

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

352

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA D.I.F.



M I C R O F A L O

ESTUDIO CLINICO SOBRE EL DIAGNOSTICO
PRONOSTICO Y TRATAMIENTO EN
12 NIÑOS MEXICANOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

P E D I A T R A

P R E S E N T A:

DR. GUILLERMO PAULO TRUJILLO ABREGO

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA-DIF

MICROFALO
ESTUDIO CLINICO SOBRE EL DIAGNOSTICO
PRONOSTICO Y TRATAMIENTO
EN 12 NIÑOS MEXICANOS.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRA
QUE PRESENTA

GUILLERMO PAULO TRUJILLO ABREGO



DR. CARLOS ROBLES VALDES
TUTOR.



DR. PEDRO SANCHEZ M.
DEPTO. DE ENSEÑANZA.



DRA. MA. CRISTINA S. DE
MARTINEZ
ASESOR INVESTIGACION
CLINICA.



DR. IGNACIO MENDEZ R.
ASESOR INVESTIGACION
CLINICA.

DICIEMBRE DE 1981.

A La Dra. Cristina S. de Martínez
por su entusiasmo y comprensión.

Al Dr. Carlos Robles-Valdes

sin su ayuda, nada

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	
Embriologfa	2
Aspectos Hormonales	11
Bases Experimentales	13
ETIOLOGIA	16
HIPOTESIS	20
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	25
DISCUSION	30
TABLAS Y CUADROS	39
BIBLIOGRAFIA	43

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El microfalo (MF) es una entidad congénita, en que el pene tiene longitud y circunferencia dos desviaciones estandar por debajo de lo esperado para la edad del paciente, con respecto a las tablas de Alvarez-Navarro y Robles-Valdés(1).

Desde los Trabajos de Schonfeld(2)(3) quedó definido como un cuadro clínico específico, más tarde con otros autores se planteó la secuencia morfogénica y aspectos hormonales que podrían estar involucrados en el desarrollo normal del pene(3)(4)(5)(6). Con Smith surgen posibilidades de tratamiento y algunas perspectivas de sistematización diagnóstica del MF(31)(40).

Con el propósito de hacer más claro el presente trabajo se recordarán algunos hechos básicos de la secuencia característica del desarrollo genital normal del embrión humano.

EMBRIOLOGIA

Durante la morfogénesis genital los embriones de ambos sexos se desarrollan del mismo modo hasta los cuarenta días de gestación aproximadamente; a partir de este momento la diferenciación se inicia hasta terminar en el fenotipo masculino ó femenino(5)

Jost planteó la secuencia que se sigue para llegar a un desarrollo sexual normal(6)(24).

SEXO CROMOSOMICO(ANTIGENO H-Y)

SEXO GONADAL

SEXO FENOTIPICO

SEXO CROMOSOMICO

Se establece al tiempo de la fecundación, depende de la presencia ó ausencia del cromosoma Y en el espermatozoide fecundante(41). Ya que el cromosoma Y tiene los determinantes genéticos que inducirán la diferenciación de las gónadas(42). Estos determinantes están dados por la presencia, en la superficie de un gene del cromosoma Y, de una glicoproteína identificable inmunológicamente como antígeno de histocompatibilidad Y (H-Y), esta es la primera proteína celular de superfi-

cie a la cual se le asigna una función de organogénesis específica. Por lo tanto en el estado heterogamético el sexo cromosómico será XY y en el homogamético será XX.

SEXO GONADAL

Cuando el cromosoma Y está presente la gónada incipientemente comenzará a diferenciarse hacia la sexta semana y continuará durante el intervalo entre la sexta y la decimosexta semana, a través del influjo del antígeno H-Y(24)(25)(26)(41)(42). El mecanismo involucrado es el siguiente:

Temprano en el desarrollo embrionario se observan las células sexuales primordiales sobre la pared del saco vitelino, cerca del alantoides. Más tarde estas células migran a través del mesenterio dorsal y hacia la sexta semana llegan a estar directamente por debajo del epitelio celómico en situación medial al mesonefros(fig 1). La presencia de las células primordiales estimulan la multiplicación del epitelio celómico para que formen cordones celulares(5).

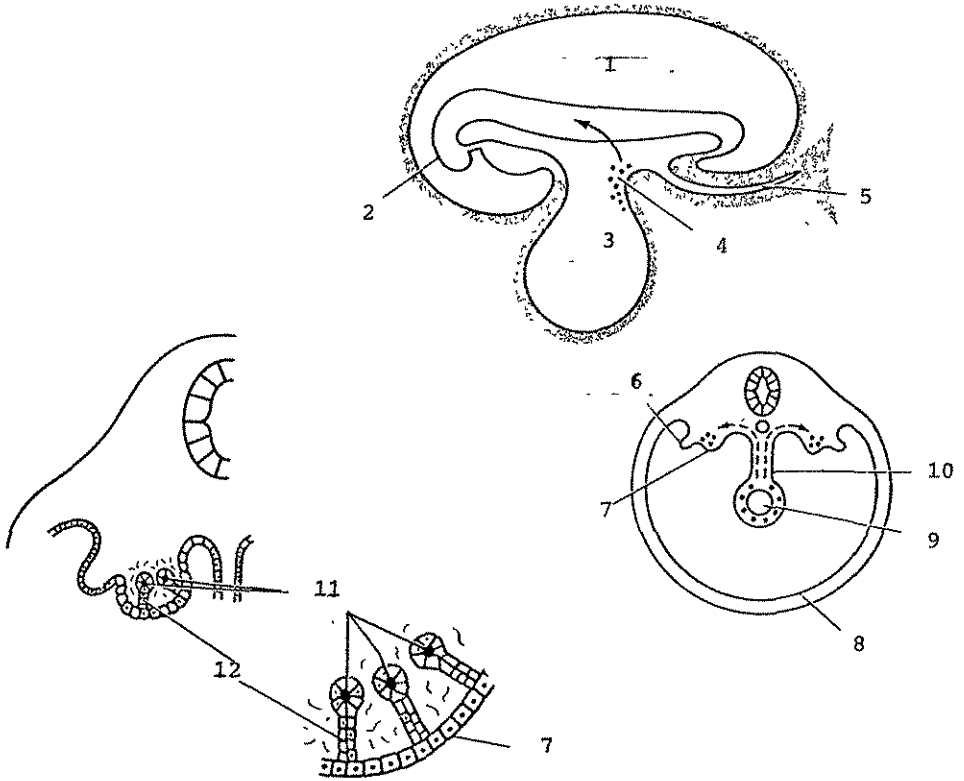


FIGURA 1.- La migración de las células sexuales
6 germinales y formación de la gónada.

- | | |
|---|-------------------------|
| 1.- cavidad amniótica | 7.- blastema genital |
| 2.- región cefálica | 8.- epitelio celómico |
| 3.- saco vitelino | 9.- intestino |
| 4.- células sexuales en
el saco vitelino | 10.- mesenterio dorsal |
| 5.- alantoides | 11.- células germinales |
| 6.- mesonefros | 12.- cordones sexuales |

Con el desarrollo posterior los cordones de células epiteliales del mesénquima subyacente recibirán el nombre de cordones sexuales, que sin perder la conexión con el epitelio superficial rodearán a las células sexuales primordiales ó células germinales primordiales, para formar el blastema ó cresta genital, en este estado no es posible diferenciar entre la gónada masculina ó femenina las cuales por lo tanto derivan de tres componentes diferentes:

Las células germinales primordiales.

El mesénquima subyacente de una parte limitada de la cresta mesonéfrica.

El epitelio celómico.

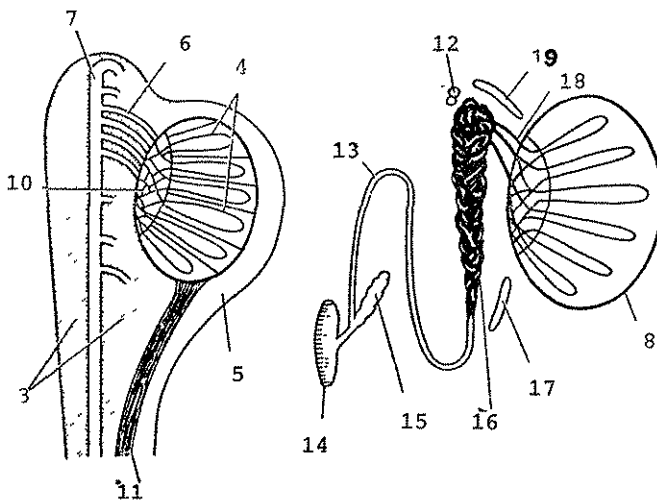
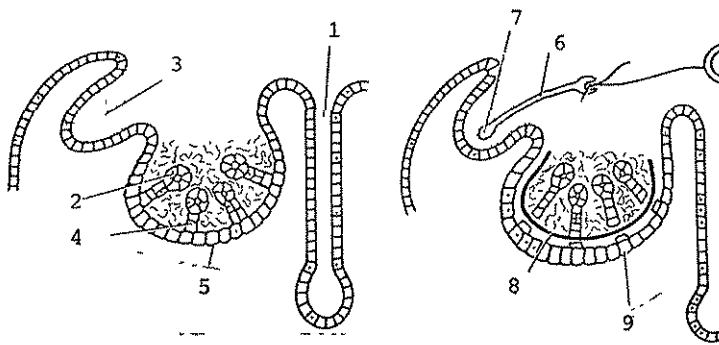
Durante la séptima semana, los cordones sexuales en el hombre quedarán separados del epitelio celómico por la proliferación del mesénquima, el cual se condensa para dar lugar a una lámina fibrosa densa: La túnica albugínea. Cerca de la semana decimotercera los cordones sexuales construyen los túbulos seminíferos, cuyas terminales libres forman los túbulos rectos los que se unen

uno a otro e integran la rete testis.(5)(51)

Las células sexuales primordiales dentro de los túbulos seminíferos constituyen las espermatogonias y de las células de los cordones sexuales parten las células de Sertoli(fig 2).

