

11253  
2

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

**"HERMAFRODITISMO VERDADERO. REVISIÓN DE 12 AÑOS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
GENOTIPO E HISTOLOGÍA GONADAL"**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA  
PRESENTA:**

**DRA. CLAUDIA VERÓNICA LUCIO ORTIZ**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico e im-  
contenido de mi trabajo recep.  
NOMBRE: CLAUDIA VERÓNICA LUCIO ORTIZ  
FECHA: 27-4-03  
FIRMA: [Firma]

**TUTORES:**

**DRA. LETICIA MARGARITA GARCÍA MORALES  
DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ**

**ASESOR:  
DR. VICTOR HUGO LINARES SALAS**

**MÉXICO, D.F.**

**FEBRERO DE 2003**

1

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

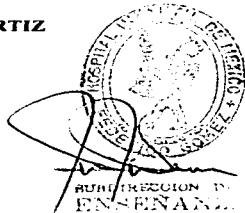
**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

-HERMAFRODITISMO VERDADERO. REVISIÓN DE 12 AÑOS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
GENOTIPO E HISTOLOGÍA GONADAL"

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ENDOCRINOLOGÍA  
PEDIÁTRICA PRESENTA:  
DRA. CLAUDIA VERÓNICA LUCIO ORTIZ

TUTORES:



2003

  
DRA. LETICIA MARGARITA GARCÍA MORALES


  
DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ

ASESOR:

  
DR. VICTOR HUGO LINARES SALAS

2

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

  
SUPERVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

## AGRADECIMIENTO

### A DIOS:

POR DARMERESTE PRECIOSO REGALO DE LA VIDA Y LA VOCACIÓN DE MÉDICO

### A MIS PADRES:

POR DARMEREL EJEMPLO DE LUCHA Y SUPERACION. POR APOYARME EN TODO MOMENTO. POR QUERERME SIN CONDICIONES. SIMPLEMENTE GRACIAS POR SER MIS PADRES

### A JOSE CARLOS:

GRACIAS INFINITAMENTE POR TU APOYO Y LAS PALABRAS DE ALIENTO. SIN ESO NO LO HUBIERA LOGRADO. GRACIAS POR TU AMOR Y POR SER MI COMPAÑERO DE VIDA.

### A MIS HERMANOS:

POR SER EJEMPLO A SEGUIR Y ESTAR CONMIGO AUN EN LOS PEORES MOMENTOS. GRACIAS POR CREER EN MI.

### A MI ABUELA:

GRACIAS ABUELITA POR ESPERARME Y POR TUS ORACIONES. YA ME REGRESO Y AHORA SI QUE NO ME VOY.

### A MIS MAESTROS: DR. DORANTES, DRA. COYOTE, DRA GARCIA, DRA. GARIBAY:

POR TODOS LOS CONOCIMIENTOS RECIBIDOS Y LA PACIENCIA PARA ENSEÑARME.

### A MARIFLOR Y OVELIO:

GRACIAS POR SU AMISTAD INCONDICIONAL. GRACIAS POR SER MI FAMILIA ESTOS 2 AÑOS.

### A CARMEN, LOLA Y HELBERT:

POR SER TAN BUENOS COMPAÑEROS Y AMIGOS.

### A CECILIA, MARCELA Y OSCAR:

GRACIAS POR TODO, SU AMISTAD, SU TIEMPO Y SU COMPAÑÍA.

3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

I. ANTECEDENTES.....	1
1. DIFERENCIACIÓN GONADAL.....	1
2. DIFERENCIACIÓN DE CONDUCTOS DE MÜLLER Y DE WOLFF.....	2
3. DIFERENCIACIÓN DEL SENO UROGENITAL Y GENITALES EXTERNOS.....	3
4. HERMAFRODITISMO VERDADERO.....	4
II. OBJETIVOS.....	9
1. OBJETIVO GENERAL.....	9
2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	9
III. MATERIAL Y METODOS.....	9
IV. RESULTADOS.....	10
V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	11
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	13
VII. ANEXOS.....	15
1. TABLAS.....	16
2. GRAFICAS.....	19
3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	24

4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I.- ANTECEDENTES

### 1. DIFERENCIACIÓN GONADAL

La diferenciación sexual es un mecanismo complicado en el que se han involucrado múltiples genes, factores de crecimiento, enzimas y hormonas. Se calcula que alrededor de 30 genes localizados en el cromosoma X, Y y autosomas son necesarios para la regulación de los procesos involucrados en la diferenciación gonadal (1). Se han distinguido tres etapas de la diferenciación sexual: 1) determinación del sexo cromosómico, que está dado por la distribución de cromosomas sexuales durante la meiosis y se establece al momento de la fertilización, 2) determinación del sexo gonadal, está definido por el tipo de gónada existente, 3) determinación del sexo genital, está dado por por la presencia de testosterona y hormona antimülleriana (HAM), que originan genitales masculinos, en ausencia de estos la diferenciación es hacia genitales femeninos (3).

Durante las primeras 6 semanas de vida fetal las estructuras sexuales son idénticas en ambos sexos y consisten en una cresta genital que dará origen al ovario y al testículo, las células germinales que darán lugar a oocitos y espermatoцитos, los conductos de Wolf que darán origen a genitales internos masculinos, los conductos de Müller que originan los genitales internos femeninos y el tubérculo genital, los pliegues labioescrotales y seno urogenital que originaran los genitales externos (2).

