

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

ASPECTOS GENETICOS DE LOS ESTADOS INTERSEXUALES

MARIO GONZÁLEZ-RAMOS *

En una proporción mayor de la que a primera vista puede imaginarse, el sexo en un individuo presenta dificultades para su determinación a veces porque las anomalías no son muy obvias, y otras porque los factores distintivos apenas pueden ser dilucidados en el laboratorio de genética. Los estados intersexuales, en que se comprende todo el grupo anterior, presentan un problema clínico de difícil solución que se tiene que abordar desde aspectos tan amplios y variados como el médico, el ético, el social, el legal y el religioso.

Sin constituir propiamente una clasificación de los estados intersexuales se puede cuando menos aclarar la comprensión considerando varios parámetros de los sexos que pueden ser determinados independientemente y en ocasiones son contradictorios. Dichos parámetros son el genético (que a su vez se subdivide en génico y cromosómico); sexo gonadal; sexo legal y sexo sociológico.

En el presente trabajo se hacen las consideraciones necesarias para definir y descubrir tanto desde el punto de vista clínico como del laboratorio especializado los diferentes factores mencionados.

* Académico numerario. Hospital Infantil de México.

"Uno de los pocos aspectos fundamentales de la vida es el del *sexo*. Su funcionamiento es vital para la supervivencia de nuestra especie, y esencial para nuestra plena asimilación como individuos dentro de la sociedad; el sexo se difunde en todos los diferentes aspectos de nuestra vida... Visualizar individuos que no pertenecen propiamente a ningún sexo es imaginar monstruosidades, seres inadaptados o curiosidades que son rechazados por la sociedad y condenados a una existencia solitaria, de olvido y frustración..." Estas palabras de Dewhurst y Gordon¹ nos obligan a meditar más y más en el gran problema que desde un quintuple punto de vista: médico, ético, social, legal y religioso, representan los diferentes estados intersexuales.

En 1876, Klebs² hizo una clasificación de la intersexualidad humana utilizando como criterio básico el sexo gonadal. El individuo con tejido testicular y ovárico fue llamado *hermafrodita verdadero*, mientras que aquél que tenía órganos genitales ambigüos se clasificó como *seudohermafrodita masculino* si tenía testículos, y como *seudohermafrodita femenino* cuando sus gonadas eran ovarios. Esta clasificación que ha persistido casi durante cien años, no tan sólo tiene una base inexacta, resultante del significado erróneo que se dio al término hermafroditismo, sino que es incompleta y no abarca aquellos estados intersexuales que como el homosexualismo, el transexualismo y el transvestismo, son de trascendental importancia por los innúmeros problemas que plantean a los diferentes especialistas.

La falta de alcance de la clasificación señalada se resolvería si al hablar del "sexo" se hiciera en plural y se consideraran los siguientes parámetros (cuadro 1):

Cuadro 1 Intersexo genético

Intersexo genético	1. Aberraciones congénitas del metabolismo
	Tipo síndrome adrenogenital
Intersexo cromosómico	2. Síndrome de Noonan
	Herencia multifactorial? Herencia autosómica dominante?
Intersexo cromosómico	1. Mutación cromosómica
	2. Mutación génica

(Fuente: *Unidad de Genética Clínica. Hospital Infantil de México*).

Sexo genético

Dentro de él se consideran: el *sexo génico*, que se refiere a la acción del gen o genes formadores de las enzimas que intervienen en el metabolismo endocrino, y el *sexo cromosómico*, representado por dos cromosomas X en la mujer y un cromosoma X y uno Y en el varón. Estos heterocromosomas son organizadores, respectivamente, de ovarios y de testículos, gracias a la acción complementaria de más de un gen. Efectivamente, si bien es cierto que la estatura subnormal y otras características somáticas presentes en el síndrome de Turner pueden ser causadas por la falta de un cromosoma X o la pérdida del brazo corto del mismo, también lo es el que la disgenesia gonadal obedece a la ausencia de un cromosoma X o a la presencia de un cromosoma X delecionado, independientemente de que la pérdida sea del brazo corto o del brazo largo. Esto indica que existen cuando menos dos *loci*, uno en cada brazo, que son esenciales para la diferenciación normal del ovario y de los óvulos.

