

Correlación clínico-genético-endocrinológica en cinco casos con mosaico 45XO/46XY*

SUSANA KOFMAN-ALFARO‡

El cariotipo 45XO/46XY puede asociarse con distintos fenotipos que incluyen desde pacientes masculinos con testículos disgenéticos, sujetos con genitales ambiguos, hasta mujeres normales o con clitoromegalia. En ocasiones pueden reconocerse casos con estigmas de síndrome de Turner; una complicación frecuente es la aparición sobre las gónadas disgenéticas de tumores de diferente comportamiento clínico y tipo histológico. El objeto de este trabajo es presentar cinco pacientes con cariotipo 45XO/46XY e intentar una correlación clínico-genético-endocrinológica.

El término "disgenesia gonadal mixta" fue acuñado por Solval¹ para describir un padecimiento caracterizado por cariotipo 45XO/46XY, genitales externos ambiguos, criptorquidia unilateral y gónada contralateral rudimentaria o ausente. Posteriormente Bergadá y col.² propusieron el nombre de "disgenesia gonadal asimétrica" para este padecimiento, y lo consideraron una variante de pseudohermafroditismo masculino.

Poco tiempo después de la descripción original, se estableció que distintos fenotipos pueden asociarse con un cariotipo 45XO/46XY. Más aún, se reconoció que el espectro clínico-patológico es amplio e incluye desde pacientes masculinos con testículos

disgenéticos, sujetos con genitales ambiguos hasta mujeres normales o con clitoromegalia. En algunos casos es posible reconocer características de síndrome de Turner.³

Una complicación frecuente en estos pacientes es el desarrollo de tumores de células germinales de diferente comportamiento clínico y tipo histológico, de los cuales el más común es el gonadoblastoma.

El propósito de este trabajo es presentar una correlación clínico-genético-endocrinológica en cinco pacientes con este tipo de disgenesia gonadal y cariotipo 45XO/46XY.

Resúmenes clínicos

Caso I. Varón de 15 años, hijo de padres sanos, no consanguíneos y producto del segundo embarazo sin complicaciones. Consultó por genitales hipodesarrollados. El examen clínico reveló pene pequeño, escroto hipoplásico, testículo izquierdo descendido y con características normales y testículo derecho criptorquídico. No se observó desarrollo de caracteres sexuales secundarios (fig. 1).

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 19 de septiembre de 1979.

‡ Académica numeraria. Laboratorio de Genética. Unidad de Patología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.



Fig. 1. Paciente fenotípicamente masculino con criptorquidia unilateral.

Caso 2. Con fenotipo masculino, de cinco años de edad, hijo de padres sanos no consanguíneos, producto de primer embarazo con gestación de 36 semanas. Acude a consulta por hipospadias y criptorquidia bilateral. En el examen clínico se encontró estatura de 88 cm., brazada de 84 cm., pene de 2 cm. de longitud con hipospadias penecano, escroto hipoplásico y criptorquidia bilateral (fig. 2).

Caso 3. Varón de 19 años, sin antecedentes patológicos familiares. Consulta por criptorquidia bilateral e hipospadias. En la exploración física se observó paciente con orientación psicosexual masculina, estatura de 1.40 m., brazada de 1.45 m., estigmas de síndrome de Turner, *pterygium colli* y cuarto metacarpiano corto del lado izquierdo. Genitales externos: pene pequeño con hipospadias grado 3, escroto hiperpigmentado, criptorquidia bilateral y vello pubiano de implantación ginecoide (fig. 3).

Caso 4. Con fenotipo femenino, de 16 años, padres sanos no consanguíneos, producto de segunda gesta sin complicaciones. Consulta por amenorrea primaria, por la cual había recibido terapia hormonal, lo que permitió cierto desarrollo de caracteres sexuales secundarios; sin embargo, nunca menstruó. El examen físico mostró estigmas de síndrome de Turner: *pterygium colli*, cubitus valgus, numerosos nevos pigmentados, estatura de 1.39

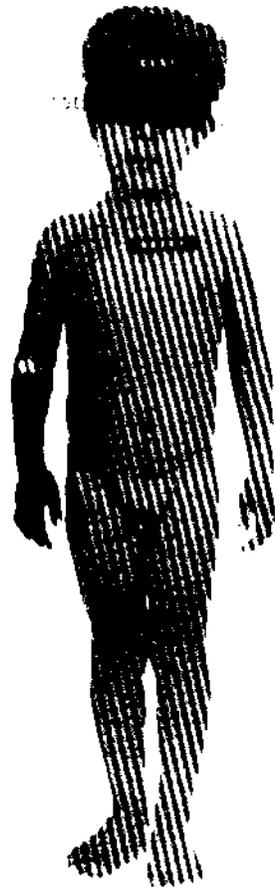


Fig. 2. Paciente prepuberal con criptorquidia bilateral e hipospadias.

m. y brazada de 1.43 m. Los genitales externos eran femeninos pero hipoplásicos y con clitoromegalia.

Caso 5. De 16 años, fenotípicamente femenina. Consulta por amenorrea y ausencia de caracteres sexuales secundarios. En la exploración física se encontró paciente con hábito cuncoide, escaso desarrollo mamario y ausencia de vello axilar y pubiano. Los genitales externos eran femeninos pero hipoplásicos (fig. 4).

