

ESTADOS INTERSEXUALES

III

INTERSEXO FEMENINO*

DR. EFRAÍN VÁZQUEZ**

EN EL ESTADO actual de nuestros conocimientos entendemos por intersexo femenino el de aquellas pacientes que tienen genéticamente su complemento cromosómico normal (44 XX), gonádicamente tienen ovarios con estructura histológica normal, sus genitales internos han sufrido un desarrollo embriológico conforme a lo anterior y, por lo tanto, se han desarrollado órganos de origen mulleriano (útero y trompas de estructura normal, aunque hipoplásicos), con regresión de los derivados wolffianos, y la única anomalía existente es la de un grado mayor o menor de masculinización de los genitales externos que da lugar a un sexo somático o más o menos ambiguo.⁹

Descartadas por definición las causas cromosómicas, se trata siempre de casos en los cuales el embrión femenino ha estado sujeto en el seno materno, y durante la época de diferenciación de los genitales externos, a la influencia patógena de cantidades anormales de sustancias androgénicas responsables de que el avance en la estructuración de dichos genitales vaya más allá del grado en que deben detenerse en la hembra normal y tomen apariencia intersexual (o francamente masculina en casos excepcionales). Los pliegues genitales adquieren un aspecto escrotal, los pliegues uretrales, en lugar de quedar separados en forma de labios menores han sufrido un grado variable de fusión y el clítoris, estructura muy sensible a los andrógenos, se encuentra anormalmente desarrollado.^{1, 3, 9, 23, 26}

* Trabajo leído por su autor en la sesión del 12 de mayo de 1965.

** Jefe del Laboratorio de Endocrinología. Agregado del Servicio de Ginecología. Hospital Español. México, D. F.

La procedencia de esos andrógenos anormales puede ser exógena, como es el caso de la administración de algunos esteroides con fines medicamentosos a la madre embarazada, o endógena a partir de la corteza suprarrenal del propio feto que los produce en cantidades anormales por mecanismos que más adelante se discuten. Podría en determinadas circunstancias incluirse en una comunicación como la presente el síndrome adrenogenital adquirido que es producido por un tumor suprarrenal y da un grado importante de virilización, pero en los genitales externos sólo se aprecia el crecimiento exagerado del clítoris y no hay fusión de labios ni alteración en la desembocadura de la uretra y la vagina, por lo que propiamente no se puede hablar de estado intersexual, sino de virilización de un sujeto que era absolutamente femenino.

INTERSEXO FEMENINO DE CAUSA ENDÓGENA

En condiciones normales, la corteza suprarrenal produce tres tipos de esteroides fundamentales: Glucocorticoides (Cortisol), Mineralocorticoides (Aldosterona) y Andrógenos (Dehidroepiandrosterona, Adrenosterona y Testosterona). Si aceptamos por facilidad de exposición el mecanismo de retroalimentación para esquematizar la regulación del eje hipófisis-suprarrenal (Fig. 1), el cortisol

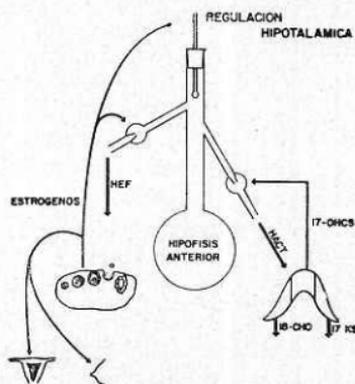


Fig. 1. Esquema que representa el equilibrio normal entre la hipófisis anterior, la corteza suprarrenal y el ovario, regulado por el mecanismo de "retroalimentación".

es el único entre ellos que es capaz de inhibir la producción de córticotrofina (ACTH) por parte de la hipófisis, en tanto que los andrógenos prácticamente no modifican su elaboración y la aldosterona se encuentra fuera del control de la misma y es regulada por otros mecanismos. Dentro de la corteza suprarrenal, y también tomando como prototipo uno de los esquemas mejor conocidos, la

síntesis de los diversos esteroides a que hemos hecho referencia parte del colesterol, pasa a pregnenolona y luego a progesterona mediante la acción de la 3-beta-hidroxilasa y, a través de otros varios pasos enzimáticos, la progesterona es convertida en los diversos compuestos señalados. Para llegar a sintetizar cortisol a partir de progesterona es necesaria la introducción de tres grupos hidroxilo en posiciones 17-alfa, 11-beta y 21-alfa por medio de hidroxilasas específicas.^{10, 14, 19, 25}

