consecuencia de una pérdida de cromosoma Y en un sujeto XXY.

Desde el punto de vista hormonal las gonadotrofinas pueden encontrarse normales o aumentadas y la testosterona se encuentra en límites bajos.

* * HERMAFRODITISMO VERDADERO.

El hermafroditismo verdadero es la coexistencia en un mismo individuo de tejido testicular y ovárico, bien sea en la misma gónada o en gónadas opuestas. El diagnóstico puede hacerse tras la demostración anatomopatológica firme de la coexistencia del tejido testicular y ovárico en un mismo individuo, sin embargo se ha ocasionado gran confusión en el análisis histopatológico de las gónadas para la determinación del diagnóstico pues hay ciertas variaciones estructurales que no permiten catalogar claramente el tejido gonadal ya sea como ovario o como testículo, estas variantes son: (28,29)

- La presencia de estroma gonadal dispuesto en remolinos, similar al encontrado en el ovario pero sin oocitos.
- La presencia de algunos oocitos en una gónada en cinta.

Ambos ejemplos en presencia de tejido testicular presente en la gónada contralateral.

Los genitales externos e internos, mientras que muestran de forma invariable algún grado de desarrollo ambisexual no deberían de ser utilizados como criterio para la clasificación de un individuo como hermafrodita verdadero.

Los pacientes con esta alteración se han descrito en un número aproximado de 350 casos en la literatura mundial.

Clasificación.- Se realiza de acuerdo al tipo y localización de las gónadas:

A) ALTERNANTE, cuando coexisten un testículo en un lado y

un ovario en el otro, esto ocurre en aproximadamente el 30% de los casos. El ovario frecuentemente es encontrado en el lado izquierdo.

- B) BILATERAL, se encuentra tejido testicular y ovárico bilateralmente, de ordinario como ovotestículos, esta disposición ocurre en alrededor del 20% de los casos.
- C) UNILATERAL, De un lado existe tejido testicular y ovárico y en lado contrario se encuentra un testículo o un ovario, la frecuencia de este tipo es un poco menor del 50% de los casos. En este caso el tejido testicular puede encontrarse en cualquier punto del trayecto normal del descenso embriológico del testículo bien sea como tal (testículo) o como ovoteste mientras que el ovario se encuentra casi constantemente en su posición normal.

Cuadro clínico.- No existen rasgos clínicos característicos que permitan únicamente por clínica distinguir el hermafroditismo verdadero de otras formas de intersexualidad.

Los genitales externos pueden simular los de macho o bien, de la hembra. A menudo son ambiguos y tres cuartas partes de los pacientes han sido tomados como machos por el tamaño de sus falos. Casi todos los sujetos tienen hipospadias, que varían en su extensión desde perineal hasta peneal, con fusión incompleta de los pliegues labioescrotales. En casos raros está presente una uretra peneal. Es común la criptorquidia y una hernia inguinal que puede contener una gónada o útero, está presente el alrededor de la mitad de los casos. Hay útero en virtualmente, la totalidad de los casos. El desarrollo del conducto interno está de acuerdo con la gónada de ese lado. el útero se desarrolla con mayor frecuencia en los casos unilaterales en que en el lado opuesto al de la coexistencia gonadal existe ovario.

En los hermafroditas verdaderos el desarrollo mamario tiene lugar comúnmente en la pubertad y la menstruación ocurre en más de la mitad de los pacientes. La hematuria periódica debida a la menstruación constituye una pista tardía para el diagnóstico en los individuos fenotípicamente varones.

Puede haber ovulación, sin embargo a pesar de haber espermatogonias no hay espermatogénesis. Puede ocurrir un patrón cíclico de secreción de FSH y LH similar al de mujeres normales. Una baja relación de testosterona estradiol en plasma juega un papel en el desarrollo mamario.

Existe vello pubiano con distribución horizontal, vello axilar normal. Inteligencia y tallas medias, no existe malformación esquelética ni de otros órganos.

Desde el punto de vista cromosómico, alrededor del 70% de los hermafroditas verdaderos son cromatin X positivos. Según Van Niekerk en 148 pacientes estudiados 89 eran 40 XX, 18 eran 40 XY y 21 eran quimeras XX/XY y el resto eran mosaicismo de los cromosomas sexuales. Todos los hermafroditas verdaderos son antígenos H-Y positivos, independientemente de su cariotipo. Por lo tanto, esta alteración puede ser ocasionada por:

- A) Mosaicismo de cromosomas sexuales.
- B) Quimerismo.
- C) Translocación o intercambio de un cromosoma Y a un cromosoma X durante la profase de la primera división meiótica del espermatozoide a través del fenómeno de crossing-over, de esta forma un genotipo XX llevaría en uno de los cromosomas X elementos genéticos de un cromosoma Y, lo cual justificaría la presencia de tejido testicular.
- D) Un gen mutante autosómico, ya que se postula (Fraccaro y col.) que el gen estructural del antígeno H-Y está en el autosoma para el antígeno resulta en una diferenciación de un testículo u ovotestículo en un individuo XX. Esta es la causa más probable del mosaicismo XX/XY, el cual es originado como consecuencia de doble fertilización o posible fusión de los huevos fertilizados normalmente y esto ha sido demostrado por estudios citogenéticos.

Los individuos quiméricos XX/XY tienen dos distintas poblaciones de células cada una de las cuales tiene un diferente

origen genético.

Diagnóstico.- Debe considerarse en todo paciente con ambigüedad de genitales, en la fusión incompleta labioescrotal con criptorquidia o hipospadias con criptorquidia al nacimiento. El hallazgo de una gónada en el pliegue labioescrotal (especialmente en el lado derecho) con una consistencia lobulada bipolar compatible con ovotestículo es sugestiva también. El cariotipo es impreciso, sin embargo la presencia de un cariotipo XX/XY en presencia de ambigüedad de genitales apoya fuertemente el diagnóstico.

Desde el punto de vista hormonal, no existe aumento en la eliminación urinaria de 17 cetoesteroides ni de pregnantriol como ocurre en la hiperplasia adrenal congénita. Los estrógenos y andrógenos son normales así como las gonadotropinas plasmáticas.