Alrededor de la quinta semana de vida intrauterina el mesonefros constituye un pliegue longitudinal denominado cresta urogenital. El esbozo de la gónada primitiva se desarrolla a partir de la cara interna del mesonefros. La diferenciación testicular es distinguible a las 6-7 semanas de vida. La organización de la la gónada primitiva en testículo comienza por la individualización de los túbulos seminíferos, que se derivan de los cordones epiteliales del epitelio celómico y del blastema gonadal, en su interior se diferencian y multiplican las células de Sertoli que proceden de la cresta genital, quedando las células germinales en su interior. Las células germinales derivan de la capa interna del saco vitelino, su proliferación y diferenciación se quedan en estado de espermatogonias. La diferenciación de las células de Leydig ocurre posterior a la individualización de los túbulos seminíferos y al inicio de la HAM secretada por las células de Sertoli a partir de la séptima semana.

La diferenciación del testículo esta casi completa al final del tercer mes, el descenso testicular del abdomen a la cavidad escrotal se lleva a cabo en los siguientes meses, interviniendo factores hormonales y anatómicos.

La diferenciación ovárica comienza algunas semanas después que el testículo, completándose al sexto mes de vida. La diferenciación comprende 3 procesos: conversión de las células germinales en oocitos, desarrollo de células foliculares con formación de folículos primarios y diferenciación de células esteroideogénicas.

El SF-1 (steroidogenic factor) regula la expresión de los genes que codifican a las enzimas de la esteroidogénesis como la de la subunidad  $\alpha$  de las hormonas hipofisarias. Durante el desarrollo fetal, los niveles altos de SF-1 están asociados con diferenciación

testicular, primero de células de Sertoli y posteriormente de células de Leydig, la expresión en el ovario está regulada a la baja después de la expresión inicial en el desarrollo gonadal (12).

Como es bien sabido, para la diferenciación testicular es necesario la presencia del cromosoma Y. Sin embargo, se desconocían los genes involucrados en este proceso. Se reconoce al gen SRY como el responsable de la diferenciación testicular. El gen SRY se localiza en la región pseudoautosómica del cromosoma Y, se expresa en un corto período de 10,5-12 días post-coito, justo antes de la diferenciación testicular y se expresa en la cresta genital (4,11).

Se han descrito otros genes involucrados en el desarrollo genital como es el caso del SOX 3 y SOX 9. El gen SRY actúa inhibiendo al SOX 3, estimulando el SOX 9 y permitiendo la diferenciación hacia testículo, en cambio en ausencia de SRY el SOX 3 se expresa inhibiendo al SOX 9 con diferenciación hacia ovario (5) (figura 1).



Figura 1. Interacción entre el gen SRY y genes SOX

Existen evidencias de que algún gen localizado en el cromosoma X en la región Xp21.2-22.1 regularía la diferenciación ovárica, el locus se determinó DSS (dosage sex reversal sensitive). Este locus contiene un gen que se clonó posteriormente, el DAX-1, necesario para el desarrollo de la corteza suprarrenal y células gonadotropas. El DAX-1 se expresa en la cresta genital al mismo tiempo que el gen SRY en hombres y mujeres. Mientras el proceso de diferenciación gonadal se desarrolla, el DAX-1 es rápidamente regulado a la baja en testículo, mientras su expresión continúa en el ovario, esto sugiere que el DAX-1 pudiera determinar la formación del ovario y ser antagonista de la función de SRY (8). Sin embargo los esquemas actuales lo proponen como tal, de tal modo que DSS/DAX-1 actuaría como represor de los genes masculinizantes (8.12).

Así mismo para la diferenciación femenina es necesaria la presencia del gen Wnt 4. Inicialmente el gen Wnt 4 es requerido para la formación de los conductos de Müller, en el desarrollo gonadal suprime la diferenciación de células de Leydig, se ha encontrado que en masculinos con mutaciones de Wnt 4 la diferenciación es normal, sin embargo en mujeres las estructuras müllerianas se encuentran ausentes y existe síntesis de testosterona (6).



## 2. DIFERENCIACIÓN DE CONDUCTOS DE MÜLLER Y WOLFF.

La hormona antimülleriana (HAM) es secretada por las células de Sertoli fetales, esta hormona inicia la regresión de los conductos de Müller en el producto masculino. En ausencia de HAM, los conductos müllerianos se diferencian a trompas de Falopio, útero y dos tercios superiores de vagina. La porción del conducto de Wolff más cercana al testículo da lugar al epidídimo, distalmente al conducto deferente y en su punto de unión con el seno urogenital se forma la vesícula seminal(10).

El gen de la HAM se localiza en el cromosoma 19p13.2-13.3, está compuesto por 4 kb. En el testículo de ratón se ha observado que inicia su expresión a los 11.5 días postcoito. La expresión del gen está regulada por el gen SRY y probablemente por SF-1 y SOX-9. Los conductos de Müller son sensibles a HAM durante un periodo corto de 8 semanas aproximadamente. Los receptores de HAM tipo I y II se expresan en el tejido que rodea los conductos de Müller, comparten un 40% en similitud, su acción es inhibir la multiplicación celular, actualmente se le ha considerado un factor necesario para el descenso testicular (7,11). La diferenciación de los conductos de Müller en el feto femenino no parecen necesitar la presencia de estrógenos, sin embargo algunos autores opinan que los estrógenos son necesarios para el desarrollo de útero y vagina(9). En ausencia de andrógenos los conductos de Wolf degeneran en el sexo femenino, mientras que en el embrión masculino es necesaria la testosterona para su desarrollo. La regresión de los conductos de Müller en el embrión masculino inicia a partir de los 60 días y han desaparecido completamente a las 10 semanas (figura 2).