En forma congénita, y posiblemente relacionada con un gene recesivo, puede estar alterado el mecanismo enzimático que culmina en la síntesis del cortisol y por ese motivo ser deficiente la cantidad de éste que pasa a la circulación, lo que acarrea un concomitante aumento en la liberación de ACTH que, sin lograr su objetivo de incrementar la producción de cortisol, sí induce un aumento en la elaboración de andrógenos (Fig. 2), los cuales van a estimular los

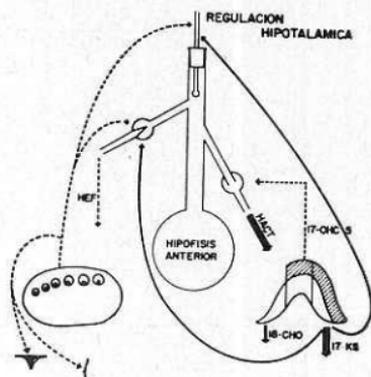


FIG. 2. Cuando no hay síntesis adecuada de cortisol, el exceso de ACTH produce hiperplasia de la corteza suprarrenal, que a su vez secreta una cantidad anormal de andrógenos (17 Ks), que interfieren con el funcionamiento del eje hipofisario-ovario.

genitales externos y a producir las anomalías de éstos a que antes hemos hecho referencia; por otro lado, tales andrógenos alteran en sentido negativo la producción de gonadotropinas pituitarias y modifican secundariamente el funcionamiento ovárico, el cual se ve fuertemente deprimido.

En el momento actual se pueden caracterizar tres defectos enzimáticos capaces de impedir la adecuada síntesis de cortisol y que llevan, cada uno, a un estado clínico particular integrando una variedad clínico-bioquímica del síndrome adrenogenital congénito.

a) *Síndrome adrenogenital congénito por deficiencia de la 21-alfa hidroxilasa.* Cuando el bloqueo enzimático corresponde al carbono 21 (Fig. 3), además de quedar impedida la síntesis de cortisol, deja también de producirse aldosterona y cualquier otro mineralocorticoide activo como pudiera ser la 11-desoxicorticosterona; aparecen, en cambio, metabolitos anormales como el pregnantriol y la pregnantrionona^{4, 5, 7, 8, 17, 18, 20, 22, 24} Por este motivo, aparte de inducirse el aumento de andrógenos común a todas las variedades del síndrome, existe una deficiencia global de mineralocorticoides que complica la falta de

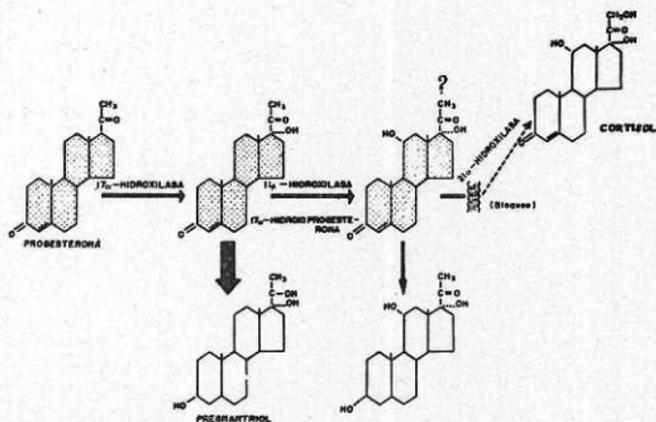


FIG. 3. Esquema del bloqueo enzimático de la 21-alfa-hidroxilasa que impide la síntesis del cortisol y produce esteroides anormales.

glucocorticoides y da lugar a un estado en mucho comparable a la enfermedad de Addison, con tendencia a la pérdida excesiva de sodio, a la hipoglicemia²¹ y poca resistencia al "stress", motivo por el que estas niñas poco después de nacer son muy fácil presa de una crisis addisoniana de extrema gravedad, lo que hace necesario que el diagnóstico deba ser establecido a la mayor brevedad posible, en cuanto se observan las anomalías genitales, para instituir prontamente el tratamiento sustitutivo correcto y lograr la supervivencia de las pacientes (Figs. 4 y 5). Se ha postulado la presencia de esteroides anormales que serían específicamente los responsables de la pérdida de sodio^{15,16} pero este punto de vista no ha sido aceptado por la mayoría de los autores.