Puede realizarse un estudio radiológico con medio de contraste en la uretra para determinar las relaciones existentes entre vejiga, vagina y uretra, sin embargo, el diagnóstico definitivo es con una exploración quirúrgica con toma de biopsia y estudio histológico de las gónadas encontradas.

DESARROLLO SEXUAL ANORMAL.

Se han referido individuos con ambigüedad sexual con cariotipo XY como una aberración común del desarrollo durante la organogénesis de los testículos y el riñón de origen indeterminado y etiología multifactorial, se ha asociado con enfermedad renal congénita y de comienzo temprano (glomerulonefritis crónica) y de forma variable con tumor de Willms. La extrofia vesical la cual es un problema disembrionogénico, de falta en el desarrollo de los elementos que van a formar la pared vesical y abdominal, con persistencia de la membrana cloacal que se traduce en un desarrollo defectuoso de la vejiga, la sínfisis púbica, los genitales externos y la pared abdominal anterior. También se ha asociado la ambigüedad de genitales con malformaciones ano-rectales como parte de los síndromes polimarfomativos. (29,30)

MANEJO DE PACIENTES CON DESARROLLO AMBISEXUAL.

Con la apropiada asignación del sexo de educación y el correcto manejo subsiguiente, los individuos con ambigüedad de sus genitales deben ser capaces de conducir sus vidas bien ajustadas y finalmente alcanzar la meta de una vida sexual satisfactoria. Para obtener este resultado favorable es preciso hacer un diagnóstico correcto tan pronto como sea posible para alcanzar una decisión firme sobre el sexo de educación. (4)

Se deberían sospechar anomalías de la diferenciación sexual no sólo en recién nacidos con genitales ambiguos, sino también en hembras aparentes con masas inguinales, hernia inguinal o ligero engrosamiento del clítoris. De la misma forma merecen un cuidadoso escrutinio los machos aparentes con criptorquidia, hipospadias o genitales o gónadas desusadamente pequeñas. Una determinación precisa del patrón de cromatina X o preferiblemente análisis del cariotipo es un primer paso imperativo en tales recién nacidos. (18,25)

Todos los recién nacidos con ambigüedad sexual y un patrón de cromatina X positivo deberán sufrir suficientes estudios en el periodo neonatal para diferenciar las varias formas de pseudohermafroditismo femenino del verdadero hermafroditismo o las variantes de disgenesia gonadal.

Si el pseudohermafroditismo es secundario a una hiperplasia adrenal congénita, la excreción de 17 cetosteroides deberá ser elevada. Recientemente ha sido demostrada una concentración de 17 hidroxiprogesterona en plasma sorprendentemente alta en pacientes con 21 hidroxilación deficiente; valores por encima de 3000 ng/dl. en un recién nacido con genitales ambiguos que tiene 24 hr o más de vida son virtualmente diagnósticos de las formas de hiperplasia adrenal congénita tipo I y II en recién nacidos que no están enfermos de forma aguda por otra causa tal como sepsis. Cualquier recién nacido con genitales externos ambiguos que no prospero o que desarrolla vómitos y deshidratación durante las primeras semanas de vida es sospechoso de una hiperplasia adrenal del tipo perdedora de sal. Si además se encuentra con hiperkalemia, asociada

a acidosis e hiponatremia, el diagnóstico está virtualmente asegurado y se debe instaurar una vigorosa terapia con glucocorticoides sal y mineralocorticoides.

Así mismo si se ha descartado hiperplasia adrenal congénita en un paciente con pseudohermafroditismo femenino, debe investigarse la ingesta de andrógenos u hormonas progestacionales durante el embarazo o si la madre desarrolló alguna tendencia virilizante. En esta caso estos pacientes no requerirán ningún tratamiento médico. Los pacientes con pseudohermafroditismo femenino tienen de ordinario un útero normal y trompas de Falopio con ovarios normales. (19,25)

En el caso de hermafroditismo verdadero el 70% de los pacientes son cromatina X positivos y puede ser difícil distinguir algunos de ellos de los casos raros idiopáticos de pseudohermafroditismo femenino. Los verdaderos hermafroditas, sin embargo, a menudo tienen las gónadas localizadas en sus labios o canales inguinales. Una gónada bipartita es altamente sugestiva de un ovotestículo (29,30)

En los recién nacidos con patrón nuclear de cromatina X negativa debe sospecharse pseudohermafroditismo masculino. En el 80% de los casos de disgenesia gonadal y alrededor del 30% de los casos de hermafroditismo verdadero se encuentra también patrón negativo de cromatina X.

En todos estos casos, debe hacerse una historia familiar detallada, incluyendo pedigree, ya que muchas anomalías sexuales son de naturaleza hereditaria, así mismo debe realizarse un cariotipo con examen específico de la morfología del cromosoma Y con Giemsa y bandeado con quinacrina. Así mismo un ultrasonido y estudios con medio de contraste del seno urogenital así como examen endoscópico con fibroscopio son de utilidad. Los esteroides urinarios y los andrógenos en plasma antes y tras la administración de ACTH y hCG deben determinarse para averiguar si existe bloqueo en el metabolismo de la testosterona o deficiencia de 5 alfa reductasa. Así mismo puede investigarse con la administración de estas hormonas si existe sensibilidad por parte de los tejidos diana hacia los andrógenos.

En el paciente raro en el que no se encuentre evidencia de síntesis de testosterona defectuosa, falta de respuesta del órgano diana a andrógenos o disgenesia testicular, debe considerarse el hermafroditismo verdadero. En estos pacientes establecerán el diagnóstico la laparatomía y la demostración simultánea de tejido ovárico y testicular.

REASIGNACION DEL SEXO TRAS EL PERIODO NEONATAL.