De la misma manera, la función organizadora de testículos no depende de una sola unidad genética. Se conocen casos en que la pérdida parcial del cromosoma Y

altera en cierto grado su función; esto sugiere que existen diferentes *loci*, con una función coordinadora, complementaria e indispensable para que la correcta inducción testicular se verifique.³

Sexo gonadal y sexo aparente

Ambos son resultantes de la diferenciación gonadal y de la diferenciación sexual durante la vida intrauterina; la primera, lograda por la presencia, en las células primordiales, de los heterocromosomas, y la segunda, alcanzada por la acción hormonal que está a su vez regida genéticamente. La diferenciación sexual es acentuada posteriormente durante la pubertad, con la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

Sexo legal

Es lógico suponer que el sexo aparente, ostensible al nacimiento, oriente el sexo legal al registrar o bautizar al recién nacido con nombre de hombre o de mujer; el sexo legal así determinado es indispensable en la mayoría de los países para que un individuo pueda ejercer sus derechos jurídicos.

Sexo social

El sexo legal determina a su vez el sexo social; de acuerdo con el primero se decide el tipo de vestido, de juguetes y juegos e incluso de los amigos que han de rodear al niño; esto es, se aprende a ser niño o a ser niña (hombre o mujer), y este conocimiento queda definitivamente engranado a los 18 meses de vida según la mayoría de los autores y constituye el sexo psicológico.

Sexo psicológico

Es resultante en parte del sexo social, del medio ambiente intra y extra familiar y probablemente de una constitución genética hasta hoy no bien definida. Se aprende el sexo como se aprende el idioma materno.

Cuando se altera cualquiera de las categorías señaladas resulta un intersexo que podrá variar desde el intersexo psicológico, que en ocasiones parece modificar solamente el parámetro correspondiente, hasta el intersexo cromosómico, que puede alterar todos los parámetros considerados. Así, en un síndrome de hiperplasia adrenal congénita podrá estar alterado el sexo génico y el sexo aparente, y en cambio, en el intersexo cromosómico conocido como síndrome de Klinefelter podrán alterarse, además del parámetro genético, el sexo gonadal y el sexo aparente haciendo confundir en ocasiones el sexo legal, confusión que lleva a un intersexo social y por ende a un intersexo psicológico. Los errores al sexar al recién nacido son relativamente frecuentes y encierran consecuencias más trágicas de lo que comúnmente se cree.

En esta breve comunicación nos referiremos a los intersexos génicos, los intersexos cromosómicos y los intersexos psicológicos.

El intersexo génico puede ser la consecuencia de un bloqueo metabólico con el que se nace; forma así parte del gran capítulo de las "aberraciones congénitas del metabolismo" (cuadro 1).

Por ejemplo, la ausencia de la 21-alfa-hidroxilasa, debida a la acción de genes mutantes, bloqueará el metabolismo de la 17-OH-progesterona con la consiguiente carencia de cortisol y por lo mismo la falta

de freno hipofisario. Esto hará que la hipófisis produzca un exceso de corticotropinas y consecuentemente se presente hiperplasia de las córticosuprarrenales e hiperproducción de hormonas androgénicas capaces de virilizar el embrión de sexo femenino y hacer que el producto del sexo masculino nazca con macrogenitosomía. Las diferentes formas clínicas del síndrome de hiperplasia adrenogenital son expresión de la heterogeneidad genética, que condiciona: *a*) las formas debidas a la deficiencia o anomalía de la 21-alfa-hidroxilasa; *b*) aquéllas que se originan por una alteración de la 11-beta-hidroxilasa (en este caso los afectados muestran, además de las características señaladas, hipertensión arterial sistémica); *c*) la hiperplasia adrenal que cursa con serios trastornos electrolíticos, y *d*) la debida a la deficiencia de la deshidrogenasa 3-beta-hidroxiesteroidea. Estos dos últimos cuadros patológicos tienen un pronóstico extraordinariamente grave para la vida.

El aspecto clínico, derivado de la correcta identificación de estos intersexos, estriba primero en que se pueden corregir por medio de la terapia sustitutiva y segundo en que se pueden diagnosticar en el periodo prenatal, mediante el estudio bioquímico del líquido amniótico.

Otro tipo de intersexo génico es el síndrome de Noonan, que hasta hace poco tiempo fue conocido como síndrome de Turner sin alteración cromosómica. Los afectados del sexo masculino o femenino presentan en un 50 por ciento de los casos, retardo mental que no se observa en el síndrome de Turner clásico y muestran además grados variables de ptosis palpebral. En la actualidad, en la génesis del síndrome de Noonan se considera una probable herencia multifactorial o la acción de un gen autosómico de efecto dominante con expresividad variable.

Intersexo cromosómico

El intersexo cromosómico implica también un cambio en el material de la herencia, es decir, una mutación; que puede ser cromosómica y afectar por lo tanto el número o la estructura de los cromosomas sexuales, o que puede ser a nivel génico, sin afectar, cuando menos aparentemente, a los heterocromosomas. En este último caso, como se verá más adelante, va a cambiar radicalmente el fenotipo del afectado.