b) *Síndrome Adrenogenital congénito por deficiencia de la 11-beta hidroxilasa.* En esta variedad de síndrome está impedida la síntesis del cortisol por el mecanismo enunciado (Fig. 6), y lo está también la de la aldosterona, pero queda, sin embargo, la presencia de 11-desoxicorticosterona y del compuesto "S" de Reichstein que se elaboran en cantidades anormalmente elevadas y ejercen

una función mineralocorticoide de muy intensa con retención de sodio y agua, hipertensión arterial e hipervolemia que acompaña a las manifestaciones somáticas del síndrome adrenogenital.¹¹ Estas pacientes son menos lábiles que las del capítulo anterior y el tratamiento menos perentorio, pero, a la larga, tan importante de establecer adecuadamente como en aquel caso. (Figs. 7, 8 y 9).

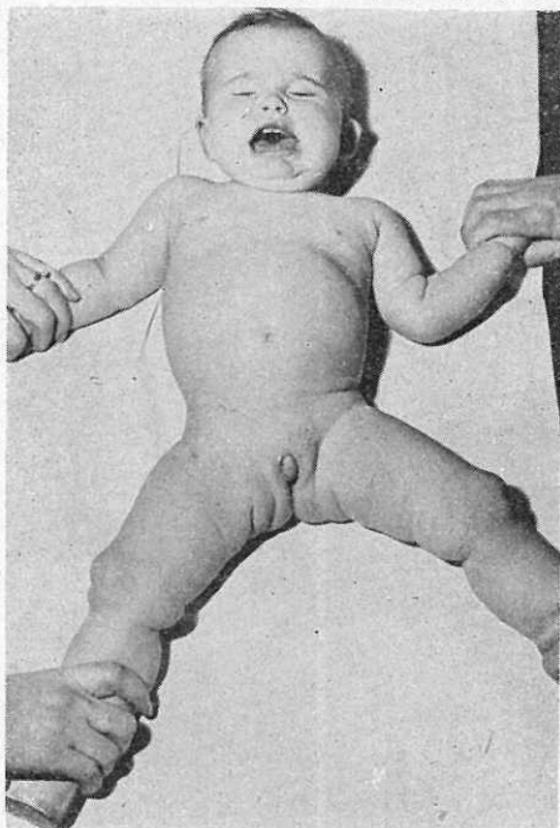


FIG. 4. Paciente J. G. Crecimiento anormal del clítoris, que fue confundido al nacimiento con un pene hipospádico. Desarrollo somático mayor que el correspondiente a la edad cronológica. Síndrome Adrenogenital Congénito del tipo "perdedor de sal".

c) *Síndrome adrenogenital congénito por deficiencia de la 3-beta-hidroxi-dehidrogenasa.* Es la variedad más recientemente descrita del síndrome,⁶ y en este caso el bloqueo se encuentra más temprano en la secuencia de la síntesis de los esteroides suprarrenales, ya que está por lo menos parcialmente impedida la transformación de la progesterona en progesterona y de aquí en los demás compues-

tos hasta llegar al cortisol, por lo que el metabolismo se desvía hacia la producción de dehidroepiandrosterona, poco virilizante por sí cuando está en la pe-

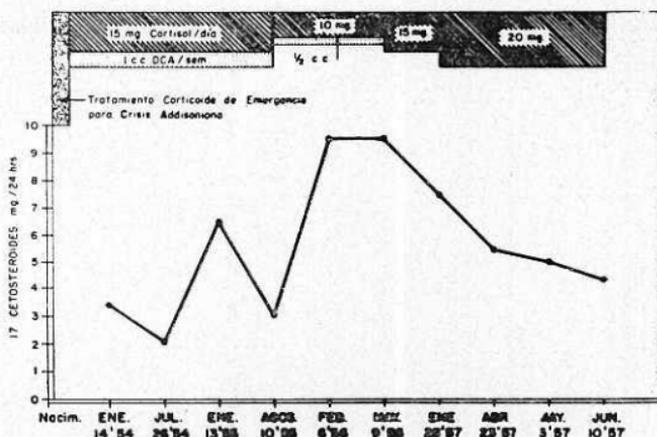


FIG. 5. Evolución de la eliminación de 17-cetosteroides urinarios de la paciente de la figura 4, durante el curso del tratamiento.