Frecuentemente se asigna a los niños un sexo totalmente inapropiado debido a errores en el diagnóstico o ignorancia de los principios que deberían gobernar esta elección. En tales casos, la difícil decisión de cambiar el sexo de educación o de dejarlo como está depende mayormente de la edad del niño y del grado hasta el cual se ha establecido el papel de género. Money y colaboradores han demostrado que un cambio en el sexo de educación es factible hasta la edad de un año y medio y tiene éxito hasta los dos años y medio, pero a partir de entonces pueden encontrarse serias y a veces calamitosas consecuencias sociales y psiquiátricas. Después de la adolescencia, el mismo paciente puede alcanzar la decisión de que él o ella ha sido educado en el sexo contrario y puede pedir asistencia para cambiar su sexo de asignación. Si hay suficiente base anatómica para creerlo, la petición debería ser considerada seriamente y aceptada de ser posible, además de dar consejo psiquiátrico y legal pues estos pacientes tienen perturbaciones psiquiátricas serias.

Finalmente la principal consideración que debe realizarse en los pacientes con ambigüedad de genitales debiera ser la posibilidad de lograr genitales externos cosmética y funcionalmente normales por medios quirúrgicos y endocrinológicos, ya que en la mayoría de los casos la fertilidad es nula.(4,-18,21,25)

ANALISIS:

Se realizó una revisión de los expedientes pertenecientes a la "Clínica de intersexo" del Hospital Infantil de México, del año de 1980 al de 1989, y se analizaron exclusivamente los casos de aquellos pacientes que cumplían con los criterios para considerarlos como portadores de ambigüedad de genitales.

A continuación se mostrarán los resultados obtenidos de esta revisión.

Las patologías condicionantes de ambigüedad sexual encontradas en el presente análisis fueron:

- - HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA VARIEDAD PERDEDORA DE SAL.(DEFICIENCIA 21 HIDROXILASA).
- - HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA VARIEDAD NO - PERDEDORA DE SAL.(DEFICIENCIA 21 HIDROXILASA).
- - HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA VARIEDAD 11B HIDROXILASA.
- - DISGENESIA GONADAL MIXTA.
- - DISGENESIA GONADAL PURA..
- - DISGENESIA TESTICULAR XX. (VARON XX).
- - HIPOSPADIAS PERINEOESCROTAL Y PSEUDOVOGINAL.
- - PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO NO CLASIFICADO.
- - PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO NO CLASIFICADO.
- - HERMAFRODITISMO VERDADERO.

Se mostrarán las características clínicas, los métodos diagnósticos y terapéuticos, utilizados en cada una de estas patologías.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA.

Hubo en total 16 casos de hiperplasia adrenal congénita, de los cuales 5 correspondieron al tipo I o variedad no perdedora de sal (V.N.P.S.), 10 al tipo II o variedad perdedora de sal (V.P.S.) , ambas por deficiencia de 21 hidroxilasa, y uno al tipo III por deficiencia de 11 hidroxilasa.

EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

| EDAD | V.P.S. | V.N.P.S. | C11 HIDROXILASA |
|----------------|--------|----------|-----------------|
| 0 a 30 días | 8 | 0 | 0 |
| 1 mes a 1 año | 2 | 2 | 1 |
| mayor de 1 año | 0 | 3 | 0 |

En relación al SEXO, antes del diagnóstico 3 pacientes de la variedad perdedora de sal, 1 de la variedad no perdedora de sal y el caso correspondiente al tipo III eran considerados como masculinos, pero posterior al diagnóstico todos ellos cambiaron de sexo, es decir, se consideraron como femeninos.

Respecto al lugar de origen, 4 pacientes (25%), provenían del Distrito Federal, el resto del Estado de México, Guerrero, Michoacán, Guanajuato, Oaxaca, Veracruz y Puebla.

En cuanto a los antecedentes de importancia, hubo dos casos en la variedad perdedora de sal y uno en la no perdedora de sal que tenían un hermano con hiperplasia adrenal congénita.

Aproximadamente el 69% de estos pacientes contaban con CARIOTIPO (8 casos) el cual correspondía al de una mujer normal (46 XX) en todos los casos a excepción de uno que fue mosaico 46 XX/45 XO. El 86.6% (13 casos) contaban con estudio de cromatina, la que se reportó positiva en todos los casos.

CARACTERISTICAS DE LOS GENITALES.

| CARACTERISTICA | V.P.S. | V.N.P.S. | C11 HIDROXILASA |
|---------------------------------------|--------|----------|-----------------|
| Hipertrofia de clítoris | 10 | 5 | 1 |
| Hiperpigmentación de -- genitales. | 8 | 4 | 0 |
| Fusión labioescrotal | 6 | 3 | 1 |
| Escrotalización labios | 8 | 3 | 0 |
| Seno urogenital | 5 | 2 | 0 |
| Agnesia labios menores | 1 | 1 | 0 |
| Vello púbico | 0 | 1 | 0 |

Respecto a los ESTUDIOS ENDOCRINOLOGICOS, estos se realizaron en 14 casos (87.5%). Los 17 cetoesteroides en orina se encontraban elevados en 12 de ellos y normales en un caso de la variedad perdedora de sal y en el de la deficiencia de 11 hidroxilasa. En 5 pacientes se realizó además determinación de 17 hidroxiprogesterona (1 de la tipo I, 4 de la tipo II y en el de la tipo III), la cual resultó elevada en todos los casos. En dos casos se realizaron 17 cetogénicos los que resultaron elevados en el caso que correspondía a la tipo I y normales en el de la tipo III. El tetrahydrocompuesto S en orina de 24 horas resultó elevado en el caso de la deficiencia de 11 hidroxilasa.

OTROS METODOS DIAGNOSTICOS.

| METODO | V.P.S. | V.N.P.S. | CLIHIDROXILASA |
|-------------------------|--------|----------|----------------|
| Cistoscopia | 5 | 4 | 1 |
| Urografía excretora | 2 | -- | 1 |
| Uretrocistograma | -- | 1 | 1 |
| Ultrasonido abdominal. | 2 | 2 | -- |
| Electrolitos séricos | 8 | 5 | 1 |
| Laparatomía exploradora | -- | -- | 1 |

Dentro de los hallazgos más comunes observados a través de la cistoscopia están, la uretra masculinizada y la presencia de seno urogenital, éste último presente en los tres tipos de hiperplasia suprarrenal congénita. En relación al reporte de los ultrasonidos, en todos, se detectaron órganos genitales internos femeninos. En cuanto a las urografías excretoras, sólo hubo un caso de agenesia renal izquierda, perteneciente a la hiperplasia suprarrenal congénita variedad perdedora de sal. Y un caso de reflujo vesicouretral con ectasia pielocaliceal (Variedad C ll hidroxilasa). Los electrolitos séricos fueron normales en la variedad no perdedora de sal y ClI hidroxilasa, y en la perdedora de sal hiperkalemia e hiponatremia.

