

M. Aparicio Rodrigo, M. Melgosa Hijosa,
E. Bernal Vaño, M. Nistal Martín
Serrano*, R. Gracia Bouthelie

An Esp Pediatr 1996;45:93-96.

Introducción

El hermafroditismo verdadero (HV) es un trastorno de la diferenciación gonadal poco frecuente. Se define por la coexistencia en un mismo individuo de parénquima ovárico y testicular en una o en diferentes gónadas.

El cariotipo más frecuente es 46XX (58%). La incidencia real de este cuadro se desconoce. La mayor parte de los casos son esporádicos pero hay descritos casos familiares⁽¹⁻⁵⁾.

Describimos a continuación un caso de hermafroditismo verdadero familiar estudiado en nuestro hospital. Tan sólo 11 familias afectas de este raro trastorno han sido publicadas hasta el momento. A la rareza del caso se une el interés de ser la primera vez que se describe una relación de consanguinidad entre los padres.

Caso clínico

Lactante de 50 días de edad al que se asignó el sexo de varón al nacimiento, acude al servicio de urgencias de un hospital por presentar un cuadro agudo de irritabilidad e inflamación en escroto derecho. A la exploración quirúrgica del canal inguinal se evidencia una gónada hemorrágica y unas formaciones que recuerdan a un epidídimo y una trompa. Se procede a la exéresis de dichas estructuras que se identifican histológicamente como ovoteste, epidídimo y trompa uterina. Se remite a nuestro servicio para valoración de la situación intersexual y tratamiento.

Antecedentes familiares

Tercer hijo de padres consanguíneos (el padre es tío segundo de la madre). Madre de 33 años, sana, talla 174 cm, menarquia a los 14 años, resto de antecedentes sin interés. Padre de 37 años, sano, talla 171 cm, pubertad normal, resto de antecedentes sin interés. Hermano varón de 12 años sano. Hermana de 9 años diagnosticada de hermafroditismo verdadero con cariotipo XX, ovoteste unilateral y ovario contralateral histológicamente normal.

Hermafroditismo verdadero familiar: Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura

Antecedentes personales

Embarazo de curso normal. Parto a término mediante cesárea por sufrimiento fetal agudo. Peso al nacer: 3.600g. Periodo neonatal normal.

Exploración física al ingreso

Peso 8 kg (p50); talla 71 cm (p50). Seno urogenital tipo III de Prader. Se palpa gónada en el lado izquierdo. Clítoris peniforme de 3 cm. Presenta dos pliegues de piel identificables como labios. No se aprecia ninguna otra malformación externa acompañante. Desarrollo psicomotor normal. Resto de la exploración física normal.

Exploraciones complementarias

Cariotipo 46XX. Test de Synacthen normal. Test de gonadotropinas con estímulo de 2.500U de gonadotropina coriónica (HGC): elevación de testosterona de 2,9 a 7,8 pmol/L. Ecografía abdominal: no se ven restos müllerianos identificándose una imagen compatible con próstata; probable teste en lado izquierdo; pequeño hidrocele. Cistografía miccional normal.

Se practica una cistoscopia en la que se evidencia un seno urogenital con terminación de uretra, orificio vaginal amplio y hocio de tenca. Se extirpa la gónada palpable.

Estudio anatomopatológico (segunda gónada):

La pieza mide 3,3 x 1 x 0,5 cms. Macroscópicamente destaca una formación ovoidea de 1,1 x 0,7 x 0,5 cm revestida por una albugínea gruesa y con aspecto de testículo. Las secciones histológicas muestran dos partes perfectamente limitadas. En la periferia se encuentra un casquete de folículos primordiales que se extiende a menos de 1/3 del área total. La albugínea que reviste el resto de la gónada tiene áreas bien colagenizadas y otras en cuyo espesor se encuentran cordones epiteloideos y tubos seminíferos. La mayor parte de la gónada es testículo. Los tubos seminíferos tienen un diámetro normal pero muestran una baja dotación de células germinales. El intersticio contiene células de Leydig. La mayoría de ellas con citoplasma xantomizado. La gónada se acompaña de estructuras tubulares que recuerdan a conductos eferentes dilatados.