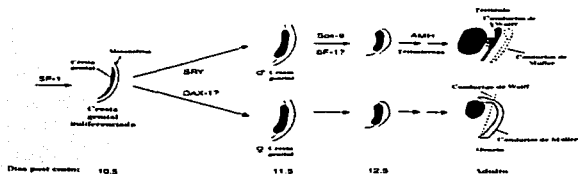


Figura 2. Genes involucrados en la diferenciación sexual

## 3. DIFERENCIACIÓN DEL SENO UROGENITAL Y GENITALES EXTERNOS

En ausencia de testículo, los genitales se diferencian hacia el fenotipo femenino. Los genitales externos indiferenciados son un surco urogenital formado entre 2 repliegues uretrales y mas externamente 2 pliegues labioescrotales. El surco genital queda cercado por

repliegues uretrales quedan separados constituirán los labios menores, si se fusionan constituirán el cuerpo esponjoso en el que se engloba la uretra penecana en el varón, mientras que en las niñas formará el clítoris, el tercio inferior de vagina está dado por el seno urogenital. Si los repliegues labioescrotales quedan separados se formarán los labios mayores, si se fusionan formarán el escroto y la epidermis ventral del pene (figura 3).

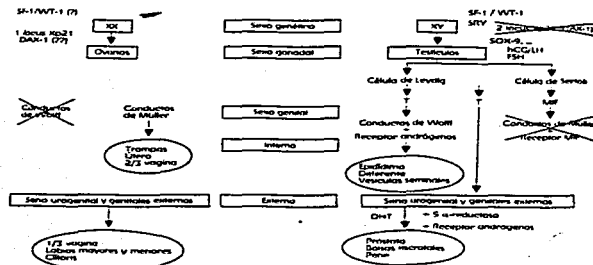


Figura 3. Esquema de la diferenciación sexual.

#### 4. HERMAFRODITISMO VERDADERO

Es una causa rara de intersexualidad en la cual se encuentra tejido ovárico y testicular en el mismo individuo (13). Hasta el 90% tienen genitales ambiguos (14). La palabra hermafrodita proviene del griego hermaphroditus, Dios que simboliza el patrón de unión sexual. Hermaphroditus era hijo de Hermes y Afrodita, la imagen de este dios menor está caracterizada por pechos femeninos y pene (Figura 4). Se tienen antecedentes de la existencia de personas con ambos sexos por diversas piezas artísticas en las que se representaban individuos con genitales de ambos sexos. El hermafroditismo siempre ha impactado a los pueblos, en la Roma clásica se les colocaba en colinas para que murieran. En la cultura hindú existe una representación andrógina llamada Ardhanarisvara, cuyo cuerpo es asimétrico, el lado izquierdo tiene pecho femenino, cabello largo y cadera redonda, en su lado derecho tiene un pene con un testículo, cabello corto, pecho masculino y cadera delgada. En 1946 se descubrió una escultura de la edad de piedra de la tribu Dogón de África la cual tiene senos y pene prominente.(27) (Figura 5)



Figura 4. Hermaphroditus



Figura 5. Figura hermafrodita de la tribu Dogón

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA:

El hermafroditismo verdadero puede presentarse de forma esporádica y de forma familiar (15,16). La causa de consulta más común en pacientes con hermafroditismo verdadero es la presencia de genitales ambiguos. Para clasificar esta ambigüedad, habitualmente se utiliza la escala de Prader, la cual clasifica a los distintos fenotipos en 5 grados que van desde los genitales femeninos normales hasta los genitales masculinos normales, pasando por toda variación de genitales entre estos dos (Figura 6).



Figura 6. Escala de Prader

Lucks y colaboradores proponen otra clasificación: grado I: fenotipo femenino normal, grado II: solamente crecimiento de clitoris, grado III: fusión parcial de pliegues labioescrotales, grado IV: fusión total de pliegues labioescrotales, grado V: escroto hipoplásico con hipospadias penescrotal, grado VI: fenotipo masculino normal(17). (Figura 7)

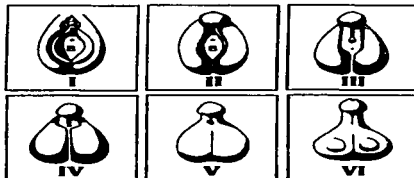


Figura 7. Clasificación de Lucks para genitales ambiguos

En el niño con hermafroditismo verdadero se encuentran genitales femeninos normales en el 2% de los pacientes, hipertrofia de clitoris en el 15%, fusión parcial de pliegues labioescrotales en 25%, fusión total de pliegues en 35%, fusión total con hipospadias en 15% y genitales masculinos normales en el 10%.(Figura 8).



Figura 8. Genitales ambiguos en un paciente con hermafroditismo verdadero.

## FISIOPATOLOGÍA Y GENOTIPO:

El cariotipo encontrado más frecuentemente es el 46XX en 70% de los casos, seguido por mosaicos 46XX/46XY en el 20%, el resto está dado por 46XY, 46 XXY, 45XO/46XY, 47XXY/46XX(14). Otros autores han encontrado una frecuencia del 60% para 46XX, 13% para 46XX/46XY, 12% para 46 XY, 15% para 46XY/47XXY, 45XO/46XY.

En los hermafroditas en que existe evidencia citogenética de cromosoma Y la presencia de tejido testicular se explica por la presencia del gen SRY, sin embargo en el caso de hermafroditas 46XX la presencia de tejido testicular se explica por la presencia oculta del gen SRY, debido a traslocación de Y-X o Y-autosoma(18,19). Se ha explicado también asociado a mutaciones de genes autosómicos o del cromosoma X que permiten determinación testicular incompleta en ausencia de SRY o la presencia de una línea celular desconocida que lleve todo o parte del cromosoma Y. En algunos hermafroditas 46XX se ha demostrado la presencia del gen SRY en el tejido gonadal, no encontrándolo en cariotipo de sangre periférica.