CIRUGIAS REALIZADAS.

| CIRUGIA | V.P.S. | V.N.P.S. | ClI hidroxilasa. |
|---|--------|----------|------------------|
| Clitoridectomía más plastía de seno urogenital. | 3 | 2 | 1 |
| Clitoridectomía y - plastía de labios menores. | 2 | 1 | -- |
| Vaginoplastía | 1 | 2 | 1 |
| Cierre de fístula uretro vaginal. | 1 | -- | 1 |
| Ninguna | 5 | 1 | 0 |

Todos los pacientes con hiperplasia adrenal congénita, recibieron tratamiento con corticoides, sólo hubo dos casos de -- pacientes que necesitaron dilataciones vaginales posteriores y sólo un paciente recibió apoyo psicológico.

Hubo dos pacientes que fallecieron por sepsis, desnutrición y deshidratación.

DISGENESIA TESTICULAR XX.

Hubo 4 casos de disgenesia testicular XX, de los cuales tres eran menores de 1 año de edad, provenían de los estados de Veracruz, Oaxaca, Estado de México y Distrito Federal. En dos casos hubo antecedente de enfermedad exantemática durante la gestación, en 2 casos existía el antecedente de ingesta de medicamentos no especificados durante la gestación y en un caso de ingesta de hormonales. Se refirió consanguinidad en 1 caso. El cariotipo fue 46 XX en todos los casos con cromatin sexual positiva.

Las características de los genitales fueron:

| | |
|-------------------------------------|----------|
| -- Escroto bífido | 3 casos. |
| -- Hipospadias peneoescrotal. | 4 casos. |
| -- Micropene. | 3 casos. |
| -- Criptorquidia bilateral | 2 casos. |
| -- Hiperpigmentación | 1 caso. |
| -- Testículos retráctiles | 1 caso. |
| -- Hipotrofia testicular unilateral | 1 caso. |

En tres pacientes se realizaron estudios endocrinológicos, reportándose niveles basales y postestímulo de testosterona dentro de rangos normales. Los niveles de FSH y LH se encontraron también en límites normales.

Dentro de los otros métodos diagnósticos utilizados para el diagnóstico se encuentran, la cistoscopia (en los 4 casos), ultrasonido pélvico (2 casos), urografía excretora (2 casos) y finalmente laparatomía exploradora, con toma de biopsia gonadal, (2 casos).

Los hallazgos encontrados mediante la cistoscopia fueron muy variables, pues se reportó desde una uretra femenina normal, hasta una uretra masculinizada, en un caso se encontró seno urogenital y en otro una vagina inferior. El ultrasonido no reportó genitales internos femeninos. La urografía excretora fue normal. Y las biopsias gonadales reportaron tejido testicular

Las cirugías realizadas, de tipo correctivo fueron, 1º y 2º tiempo de hipospadias en 3 casos, corrección de fístula

uretrocutánea, 2 casos, meatotomía, 2 casos, 2 casos, orquidopexia, 2 casos y hernioplastia inguinal bilateral, 1 caso.

En un sólo caso se dió terapia de apoyo con testosterona.

DISGENESIA GONADAL.

El total de casos con esta patología fue de 8, de los cuales 2 correspondieron a la forma mixta y 6 a la forma pura.

EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

| EDAD | MIXTA | PURA |
|-----------------|-------|------|
| Menor de 1 año. | 2 | 3 |
| Mayor de 1 año | - | 3 |

En relación al SEXO, antes del diagnóstico 5 pacientes eran considerados como femeninos (1 de la forma mixta y el resto de la pura). Posterior al diagnóstico solo uno de estos pasó a ser considerado como masculino (correspondía a la forma -- pura).

Una cuarta parte de ellos (2 casos), eran originarios del Distrito Federal y el resto de Oaxaca, Estado de México, Sinaloa, Veracruz y Guanajuato.*

Dentro de los antecedentes de importancia, sólo en un caso (correspondiente a la forma pura), tenía un familiar con síndrome de hipospadias perineoscrotal pseudovaginal. En ninguno de los casos se refirió consanguinidad. En relación con el CARIOTIPO, este se realizó en todos los pacientes y en los de la forma pura este resultado ser 46 XY, mientras que en los de la forma mixta, uno se reportó como mosaico 46XY/45 XO y otro como 46 XY/ 46 Xi(Y)/ 45 XO El estudio de cromatina se realizó en 7 pacientes, y se reportó negativa en todos.

CARACTERISTICAS DE LOS GENITALES.

| CARACTERISTICA | MIXTA | PURA |
|--------------------------|-------|------|
| Hipertrofia de clítoris | 0 | 3 |
| Micropene | 0 | 1 |
| Hipospadias | 2 | 3 |
| Escroto bifido | 0 | 1 |
| Sinequias labios menores | 1 | 2 |
| Labios escrotalizados | 0 | 3 |
| Criptorquidia unilateral | 1 | 1 |
| Criptorquidia bilateral | 0 | 2 |
| Seno urogenital | 0 | 2 |

En cuanto a los estudios endocrinológicos, se realizaron en 5 pacientes (02.5%). En todos hubo adecuada respuesta de la testosterona a la estimulación con gonadotropina coriónica. Sólo en un caso de disgenesia gonadal pura se reportaron 17 cetosteroides en orina disminuídos. La 17 hidroxiprogesterona también se encontró disminuída en otro caso de la misma forma de disgenesia gonadal.

En todos los casos se realizaron cistoscopias, en la mitad de los casos se realizaron ultrasonidos abdominales, y en todos se realizó laparatomía exploradora con toma de biopsia gonadal.