Dada la situación global del caso se aconseja a los padres la fijación del sexo civil y la educación como niña. No se considera necesario ningún tratamiento por el momento. El cua-

Servicios de Endocrinología Pediátrica. *Anatomía Patológica del Hospital Infantil "La Paz" de Madrid

Correspondencia: Dr. D. Ricardo Gracia Bouthelie. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil "La Paz". Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid.

Recibido: Mayo 1995

Aceptado: Septiembre 1995

Tabla I Distribución gonadal y cariotipo en 155 casos de hermafroditismo verdadero⁽⁵⁾

Tipo de distribución	46XX	46XX 46XY	46XY 47XXY	46XY	45X 46XY	Otros	Total
Ovario-testículo	18	7	5	9	4	4	47
Ovario-ovoteste	35	6	3	3	1	1	49
Ovoteste-ovoteste	25	6	2	2	1	0	36
Ovoteste-testículo	8	2	0	3	2	1	16
Ovoteste-cintilla	3	0	1	1	1	1	7
Total	89	21	11	18	9	7	155

dro queda etiquetado como hermafroditismo verdadero con ovoteste bilateral, restos mullerianos, restos wolfianos y cariotipo XX.

Discusión

El HV es una situación clínica poco frecuente en la que coexisten en un mismo individuo tejido ovárico y testicular. Suele aparecer de modo esporádico aunque se han descrito algunos casos familiares⁽¹⁻⁵⁾. A las 11 familias descritas hasta el momento añadimos este nuevo caso.

El HV debe sospecharse y descartarse en toda situación de ambigüedad sexual. La apariencia de los genitales externos es el principal signo que lleva a los padres a consultar. En la revisión de 364 casos realizada por Van Niekerk y cols⁽⁶⁾ un 20% de los pacientes consultaron por genitales ambiguos entre los 6 meses y los 5 años de edad y un 40 % lo hizo entre los 11 y los 15 años por desarrollo mamario anómalo. Otros motivos de consulta fueron: hematuria en varones, criptorquidia, amenorrea, dolor en hipogastrio, hernia inguinal e hipospadias.

El ovoteste es la gónada que se encuentra con mayor frecuencia⁽⁶⁾ (tabla I). En general, cuando una gónada es palpable (en canal inguinal o en la bolsa escrotal) suele contener tejido testicular. El tejido ovárico suele ser histológicamente normal mientras que en el testicular puede haber anomalías y debe ser extirpado por el riesgo de malignización. Es curioso el hecho constatado por varios autores⁽⁶⁻⁹⁾ de que el tejido testicular se localiza con más frecuencia en el lado derecho(60%) mientras que el ovárico lo hace en el izquierdo (63%). No hay una explicación definitiva para esta observación.

Del estudio anatomopatológico cabe destacar que la parte ovárica de la gónada era de reducida extensión y que los escasos folículos primordiales existentes tenían signos degenerativos con picnosis nuclear y vacuolización citoplasmática. El parénquima testicular mostraba un bajo índice de fertilidad tubular característico de estos casos. La vacuolización del citoplasma de las células de Leydig se observa en otras situaciones intersexuales y en algunos testículos no descendidos. Indicaría un acúmulo de lípidos que no se habrían transforma-

do en esteroides y se ha relacionado con una baja actividad androgénica.

La correlación genético-fenotípica en el HV es un tema puntero en la investigación actual. Se han barajado 3 hipótesis para explicar la presencia de tejido sexual masculino en individuos sin cromosoma Y: a) traslocación de material génico del cromosoma Y a otro cromosoma; b) mosaicos escondidos; c)mutación de un gen autosómico que permitiese la diferenciación a testículo en ausencia de TDF. Es la tercera hipótesis la más defendida en los últimos trabajos⁽¹⁰⁻¹³⁾ ya que en los estudios realizados hasta ahora no se ha podido demostrar la existencia de TDF o traslocación de material génico⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Se precisan más datos para poder llegar a conclusiones más concretas.

Lo comentado hasta ahora se refiere tanto al HV esporádico como al HV familiar. Debido a la escasez de los casos familiares no se pueden deducir conclusiones significativas pero parece que no se separan demasiado de la norma. En la tabla II se pueden ver las características de las 11 familias descritas hasta el momento, a las que hemos añadido nuestros casos^(2,16).