Métodos

La sexocromatina se valoró con metodología estándar. Los estudios cromosómicos se efectuaron en sangre periférica de acuerdo a la técnica de Moorhead y col.⁴ y los fibroblastos se estudiaron en fragmentos de gónadas obtenidos durante la laparotomía. Después de varios subcultivos se recolectaron mitosis y se realizó cariotipo. Se hicieron tinciones para bandas Q,⁵ C⁶ y G.⁷ En el paciente 1 y sus familiares, se practicó la técnica para tinción diferencial de las cromátidas del Y con bromodeoxiuridina (BUdR).⁸

Los niveles plasmáticos de hormona luteinizante (HL) y folículo estimulante (HFE) se midieron por radioinmunoanálisis (RIA) de doble anticuerpo.⁹ La testosterona se midió por hapteno (RIA) sin cromatografía.¹⁰



Fig. 3. Paciente fenotípicamente masculino con ambigüedad genital. Nótese *pterigium colli* del lado izquierdo.

La reserva y respuesta hipofisaria fue determinada inyectando una carga intravenosa de 100 μ g de LH-RH (decapéptido sintético liberador de gonadotropinas) y midiendo IIL y IIEF 30 y 60 minutos después de la inyección. La función endocrina gonadal fue evaluada midiendo testosterona inmunorreactiva (1) antes, durante y después de la administración intramuscular de gonadotropina coriónica humana, 2 500



Fig. 4. Paciente fenotípicamente femenina.

a 5 000 UI/día según la edad del paciente. Posteriormente, todos los pacientes fueron sometidos a laparotomía exploradora.

Resultados

Hallazgos citogenéticos

La sexocromatina fue negativa en todos los pacientes. En el cuadro 1 se ilustran los estudios citogenéticos en sangre periférica y en cultivo de gónadas obtenidos en los cinco pacientes.

Cuadro 1. Estudios citogenéticos.

Caso núm.	Sangre	Gónada izquierda	Gónada derecha
1	45XO/46XY(q-)	45XO/46XY(q-)	—
2	45XO/46XY(q-)	45XO	—
3	45XO/46XY	—	45XO/47XYY
4	45XO/46XY	45XO	45XO
5	45XO/46XY	45XO/46XY	45XO



Fig. 5. Cariotipo con bandas C del paciente 1. Nótese que el cromosoma Y no presenta la tinción distal característica de sus brazos largos.

En el paciente 1, 67 por ciento de las metafases observadas en linfocitos correspondían a 45XO y 33 por ciento a 46XY. Las bandas Q, C y la técnica con BUdR demostraron pérdida de material genético de los brazos largos del cromosoma Y (fig. 5), sin observarse translocación de este segmento a otro cromosoma. Utilizando la misma metodología en el padre y hermanos del paciente, se demostró que en ellos el cromosoma Y tenía características normales (fig. 6 y 7). De esta manera se puede concluir que en este caso existe una supresión ("delección") terminal del cromosoma Y y que el cariotipo correctamente descrito corresponde a 45XO/46, X del (Y) (pter→q11). En el cultivo de gónada izquierda, 94 por ciento de las células eran 45XO y 6 por ciento, 46XYq.

En el caso 2 se encontró que 74 por ciento de las células analizadas en linfocitos correspondían a 45XO y 26 por ciento a 46XY. El cromosoma Y era pequeño; con bandas Q no se observó su fluorescencia distal característica y las bandas C no mostraron la región terminal del Y intensamente teñida. El bandeado con técnica G demostró que no había translocación de este fragmento a otro cromosoma.

En el cultivo de fibroblastos de gónada sólo se obtuvieron metafases adecuadas para el análisis en el testículo derecho, donde únicamente se encontró la línea celular 45XO.

Los linfocitos del paciente 3 mostraron 85 por ciento de células 45XO y 15 por ciento, de 46XY. Sólo los fibroblastos de gónada derecha crecieron adecuadamente y pudieron ser estudiados. En doce mitosis analizadas, diez tenían una constitución cromosómica 45XO y dos eran sugestivas de 47XYY.

En el caso 4, los estudios en sangre periférica mostraron 20 por ciento de las células 45XO y el 80 por ciento restante, 46XY. Con bandas Q y C, el cromosoma Y mostró características normales. Los cariotipos obtenidos de ambas gónadas sólo mostraron la línea celular 45XO.

Los estudios cromosómicos en sangre periférica en el caso 5 mostraron 75 por ciento de células 45XO y 25 por ciento, de 46XY. En gónada izquierda también se identificó el mosaicismo, con 68 por ciento de células 45XO y 32 por ciento, de 46XY; en cambio en fibroblastos de gónada derecha, todas las metafases analizadas correspondían a 45XO.