En relación con los hallazgos a la cistoscopia, lo que resalta es que se encontró una vagina y uretra femenina en 3 casos de disgenesia gonadal pura y pseudovagina en 2 casos de la forma pura y uno de la forma mixta. Sólo en un caso (en la forma pura) se refirió la presencia de seno urogenital.

El ultrasonido abdominal mostró en 2 casos de la forma pura útero, uno de ellos rudimentario, mientras que -

el otro era normal y además se referían presencia de trompas y -- ovarios. En el otro caso en el que se realizó este estudio no se observaron genitales internos femeninos.

En relación con los hallazgos de la Laparatomía exploradora, se reportaron:

En la disgenesia gonadal mixta , los dos casos contaban con cintas unilaterales y la presencia de un testículo intraabdominal o en el tercio superior del canal inguinal. Sólo en un caso se encontró útero normal.

En los casos de la forma pura se encontró:

- Cinta ovárica 2 casos.
- Testículo unilateral 3 casos.
(intraabdominal).
- Testiculos bilaterales 2 casos.
(intraabdominales)
- Utero atrófico 4 casos.
- Trompa unilateral 4 casos.

En el caso en el que se observó un útero atrófico en el ultrasonido abdominal no se corroboró la presencia de este mediante la laparatomía exploradora, ni tampoco se encontraron otros derivados mullerianos.

El reporte de las biopsias gonadales en la forma mixta fue:

- Oviducto, epidídimo y estroma de celuas fusimormes en un caso.
- Trompa con fimbria con gónada indiferenciada 1 caso
- Testículo normal unilateral en los dos casos.

En la forma pura fue:

- Testículos inmaduros 2 casos.
- Testículo atrófico con trompa uterina, epidídimo y conducto deferente. 1 caso.
- Testículo disgenético 1 caso.
- Cinta unilateral 3 casos
- Trompa uterina con epidídimo y cordón espermático 1 caso.
- Testículo con focos de gonado blastoma y estroma ovárico 1 caso.

CIRUGIAS RECONSTRUCTIVAS.

| TIPO DE CIRUGIA | MIXTA | PURA |
|--------------------------------------|-------|------|
| 1o. Tiempo seno urogenital | 1 | 0 |
| 1o. Tiempo de hipospadias | 1 | 2 |
| 2o. Tiempo de hipospadias | 1 | 2 |
| 3o. Tiempo de hipospadias | 0 | 2 |
| Clitoridectomía radical | 0 | 3 |
| Liberación sinequias labios menores. | 0 | 1 |
| Cierre de fístula uretro-cutánea. | 1 | 1 |
| Corrección estenosis meato | 1 | 0 |
| Plastía labios mayores | 0 | 1 |
| Orquidopexia unilateral | 0 | 1 |

En tres casos (2 de la forma pura y uno de la forma mixta), se dió tratamiento de apoyo con testosterona.

HIPOSPADIA PERINEOESCROTAL.

Se encontraron 15 casos, de los cuales 6 se diagnosticaron antes del año de edad y 9 después. Todos estaban catalogados con el sexo masculino. Provenían del estado de México, Puebla, Hidalgo, Jalisco, Nayarit, Sinaloa, Guanajuato y Honduras. Cinco pacientes tenían el antecedente de que la madre había recibido medicamentos durante el embarazo, los cuales incluían anticonceptivos, antieméticos y otros no especificados. No existía consanguinidad entre los padres en ningún caso. Se realizó cariotipo en 9 casos, de los cuales 8 fueron 40 XY y uno correspondió a un mosaico 45 XO/ 40XY. La cromatina sólo se realizó en 6 casos, y se reportó negativa en todos.

En un caso había un Tumor de Willms asociado.

CARACTERISTICAS DE LOS GENITALES.

| | |
|-----------------------------|----------|
| -- Hipospadia peneoescrotal | 15 casos |
| -- Pseudovagina | 4 casos |
| -- Escroto bífido | 10 casos |
| -- Criptorquidia bilateral | 3 casos |
| -- Criptorquidia unilateral | 3 casos |
| -- Testículos retráctiles | 2 casos |
| -- Sin criptorquidia | 8 casos |
| -- Micropene | 3 casos |

En relación con los estudios endocrinológicos estos, - se realizaron en 8 pacientes, en todos hubo una adecuada respuesta de la testosterona al estímulo con gonadotropina coriónica. En 1 paciente se realizó dehidrotestosterona también postestímulo y fue normal. En un paciente se realizó además estradiol, 17 cetoesteroides urinarios y 17 hidroxiprogesterona que fueron normales. En 2 pacientes se realizó LH y FSH y sólo uno mostró FSH elevada.

Dentro de los métodos diagnósticos utilizados, además de los estudios hormonales están:

| | |
|------------------------|----------|
| -- Urografía excretora | 6 casos. |
| -- Cistoscopia | 11 casos |

- Ultrasonido pélvico 3 casos
- Laparatomía exploradora 2 casos

La urografía excretora fue anormal en 2 casos (doble sistema pielocaliceal y el Tumor de Willms). La cistoscopia reportó uretra masculina en 5 casos, Veromontanum prominente en 5 casos y pseudovagina en 2. El ultrasonido pélvico descartó la presencia de genitales internos femeninos en 2 casos, y en uno si se reportó la presencia de vagina y útero, sin embargo esto no fue corroborado en la laparatomía exploradora, en ambas laparatomías no se encontraron estructuras femeninas y que en el mismo evento se realizó orquidopexia y sólo en 1 caso se realizó biopsia testicular la cual se reportó como normal.

CIRUGIAS RECONSTRUCTIVAS.

- 1o. tiempo hipospadias 13 casos.
- 2o. tiempo hipospadias 8 casos.
- Dilataciones uretrales 2 casos.
- Cierre de fístula uretrocutánea 2 casos.
- Hernioplastia inguinal 1 caso.
- Orquidopexia 2 casos.
- Uretrostomía perineal 1 caso.
- Resección de valvas posteriores 1 caso.
- Ninguna 2 casos.

En sólo un caso se dió tratamiento con ciclopentolato de testosterona.

TESTICULO FEMINIZANTE.