La presencia de genitales ambiguos en un recién nacido es una situación muy compleja y una urgencia social que precisa la intervención de varios especialistas. La gran dificultad radica en un diagnóstico temprano y correcto. Por el momento sigue siendo imprescindible la práctica de una biopsia gonadal. En la mayor parte de los pacientes es más frecuente la asignación inicial del sexo civil masculino⁽⁶⁾. Sin embargo, las alteraciones anatómicas y funcionales que conlleva el HV aconsejan la elección del sexo femenino como sexo fenotípico y civil, con el fin de que el paciente pueda llevar una vida social lo más normal posible. Para ello se recomienda una primera intervención quirúrgica entre los 12-24 meses de vida en la que se realizará una infundibulización del clítoris y una vaginoplastia. Una vez llegada la pubertad se realiza una segunda vaginoplastia y, si está indicado, se comienza con la terapia hormonal sustitutiva. Se recomienda una extirpación lo más precoz posible de toda gónada que contenga tejido testicular por el riesgo de malignización que presenta. Por el contrario, el tejido ovárico tiene bajo o nulo riesgo de malignizarse y suele dejarse, dado que la existencia de tejido funcional puede producir estrógenos y permitir un desarrollo puberal normal.

Los estudios de seguimiento más recientes concluyen que la asignación correcta de sexo antes de los 2 años de vida, la cirugía correctora precoz (antes de los 3 años) y la ausencia de estigmatización social durante la niñez se relacionan con menos problemas a largo plazo de identificación sexual⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Bibliografía

- 1 Manouvrier S, Loeville GA, Fontaine G, Farriaux JP. L'Hermaphroditisme vrai familial (a propos de deux familles). *J Genet Hum*, 1987;**35**:131-144.
- 2 Raine J, Robertson ME, Malcolm S, Hofy H, Grant DB. Absence of Y specific DNA sequences in two siblings with 46 XX hermaphroditism. *Arch Dis Child* 1989;**64**:1185.

Tabla II Casos de hermafroditismo familiar publicados hasta el momento⁽¹⁾

Sexo	Cons.	Edad DX	Genital externo	Genital interno	Gónada derecha	Gónada izquierda	Cariotipo
1-M	?		Prader V	Deferentes N. Próstata +	Ovoteste intraescrotal	Ovoteste criptorquidia	46XY
M	?		Hipospadias	No estruc. femen. Próstata +	Ovoteste intraescrotal	Ovoteste intraescrotal	46XY
2-M	?		Hipospadias	No estruc. femen. Próstata +	Ovoteste intraescrotal	Testículo intraescrotal	46XX
M	?		Masculino N	Próstata + 2 trompas residuales	Ovoteste intraescrotal	Ovoteste intraescrotal	46XX
M	?		Hipospadias	Próstata + 2 trompas residuales	Ovoteste intraescrotal	Ovoteste intraescrotal	46XX
3-M	?	3a	Masculino N				46XX
M	?	5m	Prader IV-V				47XX +Z
4-M			Prader III	Trompa izq. Canal esperm. der.	Ovoteste interno	Ovario interno	46XX
M			Prader III	Trompa izq. Canal esperm. der.	Ovoteste interno	Ovario interno	46XX
5-M			Prader III	Próstata rudimen. Deferen. der./izq. Trompa izq.	Testículo intraescrotal	Ovoteste interno	46XY
F			Prader III	Utero N. 2 trompas	Ovoteste	Ovoteste	46XY
6-M	No	15a	Hipospadias	Próstata	Ovoteste intraescrotal	Ovoteste intraescrotal	46XX
M	No	13a	Prader IV	Vagina rudimentaria	Ovoteste intraescrotal	Ovoteste intraescrotal	46XX
M	No	11a	Prader IV	Vagina rudimentaria	Ovoteste intraescrotal	Ovoteste intraescrotal	46XX
7-F	?		Prader III		Testículo intraescrotal	Ovoteste intraescrotal	46XY
F	?		Prader III		??	??	46XY
8-MyF	?	5a	Prader III	Trompa der. Defer. izq.	Ovotest abdom.	Ovario	46XX
M	?	14a	Hipospadias	Sin estruc. femenin	Teste disgen. intarescr.	Ovoteste intraescrotal	46XX
9-MyF	No	RN	Prader IV	Trompa sin fimbria Utero globuloso	Ovoteste interno	Ovoteste interno	46XX
M	No	RN	Prader III	Utero reducido a lámina triangular 2 trompas sin fimbrias	Ovoteste interno	Ovoteste interno	46XX
10-M	No	15a	Hipospadias Pene escrotal Prader III	Vagina primitiva comunica uretra Cuerno uterino. Trompas con fimbrias	Ovario fibroescleroso	Teste fibroescleroso intraescrotal	46XX
F	No	RN	Prader III	Vagina normal. Utero. 2 trompas	Ovoteste interno	Ovario	46XX
11-M(2)			Hipospadias	No estructuras mullerianas escroto bifido	Ovoteste intraescrotal	Ovoteste	46XX
12-M	Si	50d	Prader III	Epidídimo y oviducto	Ovoteste	Ovoteste	46XX
F			Prader III	Utero y 2 trompas	ovario	Ovoteste interno	46XX