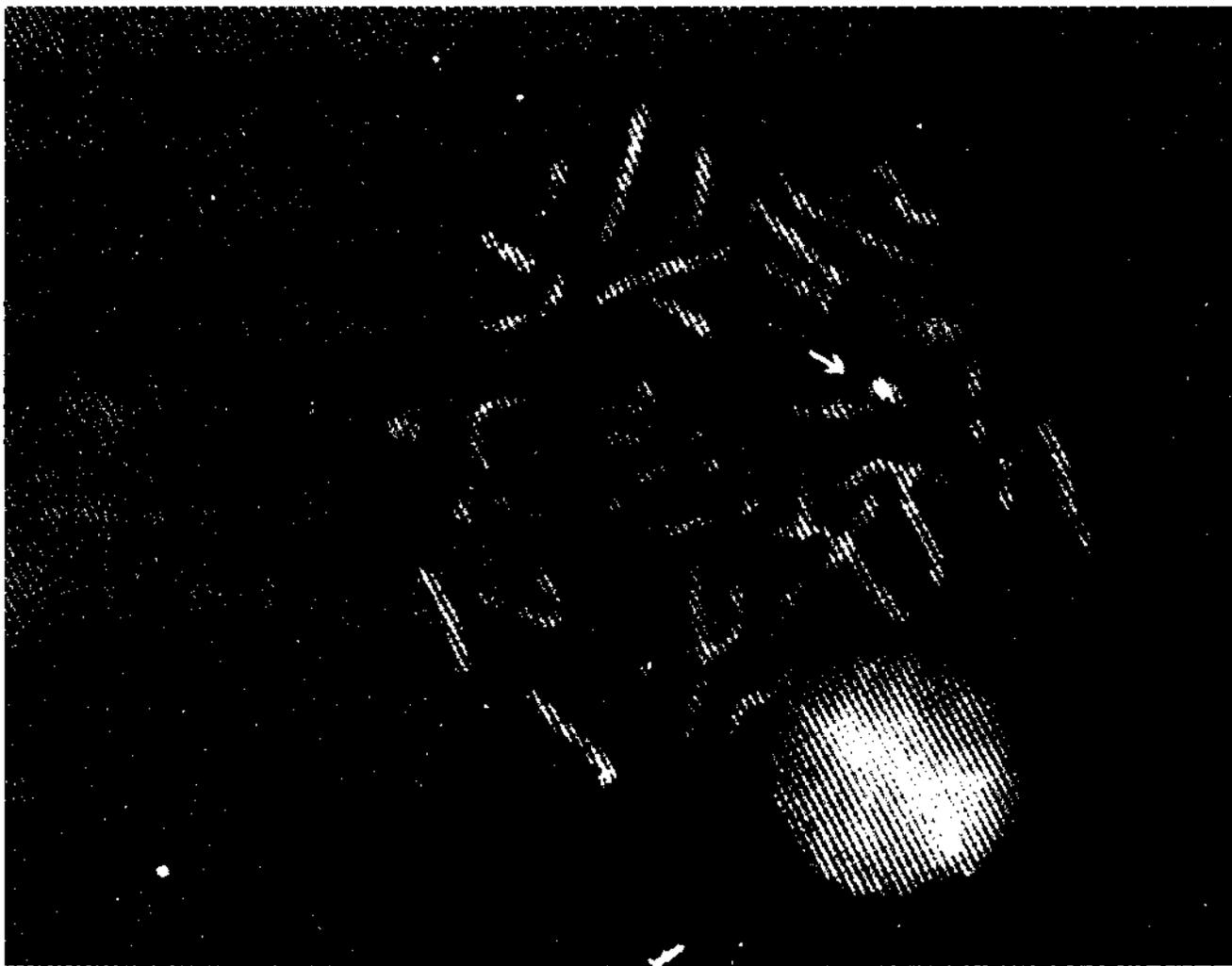


Fig. 6. Metafase con bandas Q del padre del paciente 1. La flecha señala cromosoma Y con características normales.

Laparotomía y estudio histopatológico de las gónadas
Los hallazgos observados durante la laparotomía y el estudio histopatológico de las gónadas se resumen en el cuadro 2.

En el caso 1, varón de 15 años, las gónadas eran testículos; el izquierdo, criptorquídico, pesó 10 g. y el estudio microscópico reveló túbulos de 100 micras, espermatogonias sin espermatogénesis y células de Leydig maduras e inmaduras; el derecho pesó 8.4 g. y tenía características histopatológicas similares, excepto que no se observaban espermatogonias. Los genitales internos mostraban vasos deferentes y epididimo bilaterales.

En el caso 2, fenotípicamente masculino, ambas gónadas eran criptorquídicas y el estudio microscópico mostró que la izquierda era un testículo prepúbere, con túbulos de aproximadamente 100 micras, espermatogonias y células intersticiales de aspecto mesenquimatoso. La derecha estaba constituida por tejido fibroso. Los genitales internos mostraban útero hipoplásico, tercio superior de vagina, trompa dere-

cha y epididimo y vas deferens izquierdos.

El estudio histopatológico de las gónadas del paciente 3 reveló que la gónada izquierda, intraabdominal, estaba constituida por tejido fibroso con acúmulos de células hiliares. La derecha, descendida en el escroto, macroscópicamente tenía características de testículo normal. Pesó 17 g. y estuvo formado por túbulos seminíferos de 120 micras, espermatogonias, espermatidas y escasos espermatozoides. Existía hiperplasia de células de Leydig y gonadoblastoma multicéntrico, formado por lóbulos o nidos de células germinales grandes semejantes a las del disgerminoma y células pequeñas parecidas a las de Sertoli y de la granulosa. Estas dos últimas se disponían alrededor de las células germinales o bien rodeaban a globos hialinos de diferente tamaño. En la laparotomía se reconoció ligamento redondo y trompa en el lado izquierdo, así como epididimo y vasos deferentes en el derecho.

En la paciente 4, fenotípicamente femenina, ambas gónadas estaban en la cavidad abdominal. El es-



Fig. 7. Metafase del hermano del paciente 1, en la cual se observa cromosoma Y normal. Técnica BudR.

Cuadro 2. Laparotomía y estudios histopatológicos de las gónadas.

Caso núm.	Fenotipo	Gónadas		Genitales internos	
		Izquierda	Derecha	Izquierdo	Derecho
1	♂	Testículo	Testículo	Epidídimo, vasos defe- rentes	Epidídimo, vasos defe- rentes
2	♂	Testículo	Estría	Utero, 1/3 sup. vagina Epidídimo, vasos defe- rentes	Trompa
3	♂	Estría	Testículo Gonadoblastoma	Ligamento redondo, trompa	Utero Epidídimo, vasos deferentes
4	♀	Estría	Estroma ovárico. Gonadoblastoma.	Trompa	Utero y vagina Trompa
5	♀	Estría	Estroma ovárico. Gonadoblastoma.	Trompa	Utero

Cuadro 3. Estudios endocrinológicos.