Sólo hubo un caso, el paciente tenía un mes de edad - al momento del diagnóstico, fue considerado como masculino, era originario de Veracruz y como antecedente de importancia sólo se refería consanguinidad entre los padres. Su cariotipo fue 46 XY, con cromatina negativa. Las características de los genitales eran: Falo pequeño, testículos en bolsas escrotales las cuales semejan labios mayores y presencia de introito vaginal.

Dentro de los estudios hormonales, se encontraron niveles elevados de andrógenos pre y postestimuloación con gonadotropinas y falta de supresión de LH.

El ultrasonido pélvico no mostró genitales internos femeninos y en los labios mayores se detectó parénquima testicular. La cistoscopia reveló uretra femenina y a la vaginoscopia introito vaginal completamente separado de la uretra, no se observó cérvix.

Durante su pubertad desarrolló ginecomastia.

Las cirugías realizadas fueron: 1o. tiempo de hipospadias, así como también en 2o. tiempo, rotación de colgajo de -- escroto, recolocación de escroto y elongación de pene, orquidopexia, mastectomía, y cierre de fístula uretrocutánea.

Además se le realizó terapia psicológica.

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO NO CLASIFICADO.

Hubo 3 casos, de los cuales 2 tenían menos de 1 año -- al momento del diagnóstico. Así mismo dos pacientes fueron catalogados anterior al diagnóstico como hembras y posteriormente se consideraron varones. Hubo consanguinidad en 1 de los casos. El cariotipo se realizó en 2 pacientes el cual fue 46 XY. En los 3 casos la cromatina fue negativa. Se refería así mismo en un caso dos familiares con conducta virilizante.

Las características de los genitales fueron:

| | |
|-----------------------------|----------|
| -- Hipertrofia de clítoris | 2 casos. |
| -- Labios escrotalizados | 2 casos. |
| -- Criptoquidia bilateral | 2 casos. |
| -- Criptorquidia unilateral | 1 caso. |
| -- Escroto fusionado | 2 casos. |
| -- Hipospadias | 2 casos. |
| -- Seno urogenital | 1 caso. |
| -- Ginecomastia | 1 caso. |

Los estudios endocrinológicos reportaron cortisol basal y postestímulo normal (1 caso) 17 hidroxiprogesterona 7.9 ng/ml. Dehidroepiandrosterona 1.8 ng/ml y androstenedion 2 ng/ml. En 2 casos la testosterona basal fue de 0 y sólo en uno se reportó la postestímulo en 134 mg%. Pregnyl 304/100 ml.

En relación a los demás estudios complementarios para el diagnóstico estan los siguientes:

En los tres pacientes se realizó cistoscopia, en los que se reportó uretra femenina en 2 casos, introito vaginal y vagina sin observarse cervix, 1 caso, veromontanum rudimentario 2 casos. En 1 caso se realizó laparatomía exploradora* con toma de biopsia gonadal, que reportó tejido testicular normal. Sólo en 1 caso se realizó urografía excretora que mostró pielectasia y pielonefritis.

* No se encontraron genitales internos femeninos. En ningún paciente se realizó alguna cirugía correctiva.

PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO.

Fue un solo caso, en el cual no se pudo precisar la etiología del pseudohermafroditismo. Se trató de una paciente de 14a 8/12 de edad identificada con el sexo femenino, procedente del estado de Hidalgo, sin antecedentes de importancia, con un cariotipo 46 XX con 20% de cromatina positiva. Presentaba hipertrofia de clítoris, fusión de labios menores, introito vaginal pequeño, labios mayores hipertróficos e hiperpigmentados las mamas se referían normales.

El reporte de los 17 cetos fue normal (2.2)

Se le realizó laparatomía exploradora encontrando utero, trompas y ovarios normales. Como cirugías correctivas se le realizó clitoridectomía parcial con plastía de labios mayores y vaginoplastía , reconstrucción del introito vaginal y hernioplastía inguinal derecha.

HERMAFRODITISMO VERDADERO.

Hubo sólo un caso de esta patología, se trataba de un paciente de 4a 6/12 al momento del diagnóstico, considerado como masculino, procedente del D.F. No contaba con ningún antecedente de importancia. Su cariotipo era 46 XY/ 46 XX con cromatina positiva en un 16%. Sus genitales consistían en un falo con hipospadias perineoescrotal con cuerda severa, criptorquidia izquierda grado IV. Testículo derecho en bolsa escrotal.

Los niveles de testosterona, F.S.H. y L.H. fueron normales. El ultrasonido pélvico, mostró rudimiento de vagina, ovario izquierdo.

La cistoscopia mostró uretra masculina normal.

La laparatomía exploradora reportó útero atrófico y se encontró gónada izquierda, la cual se reportó como ovario con quistes foliculares, oviducto normal, en mesoovario túbulos seminíferos células intersticiales semejantes a las de Leydig, no se catalogó como ovoteste.

Las cirugías correctivas realizadas fueron, durante la laparatomía la gonadectomía izquierda, posteriormente lo. tiempo de hipospadias y rotación de colgajos de escroto.

DISCUSION:

A final de cuentas, la asignación de sexo en un paciente con ambigüedad de genitales, es el problema mayor y el objetivo final del equipo multidisciplinario que actúa en la clínica de intersexo. El paciente deberá permanecer o modificar el rol sexual en el que actuaba de manera que pueda reintegrarse a la sociedad con las mayores posibilidades de llevar una vida plena en todos los sentidos (4). Esta decisión no puede tomarla un sólo médico, y se requiere una amplia participación de los servicios de Endocrinología, Genética, Cirugía, Urología, Cirugía Plástica, Patología, Radiología, Psiquiatría y Trabajo Social, que actúan conjuntamente de modo que la decisión final tome en cuenta factores genéticos, endócrinos, anatómicos, psicológicos y sociales (25).

Idealmente, el paciente con ambigüedad de genitales debería ser estudiado integralmente al momento del nacimiento, de modo que se llegara al diagnóstico preciso y la asignación de sexo fuera inmediata. En realidad, esto ocurre sólo en la menor parte de los casos, bien porque el paciente llega tardíamente o mas frecuentemente porque los procedimientos diagnósticos son lentos, difíciles de realizar y en algunos casos no se efectúan en nuestro medio, de manera que con frecuencia transcurren varios meses para la asignación de sexo y en ocasiones no se puede llegar a un diagnóstico preciso (4,28).