Cons. =consanguinidad; DX= diagnóstico; M= masculino; F= femenino; N= normal.

- Rosenberg HS, Clayton GW, and Hsut C. Familial true hermaphroditism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1963;**23**:203-206.
- Skordis NA, Stetka DG, MacGillivray MN and Greenfield SP. Familial 46XX males coexisting with familial 46XX true hermaphrodites in same pedigree. *J Pediatr* 1987;**100**:244-248.
- Fraccaro M, Tiepolo L, Zuffardi O, Chivimello G, Dinatale B, Gargantini L, and Wolf V. Familial true hermaphroditism and the H-Y antigen. *Hum Genet* 1979;**48**:45-52.
- Van Niekerk WA, F.R.C.O.G., F.C.O.G., F.I.A.C. True hermaphroditism. An analytic review with a report of 3 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976;**126**:890-907.
- Blyth B and Duckett JW. Gonadal differentiation: a review of the physiological process and influencing factors based on recent experimental evidence. *J Urol* 1991;**145**:689-694.
- Van Niekerk WA and Retief AE. The gonads of human true hermaphrodites. *Hum Genet* 1981;**58**:117.
- Mittwoch V. Males, females and hermaphrodites. *Ann Hum Genet* 1986;**50**:103.
- De la Chapelle A. The Y chromosomal and autosomal testis-determining genes. *Development* 1987;**101** suppl:33-38.
- Berkovitz GD et al. The role of the sex-determining region of the Y chromosome (SRY) in the etiology of 46 XX true hermaphroditism. *Human Genetics* 1992;**88**:411-416.

- 12 Abbas NE, Toublane JE, Boucekkine Ch, Toublane M, Affara NA, Job JC, Fellous M. A possible common origin of "Y-negative" human XX males and XX true hermaphrodites. *Hum Genet* 1990;**84**:356-360.
- 13 Ostrer H, Wright G, Clayton M, Skordis N, MacGillivray MH. Familial XX chromosomal maleness does not arise from a Y chromosomal translocation. *J Pediatr* 1989;**114**:977-982.
- 14 Wiberg UH, Scherer G. Evidence for the presence of testicular tissue and Sxs antigen in the absence or Y-derived sequences. *Development*, 1987;**101** suppl: 163-166.
- 15 Lalar Ketal J, Amice V, Chaussin JL, et al. L hermaphroditisme vrai. *Ann Pediatr* 1986;**33**:87-91.
- 16 Money J, Devone H, Normal BF. Gender identity and gender transposition: longitudinal outcome study of 32 male hermaphrodites assigned as girls. *J Sex Marital Ther* 1986;**12**:165.
- 17 Money J, Normal BF. Gender identity and gender transposition: longitudinal outcome study of 24 male hermaphrodites assigned as boys. *J Sex Marital Ther* 1987;**13**:75.
- 18 Lalar R, Matarazzo P. Sex determination in ambiguous genitalia. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1990;**62**:161-164.