El tejido conectivo, los septos fibrosos y las células intersticiales se estructuran a partir del mesénquima de la gónada en desarrollo.

La gónada femenina se diferencia más tardíamente en relación a la masculina. Los cordones sexuales que rodean grupos de células primordiales germinales se aíslan por el mesénquima proliferante, en grupos celulares y se estructura una rete ovarii no tan bien desarrollada como en el hombre. El mesénquima no forma como en el varón una túnica albuginea, las células primordiales germinales se diferencian a oógonias y mediante divisiones mitóticas constituirán los oócitos primarios que estarán rodeados por las denominadas células granulosa derivadas de los cordones sexuales; se constituye así el folículo primordial.(fig 3).



- FIGURA 2.- Formación del testículo y los conductos testiculares
- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 1.- mesenterio dorsal | 11.- gubernaculum |
| 2.- células sexuales primordiales | 12.- apéndice del epidídimo |
| 3.- mesonefros | 13.- conducto deferente |
| 4.- cordones sexuales | 14.- uretra prostática |
| 5.- blastema genital | 15.- vesícula seminal |
| 6.- tubo mesonéfrico | 16.- epidídimo |
| 7.- conducto mesonéfrico | 17.- conductos aberrantes inferiores |
| 8.- túnica albugínea | 18.- conductos eferentes |
| 9.- epitelio celómico | 19.- conductos aberrantes superiores. |
| 10.- rete testis | |

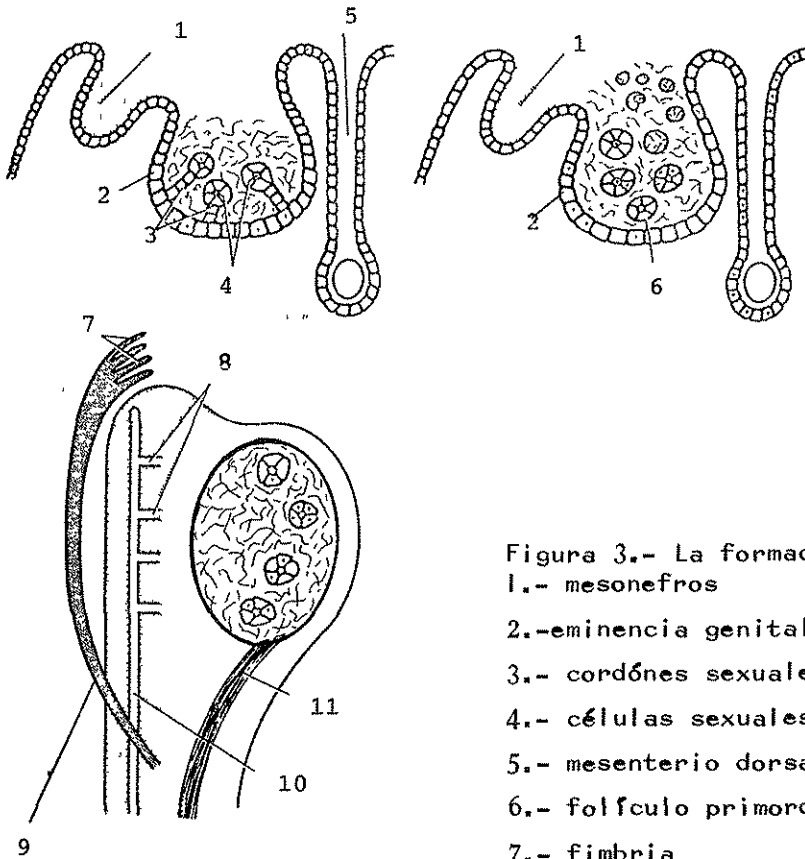


Figura 3.- La formación del ovario

- 1.- mesonefros
- 2.-eminencia genital
- 3.- cordones sexuales
- 4.- células sexuales primordiales
- 5.- mesenterio dorsal
- 6.- folículo primordial
- 7.- fimbria
- 8.- tubo mesonéfrico
- 9.- conducto paramesonéfrico
- 10.- conducto mesonéfrico
- 11.- gubernáculo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El mesénquima que rodea a los folículos proporcionará el estroma ovárico.

En el desarrollo normal la falta de continuidad de aquella rete ovarii con los túbulos mesonéfricos explica porque el conducto mesonéfrico en la mujer no se transforma en conducto sexual definitivo y porque el óvulo cuando madura, solo puede escapar por medio de la ruptura de la superficie ovárica.

Como se ha observado la organización del testículo ocurre por medio de la acción del antígeno H-Y, empero cuando se carece de este, la gónada indiferenciada está programada para desarrollar un ovario, tal como sucede en la mujer normal y en algunas formas de disgenesia gonadal(25).

SEXO FENOTIPICO

Se refiere a la presencia de los caracteres sexuales primarios y es la consecuencia de si la gónada formada produce andrógenos, específicamente, la conversión de testosterona a dihidrotestosterona(4)(5).tiene dos aspectos.

Genitales Internos

Los órganos internos de reproducción se derivan de estructuras diferentes: Los conductos de Müller (paramesonéfricos) y los de Wolff (mesonéfricos).

En la mujer las estructuras mullerianas aparecen en la pared abdominal posterior, durante la sexta semana de gestación, se inician como una invaginación del epitelio celómico dentro del mesénquima subyacente, lateral al mesonefros, la terminación cefálica de los conductos será la fimbria, la parte media será la trompa de Falopio en sí y la porción caudal constituirá un bulbo sólido que crecerá lateral y caudalmente al conducto mesonéfrico, una vez que alcanza la cavidad pélvica, el conducto paramesonéfrico cruza ventralmente por debajo del conducto mesonéfrico, en dirección medial, hasta ponerse en contacto con el contralateral, fundiéndose en una masa celular de tipo sólido (fig 4). Esta yema se convertirá en el útero y porción superior de la vagina mientras que la porción inferior tendrá su origen en el seno urogenital (51).

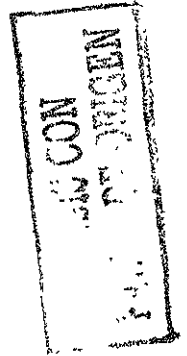
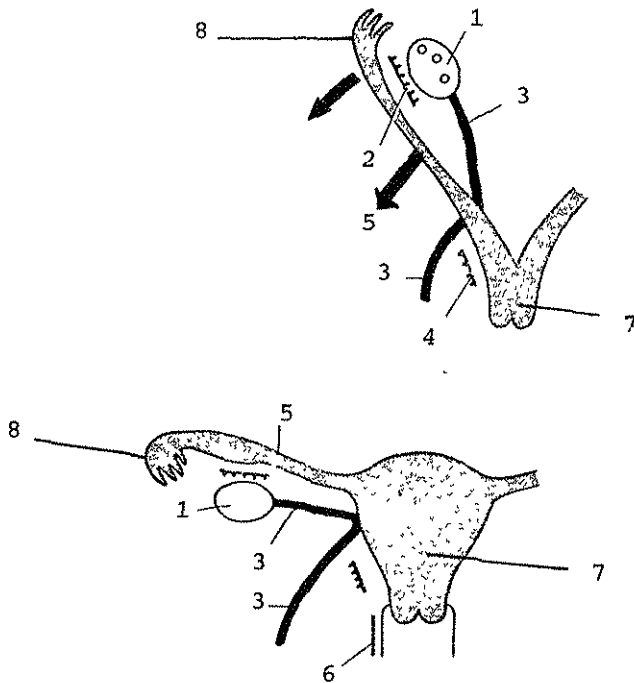


FIGURA 4.- Relación del Ovario con la trompa de Falopio incipiente:

- 1.- ováριο
- 2.- epoóforo
- 3.- ligamento redondo del ovario
- 4.- paraóforo
- 5.- trompa de Falopio
- 6.- conducto de Gartner
- 7.- fimbria

En gris: estructuras de origen paramesonéfrico

En el varón los restos del mesonefros se unen al rete testis; de los túbulos seminíferos se forman conductillos eferentes, se integran: Epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales y conducto eyaculador, con la consiguiente involución de los conductos de Müller. Quedan como remanentes de estos el apéndice testicular y el utrículo prostático(fig 5).