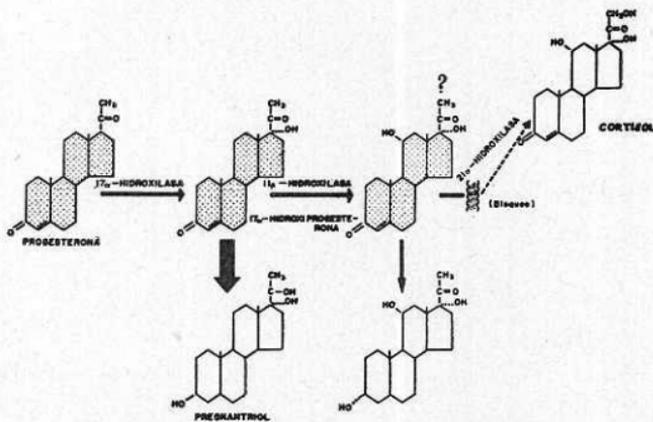


FIG. 6. Esquema del bloqueo enzimático de la 11-beta-hidroxilasa que impide la síntesis de cortisol pero permite la de mineralocorticoides retenedores de sodio.

queña cantidad que es habitual, pero que en grandes dosis es capaz de inducir la virilización del feto femenino.^{10, 13} La mayor parte de las pacientes con esta variedad del síndrome sucumben a temprana edad, al parecer debido a que el

bloqueo enzimático tan precoz en la secuencia normal es responsable de una gran labilidad.

Dejado evolucionar por sí solo, el síndrome adrenogenital tiende a producir un desarrollo somático acelerado con estatura comparativamente mayor que la

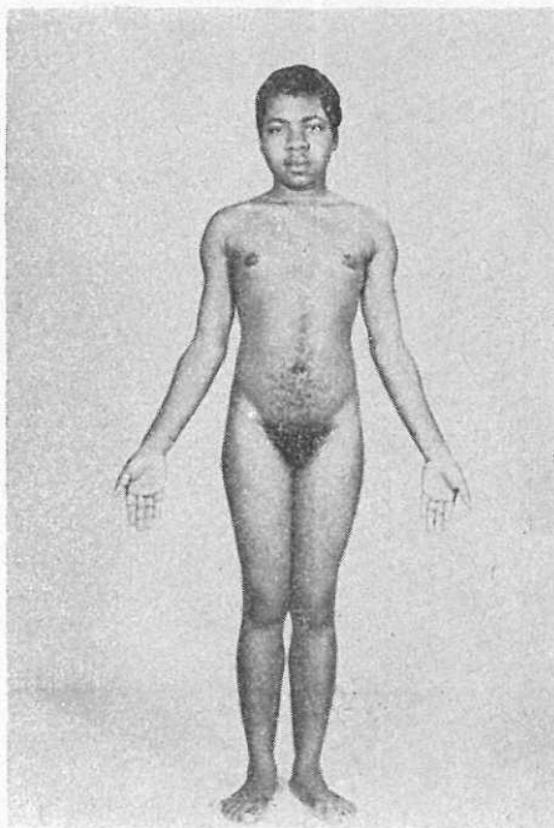


FIG. 7. Paciente W. M. F. Constitución corporal masculina, hipertrichosis, distribución de tipo masculino del vello pubiano, ausencia de desarrollo mamario. Síndrome Adrenogenital Congénito del tipo "retenedor de sal".

correspondiente a la edad cronológica, pero que a la larga resulta menor que la que sería de esperarse por los factores raciales y familiares, ya que las epífisis se sueldan prematuramente. Si no se presenta ninguna complicación intercurrente como las señaladas al hablar de las diversas variedades, a los dos o cuatro años aparecen indicios de una pseudopubertad precoz heterosexual que a veces es la

primera llamada de atención a la familia sobre la existencia de una anomalía en una niña que aparentemente se estaba desarrollando muy robusta y despierta. En el caso del síndrome perdedor de sal es frecuente que con motivo de