En el caso de las quimeras 46XX/46XY se ha demostrado la presencia de DNA proveniente de 2 espermias, teniendo la posibilidad que la quimera se origine por 3 mecanismos: 1) fertilización del ovocito y su primer cuerpo polar, 2) fertilización de un ovocito y su segundo cuerpo polar y 3) un quimerismo completo, es decir, la fusión de 2 óvulos fecundados por separado (20).

## ANATOMIA GONADAL E HISTOLOGIA:

Según sea la anatomía gonadal el hermafroditismo se clasifica en a) alterno, cuando se encuentra un ovario en un lado y testículo en otro, b) bilateral, cuando existe ovotestes de un lado y testículo u ovario del otro y c) unilateral, cuando ambas gónadas están del mismo lado.

La gónada encontrada con más frecuencia es el ovotestes correspondiendo al 44% de las gónadas, seguida del ovario en un 33%. Generalmente los ovotestes se encuentran en posición ovárica y del lado derecho, aunque pueden tener un grado variable de descenso, dependiendo de la cantidad de tejido testicular contenida en la gónada. Los ovarios se encuentran en posición habitual y generalmente del lado izquierdo y los testículos con grado variable de descenso desde el abdomen a bolsa escrotal y en su mayoría del lado derecho. La combinación más frecuente es el ovotestes-ovario. Van Nierk (21) encontró en un estudio de 409 pacientes con hermafroditismo verdadero una frecuencia de ovario-testículo en 29.1%, ovotestes-ovario en 29.1%, ovotestes bilateral en 20.8%, ovotestis-testículo en 11%, otras combinaciones en el 9.5%, en contraste Krob y colaboradores (22) en una serie de 215 pacientes encontraron ovotestes-ovario en 36.7%, ovotestes bilateral en 32.6%, ovario-testículo en 18.6% y ovotestes-testículo en 12.1%.

Histológicamente pueden ser tejidos normales, el testículo suele ser displásico, con fibrosis intersticial, túbulos inmaduros y esclerosados, la espermatogénesis es excepcional, con lo que la fertilidad es casi nula. El ovario suele estar menos alterado, en especial si el

cariotipo es 46XX, pudiéndose encontrar folículos primordiales bien madurados, es posible la fertilidad. En los ovotestes se encuentra tejido testicular y ovárico separado por tejido conectivo (Figura 9). Existe el riesgo de malignidad en el 2.6-4.6% de los casos, es especial en presencia de un cromosoma Y, siendo los tumores de células germinales los encontrados más frecuentemente, siendo el disgerminoma la variedad histológica más frecuente (23).



Figura 9. Aspecto histológico de un ovotestes, el tejido ovárico con folículos primordiales, tejido testicular con túbulos inmaduros.

#### DIAGNOSTICO:

El diagnóstico solo se puede confirmar por el estudio histológico de la gónada al encontrar tejido testicular y ovárico en el mismo individuo. La existencia de células de Leydig se sospecha al demostrar niveles de testosterona circulantes, los cuales pueden ser basales o posterior a una prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG), administrando 1500 U por 4 días, midiendo niveles de testosterona basales, durante y posterior a la administración. Para demostrar la existencia de tejido ovárico se realiza una prueba de estimulación con menopinas (gonadotropina menopáusica), de 6 a 8 semanas posteriores a la estimulación con hGC administrando 2UI/k cada 12 horas, en caso de encontrar niveles de estradiol mayores de 80 pg/ml, la prueba debe suspenderse, en caso de no tener estos niveles se continúa hasta por 7 días. En un estudio realizado por Méndez y colaboradores en el que se realizaron estas pruebas previo a la cirugía se encontró que 5 de 19 pacientes con sospecha diagnóstica por genitales ambiguos respondieron con niveles de estradiol mayores de 80 pg/ml, en todos los casos se diagnosticó hemafroditismo verdadero por estudio histológico, en el resto de las pacientes con pobre respuesta el diagnóstico fue disgenesia gonadal mixta y varón XX(24).

cuidadosamente basada en las características de los genitales, la respuesta hormonal, los hallazgos anatómicos, el contexto familiar y cultural. Esta decisión debe tomarse mediante el análisis cuidadoso de estos aspectos, realizado por un equipo multidisciplinario en donde se incluya al endocrinólogo, urólogo, cirujano plástico, genetista y psicólogo. Los padres deben ser incluidos en la decisión de la asignación del sexo (25,26).

Se prefiere la asignación al sexo femenino en caso de que los genitales no sean totalmente masculinos o que presenten solamente hipospadias, debido a la menor dificultad para reconstruir de forma satisfactoria y funcional la anatomía genital (17).

El manejo quirúrgico a los pacientes con hermafroditismo verdadero consiste en la extirpación de tejido gonadal y conductos que no pertenecen al sexo asignado. En caso de que se asigne el sexo femenino, se realizará extirpación del tejido testicular encontrado, así como genitoplastia. Si se asignó al paciente al sexo masculino, se deberá retirar el tejido ovárico y remanentes de conductos de Müller, descenso testicular y corrección de hipospadias. El inicio del reemplazo hormonal es alrededor de los 12 años. En aquellos pacientes que se encuentran en rol femenino, se inicia con dosis bajas de estrógenos, las cuales se aumentan gradualmente, es caso de tener útero, se agregan progestágenos. En los pacientes masculinos se utiliza testosterona de depósito la cual se administra cada 3 a 4 semanas.