Caso núm.	Basales HL	HEF	HL	LH-RH HEF	Basal T	Estimulación T
1	Preope- ratorios					
	5	2	20	7	1	2
	Preope- ratorios					
	30	30				
	Trat. con CPT					
	2	7				
2	6.6	4.4	14	6	0.3	1.1
3	40	47	190	90	4	6
4	50	120	600	195	0.4	0.4
5	78	98			0.6	0.8

* Los valores de HL y HEF se expresan en μ UI./ml. y T, en ng./ml.

tudio histopatológico de la izquierda reveló tejido fibroso, dos túbulos revestidos de epitelio cuboidal y acúmulo de células estromales similares a las células hiliares del ovario. La derecha estaba constituida por un estroma ovárico, con escasas células de Leydig y otras luteinizadas y gonadoblastoma. La paciente tenía útero y trompas bilaterales.

En el caso 5, fenotípicamente femenino, ambas gónadas estaban en la cavidad abdominal, la izquierda constituida por estroma ovárico, acúmulos de células hiliares y calcificaciones; la derecha, además de estroma ovárico, mostró un gonadoblastoma con infiltrado linfocitario.

Estudios endocrinológicos

Los resultados de los estudios endocrinológicos de los cinco pacientes se observan en el cuadro 3. Los valores de HL y HEF se expresan en MUI/ml., de acuerdo al segundo patrón de referencia de gonadotropinas de orina de mujeres postmenopáusicas. T se expresa en ng./ml.

Los niveles basales preoperatorios de HL y HEF en el caso 1 fueron de 5 y 2, y después de la administración intravenosa de LH-RH, aumentaron a 20 para HL y 7 para HEF. Los niveles de gonadotropinas fueron evaluados nuevamente después de la orquidectomía, encontrándose valores de 30 para HL y 30 para HEF. El paciente fue tratado con ciclo-pentilato de testosterona (CPT), 100 mg. por sema-

na durante un mes, lo que dio como resultado que ambas gonadotropinas descendieran, a 2 para HL y a 7 para HEF. Los niveles basales de testosterona, que eran de 1 ng./ml., se elevaron a 2 después de cuatro días de tratamiento con gonadotropina coriónica.

En el segundo caso, paciente prepuberal, se encontraron valores basales de HL y HEF de 6.6 y 4.4 respectivamente; después de la prueba de LH-RH, estos se incrementaron a 14 para HL y 6 para HEF. La media de los niveles basales de T fue de 0.3 y después de la administración de gonadotropina coriónica durante seis días, el nivel de testosterona encontrado fue de 1.1 ng./ml.

En el paciente 3, los niveles basales de HL y HEF fueron de 40 y 47 respectivamente y con LH-RH subieron a 190 y 90. La testosterona basal, que fue de 4 ng., aumentó a 6 después de cinco días de tratamiento con gonadotropina coriónica.

Los niveles basales de HL y HEF en la paciente 4 fueron 50 y 120 respectivamente; después de la prueba de LH-RH aumentaron exageradamente a 600 y 195, tal como se observa en mujeres postmenopáusicas. La testosterona basal fue de 0.4 y no se modificó después de 5 días con gonadotropina coriónica.

En el último caso, ambas gonadotropinas basales se encontraron elevadas: HL, 78 y HEF, 98. La testosterona basal fue de 0.6 y después de cinco días de tratamiento con gonadotropina coriónica se elevó a 0.8 ng./ml.

Comentarios

En padecimiento ha sido diagnosticado en todas las edades y la variabilidad en los fenotipos y las alteraciones gonadales parecen depender fundamentalmente del patrón cromosómico y la localización de las líneas celulares en los diferentes tejidos. El mosaicismo más frecuentemente encontrado corresponde a 45XO/46XY, tal como lo ejemplifican los casos 3, 4 y 5. Así mismo, se han comunicado pacientes con anomalías en el cromosoma Y,^{11,12} como los casos 1 y 2.

En el paciente 1, se observó el cromosoma Y pequeño, sin duda por pérdida del material genético, dado que en su padre y hermanos este cromosoma mostró características normales, con bandas Q, C, y patrón normal con BUdR. En el segundo caso también el cromosoma Y fue pequeño y mediante técnicas de banda, no pudo demostrarse la fluorescencia que caracteriza la porción distal de sus brazos largos. Lamentablemente, no fue posible estudiar los cromosomas del padre del paciente, por lo que pueden plantearse dos alternativas: que el cromosoma Y anormal sea resultado de una pérdida de material genético de los brazos largos, sin que este fragmento se haya translocado a otro cromosoma, tal como en el caso anterior; o bien, que haya perdido la fluorescencia brillante obtenida con bandas Q y la banda oscura con bandas C, características del Y normal, tal como ha sido informado previamente.¹³⁻¹⁵ Este proceso no implica necesariamente una "delección", sino que se atribuye a una alteración de las propiedades citotómicas de la porción distal del Y, debida a anomalías en las proteínas o en la configuración del ADN, lo que llevaría a una interacción ADN-proteína anormal.¹⁶ Kaluzewski y col.¹⁷ proponen como anomalía primaria en estos casos, una alteración molecular en las secuencias repetitivas de ADN específicas para el cromosoma Y. Bühler,¹⁸ en cambio, sugiere como hipótesis una reactivación de la heterocromatina inactiva constitutiva (eucromatización) de la porción distal del Y. En estos dos últimos casos, podría postularse como primer evento anormal la ruptura o alteración del Y, lo que impediría un comportamiento normal durante la anafase postmitótica, dando lugar a un mosaico 45XO/46XY (a). En los casos 3, 4 y 5 el mosaicismo podría deberse a un error o a pérdida en la anafase mitótica.