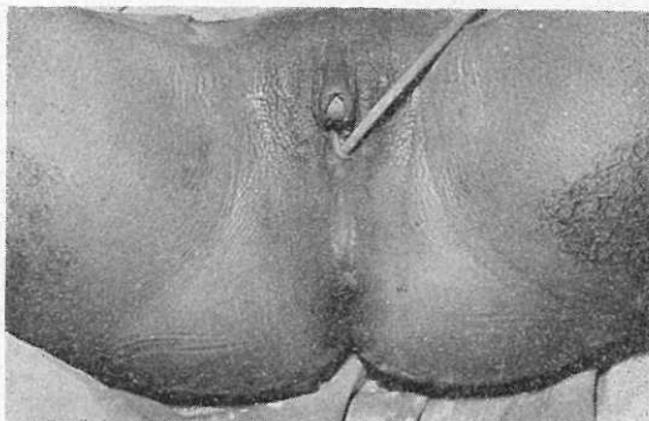


FIG. 8. Aspecto de los genitales externos del caso de la figura 7. Nótase el crecimiento del clítoris y abajo, la entrada del seno urogenital, a través de la cual pasa una sonda de Nélaton a la vejiga.

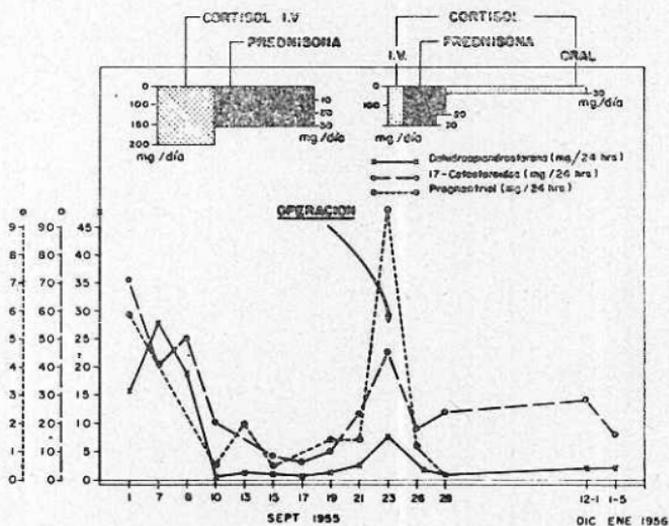


FIG. 9. Evolución de la eliminación de metabolitos anormales en el caso de las figuras 7 y 8, bajo el efecto del tratamiento con dosis variables de glucocorticoides.

una infección banal, que normalmente no sería grave, desarrollen una crisis adisoniana y mueran en ella si el diagnóstico no se hace oportunamente y no se establece el tratamiento adecuado.

El diagnóstico de estado intersexual se hace al nacimiento por la apreciación de la presencia de genitales externos de aspecto ambiguo que a veces simulan un pene hipospádico y otras un aparato genital femenino con clítoris crecido. Es de la mayor trascendencia no guiarse por la simple inspección para asignar un sexo u otro al recién nacido según la apariencia más cercana, ya que se pueden cometer errores de una grave repercusión en el futuro de la niña. Conviene, pues, reservar la opinión para cuando se hayan completado los estudios necesarios para conocer con certeza el sexo real.

El estudio clínico debe incluir la inspección cuidadosa de los genitales, ayudada a veces de la endoscopía, que aclara si lo que aparentemente es un orificio uretral hipospádico es en realidad desembocadura de un seno urogenital, la palpación de la región labioescrotal buscando los testículos y la de las regiones inguinales para descubrir posibles hernias inguinales y gónadas ectópicas.

En ocasiones es útil la uretrocistografía y la introducción alterna de medio de contraste en el orificio del seno urogenital que demuestra la presencia de una vagina y cuello uterino que comunican con aquél. El frotis de mucosa bucal o uretral permiten averiguar la presencia o ausencia del corpúsculo de Barr, muy sencillo de buscar y, si es posible, debe hacerse el estudio del cariotipo para mejor identificar el sexo cromosómico.