Intersexo cromosómico debido a mutación cromosómica (fig. 1). Siempre se caracteriza por un grado variable de dis-

SÍNDROME DE TURNER (XO) Y SUS VARIANTES:

X_h X^v XX X_x XO XX/XO

SÍNDROME TRIPLO X

MOSAICOS.....

1 Intersexo cromosómico por mutación cromosómica ♀.

SINDROME DE KLINEFELTER ($XX\Delta$) Y SUS VARIANTES

$XXX\Delta$ $XXXX\Delta$ $XX\Delta\Delta$

MOSAICOS

$XX/X\Delta$ / $X\Delta/XO$

2 Intersexo cromosómico por mutación cromosómica ♂.

genesia gonadal. El intersexo cromosómico en la mujer está representado por el síndrome de Turner clásico ($44-XO$) y sus variantes, como son las debidas a la deleción del brazo corto o del brazo largo de uno de los cromosomas X, a la presencia de un isocromosoma X formado a expensas de la replicación de cualquiera de los dos brazos, a la presencia de un cromosoma X anular que traduce la doble ruptura con pérdida de los telómeros, y finalmente, a la existencia de mosaicos cromosómicos que están representados por casos en que, en un mismo individuo, proliferan más de una estirpe celular con diferente carga cromosómica.

Dentro de este grupo queda también el síndrome Triplo X, en el que la disgenesia gonadal existe en grado variable y en el que la afectada presenta inteligencia subnormal o conducta antisocial. Se caracteriza además por la aparición temprana (antes de los 30 años de edad) de la menopausia.

El intersexo cromosómico en el varón está representado por el síndrome de Kli-

nefelter (XXY) y sus variantes $XXXY$, $XXXXY$, $XXYY$ y por mosaicos del tipo XY/XXY , XX/XY , XY/XO y otros (fig. 2).

Todos los intersexos cromosómicos tienen su origen en una gametogénesis parental anormal o en errores mitóticos que se presentan durante las primeras divisiones del cigote. Las alteraciones cromosómicas estructurales podrán originarse en la meiosis o en la mitosis.

Intersexo cromosómico debido a mutación génica. Una alteración génica independiente al parecer de los cromosomas sexuales, condiciona las características propias de los síndromes de feminización testicular y la disgenesia gonadal pura (cuadro 2).

Cuadro 2 Intersexo cromosómico por mutación génica

Síndrome de feminización testicular (herencia recesiva ligada al $\times$)

Disgenesia gonadal pura (herencia multifactorial) ?

(Fuente: Unidad de Genética Clínica. Hospital Infantil de México).

En el primer caso se trata de un gen de efecto recesivo ligado al cromosoma X, que es llevado por la madre de los afectados y cuya segregación condiciona este interesante y relativamente frecuente intersexo de tipo familiar. En él se ha consumado una diferencia gonadal correcta, pero la presencia del gen mutante ha impedido la diferenciación sexual, dando por resultado un fenotipo femenino con testículos y carga cromosómica XY. No se conoce con seguridad si los testículos de estos pacientes generan algún estrógeno anormal que condicione la feminización o si, contrariamente, los efectores correspondientes no responden a la acción androgénica del testículo normal.

Vale la pena recalcar que en estos casos el sexo psicológico es marcadamente femenino, hecho que resulta primordial cuando se imparte consejo genético.

En otras ocasiones, mucho menos frecuentes, el intersexo cromosómico es debido a una mutación génica que no ha permitido la diferenciación gonadal. Esto a nuestro juicio es equivalente a una "castración biológica"; es la réplica de los experimentos de Jost,⁴ realizada en estos casos por la naturaleza.

Efectivamente, en los afectados habrá una feminización intrauterina pero el fenotipo resultante, a diferencia del síndrome de feminización testicular, recuerda poco en sus caracteres somáticos y psicológicos a la mujer normal. Es probable que la disgenesia gonadal pura sea debida a herencia multifactorial.

Intersexo psicológico (cuadro 3). Los homosexuales, los transexualistas y los transvestistas de uno y otro sexo, no tienen ninguna alteración cromosómica que pueda detectarse con las técnicas usadas para la determinación de la cromatina X,

Cuadro 3 Intersexo psicológico. (Predisposición constitucional de base genética.)?