## II. OBJETIVOS

### 1.OBJETIVO GENERAL:

Conocer y describir las características clínicas, genéticas y anatómicas de los pacientes con diagnóstico de hermafroditismo verdadero del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y compararlo con la literatura.

### 2.OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- a). Conocer los genitales encontrados en los pacientes con hermafroditismo verdadero.
- b). Conocer la frecuencia del cariotipo en pacientes con hermafroditismo verdadero.
- c). Conocer la frecuencia de las gónadas encontradas en pacientes con hermafroditismo verdadero.
- d). Conocer hallazgos quirúrgicos en pacientes con hermafroditismo verdadero.

## III. MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de hermafroditismo verdadero que acudieron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de enero de 1990 a septiembre de 2002. Se excluyeron todos los pacientes con expediente incompleto o en pacientes que se descartó el diagnóstico por biopsia. Se revisaron 86 expedientes con diagnóstico de genitales ambiguos, de los cuales 14 expedientes tenían diagnóstico inicial de hermafroditismo verdadero, se excluyeron 4 por no tener ese diagnóstico posterior al reporte de la biopsia. Se les estudió genitales

encontrados al ingreso por clasificación de Prader, rol asignado al nacimiento y posterior al diagnóstico, gónadas encontradas en cirugía, respuesta hormonal a la estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG), hallazgos quirúrgicos. Todos los datos se captaron en el programa Excell para su análisis estadístico.

#### IV. RESULTADOS

De los 14 expedientes revisados, se encontraron 10 pacientes con diagnóstico histológico de hermafroditismo verdadero, los 4 restantes se excluyeron ya que posterior al reporte de la biopsia se descartó el diagnóstico de hermafroditismo verdadero.

Las características de los pacientes se presentan en la tabla 1.

La causa más frecuente de consulta fue la presencia de genitales ambiguos en el 90% de los casos y solo un 10% acudió por hipospadias.

El fenotipo de genitales externos encontrado, 5 pacientes tenía Prader 3, 3 con Prader 4 y 2 pacientes con Prader 2, ningún paciente presentó genitales bien diferenciados. 6 pacientes se encontraban en rol masculino y 4 en rol femenino, ningún paciente cambió de rol posterior al diagnóstico.

El cariotipo encontrado con mayor frecuencia fue el 46 XX en 5 pacientes, seguido de 46XX/46 XY en 2 pacientes y las siguientes fórmulas cromosómicas 46 XY, 47 XXY, 47 XXY/46 XX en un paciente cada una (Gráfica 1). Un paciente del rol masculino presentó cariotipo 46 XY y Prader 4, un paciente con cariotipo 47 XXY/46 XX con Prader 3, 2 pacientes con cariotipo 46 XX y Prader 3, un paciente con cariotipo 47 XXY con Prader 4 y un paciente 46 XX/46 XY con Prader 4 (Gráfica 2). De las pacientes 4 en el rol femenino, 3 tenían cariotipo 46 XX de las cuales una paciente tenía Prader 2 y 2 con Prader 3, la paciente restante presentó cariotipo 46 XX/46XY y Prader 3 (Gráfica 3) (Tabla 2).

La combinación de gónadas encontradas fue de ovotestes-ovario en 5 pacientes, ovario-testículo en 4, ovotestes-testículo en uno, no se encontraron pacientes con ovotestes bilateral (Gráfica 4).

De las 20 gónadas estudiadas 6 correspondieron a ovotestes, 4 del lado derecho y 2 del lado izquierdo, la gónada encontrada más frecuente fue el ovario en 9 de los pacientes, correspondiendo 4 al lado derecho y 5 al lado izquierdo, las 5 gónadas restantes fueron testículos, localizados 2 en el lado derecho y 3 del lado izquierdo, el grado de descenso fue variable (Gráfica 5).

A la curva de estimulación con hCG respondieron 5 pacientes con producción de testosterona de los cuales 4 tenían ovario-testículo y uno ovotestes-ovario, 2 pacientes no tuvieron respuesta y 2 tuvieron respuesta parcial, no se realizó curva de estimulación en un paciente (Tabla 3).

Durante la cirugía se encontraron restos müllerianos en 9 pacientes, de los cuales 8 estaban relacionados al ovario y solo en uno no se encontraron y el otro en relación a un ovotestes, siendo la gónada contralateral testículo, en los ovarios con ovotestes, los restos müllerianos se encontraron del lado del ovario.

Los hallazgos quirúrgicos se presentan en la tabla 4.



## V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La posibilidad de hermafroditismo verdadero debe de considerarse cuando se examina un paciente con genitales ambiguos. El diagnóstico se basa en la demostración histológica de tejido testicular y ovárico. En nuestra revisión encontramos que el motivo de consulta más frecuente fue por genitales ambiguos, lo que concuerda con la literatura.

El hermafroditismo verdadero es una entidad genéticamente heterogénea. El cariotipo encontrado mas frecuentemente en nuestra revisión fue el 46 XX, seguido del 46 XX/46 XY y en menor frecuencia 47 XXXY, 46 XY y 47 XXXY/46 XX. Montero y colaboradores describen un 70% de los casos con cariotipo 46 XX, 20% con 46 XX/46 XY, el resto con otras fórmulas cromosómicas (14). Se ha reportado también en orden de frecuencia cariotipo 46XX, 46XX/46XY, 46XY, 46XX/47 XXY, 45X/46XY.