Las dosificaciones hormonales encuentran una eliminación urinaria de 17-cetosteroides neutros por arriba de 1 mg por 24 horas y pueden demostrar la presencia de metabolitos anormales como el pregnantriol y la pregnantriolona^{4, 7, 8, 11, 17, 24, 25} que revelan la anomalía en el metabolismo intermedio de los esteroides suprarrenales. Los estudios de balance hidroelectrolítico demuestran la tendencia a perder o a retener sodio anormalmente, lo que identifica el trastorno enzimático subyacente. En épocas más avanzadas de la vida el estudio radiológico del esqueleto permite demostrar que hay un avance importante en la "edad ósea" en comparación con la edad cronológica de la paciente, lo cual coincide con el dato clínico de un desarrollo somático más avanzado que el correspondiente a la edad cronológica y es debido a que los excesivos andrógenos circulantes estimulan la maduración de las epífisis de los huesos largos. Las cifras de tensión arterial también orientan hacia el tipo de trastorno metabólico existente, pues son bajas en el síndrome perdedor de sal y son altas en el retenedor de sodio. En ocasiones estará indicada la realización de pruebas de estimulación e inhibición suprarrenal que exageran los defectos metabólicos y aclaran el trastorno subyacente.

El tratamiento del síndrome adrenogenital congénito debe forzosamente ser en el momento actual de tipo patagénico substitutivo, administrando gluco-

corticoides en cantidades suficientes para mantener la homeostasis y frenar la producción excesiva de andrógenos suprarrenales.^{2, 12, 23, 27, 28, 29} En el caso del síndrome perdedor de sal es indispensable agregar, además, mineralocorticoides para regular el equilibrio hidroelectrolítico. Es muy difícil señalar dosis de los diversos compuestos, ya que cada caso debe ser estrictamente individualizado, pero puede partirse de un promedio de 10 mg. de cortisol por día en el recién nacido, agregando 1 mg. de desoxicorticosterona cuando el caso lo requiera y cloruro de sodio en la mayoría de los casos. De aquí en adelante, las dosis se modificarán de acuerdo con la respuesta clínica y con la disminución que se logre en la cifra de 17 cetosteroides neutros totales en la orina, que deberá procurarse mantener por abajo de 1 mg. diario. Aparte del control endócrino, es con frecuencia indispensable recurrir a la cirugía reconstructiva para amputar el clitoris hipertrófico, abrir el seno urogenital y dejar así preparado el acceso a la vagina si más tarde es necesario hacer una plástia de ésta. La institución del tratamiento hormonal debe hacerse tan pronto se establezca el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico debe ser antes de los dos años de edad si se quieren evitar consecuencias en el equilibrio psíquico de la niña, que ya a los dos años resiente la agresión sobre sus genitales y adquiere a veces problemas psicosexuales serios. Muy importante también es la psicoterapia familiar informando a los padres adecuadamente del problema, de su tratamiento, y orientándolos acerca de la manera de manejar a la niña.

Con un tratamiento bien llevado, instituido oportunamente y controlado con cuidado, realizando la intervención quirúrgica indicada con oportunidad, el pronóstico puede ser considerado en general como bueno y en el momento actual hay ya casuística de pacientes que han desarrollado una pubertad femenina normal, han contraído matrimonio y se han embarazado llegando algunas a término, aunque la incidencia de abortos es bastante elevada.

INTERSEXO FEMENINO DE CAUSA EXÓGENA

Se trata aquí de casos en los que el sistema endócrino de la recién nacida es intrínsecamente normal y es compatible con un completo estado de salud, pero durante la época de formación del aparato genital hubo la influencia de andrógenos circulantes en la madre y se realizó una masculinización parcial que rara vez es muy acentuada. Lo más común es que se reduzca a la hipertrofia moderada del clitoris, fusión parcial de los labios menores y aspecto escrotal de los labios mayores, pero siendo siempre posible la identificación del sexo femenino de la recién nacida. De estos casos han sido descritos en combinación con tumores androgénicos de la madre y en cuanto a los inducidos por medicación, hemos podido observar cuatro casos en el curso del tratamiento de amenaza de aborto con dosis de 30 a 40 mg. diarios de nortisterona de las 8 a las 26 semanas del embarazo. (Fig. 10).