Genitales Externos

Los órganos genitales externos se desarrollan a partir de un mismo origen, al inicio de la embriogénesis el tejido mesenquimatoso que rodea a la membrana cloacal crece y hace que lleguen a existir tres prominencias ectodérmicas , la primera se encuentra entre la membrana cloacal y el cordón umbilical; se denomina tubérculo genital(fig 6). Las otras prominencias aparecerán a cada lado de la membrana, los llamados pliegues genitales ó pliegues uretrales.

En la séptima semana el tubérculo genital se elonga para formar el falo y se desarrolla una expansión distal llamada glándula.

La parte anterior de la membrana cloacal; la membrana

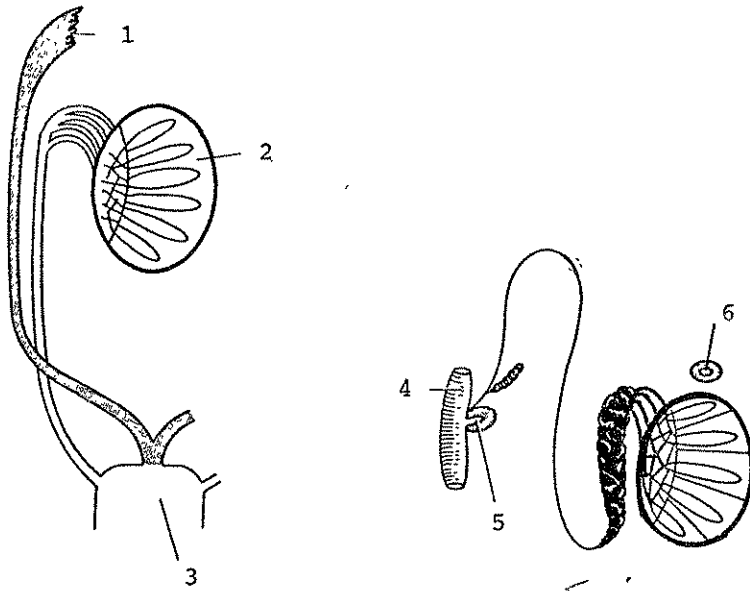


FIGURA 5: Involución del Conducto Paramesonéfrico (en gris)

- 1.- Conducto paramesonéfrico
- 2.- testículo
- 3.- seno urogenital
- 4.- uretra prostática
- 5.- utrículo prostático
- 6.- apéndice testicular

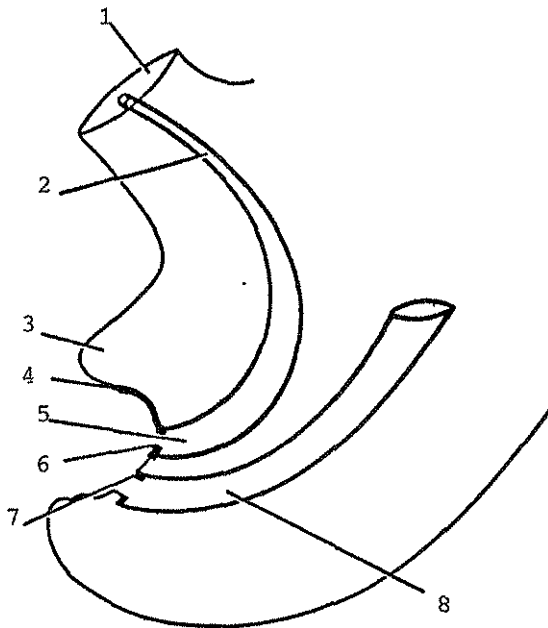


FIGURA 6.- Situación de estructuras derivadas de la placa genital.

- 1.- cordón umbilical
- 2.- alantoides
- 3.- tubérculo genital
- 4.- placa uretral
- 5.- seno urogenital
- 6.- remanentes de la membrana urogenital
- 7.- remanentes de la membrana cloacal
- 8.- recto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

urogenital, ahora se rompe de tal forma que el seno urogenital se abre a la superficie, las células endodermicas del seno urogenital proliferan y crecen dentro de la base del falo y forman la placa uretral.

Mientras sucede esto, aparecen un segundo par de prominencias laterales adjuntas a los pliegues genitales, denominadas eminencias genitales. En este estadio del desarrollo los genitales de ambos sexos son idénticos (fig 7).

En el hombre el falo se alarga rápidamente y tira de los pliegues uretrales en sentido anterior sobre la superficie ventral de tal manera que forman los bordes laterales del surco uretral. El piso de este se constituye por la placa uretral endodérmica.

Los dos pliegues genitales comienzan a fusionarse a lo largo del cuerpo fálico en dirección hacia glande, así queda estructurada la parte peneana de la uretra, pero en este estadio solo se extiende hasta la base del glande.(fig 8)

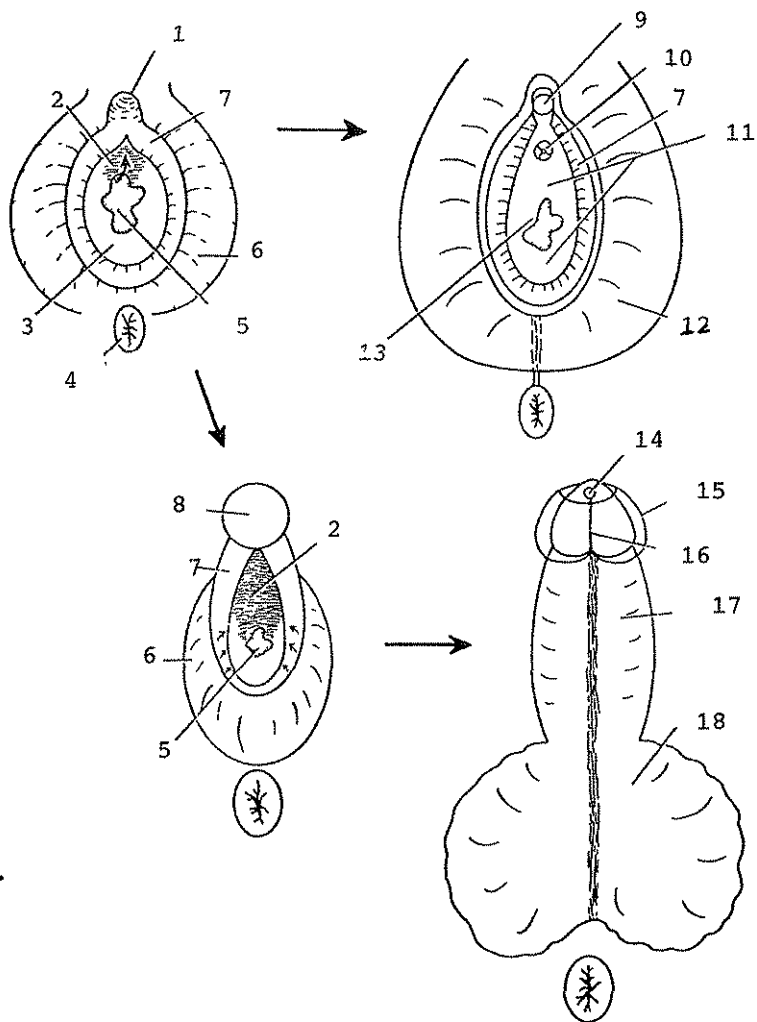


FIGURA 7.- Desarrollo de genitales externos en el hombre y la mujer

- | | |
|-------------------------|---------------------|
| 1.- tubérculo genital | 10.- uretra |
| 2.- placa genital | 11.- vestíbulo |
| 3.- membrana urogenital | 12.- labios mayores |
| 4.- ano | 13.- himen |
| 5.- seno urogenital | 14.- meato externo |
| 6.- eminencia genital | 15.- prepucio |
| 7.- pliegues genitales | 16.- frenillo |
| 8.- glande | 17.- pene |
| 9.- clítoris | 18.- escroto |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

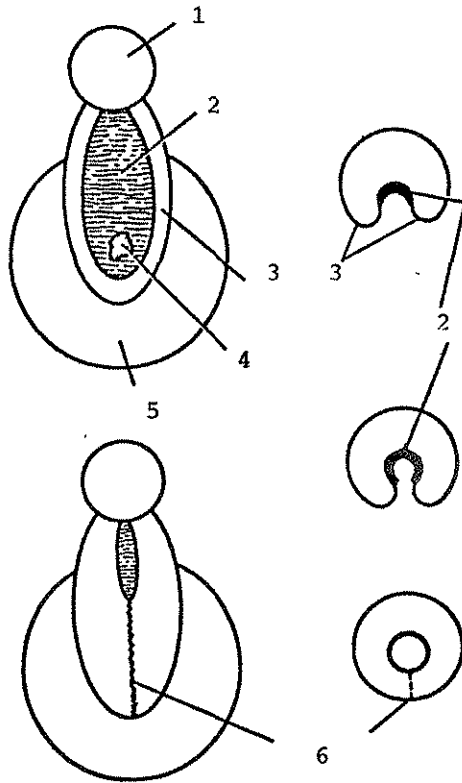


FIGURA 8.- Desarrollo de la uretra peneana

- 1.- glande
- 2.- placa uretral
- 3.- pliegues uretrales ó genitales
- 4.- seno urogenital
- 5.- eminencia genital
- 6.- sitio de fusión de los pliegues uretrales

Durante el cuarto mes ó hacia la semana quince, una yema de células ectodérmicas de la punta del glande crecen hacia dentro del cuerpo del mismo y se unen a las células endodérmicas que formaron la uretra peneana, posteriormente, aquellas células se tunelizan de tal manera que la uretra peneana se continua hasta abrirse en la punta del glande(fig 9).