Unos de los aspectos más interesantes de este padecimiento es la asimetría observada, la cual puede ser explicada por la formación temprana del mosaico, manteniéndose la lateralidad de las líneas celulares durante el desarrollo. Un ejemplo es el paciente 3, en el cual se observó que la mitad del cuerpo presentaba características típicas de síndrome de Turner, mientras que la otra mitad mostraba signos de virilización.

La diferenciación testicular observada en los pacientes 1, 2 y 3 se debe a la presencia y función normal del antígeno H-Y, que está codificado por un gen localizado en los brazos cortos del cromosoma 1.

En estos casos podría postularse que este antígeno, producido por las células gonadales XY, induciría a sus vecinas XO, que poseen el receptor específico para el antígeno H-Y, a participar en la organización del testículo.¹⁹ En los 4 y 5 no se observó diferenciación testicular, lo que podría sugerir que el antígeno H-Y esté modificado o ausente, tal como ha sido postulado en algunos casos de mosaicismo XO/XY y en la disgenesia gonadal pura 46XY,^{20,21} o la existencia de más genes que regulan o activan la función de este antígeno.

Tres de los pacientes presentaban gonadoblastoma unilateral. En el paciente 3 la gónada pudo identificarse como testículo, mientras que en los casos 4 y 5, el tumor se originó en una gónada indeterminada. Scully²² introdujo el término gonadoblastoma para designar un tumor benigno compuesto por células germinales, íntimamente mezcladas con pequeñas células inmaduras, parecidas a las células de la granulosa, todas ellas sostenida por un estroma fibroso, que frecuentemente contiene células de Leydig o luteinizadas.

En 1970, el mismo autor²³ amplió sus observaciones con base en el estudio de 74 casos de gonadoblastoma y reconoció que el tumor se desarrolla sobre gónadas de naturaleza indeterminada, que en ocasiones se identifican como estrias fibrosas o testículos disgenéticos. La mayoría de sus pacientes eran fenotípicamente femeninas, con cierto grado de virilización y una quinta parte eran varones con hipospadias y criptorquidia. En 89 por ciento de sus casos, la sexocromatina fue negativa y los cariotipos más frecuentes correspondieron a 46XY y a 45XO/46XY.

En estudios de gónadas embrionarias, Teter²⁴ sugirió que la causa del tumor eran anomalías estructurales en las células germinales, localizadas en zonas aberrantes de la gónada. Hughesdon y Kumarasamy²⁵ postularon que el origen de la neoplasia es una zona "sexualmente ambigua" de la gónada disgenética, parecida a la gónada indiferenciada fetal.

Los estudios histopatológicos, histoquímicos y ultraestructurales²⁶ en este tumor, apoyan la idea de que se origina preferentemente en testículos disgenéticos y que produce testosterona y sus precursores.²⁷ A pesar de su comportamiento benigno, el gonadoblastoma puede asociarse o dar lugar a tumores malignos, especialmente disgerminomas, que han sido observados desde muy temprana edad. Como la frecuencia de esta complicación aumenta considerablemente durante y después de la pubertad, es necesario extirpar las gónadas lo más tempranamente posible para prevenirla.²⁸

Los resultados de los estudios endocrinológicos correlacionan bien con el fenotipo y la estructura microscópica gonadal. Los enfermos 1, 2 y 3 eran fenotípicamente masculinos. El primero de ellos aún no desarrollaba signos puberales, por lo que los valores de gonadotropinas y T pudieran considerarse dentro de límites normales. En el caso 2, prepuberal, las

determinaciones basales de HL, HFF y T fueron normales para su edad. En el paciente 3, la T se hallaba en el límite inferior normal para varones sin alteraciones patológicas. La elevación basal de HL explica la hiperplasia de células de Leydig.

En estos tres últimos pacientes, la prueba de LH-RH incrementó considerablemente los niveles plasmáticos de IIL y HFF, lo que indica integridad funcional del eje hipotálamo-hipofisario. El aumento significativo de los niveles circulantes de T obtenido por medio del tratamiento con gonadotropina coriónica confirma la producción de andrógenos testiculares. En el paciente 1, los niveles elevados de gonadotropinas, observados después de la castración descendieron con la administración de CPI, lo que ratifica la integridad funcional de la unidad hipotálamo-hipófisis, al inducir el mecanismo de retroalimentación negativa. Este paciente tenía testículos, epidídimo y vasos deferentes bilaterales. El estudio microscópico de las gónadas de los pacientes 2 y 3 reveló testículo unilateral y derivados wolffianos del mismo lado, lo que significa producción de testosterona testicular durante la vida intrauterina. En el lado opuesto de estos dos pacientes, se identificaron estría fibrosa y derivados müllerianos.

En los pacientes 4 y 5, fenotípicamente femeninos, se demostró una respuesta normal a la estimulación exógena con LH-RH; el hecho de que ambas gonadotropinas basales estuvieran persistentemente elevadas, sugiere producción inadecuada de andrógenos gonadales, hipótesis confirmada por los niveles basales bajos de testosterona inmunorreactiva, que no sufrieron modificaciones después del tratamiento con gonadotropina coriónica. Ambas pacientes tuvieron gónadas indiferenciadas; la enferma 4 presentó trompas bilaterales, mientras que la 5 sólo trompa izquierda, lo que denota ausencia de acción hormonal testicular durante la vida intrauterina.

El estudio integral y multidisciplinario de los pacientes con disgenesia gonadal, como el que aquí se presenta, pone de manifiesto una vez más que la metodología de que disponemos en la actualidad proporciona datos valiosos, que analizados e interpretados correctamente, permiten aclarar algunos de los mecanismos involucrados en la diferenciación sexual normal y patológica.