La combinación de gónadas encontradas en relación a la frecuencia fue ovotestes-ovario, ovario-testículo, ovotestes-testículo y no se encontró ningún paciente con ovotestes bilateral. Estos hallazgos difieren de una serie de 409 pacientes reportados por Van Nierk y Retief, en donde un 29.1% correspondía a ovario-testículo, un 29.1% para ovotestes-ovario, el 20.8% para ovotestes bilateral y ovotestes-testículo en el 11% de los casos (21). Krob reportó en una serie de 215 pacientes que la combinación de gónadas más frecuente es la de ovotestes-ovario en un 36.1%, ovotestes bilateral como la segunda combinación en el 32.6%, ovario-testículo en el 18.6% y como la combinación menos frecuente ovario-testículo en el 12.1%(22). En relación a la localización de las gónadas no encontramos diferencias en cuanto a la localización del lado derecho o izquierdo, ya que prácticamente se encontraron de forma similar en ambos lados, sin embargo se ha descrito que los ovarios se localizan en posición anatómica y del lado derecho, mientras que el testículo se localiza del lado derecho y en canal inguinal o escroto, mientras que el ovotestes se puede encontrar en el abdomen, región inguinal o sacos labioescrotales dependiendo de la cantidad de tejido testicular que posean y localizados con más frecuencia del lado derecho (13).

La elección sobre la asignación del rol sexual depende de la edad al diagnóstico, grado de virilización de los genitales externos, respuesta con producción de testosterona del tejido testicular posterior a la estimulación con hCG y la presencia o ausencia de estructuras müllerianas (25,26).

A todos los pacientes se les realizó laparotomía exploradora y toma de biopsia de las gónadas, encontrando en la mayoría restos müllerianos, los cuales fueron extirpados. Todos los ovotestes y las gónadas del rol sexual contrario al asignado fueron retirados y se dejaron las gónadas de acuerdo al sexo asignado.

Solo 2 pacientes continúan en vigilancia, los cuales se encuentran con rol sexual masculino y ambos tienen cariotipo 46 XX, actualmente se encuentran con terapia de reemplazo hormonal a base de testosterona de depósito aplicada mensualmente con desarrollo parcial de caracteres sexuales secundarios masculinos. Además reciben terapia psicológica, en donde se les ha encontrado bien identificados en el rol masculino.

Con este estudio podemos decir que nuestra población tiene características similares a las encontradas en la literatura en cuanto al cariotipo, sin embargo se encuentran diferencias en relación a las gónadas encontradas y localización, esto posiblemente sea secundario al poco número de pacientes con el que contamos.

Es importante señalar que a nuestros pacientes no se les realizó secuencias del cromosoma Y, lo cual sería importante para determinar la causa del hermafroditismo verdadero en aquellos pacientes con cariotipo 46 XX, ya que se han encontrado secuencias del cromosoma Y en algunos pacientes, cabe mencionar que en caso de realizar el estudio molecular y reportarse negativo, no se descarta la presencia de algún otro gen involucrado en el desarrollo testicular localizado en los autosomas. En los pacientes que continúan en vigilancia se les realizará el estudio molecular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Audí L, Vicens, Calvet E. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En Tratado de Endocrinología Pediátrica. Carrascosa, Argente, et al. 2ª. Edición, editorial DOYMA, 2000: 775-796.
2. Blyth B, Duckett J 1991 Gonadal differentiation: a review of the physiological process and influencing factors based on recent experimental evidence. *J Urol* 145: 689-694.
3. Drews U 2000 Local mechanism in sex specific morphogenesis. *Cytogenet Cell Genetics*. 91: 72-80.
4. Saenger P. Physiology of sexual determination and differentiation. En Brook Ch. Clinical Paediatric Endocrinology. 3a edición. Ed Blackwell Science, 1995: 41-52.
5. Marshall J 1998 Interactions between SRY and SOX genes in mammalian sex determination. *Bio Essays*, 20: 264-269.
6. Vainio S, Heikkilä M, Kispetr A, Chin N, McMahon A 1999 Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 397: 405-409.
7. Lane AH, Donahoe PK 1998 New insight into Müllerian inhibiting substance and its mechanism of action. *J Endocrinol* 158: 1-6.
8. Swain A, Narvaez V 1998 Dax-1 antagonizes SRY action in mammalian sex determination. *Nature* 391: 761-767.
9. Elger W, Steinbeck H 1970 Influence of methyl-testosterone and cyproterone acetate on Wolffian duct differentiation in female rat fetuses. *Journal of Endocrinology*, 47: 417-422.
10. Jost A, Vigier B, Prepin J 1997 Studies on sex differentiation in mammals. *Rec Prog. Horm Res* 29: 1-41.
11. Hagg C, King C, Ukiyama E, Falsafi S, Haqq T, Donahoe P, et al 1994 Molecular basis of mammalian sexual determination: Activation of Müllerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science* 266: 1494-1500.
12. Swain A, Lovell-Badge R 1997 A molecular approach to sex determination in mammals. *Acta Paediatr. Suppl* 423: 46-49.
13. Yordam N, Alikasifoglu A, Kandemir N, Caglar M, Balci S 2001 True hermaphroditism: Clinical features, genetic variants and gonadal histology. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14 (4): 421-427.
14. Montero M, Mendez R 1999 True hermaphroditism and normal male external genitalia: A rare presentation. *Acta Paediatr* 88: 909-914.
15. Gallegos A, Guízar E, Armendares S, Cortés-Gallegos C, Cervantes N, Bedolla N, et al 1976 Familial true hermaphroditism in three siblings: Plasma hormonal profile and in vitro steroid biosynthesis in gonadal structures. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 653-660.
16. Sarafoglou K, Oster H 2000 Familial sex reversal: A review. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2): 483-493.
17. Lucks F, Hansbrough F 1988 Early gender assignment in true hermaphroditism. *J Pediatr Surg* 23(12): 1122-1126.
18. Ortenberg J, Oddoux C 2002 SRY gene expression in the ovotestes of XX true hermaphrodite. *J Urol* 167 (4): 1828-1831.