El prepucio está formado por un repliegue cutaneo en la base del glande, que crece hasta rodear y cubrirlo totalmente; se funde con él mismo, después aparecen fisuras en el plano de fusión y el prepucio queda libre a excepción de la porción ventral donde queda fijo por el frenillo(5)(fig 9).

•

Los cambios en la mujer son menos extensos que en el varón; el tubérculo genital se incurva y forma el clitoris, los pliegues genitales no se unen para formar la uretra como en el hombre sino que permanecen separados y se convierten en los labios menores, las eminencias genitales se transforman en labios mayores y la porción inferior del seno urogenital formará el vestíbulo y la porción inferior de la vagina.

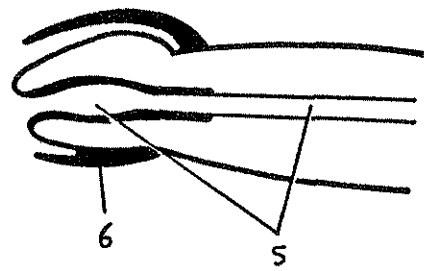
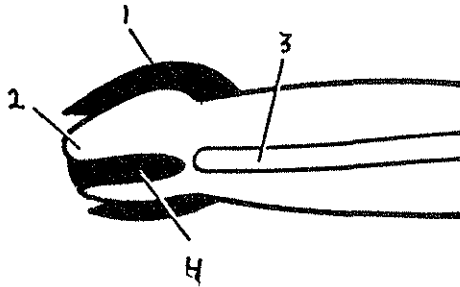


FIGURA #9.- TUNELIZACION DE LA URETRA BALANICA

- 1.- prepucio
- 2.- glande
- 3.- porción endodérmica de la uretra
- 4.- brote sólido de células ectodérmicas
- 5.- uretra peneana
- 6.- frenillo del prepucio

ASPECTOS HORMONALES

El desarrollo del fenotipo masculino resulta de la acción de tres hormonas:

Factor de Regresión Mulleriano.

Testosterona.

Dihidrotestosterona.

Las células de Sertoli producen una substancia proteica, la que se conoce como factor de regresión ó inhibición Mulleriano. Esta hormona de tipo peptídico tiene un peso molecular de 30 000 daltons. Su acción es provocar la involución del conducto paramésonefrico y por lo tanto de las estructuras de origen mulleriano derivadas del mismo: El útero, trompas de Falopio y vagina (27)(28).

Las células de Leydig estimuladas por la HCG placentaria producen testosterona, la que directa e indirectamente es responsable de organizar el desarrollo de estructuras del tracto genital masculino.

La testosterona directamente estimula la transformación de los conductos de Wolff en epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales(5)(24)(29).

En forma indirecta mediante la acción como prohormona ó substrato para la 5-alfareductasa y su conversión a dihidrotestosterona, estimula el desarrollo de las estructuras derivadas del tubérculo y seno urogenitales que son: El pene, los dos tercios externos de la uretra la próstata, el escroto(5)(6)(7)(28)(29).

La forma en que se correlacionan en el tiempo los aspectos hormonales y morfogénicos es la siguiente:

La hormona Gonadotrfina Coriónica Humana (HCG) placentaria actúa como el estímulo inicial sobre las células de Leydig para producir testosterona durante el periodo inicial de la sexta a la decimocuarta semana de gestación y así inducir la dirección de la diferenciación sexual; al completar esta fase de la embriogénesis el pene mide 0.3 mm. Crece a una tasa constante de aproximadamente 0.7 mm. por semana, hasta alcanzar 3.2 mm. de longitud al nacer. lo que significa un incremento

de diez veces la longitud inicial(1)(2)(3)(4).

Esta última fase de crecimiento rápido abarca los dos trimestres finales del embarazo y se mantiene gracias a que la hipófisis del feto se hace cargo de la producción de hormona luteinizante (LH) para continuar el estímulo testicular y por lo tanto que exista testosterona y que continúe el crecimiento fálico, esto a pesar de que los niveles de HCG caen durante este período.

(4)(6).

Durante la niñez aparentemente el crecimiento del pene es debido al incremento general en las dimensiones corporales. El segundo período de crecimiento rápido del pene corresponde a la pubertad temprana y depende también de andrógenos.

BASES EXPERIMENTALES

El MF se ha producido en animales por medio de la reducción en el estímulo androgénico durante la última etapa del desarrollo.

Si se castra una rata macho durante el neonato temprano, es decir inmediatamente después del nacimiento y

no se administran andrógenos hasta el tiempo de la madurez, el pene permanece hipotrófico(8)(9).

Cuando se administra antisuero antigonadotrofina a ratas machos neonatos, se obtiene el mismo efecto(10).

Al administrar andrógenos durante la gestación, los productos de sexo femenino presentan datos de virilización. Si se administraban solo durante el primer trimestre, exhibían fusión de los pliegues labioescrotales con formación de uretra masculina, sin embargo el falo tenía dimensiones pequeñas(11)(12). Si se administraban solo después del primer trimestre pero durante los dos siguientes, solamente se producía un clitoris de mayor tamaño(13)(14).

El administrar progesterona ó sus análogos a madres gestantes cuyos productos son masculinos, puede impedir la virilización completa.

Se demostró esto al aplicar pregnenolona durante la gestación de conejos(15); En una serie de 116 individuos con hipospadias, el 18% eran pacientes cuyas madres habían recibido progestágenos durante el lapso

de las semanas octava a decimocuarta de la gestación (16).

En los casos reportados por Kupperman, las madres habían recibido progestágenos con el fin de evitar el aborto; no se encontraron anomalías en los genitales de las pacientes femeninas, pero en el 5% de los pacientes masculinos se detectó hipospadias(16).

El MF se ha encontrado en casos de anencefalia y en ausencia congénita de hipófisis, se puede explicar esto debido a que el pico máximo de producción de HCG ocurre durante la fase morfogénica y su efecto mayor es de tipo LH, por lo que se estimula la producción de andrógenos por el testículo(17)(18); más tarde los niveles de HCG disminuyen por lo que al no existir efecto gonadotrófico -pues no hay hipófisis que sintetice LH- las células de Leydig dejan de producir andrógenos, por lo tanto al nacimiento el pene es pequeño pero de morfología normal.

El MF se ha descrito como parte del cortejo de estigmas de una serie de entidades clínicas como el síndro-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

me de Russell-Silver(19), anemia de Fanconi(20), síndrome de Meckel(21), síndrome de Prader-Willi(22) y en alteraciones cromosómicas diversas(23).

El conocimiento de los factores que intervienen en la morfogénesis y desarrollo del pene permite plantear los pasos en el diagnóstico y manejo de los pacientes con MF.

Puede establecerse la etiología del MF de la forma siguiente:

- 1.- Cuando es debido a una deficiencia primaria ó secundaria de andrógenos(interferencia a la acción)
- 2.- Cuando existe resistencia parcial del órgano blanco a la acción androgénica.

En los pacientes con síndrome de Klinefelter la producción de andrógenos es reducida, lo que explica la forma normal con dimensiones reducidas del pene.

En los casos de anencefalia , la HCG placentaria es suficiente para estimular la producción de testosterona, durante el período temprano morfogénico, empero a medi-

me de Russell-Silver(19), anemia de Fanconi(20), síndrome de Meckel(21), síndrome de Prader-Willi(22) y en alteraciones cromosómicas diversas(23).

El conocimiento de los factores que intervienen en la morfogénesis y desarrollo del pene permite plantear los pasos en el diagnóstico y manejo de los pacientes con MF.

Puede establecerse la etiología del MF de la forma siguiente:

- 1.- Cuando es debido a una deficiencia primaria ó secundaria de andrógenos(interferencia a la acción)
- 2.- Cuando existe resistencia parcial del órgano blanco a la acción androgénica.