AGRADECIMIENTO

Por la colaboración en el estudio de estos pacientes, al personal de los Servicios de Genética y Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de la Nutrición, México, D.F.

REFERENCIAS

- Sohval, A. R.: *Mixed gonadal dysgenesis: a variety of hermaphroditism*. Amer. J. Hum. Genet. 15: 155, 1963.
- Bergadá, C.; Cleveland, W. W.; Jones, H. W. Jr. y Wilkins, L.: *Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis. Relation to theories of sex differentiation*. Acta Endocr. 40: 493, 1962.
- Davidoff, F. y Federman, D. D.: *Mixed gonadal dysgenesis*. Pediatrics 52: 725, 1973.
- Moorhead, P. S.; Nowell, P. C.; Mellman, W. J.; Battips, M. D. y Hungerford, D. A.: *Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood*. Exp. Cell. Res. 20: 613, 1960.
- Caspersson, T.; Zech, L. y Johansson, C.: *Analysis of the human metaphase chromosome set by aid of DNA binding fluorescent agents*. Exp. Cell. Res. 62: 490, 1970.
- Summer, A. T.; Evans, H. J. y Buckland, R. A.: *New technique for distinguishing between human chromosomes*. Nature (New Biol.) 232: 31, 1971.
- Seabright, M.: *A rapid banding technique for human chromosomes*. Lancet 2: 971, 1971.
- Perry, P. y Wolff, S.: *New Giemsa method for the differential technique in Y chromatids*. Nature (Lond.) 251: 156, 1974.
- Mendoza, F.; Pérez, A. E.; Reynoso, E. y Pérez-Palacios, G.: *El uso de ¹²⁵I en los procedimientos de cuantificación de gonadotropinas hipofisarias humanas*. Rev. Invest. Clin. (Méx.) 24: 221, 1972.
- Pirke, K. M.: *A comparison of three methods of measuring testosterone in immunoassay without chromatography and radioimmunoassay including thin layer chromatography*. Acta Endocr. 74: 168, 1973.
- Conen, P. E.; Bailey, J. D.; Allemang, W. H.; Thompson, D. W. y Ezrin, C.: *A probable partial deletion of the Y chromosome in an intersex patient*. Lancet 1: 294, 1961.
- Yunis, E.; Silva, R.; Ramírez, E. y Nossa, M. A.: *X/XYq-mosaicism and mixed gonadal dysgenesis*. J. Med. Genet. 24: 262, 1977.
- Khudr, G.; Benirschke, K.; Brooks, D. y Rakoff, J. R.: *XO-XY mosaicism and non-fluorescent Y chromosome*. Obst. Gynecol. 42: 421, 1973.
- Fonatsch, C. H.; Flatz, S. y Freymann, R.: *Non-fluorescent Y chromosome in a male infant with Turner's symptoms and XO/XY mosaicism*. Clin. Genet. 11: 235, 1977.
- Hsu, L. Y. F.; Kim, H. J.; Paciuc, S.; Steinfeld, L. y Hirschhorn, K.: *Non-fluorescent and non-heterochromatic Y chromosome in 45X/46XY mosaicism*. Ann. Génét. 17: 5, 1974.
- Kaluzewski, B.; Jokinen, A. H.; Hortling, H. y de la Chapelle, A.: *A theory explaining the abnormality in 45X/46XY mosaicism with non-fluorescent Y chromosome. Presentation of three cases*. Ann. Genet. 2: 5, 1978.
- Bühler, E. M.; Bühler, U. K.; Tsuchimoto, T. y Stalder, G. R.: *Non-fluorescent Y chromosome*. Helv. Paediat. Acta 29: 447, 1974.
- Ohno, S.: *Major regulatory genes for mammalian sexual development*. Nature (New Biol.) 232: 31, 1971.
- Watchel, S. S.; Ohno, S.; Koo, C. y Boyse, E. A.: *Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex*. Nature (Lond.) 257: 235, 1975.
- Breg, W. R.; Genel, M.; Watchel, S. S.; Koo, G. C. y Miller, O. S.: *H-Y (male) antigen determination in delineation of sex chromosome abnormalities*. Pediat. Res. 10: 363, 1976.
- Scully, R. E.: *Gonadoblastoma. A gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex hormone production*. Cancer 6: 445, 1953.
- Scully, R. E.: *Gonadoblastoma. A review of 74 cases*. Cancer 25: 1340, 1970.
- Teter, J.: *A new concept of classification of gonadal tumors arising from germ cells (gonocytoma) and their histogenesis*. Gynaecologia (Basilea) 150: 84, 1960.
- Hughesdon, P. E. y Kumarasamy, T.: *Mixed germ cell tumors (gonadoblastomas) in normal and dysgenetic gonads. Case reports and review*. Arch. Pathol. Anat. 349: 258, 1970.

26. Ishida, T.; Tagatz, G. E. y Okagaki, T.: *Gonadoblastoma. Ultrastructural evidence for testicular origin.* *Cancer* 37: 1770, 1976.
27. Carvin, J. A.; Pratt-Thomas, H. R.; Spector, M.; Spicer, S. S. y Williamson, H. O.: *Gonadoblastoma: histologic, ultrastructural and histochemical observations in five cases.* *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 125: 469, 1976.
28. Manuel, M.; Katayama, K. P. y Jones, H. W.: *The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome.* *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 124: 293, 1976.