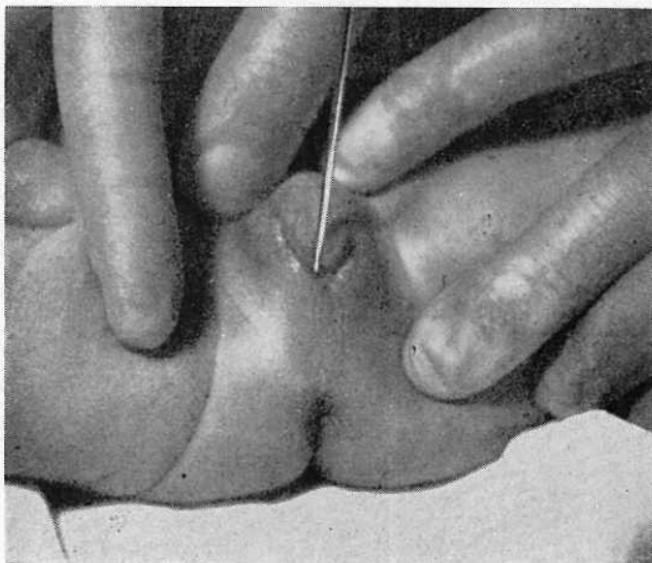


Fig. 10. Paciente S.Q.C. Recién nacida cuya madre fue tratada con 30 mg diarios de Noretisterona de las 9 a las 24 semanas del embarazo, por amenaza de aborto. El clítoris está anormalmente crecido y los labios menores fusionados en la línea media, con aspecto de rafe escrotal.

RESUMEN

Se define el intersexo femenino como el correspondiente a pacientes con genitales externos ambiguos y genitales internos claramente femeninos, sin alteraciones en su cariotipo. Se mencionan las posibilidades de que el síndrome sea de causa endógena por defecto enzimático suprarrenal y se discuten los tres mecanismos conocidos en el momento, ejemplificados con casos clínicos. Se reportan cuatro casos de intersexo femenino de causa exógena por administración de noretisterona a la madre durante el embarazo. Se hacen consideraciones sobre el diagnóstico, tratamiento hormonal y quirúrgico, y sobre el pronóstico de esta entidad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen, H.; Hasted, C.; Sprecher, M. y Thamdrup, E.: *The Adrenogenital Syndrome in Children*. Acta Endocrinológica, 18: 493, 1955.
2. Bartter, F. C.; Albright, F.; Forbes, A. P.; Leaf, A.; Dempsey, E. y Carroll, E.: *The Effects of Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisone in the Adrenogenital Syndrome Associated with Congenital Adrenal Hyperplasia: an Attempt to Explain and Correlate its Disordered Hormonal Pattern*. J. Clin. Invest., 30: 237, 1951.
3. Bierich, J. R.; Bohe, E. y Voigt, K. D.: *New Aspects of the Pathogenesis of the Adrenogenital Syndrome*. Acta Endocrinológica, 18: 512, 1955.
4. Bongiovanni, A. M.: *The Detection of Pregnanediol and Pregnantriol in the Urine of Patients with Adrenal Hyperplasia*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 92: 244, 1953.
5. Bongiovanni, A. M.; Eberlein, W. R., y Cara, J.: *Studies on the Metabolism of Adrenal Steroids in the Adrenogenital Syndrome*. J. Clin. Endocrin. 14: 409, 1954.
6. Bongiovanni, A. M.: *Unusual Steroid Pattern in Congenital Adrenal Hyperplasia: Deficiency of 3 β -Hydroxy Dehydrogenase*, J. Clin. Endocrin. 21: 860, 1961.
7. Butler, G. G., y Marrian, G. F.: *The Isolation of 3, 17, 20-Pregnantriol from the Urine of Women Showing the Adrenogenital Syndrome*. J. Biol. Chem., 119: 565, 1957.
8. David, R. R.; Bergada, C. & Migeon, C. J.: *Isolation, Identification and Measurement of 3 α 17 α -Dihydroxypregnane-11, 20-dione in Congenital Adrenal Hyperplasia*. J. Clin. Endocrin. 25: 322, 1965.
9. Decourt, J. & Guinet, P.: *Les Etats Intersexuales*. p. 167-192. Librairie Maloine, S. A. París, 1962.
10. Dorfman, R. I.: *Adrenocortical Steroids in Humans: Metabolism and Generalizations*. Ciba Found. Colloquia on Endocrinology, VIII: 12: 1955.
11. Eberlein, W. R., y Bongiovanni, A. M.: *Congenital Adrenal Hyperplasia with Hypertension: Unusual Steroid Pattern in Blood and Urine*. J. Clin. Endocrin., 15: 1531, 1955.
12. Greenblatt, R. B.: *Sex Reversal in Pseudohermaphroditism*, Am. J. Obst. and Gynec. 70: 1165, 1955.
13. Gual, C.; Lemus, A. E.; Kline, I. T.; Gut, M. y Dorfman, R. I.: *Biosynthesis of Dehydroepiandrosterone in a Patient with Virilizing Adenoma*. J. Clin. Endocrin. 22: 1193, 1962.
14. Hillman, D. A. y Giroud, C. J. P.: *Plasma Cortisone and Cortisone Levels at Birth and During the Neonatal Period*. J. Clin. Endocrin. 25: 243, 1965.
15. Jacobs, D. R.; Poll, J. van Der; Gabrilove, J. L. y Soffer, L. J.: *17-Hydroxyprogesterone-A Salt-Losing Steroid: Relation to Congenital Adrenal Hyperplasia*. J. Clin. Endocrin. 21: 909, 1961.
16. Jailer, J. W.: *Evidence for a "salt-losing" Adrenal Hormone in Congenital Adrenal Virilism Associated with Addisonianlike Symptoms*, J. Clin. Endocrin., 11: 798, 1951.
17. Jailer, J. W.: *Virilism*. Bull. N. Y. Acad. Med., 29: 377, 1953.
18. Mattox, V. R.; Hayles, A. B.; Salassa, R. M. y Dion, F. R.: *Urinary Steroid Patterns and Loss of Salyt in Congenital Adrenal Hyperplasia*. J. Clin. Endocrin. 24: 517, 1964.
19. Pincus, G.: *The Biosynthesis of Adrenal Steroids*. Ann. N. Y. Acad. Scit, 61: 283, 1955.
20. Plager, J. E. y Samuels, L. T.: *Enzyme System Involved in the Oxidation of Carbon 21: in Steroids*. Fed. Proc., 11: 393, 1952.
21. Stahelin, D.; Labhart, A.; Froesch, R. y Kagi, H. R.: *The Effect of Muscular Exercise and Hypoglycemia on the Plasma Level of 11-Hydroxysteroids in Normal Adults in Patients with Adrenogenital Syndrome*. Acta Endocrin. 18: 493, 1955.
22. Thelander, H. E. y Cholfin, M.: *Neonatal Cortical Insufficiency (Addison's disease) Associated with Adrenogenital Syndrome*. J. Pediat., 18: 779, 1941.
23. Vázquez, E. y Greenblatt, R. B.: *Alteraciones del Metabolismo de los Esteroides y Electrolitos en la Hiperplasia Suprarrenal Congénita*. Ginec. Obst. Méx. 41: 359, 1959.
24. Vilee, D. B.: *Effects of Substrates and Cofactors on Steroid Synthesis in Hyperplastic Adrenals*. J. Clin. Endocrin. 24: 442, 1964.