En los pacientes con síndrome de Klinefelter la producción de andrógenos es reducida, lo que explica la forma normal con dimensiones reducidas del pene.

En los casos de anencefalia , la HCG placentaria es suficiente para estimular la producción de testosterona, durante el período temprano morfogénico, empero a medi-

da que la gestación avanza, los niveles de gonadotropinas caen y la falta de LH del producto da lugar al déficit de andrógenos y ello impide el crecimiento adecuado del pene.

Se impide la virilización completa de productos de sexo masculino, cuando con fines diagnósticos ó terapéuticos, se administra progesterona ó sus análogos a pacientes embarazadas, durante el período ó etapa crítica, lo que resulta también en MF.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con MF pueden catalogarse en dos grandes grupos:

- 1.- Cuando se presenta junto con una serie de estigmas y hay alteraciones del eje hipotálamohipofisario, testículos ó cromosomas.(19)(20)(21)(22)(34)(35)
- 2.- Cuando se presenta como una alteración aislada sin ninguna otra anomalía.(31).

Habitualmente en el primer tipo el diagnóstico se esta

blece a partir de la totalidad del cuadro clínico.
En el segundo por las mismas circunstancias de presentación la etiología puede ser difícil de establecer. Empero, por todo lo anterior parece ser que la secreción de andrógenos durante el segundo y tercer trimestre de gestación, es el factor principal para lograr un crecimiento adecuado del pene y que la carencia de andrógenos ó la interferencia a los mismos durante este tiempo crítico pudiera ser la causa de MF.

Al comenzar a detectar esta patología, el manejo estaba reducido a una actitud contemplante, puesto que se pensaba que no existía nada que ofrecer en estos casos.

Después, una vez conocidos los factores involucrados en la patogenia del MF, se intentó el manejo con la aplicación de cremas locales a base de testosterona, con la finalidad de evitar los posibles efectos secundarios a nivel sistémico(30)(33)(37). A pesar de ello, en algunos casos únicamente se presentó hirsutismo local(37)(38).

A partir de 1975 se han publicado casos que han respondido en forma satisfactoria a la aplicación de testosterona parenteral, de depósito, en dosis pequeñas(31). (32). En otros casos hubo falta de respuesta lo que permitió tomar una conducta acorde a la incapacidad que se tendría para obtener dimensiones genitales normales al llegar al segundo período de crecimiento fállico.

El esquema utilizado en la literatura es de 25 mgs de testosterona de acción prolongada, intramuscular, aplicable a intervalos de tres semanas durante tres meses, completando así cuatro dosis(31)(39).

Los reportes sobre el incremento en la longitud del pene es del orden de dos a cinco veces las dimensiones basales(31)(39)(40).

HIPOTESIS DE TRABAJO

Los eventos patológicos que impidan la acción androgénica durante las semanas sexta a decimosexta gestacionales, pueden dar lugar a morfogénesis incompleta con anomalías tales como hipospadias y cuerda, además de MF; mientras que los obstáculos a la estimulación por andrógenos después de este tiempo, tendrán como resultado un pene pequeño de forma normal.

Las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes serán similares a lo reportado por otros autores (29-40)(43-48).

Un tratamiento con testosterona de acción prolongada, será útil para incrementar las dimensiones del pene, llevandolo a lo esperado para su edad.

Se ha encontrado también que el efecto más ostensible se presenta en los pacientes de menor edad y que los pacientes más allá del inicio de la pubertad no muestran ninguno de los signos de virilización de los órganos blanco: Pene, próstata, testículos, (30)(31)(39)(40).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los individuos con MF sin importar la etiología requieren aumentar las dimensiones del pene y en los casos refractarios al manejo hormonal su detección temprana permitirá tomar una conducta acorde y posiblemente reasignar el sexo adecuado con los resultados obtenidos(32)(39)(48).

TESIS CON
FALLA DE ENTREN

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en forma prospectiva en el lapso comprendido de Junio a Diciembre de 1980.

Se estudiaron 12 pacientes con genotipo y fenotipo masculino, vistos en el Instituto Nacional de Pediatría, en el servicio de Endocrinología, con edades comprendidas entre los dos meses y los catorce años.

Todos presentaron dimensiones en longitud y circunferencia por debajo del valor promedio menos dos desviaciones estandar para la edad del paciente. En todos los casos la somatometría genital fue realizada por el mismo observador. La longitud del pene se obtuvo mediante una cinta métrica flexible, con la grasa prepúbica presionada hacia la sínfisis, midiendo hasta la punta del pene, la circunferencia se midió en la parte media del falo. Con las medidas anteriores se puede calcular el volumen de un cilindro y esto fue lo que se hizo, ya que se consideró que el incremento en la masa celular a través de hiperplasia, quedaría mejor representado por un Índice de Volumen Peneano, el cual para fines prácticos representa el volumen del pene, aunque

esto sabemos no tomaría en cuenta la porción infrapúbica.

Todos los pacientes fueron manejados por el servicio de Endocrinología.

Se efectuaron, también, como parte del estudio:

Somatometría corporal.

Edad Ósea.

Cariotipo.

Cálculo del Índice de Volumen Peneano (IVP)

Detección de estigmas asociados a MF.

Búsqueda de efectos colaterales de andrógenos.

En todos los casos las determinaciones fueron realizadas antes y después del manejo.

MANEJO

Una vez hecho el diagnóstico y obtenido los estudios anteriormente citados, los pacientes fueron sometidos a tratamiento con propionato/enantato de testosterona* (1:4.4), 25 mgs. por vfa intramuscular cada cuatro semanas, hasta totalizar cuatro dosis.

Se compararon los resultados con las tablas de somatometría genital de niños mexicanos(1). Durante el período de tratamiento se buscaron efectos colaterales de la acción de andrógenos. La evaluación de las edades óseas fue realizada por el servicio de radiología(52).

Previa utilización del Método Científico para la recolección de datos, estos fueron analizados a través de cuadros y gráficas, se siguió el método estadístico de la χ^2 , se obtuvieron los resultados que a continuación se exponen

*Primotestón (Schering)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se estudiaron 13 pacientes con diagnóstico de MF, referidos por los servicios de Genética, Consulta Externa de Pediatría, Urología, vistos en el servicio de Endocrinología, durante el lapso comprendido entre el primero de Junio al 31 de Diciembre de 1980, uno de ellos abandonó el tratamiento ya que no acudió a consultas de control por lo que solo se reportarán los datos correspondientes a doce pacientes.

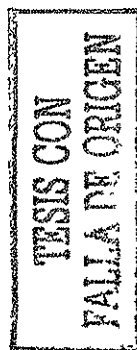
La edad promedio fue de 3 años 2 meses, no hubo antecedentes familiares de malformaciones genitales, entre los antecedentes gestacionales podemos referir lo siguiente: Las edades maternas oscilaron entre los 16 a 34 años, con una media de 20 años, cinco fueron primigestas, dos secundigestas, una multípara y tres grandes multíparas. Todos los pacientes tuvieron una edad gestacional de 40 semanas, a excepción de uno con 36 semanas.

En relación a la exposición a progestágenos esto se de tectó en tres pacientes, (25%), otros tres recibieron medicamentos, de los cuales no fue posible determinar si fueron progestagenos. La exposición en todos los casos fue durante el primer trimestre. Un caso presentó amenaza de aborto que se manejó con reposo únicamen te.

Se encontró hipospadias en cinco pacientes(41.6%), criptorquidia en 4(33%), tres de los pacientes con hipospadias habían recibido progestágenos. Tres de los pacientes exhibían escroto con disminución de pliegues e hipopigmentación, dos pacientes mostraron escroto parcialmente bffido ó rafé con surco.

El paciente #2 presentó microcefalia, hirsutismo frontal. En el paciente #3 se encontró un doble sistema colector derecho y ureteroceles.

El paciente #7 mostraba labio y paladar hendido; en el caso #9 se encontró el hallazgo de hidroencefalodisplasia y hernia inguinal derecha. Los pacientes #2, 7 y 9 presentaban crisis convulsivas.



En cuanto al peso y talla; en cuatro la somatometría demostró que se encontraban por debajo de la percentil tres, un caso mostró que la edad osea se encontraba seis meses por debajo de lo esperado para la edad del paciente (tab 1).

Las dimensiones del pene se presentan en el cuadro 1. Con las medidas de longitud y circunferencia se calculó, mediante la fórmula: $(\text{circunferencia}^2/4\pi)\text{long.}$, el IVP y así permitir el cálculo de incremento en las tres dimensiones.

En todos los casos se aplicó testosterona de depósito 25 mgs. intramuscular, cada cuatro semanas, hasta completar cuatro dosis.