NOTA BIOGRAFICA

La doctora Susana Helena Kofman Alfaro es graduada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, la que le expidió título profesional de médico cirujano el 20 de noviembre de 1961. La doctora Kofman de Alfaro llevó al cabo sus estudios de especialidad en pediatría de 1962 a 1964, en el Instituto

G. Gasline de la Universidad de Génova; de 1965 a 1971, hizo estudios en genética en la Unidad de Patología del Hospital General de México, en el entonces Departamento de Investigación Científica del Centro Médico Nacional y en el Western General Hospital de Edinburgo. Ha llevado también cursos prolongados en radioisótopos, fertilidad y esterilidad y mutagénesis en diversas instituciones de México y del extranjero.

La doctora Kofman de Alfaro es profesora titular en patología de la herencia y de genética médica, en las etapas de pre y postgrado, en el Hospital General de México, institución en la cual es jefe del servicio de Genética. Sus originales investigaciones las ha comunicado en la literatura periódica nacional y del extranjero.

La Academia Nacional de Medicina la admitió en el área de Genética del Departamento de Biología Médica, el 17 de mayo de 1979.

COMENTARIO OFICIAL

HÉCTOR MÁRQUEZ-MONTER*

La Academia Nacional de Medicina me ha conferido el honor de comentar el trabajo de ingreso de la doctora Susana Helena Kofman. El trabajo corresponde a un grupo de casos de disgenesia gonadal mixta o disgenesia gonadal asimétrica, según se prefiera el término, sujetos a un estudio acucioso desde el punto de vista clínico, citogenético y endocrinológico.

Existen fenómenos de la naturaleza que ocurren en forma espontánea y que dan lugar a patología variable de la diferenciación sexual en la especie humana. Su estudio, mediante tecnología moderna ha contribuido en forma importante, como en el presente trabajo, a esclarecer los fenómenos que determinan la diferenciación sexual en mamíferos, y en especial en el *Homo sapiens*.

La diferenciación sexual constituye una concatenación de eventos que terminan con el dimorfismo sexual en los mamíferos. Se inicia por la determinación sexual genética dada por la XX en la hembra y el XY en el varón. La carga genética aportada por los gonosomas va a determinar el comportamiento bisexual de la especie: la formación del ovario por gonocitos con XX y la del testículo por gonocitos con XY.^{1,2} Recientemente se ha descubierto la presencia del gen determinante del antígeno H-Y en el cromosoma Y como promotor de la diferenciación del testículo; su ausencia determina el desarrollo de aparato genital femenino.^{3,4} El sexo gonadal en ambos sexos, a su vez, va a determinar la diferenciación de conductos sexuales internos, el conducto mesonéfrico o de Wolff para el conducto deferente, epididimo y próstata en el varón, y el conducto paramesonéfrico o de Müller para las trompas, útero y tercio superior en la vagina. Aun cuando se considera la acción

de hormonas como importante en el desarrollo de genitales internos, existen factores todavía indeterminados que intervienen en su desarrollo. La acción hormonal (estrógenos y testosterona), ha sido plenamente identificada como responsable del desarrollo de los conductos genitales externos a partir del seno urogenital y del tubérculo genital, dando lugar a los tercios inferiores de vagina, labios menores, mayores y clitoris en la hembra, y escroto y pene en el varón, respectivamente (fig. 8).

El estudio multidisciplinario de ese interesante grupo de pacientes con mosaico gonosómico XO/XY, aporta contribuciones originales como son: el notable predominio en el porcentaje de células con 45XO sobre células con 46XY que si se encontraban en una proporción semejante durante el desarrollo embrionario del aparato genital, indudablemente contribuyeron al desarrollo patológico del mismo. Cabe señalar también, que en uno de los casos, se apreció patología por pérdida de parte de las ramas largas del cromosoma Y, y que a pesar de esta aberración estructural, la diferenciación ocurrió en forma normal hacia testículo por parte de ambas gónadas. Este hecho singular señala que la pérdida de este segmento cromosómico no involucra, en el mapa del cromosoma Y, afección alguna para el gen determinante del antígeno H-Y, considerado recientemente como promotor fundamental en el desarrollo testicular.

Cabe señalar también la verificación del hecho importante descrito en la literatura, acerca de la presencia de gonadoblastomas en casos con disgenesias gonadales,⁵ y descritos también en el síndrome de Turner⁶ (fig. 9 y 10). También es importante el hecho descrito en el trabajo, sobre la respuesta normal del eje hipotálamo-hipófisis en todos los casos, lo cual demuestra la independencia en el desarrollo de este sistema, con relación a la determinación del sexo genético y del sexo gonadal.

* Académico numerario.