Es muy importante el apoyo psiquiátrico no solo al paciente ya pensante, sino también a los miembros que forman el núcleo familiar y no es raro que los aspectos psicológicos y sociales tengan una gran influencia sobre la asignación del sexo (28).

Entre los pacientes incluidos en el estudio, un número de 8 (16%), requirieron un cambio del rol sexual, en todos los casos se necesita un gran apoyo psicológico para toda la familia.

El protocolo de estudio de estos pacientes debe

realizarse en la forma más ordenada posible, siguiendo ciertos pasos de acuerdo a hallazgos previos, que finalmente nos lleven al diagnóstico más preciso posible. Por diferentes razones, encontramos que una cuarta parte de los pacientes (26%) no contaban con todos los elementos diagnósticos necesarios o no fue posible aclarar el diagnóstico preciso de manera que se agruparon bajo los términos generales de Pseudhermafroditismo masculino o femenino.

La patología más frecuente encontrada en nuestra serie como causa de ambigüedad de genitales fue la hiperplasia adrenal congénita (HAC), con 16 casos (29%), en otras series publicadas (19, 29) la hiperplasia adrenal congénita también ha sido señalada como la más frecuente hasta alcanzar el 50% como etiología de la ambigüedad genital. Al igual que se ha referido en la literatura, la HAC es producida por deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa en más del 90% de los casos (19), predominó la variedad perdedora de sal sobre la variedad simple con el doble de los casos (10 Vs.5), la inmensa mayoría (8 casos) se diagnosticó en el primer mes de vida como todos ellos fueron perdedores de sal, probablemente influyeron las alteraciones electrolíticas producidas por la falta de mineralocorticoides en el diagnóstico temprano. Cabe mencionar que una de las pacientes presentó un cariotipo de 46 X0/XX, lo cual no es habitual en esta patología (24, 29).

En relación a las características de los genitales de estas pacientes, todas ellas presentaban hipertrofia de clítoris y la hiperpigmentación de genitales en la mayoría ya fueran perdedoras o no perdedoras de sal. La formación de seno urogenital fue observada en la mitad de los casos.

La elevación de los 17 cetoesteroides urinarios, continúa siendo un excelente elemento diagnóstico (19), en un solo caso, sin embargo se encontraron normales, no obstante el cuadro clínico y una elevación clara de la 17 hidroxiprogesterona permitieron hacer el diagnóstico. Este paciente presentó alteraciones electrolíticas muy graves que condicionaron final-

mente su fallecimiento aunados a un proceso infeccioso. Solamente se diagnosticó un paciente con bloqueo enzimático diferente al de 21 hidroxilasa, en este caso se trató de una deficiencia de 11 hidroxilasa; nos ha llamado la atención que con tan poca frecuencia se diagnostiquen pacientes con bloqueos enzimáticos diferentes a la 21 hidroxilasa, siendo que en otras series la frecuencia de HAC secundaria especialmente a deficiencia de 17 hidroxilasa o 11 hidroxilasa no son tan raras (28,29). En el primer caso esto se puede explicar porque las manifestaciones clínicas se presentan más frecuentemente en la pubertad o en edades posteriores (5, 22). En la deficiencia de 11 hidroxilasa consideramos que datos de virilización en el varón que no van acompañados de síntomas graves de afectación como en la pérdida de sodio, no se les da mucha importancia y probablemente en el sexo femenino no es muy frecuente (19), o se diagnostica erróneamente como una deficiencia de 21 hidroxilasa no perdedora de sal.

En 15 casos se diagnosticó hipospadia perineoescrotal, 4 de ellos, presentaban pseudovagina, debido a dificultades para realizar las determinaciones de dihidrotestosterona, en solo uno de ellos se llegó al diagnóstico definitivo de deficiencia de 5 alfa reductasa, gracias a una relación de Testosterona-Dihidrotestosterona elevada (7,9,26).

El diagnóstico diferencial en estos casos deberá de hacerse con otras formas de pseudohermafroditismo masculino pero especialmente, con las formas incompletas de insensibilidad a los andrógenos (8) en la que es importante, tanto los estudios hormonales, pero sobre todo el estudio de receptores de andrógenos en fibroblastos cultivados en piel genital (7,8,26). También deberán considerarse otras patologías como disgenesia gonadal o incluso hermafroditismo verdadero (29).

En relación a la disgenesia gonadal que de acuerdo a nuestros informes se refiere como poco frecuente (28), en esta revisión se encontraron 8 casos, de los cuales 6 correspondieron a la forma pura y 2 a la forma mixta. Los casos considerados como puros tenían el cariotipo 46 XY, en el caso de las

formas mixtas, un caso tenía un cariotipo en forma de mosaico 46XY/45XO. En tanto que el otro cariotipo mostrado mostró 46 XY/ 46 Xi(Y)/ 45 XO.

De acuerdo a lo establecido en estos casos (14,28,29), se practicó extirpación de los tejidos disgenéticos; en uno de estos casos se encontró la presencia de gonadoblastoma.

En la literatura habitualmente se señala una mayor frecuencia de disgenesia gonadal mixta sobre la pura (28,29), la razón de la discrepancia podría deberse a que el cariotipo mencionado es el encontrado en linfocitos, y no contamos con cariotipos hechos en fibroblastos de piel genital, o tomados de tejido gonadal.

En ninguna serie se han referido tantos casos de varones XX en niños menores de 12 años (28) como en la presente revisión en que encontramos 4 casos. La razón de este diagnóstico temprano se debió a las anomalías de los genitales externos especialmente en los referente a la presencia de hipospadias que existían en todos los casos, aunque en la literatura los casos referidos muestran un fenotipo totalmente masculino solo un porcentaje de un 10% (28) con ambigüedad de genitales. En un paciente se practicó biopsia gonadal la cual se mencionó como normal, lo que sugeriría que los cambios histológicos que se refieren similares a los del síndrome de Klinefelter ocurren tardíamente.