Como puede observarse (fig 11) se obtuvo aumentos en todos los casos a excepción de uno, que se comentará en la discusión. Con las medidas del incremento se realizaron los cálculos para χ^2 ; se encontró una p menor de 0.001 para la longitud y el índice de volumen peneano. No hubo en ninguno de los casos disminución, determinado

en los controles subsecuentes. Se suspendió el tratamiento en los casos #7 y 11, después de la primera y segunda dosis respectivamente, debido a que los incrementos fueron mayores de lo esperado para su edad.

Efectos Colaterales

Se reportaron erecciones en cuatro pacientes pero solo uno de ellos la presentó por más de cinco minutos, cedió espontáneamente; se encontraron en tres casos crecimiento de vello púbico; engrosamiento de la voz en un paciente; uno de ellos desarrollo seborrea en mejillas con acné en región frontal. No hubo en ningún paciente alteraciones de conducta ó alteración del patrón de sueño; solo dos pacientes presentaron dos efectos colaterales, que fueron: el paciente que presentaba voz gruesa y erecciones; el otro desarrolló vello púbico más erecciones. Ninguno presentó más de dos efectos colaterales. En todos los casos, los efectos desaparecieron al terminar el tratamiento, ninguno fue motivo para suspender el manejo y la frecuencia de presentación no fue significativa.

CRECIMIENTO Y MADURACION

Se incrementó el peso en dos desviaciones estandar en cinco pacientes y estos fueron los #1, 3, 5, 11, 12. En relación a la talla se incrementó en dos pacientes el #3 y el #11. Se modificó la edad osea en los casos 3 y 4, en ambos la edad osea final fue seis meses mayor que la cronológica.

DISCUSION

De acuerdo a los resultados expuestos en el presente estudio, se puede concluir que los antecedentes, manifestaciones clínicas y respuesta al manejo suceden en forma paralela a lo reportado por otros autores(1)(2)(3)(4)(30)(31)(39)(40)(43).

Debe hacerse notar que la edad a que acudieron los pacientes para diagnóstico y tratamiento, es sumamente tardía, esto refleja el nivel de conocimientos no solo entre la población en general sino también dentro del sector médico, ya que seguramente se podría haber detectado al nacimiento la patología aquí expuesta.

Pero esto no solo se refiere a nuestro medio, también aplica a otros países, en la serie de Allen el 60% de los pacientes eran mayores de 13 años con una máxima de 25 años, lo mismo sucede con otros autores a excepción de la serie de Guthrie, Smith y Graham donde los cuatro pacientes eran menores de 36 meses de edad(37)(43)(44)(47)(48).

La existencia de MF con ó sin otras alteraciones asociadas debe representar un defecto en las fases terminales del desarrollo del sexo fenotípico(6)(24) puesto que al final de la embriogénesis la longitud alcanzada por el falo corresponde más ó menos a la misma del clitoris del embrión femenino(3)(49) y es durante los dos siguientes trimestres que se incrementarán las medidas del pene hasta alcanzar las ya referidas(1).

Puesto que se ha observado que el crecimiento de los genitales externos en el transcurso de este período crítico está seguramente mediado por andrógenos, el MF resultará de cualquier freno a la acción de los mismos; es interesante observar que en cuatro de los pacientes se encontró hipospadias, de ellos, dos tuvieron exposición a progestágenos lo que explicaría el bloqueo a la acción de la testosterona como sustrato y permitir la tunelización de la yema de células ectodérmicas del glándula que crecen hasta alcanzar la uretra fálica, pero no tenemos una explicación tan clara para los otros dos pacientes que presentaron hipospadias, pero que no

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sufrieron exposición a medicamento alguno.

Por otra parte anotaremos que los pacientes que presentaron criptorquidia bilateral fueron los que recibieron medicamentos no especificados, aunque no podemos concluir que fuera debido a ello que presentaran esta alteración asociada a MF, empero, la existencia de esta asociación se podría explicar del modo siguiente:

Se cree que el desarrollo del sexo fenotípico está regulado por los andrógenos producidos por los testículos fetales(6) a excepción de las estructuras derivadas de los conductos paramesonéfricos que involucionan bajo la acción directa del factor de regresión mülleriano(28)

Aún no está completamente dilucidado el mecanismo íntimo por medio del cual se regula la producción de andrógenos por los testículos fetales en el transcurso de las fases iniciales de la diferenciación fenotípica. La producción de testosterona en este intervalo pudiera estar modulada por la disponibilidad de precursores esteroideos provenientes de la placenta ó bien por la

HCG (50).

Es probable que no se requiera de la hipófisis para la organogénesis genital, puesto que se puede presentar fenotipo masculino al nacer, como sucede en los varones anencéfalos(17)(18). Con todo, hay evidencia considerable para sugerir que en las últimas fases del crecimiento y desarrollo de los genitales externos y el descenso testicular se requiere de gonadotrofinas hipofisarias del producto; algunos autores han demostrado que están elevadas las concentraciones de LH y FSH en hipófisis así como en plasma, en el transcurso del segundo y tercer trimestre gestacionales y ello coincide con el descenso de la HCG, además, puesto que los fetos anencéfalos frecuentemente presentan criptorquidia y MF con escroto hipoplásico, podemos concluir que la HCG es insuficiente para mantener un estímulo adecuado de las células de Leydig en ausencia de FSH ó LH del producto(18)(19), así entonces, un defecto en la producción ó acción de la LH puede esperarse que dé como resultado MF junto con criptorquidia(43). En estos pacientes se efectuó orquidopexia.

En los pacientes que presentaron crisis convulsivas asociadas a MF, se puede argumentar la participación de una alteración a nivel del eje hipotálamohipofisario, debido a lesión del SNC, pues uno de los pacientes presentaba microcefalia además de retraso psicomotor; el otro paciente tenía hidroencefalodisplasia; el último individuo presentaba labio y paladar hendido lo que puede explicarse como traducción de un posible defecto de la línea media(41).

Los intentos para resolver ó mejorar el cuadro de MF se habían dirigido a la aplicación de testosterona por medio de la administración cutánea con el fin de evitar efectos colaterales sistémicos indeseables, empero, para obtener resultados confiables, se reporta que los valores de testosterona sérica ascendieron de niveles infantiles a los de adulto. Los autores concluyeron que sus resultados sugieren que la testosterona tópica induce el crecimiento fálico a través de su acción sistémica. Por otra parte se ha reportado que los pacientes pueden presentar crecimiento de vello púbico y en

algunas ocasiones sin acompañarse de aumento en la longitud del pene(30)(31)(33)(46). Por lo que los resultados parecen ser inconstantes.

En el estudio presente se observó que los incrementos resultantes en los diferentes casos pueden extrapolarse a otros pacientes similares, pues la administración de testosterona por vía parenteral, permite obtener resultados reproducibles y predecibles.

Por otra parte, como consecuencia del mismo método, nos ayuda en una edad temprana a discriminar los casos refractarios y tomar la conducta necesaria(30)(31)(32)(39)(40)(44)(46)(47).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Como ejemplo de esto, es conveniente enfatizar que existió un paciente con falta de respuesta al tratamiento con testosterona. En este caso se pensó que era probable que correspondiera a un síndrome de resistencia a andrógenos(34) y como hipótesis de trabajo se tratara de un defecto de 5-alfareductasa, por lo tanto que no tuviera la capacidad para transformar la testosterona en

dihidrotestosterona. Se administró esta última sin obtener ningún aumento, así entonces, quedó descartada esta posibilidad diagnóstica.

Quedaría entonces una resistencia a la acción de andrógenos a nivel de los órganos blanco, como posibilidad. Aún así, no tenemos una explicación clara para dilucidar el porque si tiene una resistencia a este nivel, el fenotipo fue masculino.

En este caso se requirió de una evaluación multidisciplinaria, por diversos servicios del Instituto, ante las perspectivas de la vida adulta. Se efectuó gonadectomía y posteriormente se seguirán los pasos necesarios para reasignar el sexo acorde con los resultados del estudio y evaluación. Los reportes de la literatura coinciden en los criterios aplicados en este caso ó bien en los que hay pérdida del pene, ya sea postraumática ó después de circuncisión.(32)(48).

Una consideración pertinente para estos casos, es el desconocimiento que existe sobre el potencial de repro-

ducción, cuando son educados como varones(34)(48). Además se puede agregar a lo ya expuesto que aparte del sexo al nacimiento que comprende:

1.- Complemento cromosómico.

2.- Tipo de gónada.

3.- Desarrollo genital.

Habría que adicionar , en forma importante, ya que de ello finalmente dependerá la vida adulta:

1.- La orientación psicosexual.

2.- Los caracteres sexuales secundarios.

La mayoría de los individuos no requieren de ningún cariotipo ni de otros estudios, ya que están seguros de lo que piensan que son, de la naturaleza de sus genitales.

Incuestionablemente la orientación psicosexual es el aspecto más importante y trascendente de la diferenciación sexual; y esto se inicia desde el nacimiento con la cuestión: ¿fue varón ó mujer?