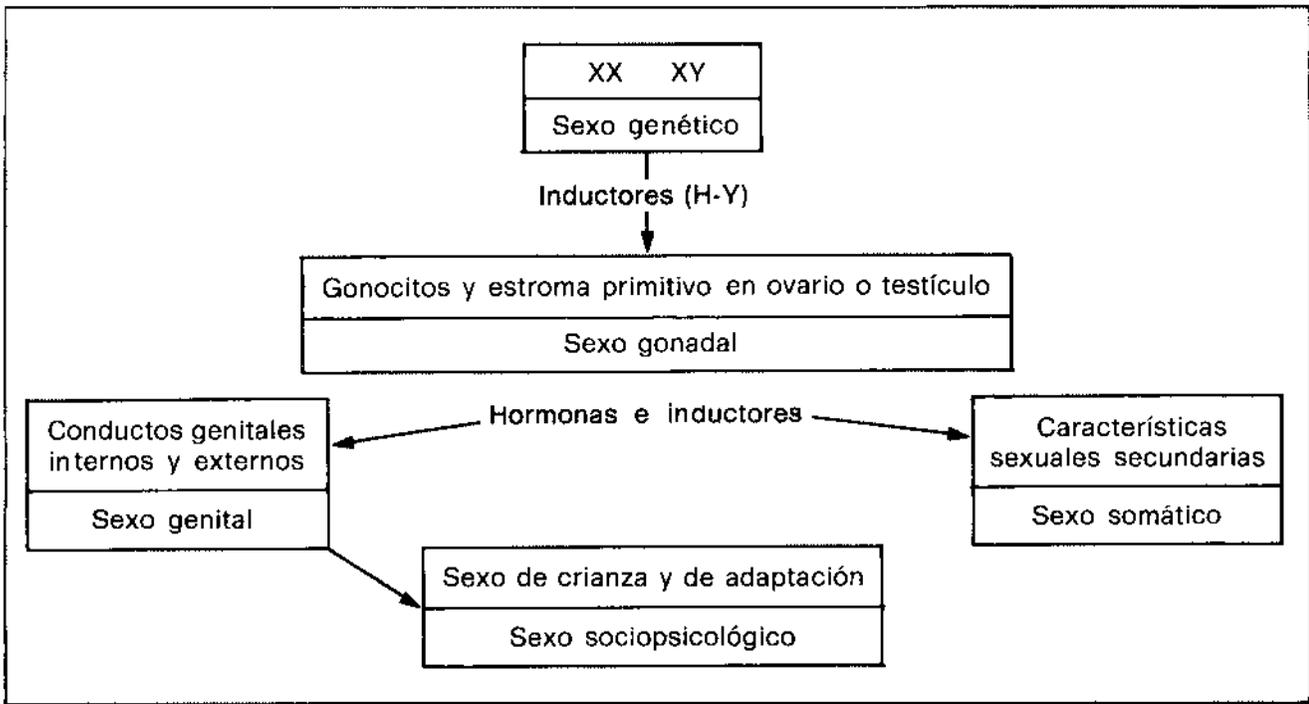


Fig. 8. Esquema de la diferenciación sexual.

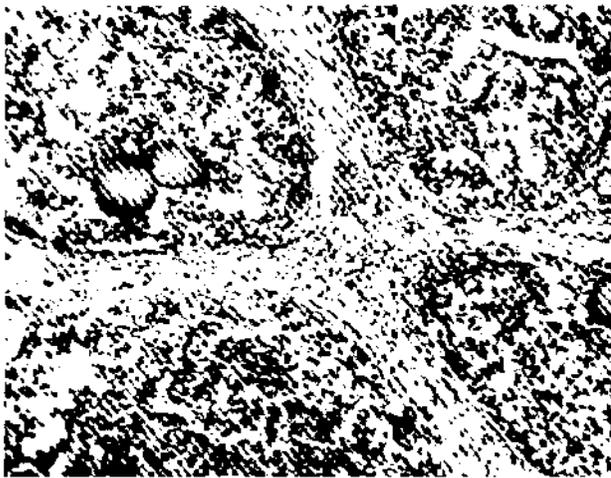


Fig. 9. Microfotografía de un ovario con disgenesia, con un folículo primordial, que excepcionalmente ocurre en forma aislada en síndromes de Turner.

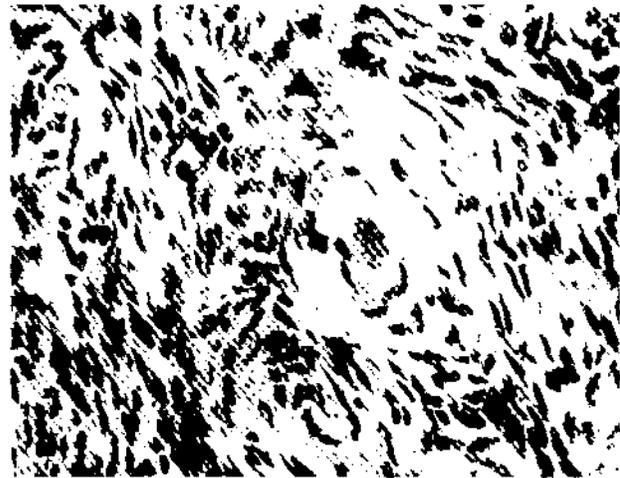


Fig. 10. Microfotografía de un gonadoblastoma con células germinales. El estroma y nódulos hialinos se hallan dispuestos en cordones gruesos.

Mi asociación académica con la doctora Kofman, hace años, en la Unidad de Patología del Hospital General de México, me permitió aquilatar su interés científico, su dedicación esmerada al trabajo de laboratorio, así como su gran calidad humana, por lo cual me congratulo, que con tales cualidades se integre en forma vehemente al espíritu de la Academia Nacional de Medicina.

REFERENCIAS

1. Bartalos, M. y Baramki, T. A.: *Medical cytogenetics* Baltimore, Williams and Wilkins Co. 1967, p. 105.

2. Márquez Monter, H.; Trujillo, J. M.; Hernández, A. y Lamothe, P.: *Manual de citogenética humana*. 2a. ed. México, La Prensa Médica Mexicana. 1979. p. 131.
3. Wachtel, S.: *Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex*. *Nature* 257: 235. 1975.
4. Ohno, S.: *Hormone-like role of H-Y antigen in bovine freemartin gonad*. *Nature* 261: 597. 1976.
5. Scully, R. E.: *Gonadoblastoma: a review of 74 cases*. *Cancer* 25: 1340, 1970.
6. Márquez Monter, H.; Armendares, S.; Buentello, L. y Villegas, J.: *Histopathologic study with cytogenetic correlation in 20 cases of gonadal dysgenesis*. *Amer. J. Clin. Path.* 57: 449, 1972.