25. Villee, C. A. y Loring, J. M.: *Synthesis of Steroids in the Newborn Human Adrenal in Vitro*. J. Clin. Endocrin. 25: 307, 1965.
26. Wilkins, L.; Lewis R. A.; Klein, R. y Rosemberg, E.: *The Suppression of Androgen Secretion by Cortisone in a Case of Congenital Adrenal Hyperplasia: Preliminary Report*. Bul. Johns Hopkins Hosp., 86: 249, 1950.
27. Wilkins, L.; Lewis, R. A.; Klein, R.; Gardner, L. I.; Crigler, J. F.; Rosenberg, E., y Migeon, C. J.: *Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia with Cortisone*. J. Clin. Endocrin., 11: 1, 1951.
28. Wilkins, L.; Crigler, J. F.; Silverman, S.; Gardner, L. I. y Migeon, C. J.: *Further Studies on the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia with Cortisone. III: The Control of Hypertension with Cortisone, with a Discussion of Variations in the Type of Congenital Hyperplasia and Report of a Case with Probable Defect of Carbohydrate Regulating Hormones*. J. Clin. Endocrin., 12: 1015, 1952.
29. Wilkins, L.; Bongiovanni, A. M.; Clayton, G. W.; Grumbach, M. M. y Van Wyk, J. J.: *Virilizing Adrenal Hyperplasia: Its Treatment with Cortisone and the Nature of the Steroid Abnormalities*. Ciba Found. Colloquia on Endocrinology VIII: 460, 1955.

NOTA: Agradezco al Editor de la revista Ginecología y Obstetricia de México la autorización para reproducir las figuras 3 a 9, tomadas de Vázquez, E. & Greenblatt, R. B.: Ginec. Obst. Méx. 14: 359, 1959.