Podría parecer fuera de contexto de esta discusión, pero, en nuestra sociedad, hay cosas que el hombre debe realizar de pie y otras yaciente.

Por ello, uno de los puntos importantes de este estudio es el promover una detección temprana y diagnóstico precoz de los casos refractarios a la acción androgénica, para efectuar un manejo adecuado(32)(48).

Como consecuencia del trabajo expuesto se desprende otra aplicación, que sería el administrar testosterona con el esquema anterior en los pacientes que únicamente presentan hipospadias, ello podría incrementar las dimensiones del falo, facilitando la labor del cirujano.

Dentro de las conclusiones del estudio realizado se debe enfatizar la necesidad que existe de difundir el conocimiento de los valores normales de somatometría realizados en niños mexicanos, ya que ello permitirá la detección temprana, el abordaje adecuado y el manejo precoz de los casos.

SOMATOMETRIA DE GENITALES EXTERNOS EN NIÑOS MEXICANOS

EDAD	PESO (kg)	TALLA (cm)	PENE (cm)		IVP (cc)
R.N.			LONGITUD	CIRCUNFERENCIA	
1/12-11/12	3.30± 0.48	50.3 ± 2.0	3.32± 0.52	3.52± 0.40	3.27
	7.07± 1.53	65.5 ± 5.6	3.72± 0.51	3.86± 0.48	4.41
1 - 2	10.33± 1.66	79.3 ± 4.9	3.92± 0.70	4.11± 0.50	5.27
2 - 3	12.48± 1.37	87.7 ± 5.2	4.16± 0.60	4.14± 0.55	5.67
3 - 4	14.80± 2.12	96.0 ± 4.8	4.45± 0.66	4.32± 0.50	6.61
4 - 5	16.56± 2.24	101.7 ± 5.8	4.59± 0.66	4.33± 0.54	6.85
5 - 6	18.22± 2.61	107.2 ± 5.9	4.73± 0.58	4.52± 0.40	7.69
6 - 7	20.68± 3.65	113.6 ± 5.7	4.61± 0.47	4.67± 0.49	8.00
7 - 8	23.43± 4.88	118.2 ± 6.3	5.03± 0.70	4.83± 0.54	9.34
8 - 9	24.66± 4.72	124.9 ± 5.2	5.35± 0.65	4.90± 0.59	10.22
9 - 10	28.47± 6.29	128.7 ± 7.1	5.34± 0.82	4.97± 0.66	10.50
10 - 11	31.05± 6.52	132.6 ± 6.3	5.27± 0.91	5.08± 0.61	10.82
11 - 12	34.29± 9.32	137.8 ± 9.6	5.69± 1.21	5.50± 1.08	13.70
12 - 13	37.17± 9.25	142.8 ± 8.4	6.27± 1.58	5.88± 1.32	17.25
13 - 14	44.74± 10.81	151.0 ± 7.2	7.74± 1.63	7.47± 1.47	34.37

(ref 1)

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HALLAZGOS CLINICOS

	1	2	3	4	5	6	7.	8	9	10	11	12
NUMERO DE PACIENTE	VII	II	VIII	I	I	I	I	I	II	II	III	XI
GESTACION NUMERO	40	40	40	40	40	40	40	40	40	36	40	40
TIEMPO DE GESTACION	34	21	32	16	22			17	29	24	24	32
EDAD DE LA MADRE	6	10	48	12	36	168	24	2	3	40	23	9
EDAD DEL PACIENTE				X	X			X				
ANT. DE EXP. PROG.												
ANT. DE EXP. OTROS	X	X										X
HIPOSPADIAS				X		X	X	X		X		
CRIPTORQUIDIA BILAT.	X		X				X					X
HIPOPLASIA ESCROTAL	X		X	X				X				X
MALFORMACIONES ASOC.		MICRO- CEFALIA	*				LABIO Y PALADAR HENDIDO		**			
CRISIS CONVULSIVAS		X					X		X			
SOMATOMETRIA	3	X	X				X				X	
EDAD OSEA	3		X									

TABLA # 1

FUENTE: ARCHIVO CLINICO f. Na. Pe.

*doble sistema colector y ureteroceles
**hidroencefalodisplasia y hernia inguinal derecha

Paciente #	longitud		circunferencia		IVP	
	i	f	i	f	i	f
1.	1.8	4.4	1.0	3.0	0.143	3.15
2	1.8	2.5	1.8	2.5	0.464	1.2
3	1.0	5.5	1.0	5.5	0.785	13.2
4	1.8	3.5	2.0	4.2	0.573	4.9
5	2.5	6.0	1.0	5.5	0.199	14.4
6	5.0	6.8	5.8	6.8	13.38	25.02
7	1.8	3.0	1.8	4.0	0.464	3.8
8	1.0	1.0	0.5	0.5	-o-	-o-
9	1.0	3.2	1.0	4.8	0.785	5.8
10	4.5	6.2	4.3	7.0	6.62	24.0
11	1.8	4.4	1.0	5.0	0.143	8.75
12	2.3	5.5	1.0	5.0	0.183	19.9

En todos los casos el aumento fue significativo χ^2
con una p menor de 0.001

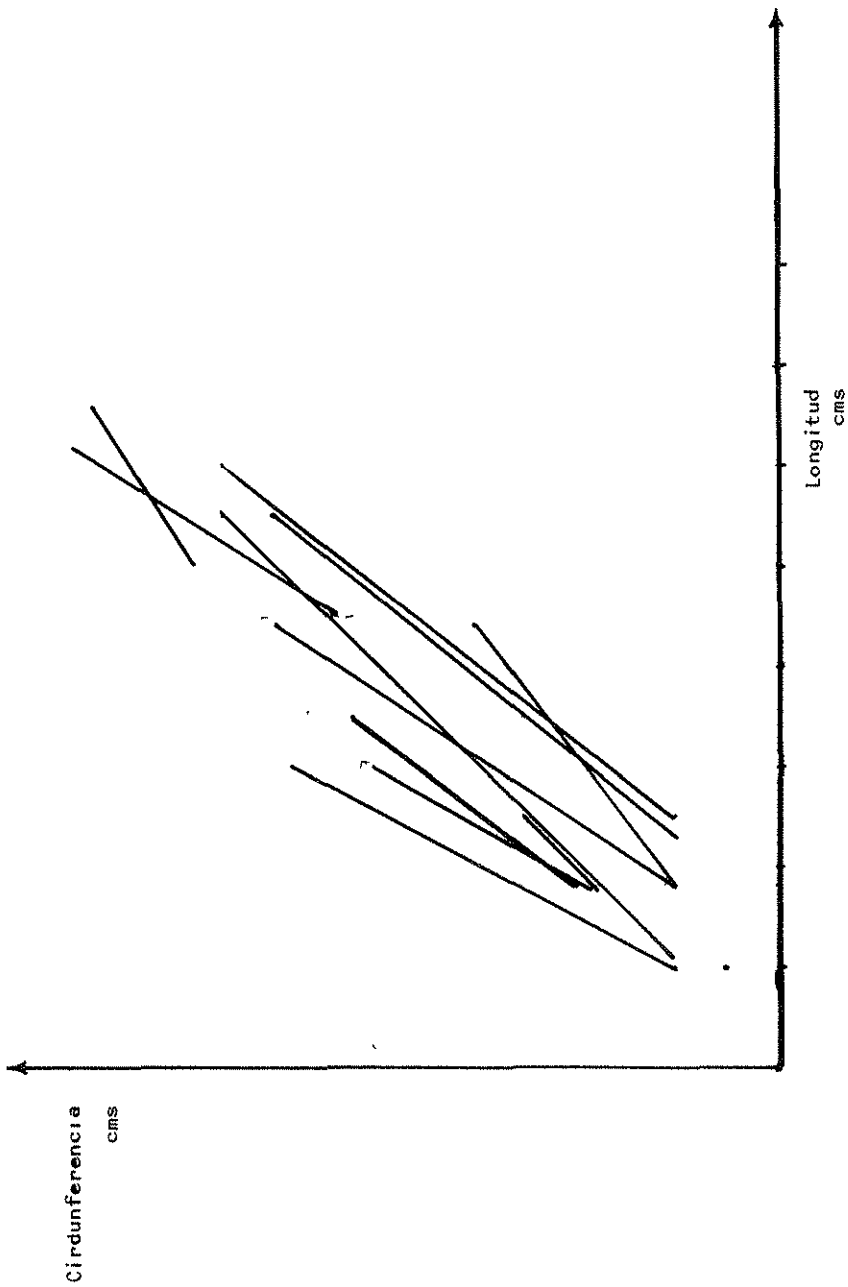
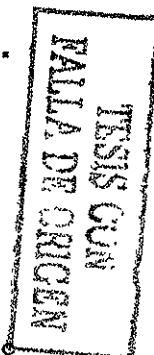


Figura 11.- Valores Iniciales y Finales

MICROFALO, TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA. (J. Na. Pe. 1980)