Homosexualismo
Transexualismo
Transvestismo

(Fuente: *Unidad de Genética Clínica. Hospital Infantil de México*).

de la cromatina Y y de los estudios citogenéticos, como se han realizado hasta 1971. Las nuevas técnicas tendientes a elaborar mapas cromosómicos⁵ dirán la última palabra a este respecto; cualquier conclusión en este momento sería prematura y muy probablemente inexacta.

Los estudios de Kallman,⁶ realizados en 40 pares de gemelos monocigóticos y en 45 pares de gemelos fraternos, sugieren una base genética para la homosexualidad. Estas investigaciones revelaron que ambos miembros de 37 pares de gemelos "idénticos", mostraban una "inclinación" hacia la homosexualidad. Este alto grado de concordancia contrasta y desde luego favorece la idea de la existencia de una base genética, con la discreta correlación observada en los gemelos fraternos (tres casos de homosexualidad en 26 pares seleccionados para estudio). Entre los gemelos "idénticos" con franca homosexualidad (28 pares) se pudo apreciar que los gemelos habían llegado a la homosexualidad en forma independiente.

Una predisposición constitucional de base genética condicionaría diferencias bioquímicas y endocrinas en relación con los sujetos normales. Myerson y col.⁷ han encontrado una disminución en la relación andrógenos-estrógenos en los homosexuales, observando, en los homosexuales activos, niveles androgénicos altos o normales con exceso de estrógenos, mientras que los homosexuales pasivos mostraron dis-

minución de los andrógenos y aumento relativo de los estrógenos. Estos estudios, aunque interesantes, son de valor limitado si se toma en cuenta que no se incluyó a los homosexuales del sexo femenino.

Finalmente, Slater⁸ observa, al estudiar 355 homosexuales del sexo masculino, que existe una predisposición edad-materno-dependiente, tal como se observa en la trisomía 21, hecho que podría relacionarse con una discreta anomalía genética.

La idea más generalizada en relación con el homosexualismo, el transexualismo y el transvestismo, es que estos intersexos sean debidos a herencia multifactorial, en el que un factor poligénico interaccionaría con factores ambientales varios para dar un efecto.

REFERENCIAS

1. Dewhurst, C. J. y Gordon, R. R.: *The intersexual disorders*. Londres, B. Tindall & Cassell, 1969.
2. Klebs, E.: *Handbuch der pathologischen anatomie*. Berlin, 1876. Citado por Bartalos, M. y Baramki, T. A.: *Medical cytogenetics*. Baltimore, The Williams & Wilkins Co. (editorial), 1967.
3. Leading article: *Making sense of Turner's Syndrome*. Lancet, II Sep. 1965.
4. Libman, E. y Jost, A.: *Recherches sur l'hypophyse de rats males castrés à la naissance*. París. Ann. Endocr. 14:204, 1953.
5. González-Ramos, M.: *El consejo genético en la práctica clínica*. Asoc. de Médicos del Hospital Infantil de México, 1972, p. 114.
6. Kallman, F. J.: *Comparative twin study on the genetic aspects of male homosexuality*. Journal of Nervous and Mental Diseases. 115:283, 1952.
7. Myerson, A. y Neustadt, R.: Rev. Arch. Neurol. Psychiat. 44:689, 1940.
8. Slater, E.: *Birth order and maternal age of homosexuals*. Lancet 1:69, 1962.

MEDICINA LEGAL MILITAR

Sería verdaderamente difícil poder colocar en una clasificación regular, metódica y completa las enfermedades que nuestros soldados son capaces de simular; porque á la inventiva é imaginación de un hombre que dedica todos sus esfuerzos y pensamientos de todos instantes á encontrar la manera de sustraerse del servicio militar, se deben agregar las tendencias á la imitación de padecimientos que han observado en algún compañero.

En la sala de Clínica Interna, ocupando la cama número 12, había á mediados del año pasado un enfermo al que varios médicos le habían diagnosticado una mielitis transversa de origen sifilítico; la realidad de esta lesión estaba comprobada por los fenómenos muy difíciles ó imposibles de imitar de retención de materias fecales y de orina. No obstante su paraplegia fláxida total. El Dr. Manuell pudo hacerle ocupar por unos instantes la estación de pie bajo la influencia del hipnotismo; este hecho presenciado por el Dr. Rivero y Heras y por mí, pone fuera de duda la influencia que puedan tener el hipnotismo y la sugestión sobre afecciones nerviosas de lesión material. (Dr. Angel Hidalgo: *Enfermedades simuladas en el Ejército Mexicano*. GAC. MÉD. MÉX. Tomo V, 2a. serie, No. 12, 15 de junio de 1905, págs. 143-150.)