El único caso de testículo feminizante referido muestra manifestaciones clínicas de virilización por lo que se consideró como una variedad incompleta (2,7,8,15). La presencia de niveles elevados de andrógenos basales y durante estimulación con gonadotropinas así como la falta de supresión de LH y cambios muy evidentes con la administración de testosterona completaron su diagnóstico aunque no contamos con el cultivo de Fibroblastos para el estudio de receptores de andrógenos. Conviene señalar que este paciente, se le consideró como un candidato para adjudicarle el sexo femenino en vez del rol masculino con el que venía funcionando. A pesar de sus deficien-

cias anatómicas el paciente no aceptó el cambio y actualmente después de habersele practicado mastectomía bilateral lo encontramos más o menos adaptado al rol masculino.

Solo se describe un caso de Hermafroditismo verdadero, sin embargo debe mencionarse que solo contamos con una biopsia gonadal que correspondió a ovario, la gónada contralateral parecía corresponder a un testículo desde el punto de vista del cirujano.

Debido a que se exitirpó el ovario antes de hacer las pruebas hormonales, éstas sugirieron la existencia de un testículo funcional normal.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Carpenter T., Imperato-McGinley J., Boulware S. y cols.: Variable expression of 5 alfa-reductase deficiency: Presentation with male phenotype in a child of greek origin. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 71:318-322.
- 2.- Crawford J.: Syndromes of testicular feminization. *Clinical Pediatrics* 1970. 9:165-177.
- 3.- Cuello X., Abodowsky N., Vivanco X., Ossandón F.: Virilización total en una mujer: forma poco usual de presentación de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Chil - Pediatr* 1988. 59:329-333.
- 4.- Dewhurst J., Grant D.: Intersex problems. *Archives of disease in childhood* 1984. 59:1191-1194.
- 5.- Givens J., Wiser W., Summitt R. y cols.: Familial male - pseudohermaphroditism without gynecomastia due to deficient testicular 17-ketosteroid reductase activity. *N Engl J Med* 1974. 291:938-943.
- 6.- Grankvist K., Bäckström B., Gustavsson G., Holmgren G.: On the prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia - (CAH) by measurement of amniotic fluid 17 alfa-hydroxyprogesterone aldosterone and cortisol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989. 68:71-74.
- 7.- Griffin J., Wilson J.: Studies on the pathogenesis of the incomplete forms of androgen resistance in man. *J - Clin Endocrinol Metab* 1977. 45:1137-1143.
- 8.- Griffin J., Wilson J.: The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 1980. 302:198-207.
- 9.- Imperato-McGinley J., Peterson R., Gautier T., Cooper G. y cols.: Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for secondary 5 alfa-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982. 54:931-940.
- 10.- Imperato-McGinley J., Peterson R., Gautier T., Sturla E.: Androgens and the evolution of male-Gender identity among male pseudohermaphrodites with 5 alfa-reductase deficiency. *N Engl J Med* 1979. 300:1233-1237.
- 11.- Imperato-McGinley J., Gautier T., Pichardo M., Shackleton C.: The diagnosis of 5 alfa-reductase deficiency in infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986. 63:1313-1318.
- 12.- Jukier L., Kaufman M., Pinsky L., Peterson R.: Partial androgen resistance associated with secondary 5 alfa-reductase deficiency: identification of a novel qualitative androgen receptor defect and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1984. 59:679-687.

- 13.- Kirk J., Perry L., Shand W., Kirby R. y cols.: Female pseudohermaphroditism due to a maternal adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 70:1280-1284.
- 14.- Kulkarni J., Kamat M., Borges A.: Bilateral synchronous tumors in testes in unrecognized mixed gonadal dysgenesis: A case report and review of literature. *J Urol* 1990. 143:302-304.
- 15.- Lee P., Brown T., LaTorre H.: Diagnosis of the partial androgen insensitivity syndrome during infancy. *JAMA* 1986. 255:2207-2209.
- 16.- Martinez-Mora J., Audi L., Toran N. y cols.: Ambiguous genitalia, gonadoblastoma, aniridia and mental retardation with deletion of chromosome 11. *J Urol* 1989. 142:1298-1300
- 17.- Müller J.: Morphometry and histology of gonads from twelve children and adolescents with the androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1984. 59:785-789.
- 18.- Pagon R.: Diagnostic approach to the newborn with ambiguous genitalia. *Pediatr Clin North Am* 1987. 34:1019-1031.
- 19.- White P., New M., Dupont B.: Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1987. 316:1519-1524.
- 20.- Peterson R., Imperato-McGinley J., Gautier T., Sturla E.: Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alfa-reductase deficiency. *Am J Med* 1977. 62:170-189.
- 21.- Pintér A., Kosztolányi G.: Surgical management of neonates and children with ambiguous genitalia. *Act Paed Hung* 1990. 30:111-121.
- 22.- Rohmer V., Barbot N., Bertrand P. y cols.: A case of male pseudohermaphroditism due to 17 alfa-hydroxylase deficiency and hormonal profiles in the nuclear family. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 71:523-529.
- 23.- Speiser P., LaForgia N., Kato K. y cols.: First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 70:838-848.
- 24.- Thilén A., Larsson A.: Congenital adrenal hyperplasia in sweden 1969-1986. *Acta Paed Scand* 1990. 79:168-175.
- 25.- Vivanco X.: Alteraciones de la diferenciación sexual. *Rev Chil Pediatr* 1988. 59:23-27.
- 26.- Walsh P., Madden J. y cols.: Familial incomplete male pseudohermaphroditism type 2. *N Engl J Med* 1974. 291:944-949.

- 27.- White P., Hughes I.: Response to treatment of congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1987. 316:1519-1524.
- 28.- Palacios-Mateos. Endocrinología y Metabolismo en la práctica médica. 2a. Edición. Ed. Paz Montalvo, España 1977. Págs. 578-615.
- 29.- Williams R.: Tratado de Endocrinología. 6a. Edición. Ed. Importécnica S.A., Madrid 1984. Págs. 454-551.
- 30.- Job J., Pierson M.: Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Ed. Científico-Médica, Barcelona 1983. Págs.:225-293.