19. Salas L, Jaubert F 2000 SRY protein is expressed in ovotestis and streak gonads from human sex reversal. *Cytogenet Cell Genet* 91: 212-216.
20. Strain L, Dean J. 1998 A true hermaphrodite chimera resulting from embryo amalgamation after in vitro fertilization. *NEJM* 338 (3): 166-169.
21. Van Nierck W, Retief F 1981 The gonads of human true hermaphrodites. *Hum Genet* 58: 117-122.
22. Krob G, Brown A 1994 True hermaphroditism: Clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr* 153: 2-10.
23. Gourlay WA, Hjalmar W 1994 Gonadal tumors in disorders of sexual differentiation. *Urology* 43: 537-540.
24. Mendez JP, Schiavon R, Diaz-Cueto L, Ruiz A, Canto P, Söderlund D, et al 1998 A reliable endocrine test with human menopausal gonadotropins for diagnosis of true hermaphroditism in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 83(10): 3523-3526.
25. Daaboul J, Frader J 2001 Ethics and management of the patient with intersex: A middle way. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14 (9): 1575-1583.
26. Hadjiathanasiou C, Brauer R, Lortat-Jacob S, Nivot S, Jaubert F, Fellous M, et al 1994 True hermaphroditism: Genetic variants and clinical management. *J Pediatr* 125: 738-744.
27. New M, Kitzinger E 1993 President's address: Pope Joan: A recognizable syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 76 (1): 3-13.

# ANEXOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

PACIENTE	MOTIVO CONSULTA	ROL NACIM	ROL ACTUAL	PRADER	CARIOTIPO	OVOTEST DER	OVOTEST IZQ.	OVARIO DER.	OVARIO IZQ	TESTIC. DER.	TESTIC. IZQ
1	HIPOSPADIAS CRIPTORQUIDEA	MASC	MASC	4	46XY	+	-	-	-	-	+
2	GENITALES AMBIGUOS	MASC	MASC	3	47XXY/46XX	-	-	+	-	-	+
3	GENITALES AMBIGUOS	FEM	FEM	2	46XX	+	-	-	+	-	-
4	GENITALES AMBIGUOS	FEM	FEM	3	46XX	-	+	+	-	-	-
5	GENITALES AMBIGUOS	FEM	FEM	3	46XX/46XY	+	-	-	+	-	-
6	GENITALES AMBIGUOS	MASC	MASC	3	46XX	-	-	+	-	-	+
7	GENITALES AMBIGUOS	MASC	MASC	4	46XX/46XY	-	-	-	+	+	-
8	GENITALES AMBIGUOS	MASC	MASC	4	47XXY	-	-	-	+	+	-
9	GENITALES AMBIGUOS	FEM	FEM	2	46XX	-	+	+	-	-	-
10	GENITALES AMBIGUOS	MASC	MASC	3	46XX	+	-	-	+	-	-

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**TABLA 2. RELACION DEL ROL SEXUAL ASIGNADO CON CARIOTIPO Y CLASIFICACION DE PRADER. EN EL PARÉNTESIS SE ENCUENTRA EL NUMERO DE PACIENTES.**

ROL ASIGNADO	PRADER 1	PRADER 2	PRADER 3	PRADER 4	PRADER 5
FEMENINO	0	46 XX (1)	46XX (2) 46XX/46XY (1)	0	0
MASCULINO	0	0	46XX (2) 47XXY/46XX (1)	46 XY (1) 46XX/46XY (1) 47XXY (1)	0

**TABLA 3. RESPUESTA DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE GONADAS A LA ESTIMULACIÓN CON hCG (\*). SE MUESTRA EL NUMERO DE PACIENTES.**

GONADAS	SIN RESPUESTA	RESPUESTA PARCIAL	BUENA RESPUESTA
OVOTESTES-OVARIO	1	1	3
OVOTESTES-TESTICULO	1	0	0
OVARIO-TESTICULO	0	1	2

\* No se realizó la curva de estimulación en un paciente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 4. HALLAZGOS QUIRÚRGICOS**

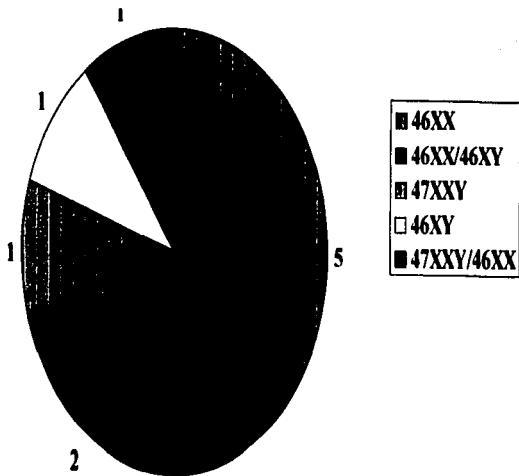
PACIENTE	GONADECTOMIA	EST. MÜLLERIANAS	OTROS PROCEDIMIENTOS
1	OVOTESTES DERECHO	TROMPA UTERINA, UTERO RUDIMENTARIO, VAGINA DERECHAS	CORRECCION DE HIPOSPADIAS ORQUIDOPEXIA IZQUIERDA
2	OVARIO DERECHO	TROMPA UTERINA, FIMBRIA Y PSEUDOVAGINA DERECHA, TROMPA Y FIMBRIA IZQUIERDA	CORRECCION DE HIPOSPADIAS ORQUIDOPEXIA IZQUIERDA
3	OVOTESTES DERECHO	UTERO RUDIMENTARIO	GENITOPLASTIA
4	OVOTESTES IZQUIERDO	UTERO RUDIMENTARIO	CLITOROPLASTIA
5	OVOTESTES DERECHO	TROMPA Y UTERO RUDIMENTARIO IZQUIERDOS	CLITOROPLASTIA
6	OVARIO DERECHO	NO HAY	ORQUIDOPEXIA IZQUIERDA
7	OVARIO IZQUIERDO	TROMPA UTERINA, UTERO RUDIMENTARIO IZQUIERDOS	
8	OVARIO IZQUIERDO	FIMBRIA IZQUIERDA	
9	OVOTESTES IZQUIERDO	UTERO, TROMPA NORMALES DERECHOS	
10	OVOTESTES DERECHO OVARIO IZQUIERDO	UTERO RUDIMENTARIO EN HUECO PELVICO	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