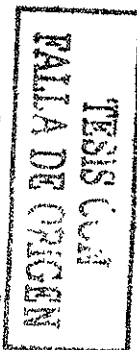
BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alvarez-Navarro, P. y Robles-Valdés, C.: Somatometría de genitales externos en niños mexicanos. XX Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. pp. 56, Dic, 1980.
- 2.- Schonfeld, W.A.: Primary and secondary sexual characteristics: study of their development in males from birth through maturity with biometric study of penis and testes. Amer. J. Dis. Child., 65:535, 1943.
- 3.- Schonfeld, W.A. and Beebe, G.W.: Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. J. Urol., 48:759, 1942.
- 4.- Feldman, K.W. and Smith, D.W.: Fetal phallic growth penile standards for newborn male infants. J. Pediat., 86:395, 1975.
- 5.- Jirásek, J.E.: Morphogenesis of the genital system in the human. Birth Defects., 13:13, 1977.
- 6.- Jost, A.: The role of fetal hormones in prenatal development. Harvey Lect., 55:201, 1961



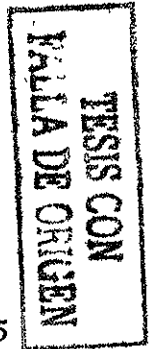
- 7.- Wilson, J.D.: Sexual differentiation. *Annu. Rev. Physiol.*, 40:279, 1978.
- 8.- Gerall, A.A., Hendrics, S.E., Johnson, L.L. and Bounds, T.W.: Effects of early castration in male rats on adult sexual behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 64:206, 1967.
- 9.- Hart, B.L.: Manipulation of neonatal androgen: effects on sexual responses and penile development in male rats. *Physiol. Behav.*, 8:841, 1972.
- 10.- Goldman, B.D., Quadagno, D.M., Shryne, J. and Gorski, R.A.: Modification of phallus development and sexual behavior in rats treated with gonadotropin antiserum neonatally. *Endocrinology*, 90:1025, 1972.
- 11.- Gold, A.P. and Michael, A.F., Jr.: Testosterone-induced female pseudohermaphroditism. *J. Pediat.*, 52:279, 1958.
- 12.- Grunwaldt, E. and Bates, T.: Nonadrenal female pseudohermaphroditism after administration of testosterone to mother during pregnancy. Report of a case. *Pediatrics*, 20:503, 1957.

- 13.- Grumbach, M.M. and Ducharme, J.R.: The effects of androgens on fetal sexual development: androgen-induced female hermaphroditism. *Fertil. Steril.*, 11:157, 1960.
- 14.- Nellhaus, G.: Artificially induced female pseudo hermaphroditism. *New Engl. J. Med.*, 258:935, 1958.
- 15.- Courrier, R. and Jost, A.: Intersexualité foetale provoquée par la Prégnenolone au cours de la grossesse. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 132:395, 1942.
- 16.- Kupperman, H.S.: "Brook Lodge Symposium: Progesterone" Barnes, A.L. (ed). Brook Lodge Press., Augusta, 1961, pp. 105-117.
- 17.- Bearn, J.G.: The male anencephalic foetus (letter). *Lancet*, 2:464, 1959.
- 18.- Tuchmann-Duplessis, H.: A study of endocrine glands in anencephalus. *Biol. Neonat.*, 1:8, 1959.
- 19.- Hall, J.G.: Microphallus, growth hormone deficiency and hypoglycemia in Russell-Silver syndrome (letter) *Am. J. Dis. Child.*, 132:1149, 1978.
- 20.- Nilsson, L.R.: Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anaemia). *Acta Paediat.*, 49:518, 1960.



- 21.- Hasia, Y.E., Bratu, M. and Herbordt, A.: Genetics of the Meckel syndrome (dipencephalia splachnocyctica).
Pediatrics, 48:237, 1971.
- 22.- Hall, B.D. and Smith, D.W.: Prader-Willi syndrome
A resume of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence. J. Pediat., 81:286, 1972.
- 23.- Chen, H., Gershanik, J.J., Mailhes, J.B., Sanusi, I.D.:
Omphalocele and partial trisomy 10 syndrome.
Hum. Genet., 53:1, 1979.
- 24.- Jost, A.: A new look at the mechanisms controlling sex differentiation in mammals. Johns Hopkins Med. J., 130:38, 1972.
- 25.- Wachtel, S.S.: Immunogenetic aspects of abnormal sexual differentiation. Cell., 16:691, 1979.
- 26.- Wachtel, S.S.: The genetics of intersexuality: clinical and theoretic perspectives. Obstet. Gynecol., 54:671, 1979.
- 27.- Ohno, S.: The role of H-Y antigen in primary sex determination. JAMA., 239:217, 1978.

- 28.- Picard, J-Y., Tran, D., Josso, N.: Biosynthesis of labeled anti-Müllerian hormone by fetal testes: evidence for the glycoprotein nature of the hormone and for its disulfide-bonded structure. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 12:17, 1978.
- 29.- Siiteri, P.K. and Wilson, J.D.: Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38:113, 1974.
- 30.- Immergut, M., Boldus, R., Yannone, E., Bunge, R. and Flocks, R.: The local application of testosterone cream to the prepubertal phallus. *J. Urol.*, 105:905
1971.
- 31.- Guthrie, R.D., Smith, D.W. and Graham, C.B.: Testosterone treatment for micropenis during early childhood. *J. Pediat.*, 83:247, 1973.
- 32.- Burstein, S., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L.: Early determination of androgen-responsiveness is important in the management of micropallus. *Lancet* 2:983, 1979.
- 33.- Jacobs, S.C., Kaplan, G.W. and Gittes, R.F.: Topical testosterone therapy for penile growth. *Urology*, 6:708, 1975.



- 34.- Griffin, J. E., and Wilson J. D.: The syndromes of androgen resistance. *New Engl. J. Med.*, 302:198, 1980.
- 35.- Lovinger, R. D., Kaplan, S. L. and Grumbach, M. M.: Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and micropallus: four cases secondary to hypothalamic hormones deficiencies. *J. Pediatr.*, 87:1171, 1975.
- 36.- Robinow, M., Silverman, F. M. and Smith, H. D.: A newly recognized dwarfing syndrome. *Amer. J. Dis. Child.*, 117:645, 1969.
- 37.- Klugo, R. C. and Cerny, J. C.: Response of micropenis to topical testosterone and gonadotropin. *J. Urol.*, 119:667, 1978.
- 38.- Papa, C. M. and Klingman, A. M.: Stimulation of hair growth by topical application of androgens. *J. A. M. A.*, 191:521, 1965.
- 39.- Allen, T. D.: Micropallus: clinical and endocrinological characteristics. *J. Urol.*, 119:750, 1978.
- 40.- Smith, D. W.: Micropenis and its management. *Birth Defects*, 13:147, 1977.
- 41.- McClung, C. E.: The accessory chromosome-sex determinant? *Biol. Bull.*, 3:42, 1902.
- 42.- Watchel, S. S.: H-Y antigen and the genetics of sex determination. *Science*, 198:797, 1977.

- 43.- Walsh, P.C., Wilson, J.D., Allen, T.D., Madden, J.D., Porter, J.C., Neaves, W.B., Griffin, J.E., Goodwin, W.E.: Clinical and endocrinological evaluation of patients with congenital micropallus. *J. Urol.*, 120:90 1978.
- 44.- Amrhein, J.A., Meyer, W.J., Danish, R.K., Migeon, C.J.: Studies of androgen production and binding in 13 male pseudohermaphrodites and 13 males with micropenis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45:732, 1977.
- 45.- Wilson, J.D. and Griffin, J.E.: The use and misuse of androgens. *Metabolism*, 29:1278, 1980.
- 46.- Hinman, F., Jr.: Micropallus: distinction between anomalous and endocrine types. *Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg.*, 71:159, 1979.
- 47.- Ben-Galim, E., Hillman, R.E. and Weldon, V.V.: Topical applied testosterone and phallic growth. its effects in male children with hypopituitarism and micropallus. *Am. J. Dis. Child.*, 134:296, 1980.
- 48.- Jones, H.W., Park, J.J. and Rock, J.A.: Technique of surgical sex reassignment for micropenis y allied conditions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 132:870, 1978.
- 49.- Spaulding, M.H.: The development of the external genitalia in the human embryo. *Contrib. Embryol.* 13:67, 1921.

- 50.- Wilson, J.D. and Siiteri, P.K.: Developmental pattern of testosterone synthesis in the fetal gonad of the rabbit. *Endocrinology*, 92:1182, 1973.
- 51.- Snell, R.S.: *Clinical embryology for medical students* Little, Brown and Company, Boston, 1975, pp 221-248.
- 52.- Lusted, L.B.: *Method of Greulich-Pyle. Atlas of Roentgenographic measurement.* 2nd, Year Book Publisher Inc., Chicago, 1967, pp 66-79.