GRAFICA 1.

# CARIOTIPO



19

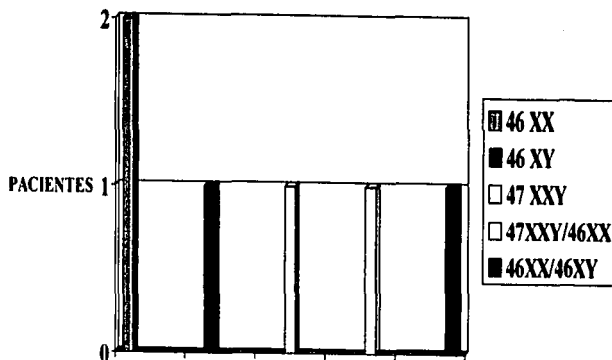
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICA 2

# ROL MASCULINO

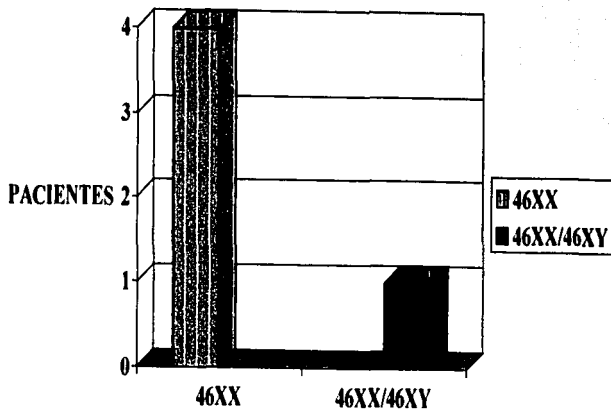
20

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### GRAFICA 3

## ROL FEMENINO



21

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**HERMAFRODITISMO VERDADERO  
EXPERIENCIA DE 12 AÑOS EN EL HEM**

NOMBRE:

REGISTRO:

EDAD:

EDAD AL DIAGNOSTICO:

MOTIVO DE CONSULTA:

CARIOTIPO:

GENITALES AL INGRESO:

ANTECEDENTES FAMILIARES:

SEXO ASIGNADO AL NACIMIENTO:

SEXO ACTUAL:

CIRUGÍAS REALIZADAS-HALLAZGOS:

GONADAS ENCONTRADAS

DERECHO

IZQUIERDO

OVOTESTES

TESTICULO

OVARIO

22

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**REPORTE DE BIOPSIA:**

**PRUEBAS DE FUNCION GONADAL:**

TEST BASAL	DHT
TEST 24 HRS	DHT
TEST 48 HRS	DHT
TEST 72 HRS	DHT
ESTRADIOL	
LH	
FSH	
OTROS	

**TRATAMIENTO HORMONAL UTILIZADO-POR CUANTO TIEMPO**

**DESARROLLO PUBERAL-ESPONTANEO O INDUCIDO**

**EVOLUCION-VALORACION PSICOLÓGICA**

23

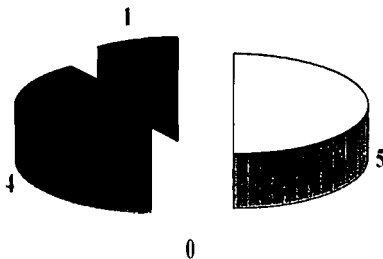
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 4

GONADAS ENCONTRADAS

24

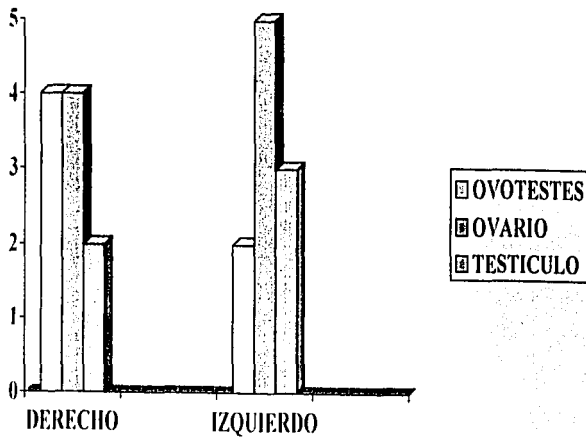
TPCIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- OVOTESTES-  
OVARIO
- OVOTESTES-  
OVOTESTES
- OVARIO-  
TESTICULO
- OVOTESTES-  
TESTICULO

GRAFICA 5

## DISTRIBUCION DE LAS GONADAS



25

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN