

## HERMAFRODITISMO VERDADERO, PRESENTACION DE 2 CASOS, UNO DE ELLOS CON MOSAICISMO 46,XX / 46,XY

Oscar Marin \*, Jose E Dipierri \*\*, Adolfo Pereyra Rozas \*\*\*, Esteban Alaniz \*\*\*

\* Hospital de Niños "Hector Quintana" de Jujuy-Argentina. ARGENTINA

\*\* Unidad de Genética Médica, Hospital de Niños de Jujuy. ARGENTINA

\*\*\* Servicio de Cirugía, Hospital de Niños "Hector Quintana" de Jujuy. ARGENTINA

### Resumen

#### INTRODUCCION:

Se presentan dos casos pediátricos con genitales ambiguos: Caso 1: Recién nacido con genitales ambiguos, caracterizados por hipertrofia de clítoris, orificio tipo hipospadias en introito y piel arrugada e hiperpigmentada con aspecto de bolsas y hipoplásicas, no palpandose testículos en su interior. Último hijo de una hermandad de 5 y pareja sana. EM 27 años, EP 28 años. Nacimiento por cesárea. PN 3320g, talla 41 cm, PC 35 cm. no se registran antecedentes familiares relativos a trastornos genéticos. Caso 2: paciente de tres años de edad con genitales ambiguos al cual se le realiza orquiectomía derecha por asignación sexual femenina.

#### METODOS:

Caso 1: Se realizó cultivo de linfocitos en sangre periférica, con bandeo GTG y GBG (bandas C). Estudios complementarios ecografía, laparoscopia, hormonales y biopsia de ovarios derecho e izquierdo, y remanentes reticulares derecho e izquierdo.

Caso 2: Pieza de orquiectomía de 2,5 cm de diámetro.

#### RESULTADOS:

Caso 1: Cariotipo en Mosaico 46,XX / 46,XY. Biopsia de tejido ovárico izquierdo presenta numerosos folículos primarios en ausencia de tejido testicular. La gónada derecha presenta ambos, tejido ovárico y testicular (Ovotestis). Otras muestras remitidas parecen pertenecer a remanentes de cordón espermático hipoplásico. Conclusión final: Hermafrodita verdadero con ovario izquierdo y Ovotestis derecho, con genitales ambiguos y mosaicismo 46, XX/ 46,XY.

Caso 2: Pieza de orquiectomía de lado derecho, con presencia de tejido ovárico y tejido testicular conformando Ovotestis.

#### CONCLUSIONES:

Se trata de los dos primeros pacientes con estas características que se registran en nuestro archivo. En ambos casos se observó histológicamente la presencia de ambos tejidos, ovárico y testicular en la misma pieza, constituyendo Ovotestis e interpretandose como casos de Hermafroditismo verdadero.

## Introducción

Entre las anomalías del desarrollo sexual existe confusión en literatura acerca de la nomenclatura pacientes con estados intersexuales como Hermafroditismo, Pseudo-hermafroditismo, Hermafroditismo verdadero y Disgenesia Gonadal. Disgenesia Gonadal Asimétrica en el término usado cuando una Gónada se desarrolla más completamente que otra y puede ser identificada como ovario o testículo, siendo usualmente testículo y la otra gónada es de tipo atrófica rudimentaria y fibrótica ("streak"). algunos autores reservan el término de Disgenesia Gonadal Mixta (DGM) para individuos que presentan un Cariotipo 45,XX/46,XY, con un testículo en un lado y "Streak" en el otro. Otros autores aplican el término DGM para todos aquellos pacientes que presenten Disgenesia Gonadal Asimétrica en variado grado, testículo bilateral "streak" o Disgenesia Testicular bilateral.

En contraste el verdadero Hermafroditismo es una rara forma de intersexualidad en humanos, y el término es aplicado en aquellos individuos en los cuales ambos; tejido ovárico y testicular se encuentran bien desarrollados. Este puede ser unilateral en la misma gónada, o en sitios opuestos y combinaciones de estas. Ovotestis de un lado y testículo u ovario en otro. El diagnóstico diferencial entre estas condiciones tiene importantes implicaciones clínicas para la asignación de sexo y más aún, una temprana gonadectomía en pacientes con Disgenesia Gonadal Mixta, es necesaria para prevenir el desarrollo de tumores malignos de células germinales.

Sin embargo estas formas de intersexualidad es a veces dificultosa de determinar, sin conocimiento de la hallazgos histológicos normales, en la gónadas de recién nacidos y chicos jóvenes. En niños jóvenes los rasgos histológicos a las gónadas permanece relativamente sin cambios y ellos pueden ser de ayuda para interpretación de diferencia histológicas entre estas patologías.

Nosotros presentamos dos casos con diagnóstico de hermafroditismo verdadero, basados en la presencia de Ovotestis en ambos pacientes.

## Material y Métodos

Caso 1) recién nacido que ingresada a consulta en Junio de 2002, en el Hospital de Niños "Héctor Quintana" de Jujuy, para recibir asesoramiento y consejo genético por presentar genitales ambiguos. Se trata de la última hija de una hermandad de 5 y de una pareja sana aparentemente no consanguínea. Padre de 27 años y madre de 28 años. No se registran antecedentes familiares relativos a trastornos genéticos. El embarazo normal, controlado, que cursó con metrorragia en el último mes y con infección urinaria en el 8°. El nacimiento se realizó por cesárea por la falta de dilatación y contracciones, a los nueve meses de la gestación. El peso de recién nacido fue de 3.320 g, la talla de 42 cm. y PC de 35 cm. Se detectó orificio compatible con hipospadía. y al examen físico se observaba genitales ambiguos, caracterizados por hipertrofia de clítoris, orificio en introito compatible con hipospadía y piel arrugada e hiper-pigmentada con aspecto de bolsas hipoplásicas, no palpándose testículos en el interior de las mismas.

### ESTUDIO GENETICO:

Se realizó cultivo linfocitos de sangre periférica en medio RPMI GIBCO estimulados con PHA. Bando GTG y bando GBG (bandas C). Se detectaron dos líneas celulares, 46,XX y 46, XY, en el 40% y en el 60% respectivamente de las metafases analizadas.

### ESTUDIO HISTOLOGICO:

Se realizó intervención quirúrgica biopsiándose muestras rotuladas como A) Ovario Derecho, B) y C)

Ovario Izquierdo, D) Remanente testicular derecho y E) remanente testicular izquierdo.

A) En el tejido rotulado como ovario derecho: se observaba tejido fibroso conectivo alternando estroma ovárico de tipo fusiforme incluyendo numerosas estructuras compuestas por ovocitos, rodeados por una capa única de células aplanada (foliculares) constituyendo folículos ováricos primarios, constituyendo tejido ovárico.

B) Tejido rotulado como ovario izquierdo: presentando sectores de tejido fibro-conectivo con estructuras celulares incluyendo folículos ováricos de tipo primario combinado con sectores tubulares inmaduros de tipo túbulos seminíferos de tipo sólido, incluyendo células de Sertoli fetales y células germinales primitivas. Las células de Sertoli tiene núcleos regulares redondos u ovales y nucleolos inaparentes. El estroma incluye tejido conjuntivo, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios constituyendo tejido testicular formado principalmente por células germinales indiferenciadas.

C) Tejido rotulado como Ovario izquierdo: que presenta tejido fibro-conectivo y tejido de tipo testicular con túbulos seminíferos, con luces ocupadas por material proteináceo.

D) y E) tejido rotulado como testículo derecho y testículo izquierdo (remanentes) que se describen en conjunto por presenta similares caracteres histológicos. Observándose un tejidos lo conectivo báscula visado, no observándose estructuras de tipo tunos tiene ni menos, presentando en sectores luces que parecen pertenecer a estructura de tipo conducto deferente.

CASO 2) Se recibe en el Hospital de Niños "Héctor Quintana" de Jujuy en Septiembre de 2003, paciente de 3 años de edad, con genitales ambiguos, realizándose orquiectomía derecha por asignación sexual femenina. Recibiéndose una biopsia de tejido rotulado como testículo, de 2,5 cm. de diámetro, con un área quística que mide 1,7 por 0,7 cm. En el estudio histológico se observa tejido ovárico formado por numerosos folículos primarios, conteniendo oocitos y constituyendo un compartimento de tipo ovárico y estructuras de tipo túbulos seminíferos sólidos con células de Sertoli inmaduras y células embrionarias primitivas.

## Resultados

### CASO 1)

ESTUDIO GENETICO: Genitales ambiguos con cariotipo en mosaico (46,XY/46,XX) sugiriéndose ampliar los estudios de gónadas y genitales internos.

ESTUDIO HISTOLOGICO: A) B) y C) combinación de tejido ovárico y testicular inmaduros (lado derecho) constituyendo Ovotestis unilateral. D y E) tejido fibroconectivo compatible con conductos deferentes o vesícula seminal. Los caracteres histológicos, fenotípicos y genotípicos, son consistentes con un diagnóstico de Hermafroditismo verdadero.

CASO 2) ESTUDIO HISTOLOGICO: Combinación de tejido testicular y ovárico constituyendo como Ovotestis y compatible con Hermafroditismo verdadero.

No se realizó estudio genético.

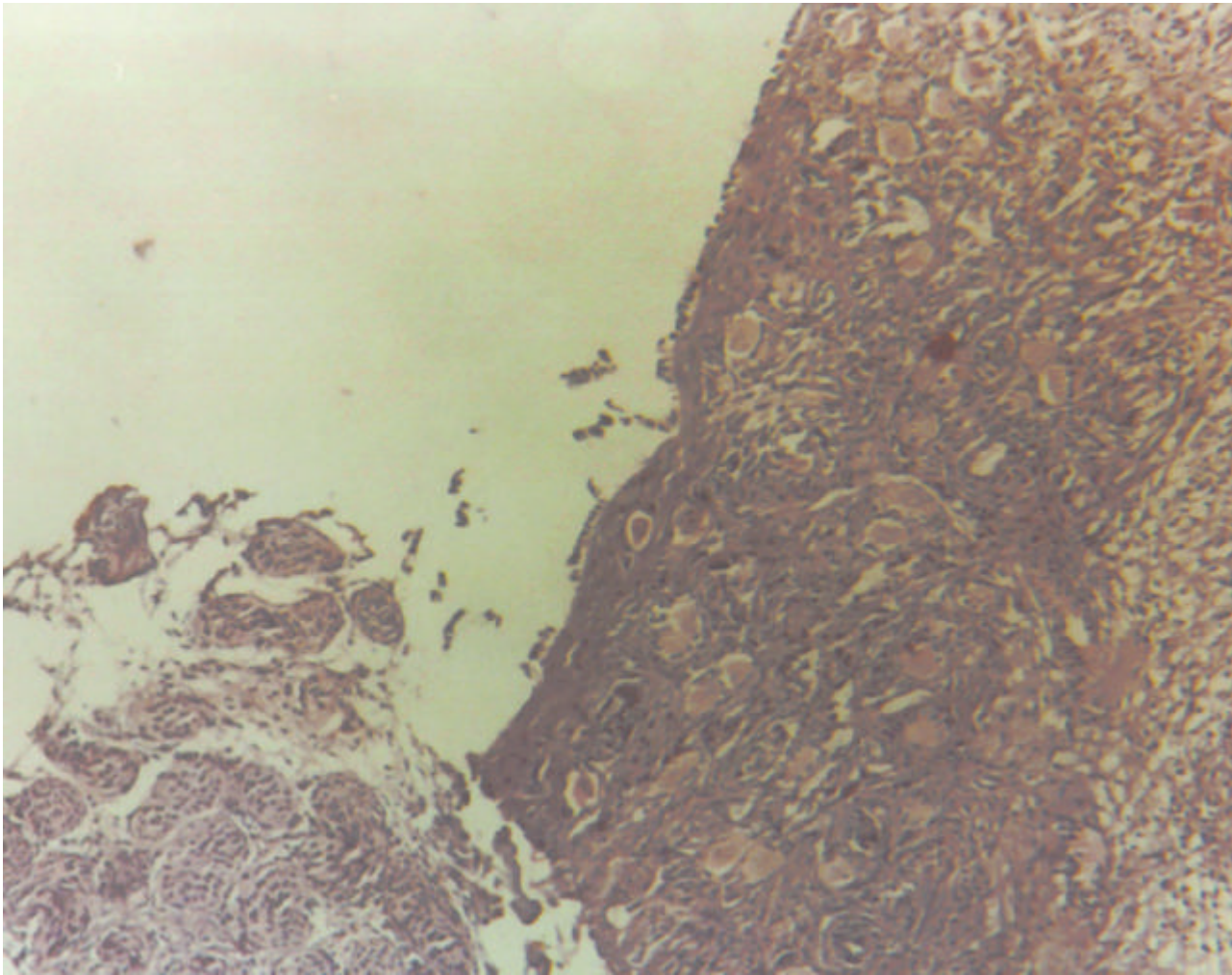


Fig. 1: Caso 1: Ovotestis - Zona de Unión de los compartimentos ovárico (a la derecha) y testicular (a la izquierda)

---

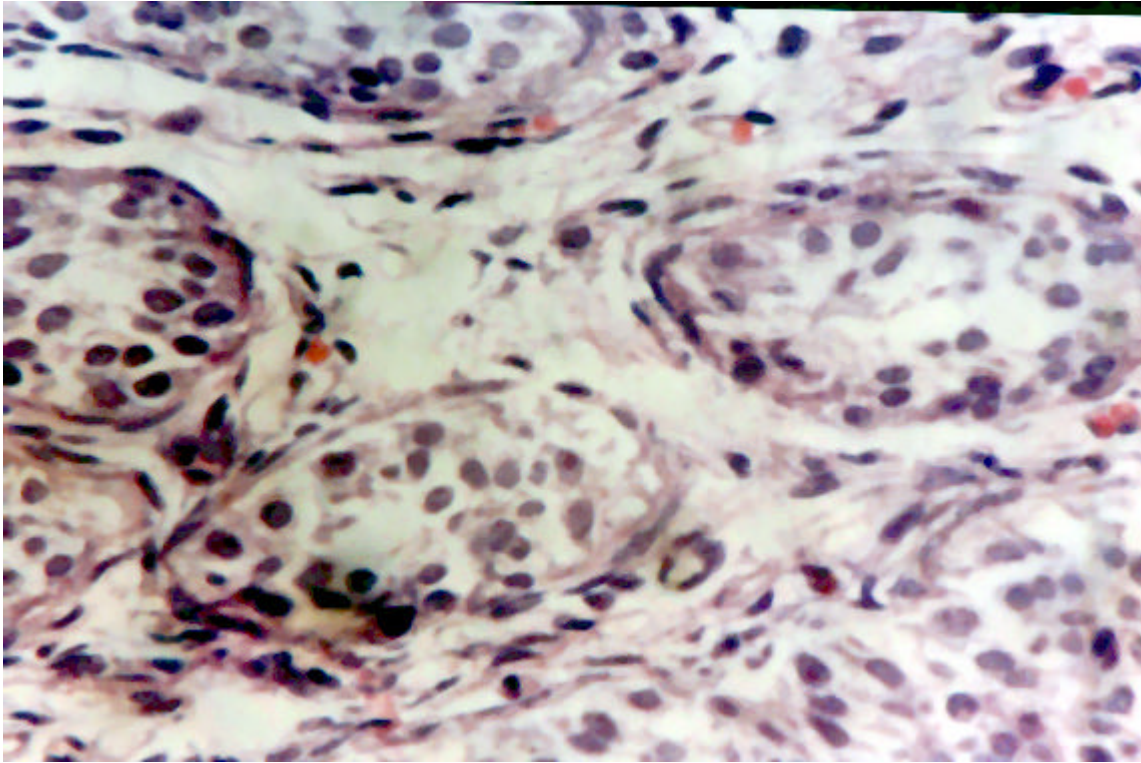


Fig. 2: Caso 1. Compartimento Testicular -

---

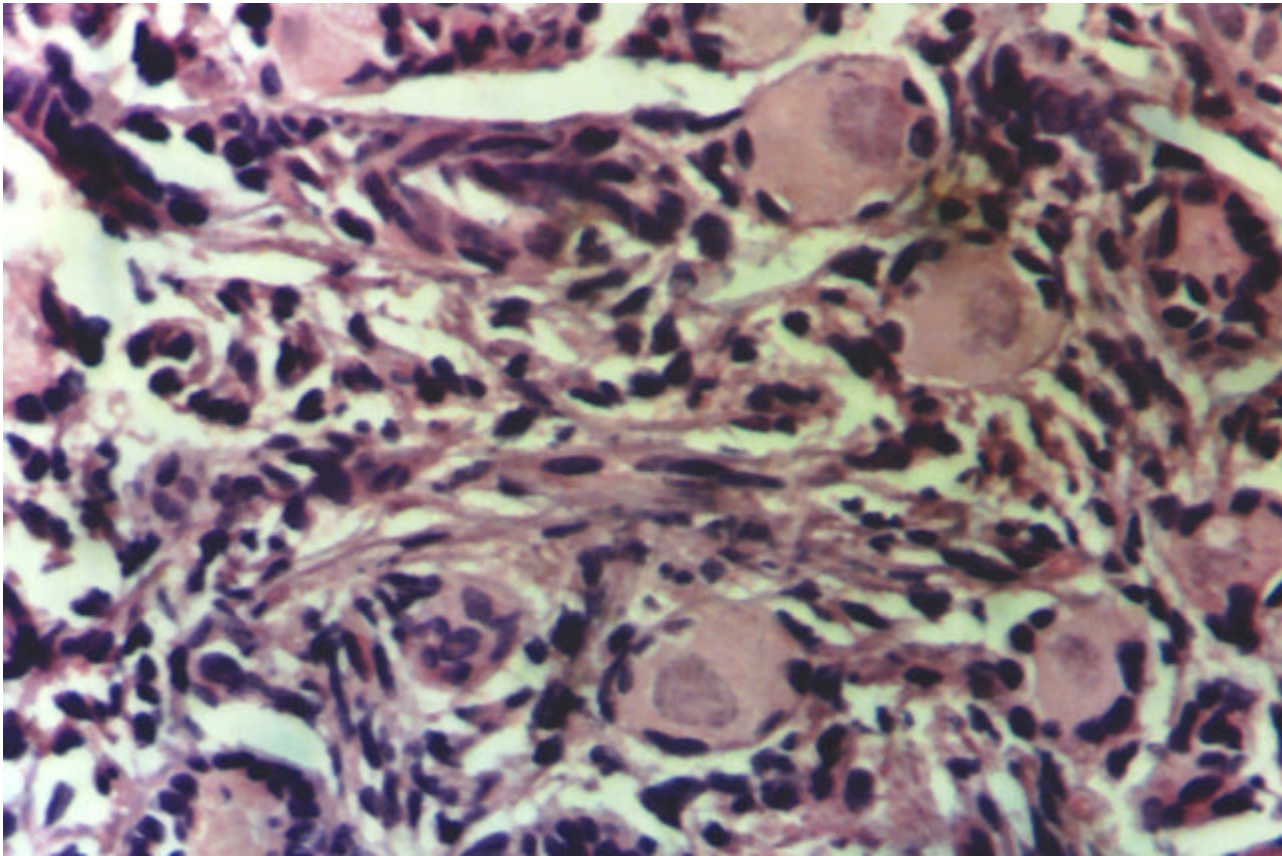


Fig. 3: Caso 1. Compartimento Ovárico. -

---

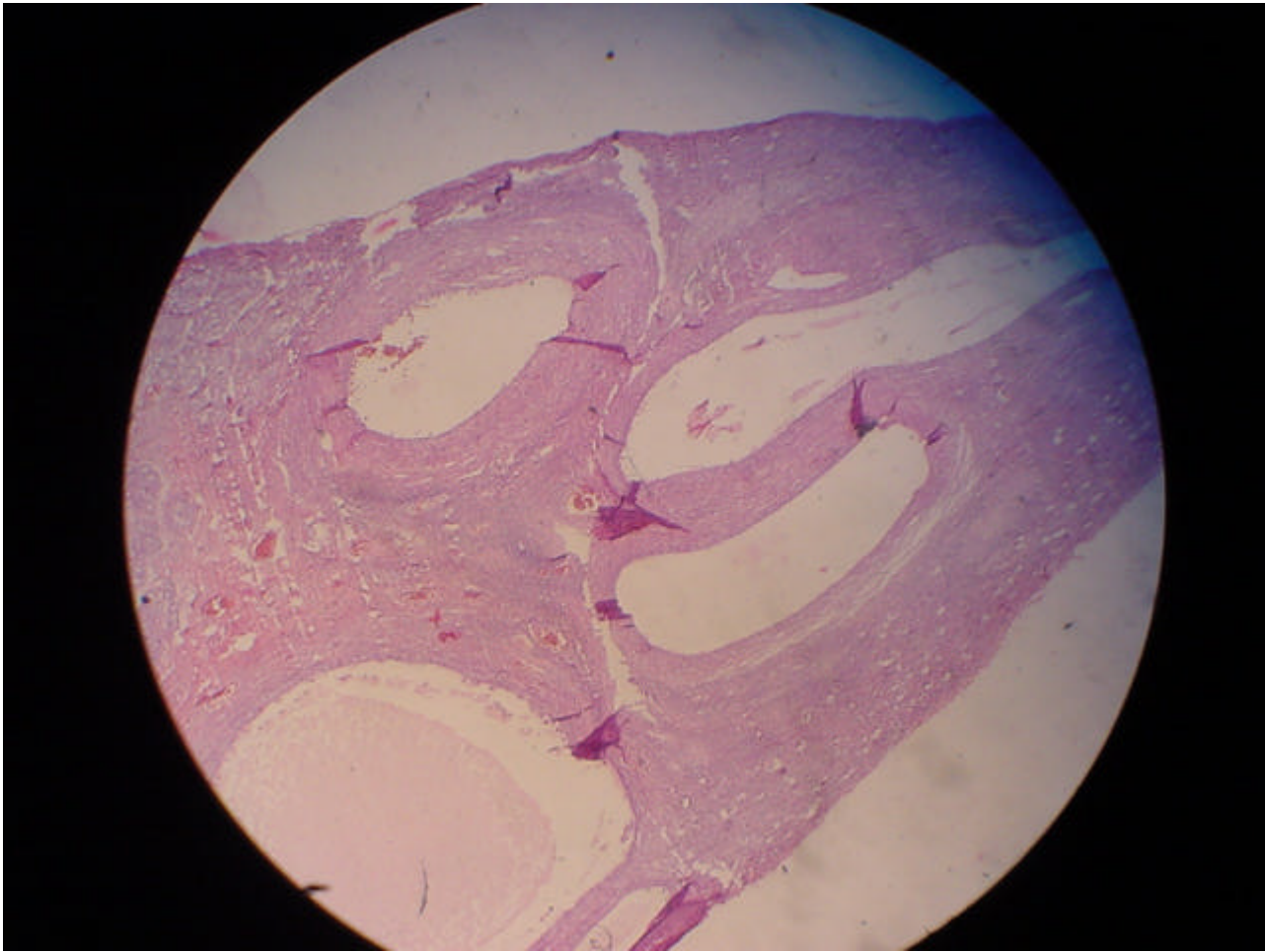


Fig. 6 Caso 2: Ovotestis - Las áreas testicular (a la izquierda) y ovárica (a la derecha) se encuentran separadas por quistes ováricos simples.

---

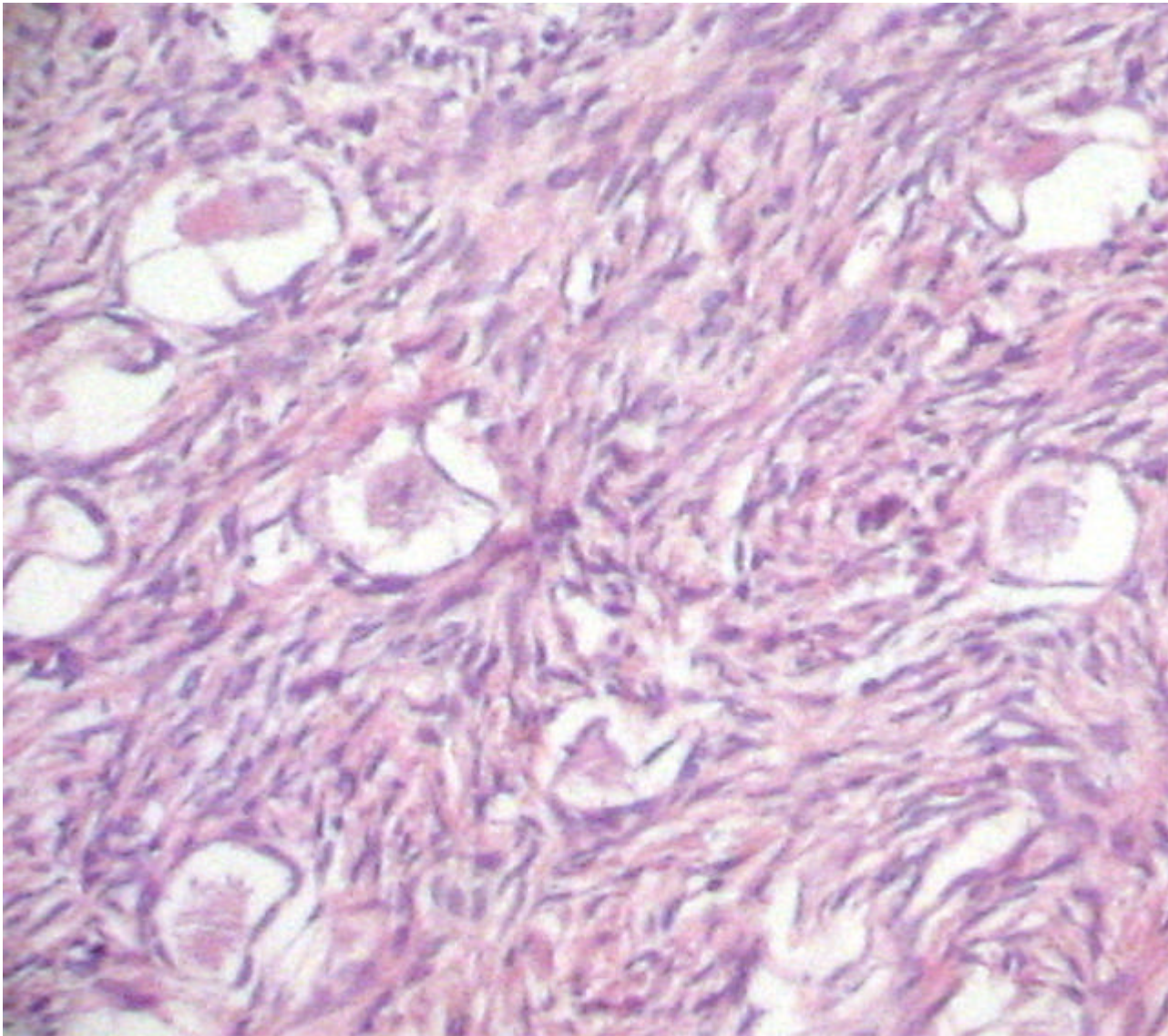


Fig.4 : Caso 2. Ovotestis-Compartimento Ovárico. -

---



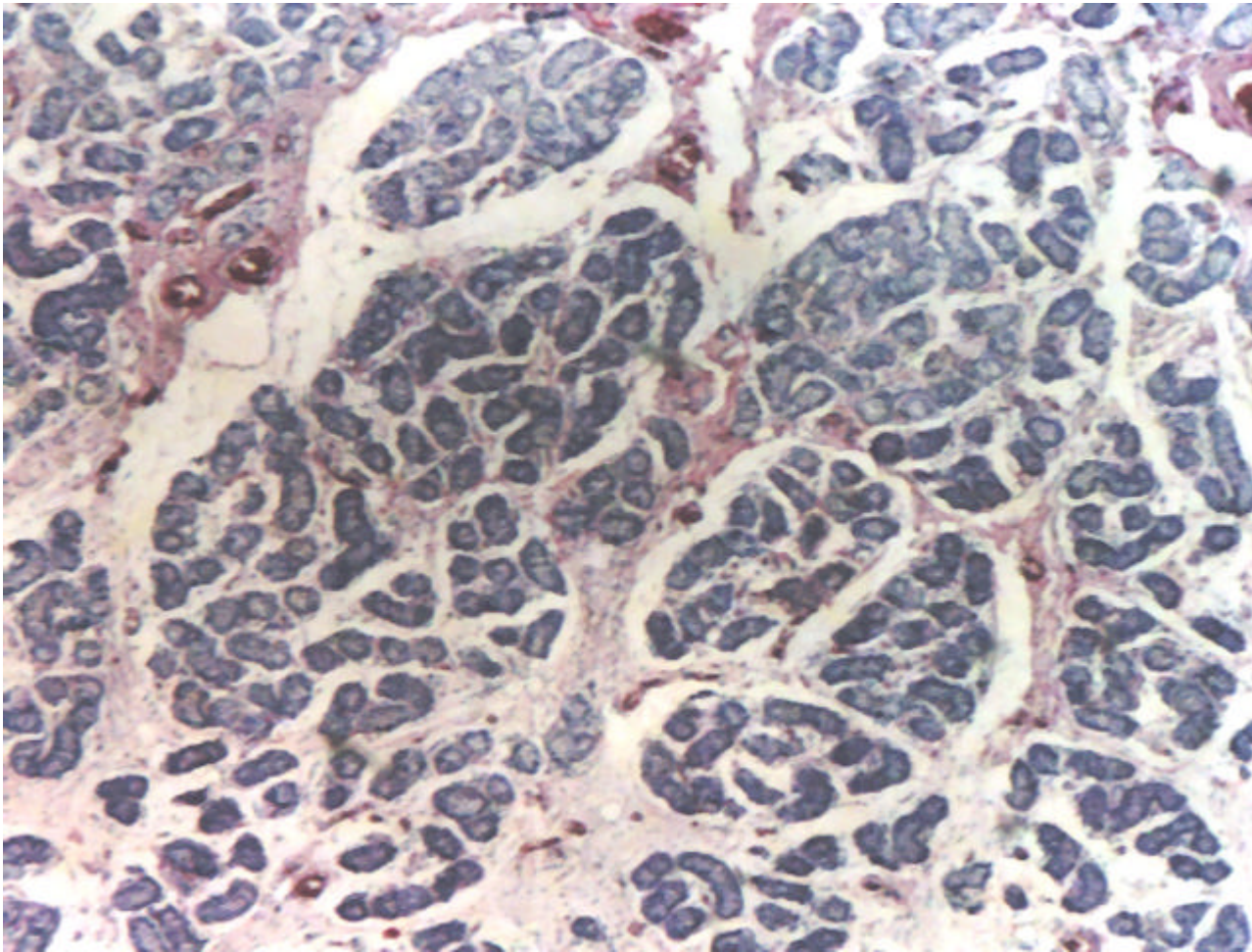


Fig.5: Caso 2.Ovotestis, compartimento testicular -

### Discusión

La diferenciación entre Hermafroditismo verdadero y Disgenesia Gonadal Mixta es importante por 3 razones. Primeramente una gonadectomía bilateral es recomendable tan pronto como sea posible, en aquellos individuos que tiene esta última afección conteniendo material del cromosómico-Y. No hay beneficio a en postergar la cirugía ya que aproximadamente un tercio de los pacientes desarrolla un Gonadoblastoma durante la 1° a 4° década de la vida y a causa de que el 30 % de los Gonadoblastomas se superponen con tumor de células germinales malignas como Germinoma, Tumor del Seno Endodérmico (Tumor del Saco de Yolk), Teratoma inmaduro, Carcinoma Embrionario o Coriocarcinoma. Sin embargo en el Hermafroditismo verdadero la remoción de la Gónada opuesta para asignar el sexo y una biopsia de tejido de la Gónada remanente para examen histológico puede ser apropiada.

En segundo lugar la asignación de sexo es suficiente para tratamiento pacientes con hermafroditismo verdadero a causa de que estos pacientes usualmente no poseen ninguna otra malformación entonces una vida normal sexual y reproductiva puede ser lograda con el manejo adecuado y la asignación sexual a edad temprana. Según algunos autores luego de remover la porción testicular del Ovotestis, alrededor del 38% de los pacientes con Hermafroditismo verdadero con Cariotipo 46, XX menstrúan alrededor de la de los 14 años de, mientras

que ovulación y maternidad exitosa también han sido descriptas.

En contraste es importante de que Gonadectomía bilateral sea realizada en pacientes con Disgenesia Gonadal Mixta antes de que los pacientes lleguen a la pubertad, no sólo previene el desarrollo de tumores malignos sino que también previene en la virilización en aquellos pacientes con asignación femenina. En último lugar ciertos problemas médicos como niveles inmunoglobulinas deficientes, desarrollo óseo anormal de estructuras del oído interno, como así también anomalías renales y cardiovasculares son más comunes en pacientes con Disgenesia Gonadal Mixta que en aquellos con Hermafroditismo verdadero. Por lo tanto aquellos pacientes con Disgenesia Gonadal Mixta deben recibir atención médica de mayor complejidad.

Para un diagnóstico diferencial el conteo cromosómico no llega a ser útil. Varios tipos de anomalías cromosómicas han sido descritos en casos de hermafroditismo verdadero (46,XX; 46,XX/46,XY; 45X/46,XY) pero casos con Disgenesia Gonadal Mixta también tienen cambios cromosómicos heterogéneos como 45,X/46,XY; 45,X/47,XYY o, 46,XY.

En el hermafroditismo verdadero la presencia de tejido testicular no inhibe completamente la función ovárica, la apariencia histológica del compartimiento ovárico es habitualmente normal y puede llegar a mostrar evidencias de Ovulación en la pubertad en cerca del 50 % de los casos. Por otro lado la secreción de hormona testicular es inhibida por feed-back negativo de los esteroides ovárico a través de inhibición Catecolaminas. La naturaleza de la genitales externos o internos no conforman las bases para el diagnóstico diferencial.

## Conclusiones

Hermafroditismo verdadero es un infrecuente estado intersexual, caracterizado por la presencia de ambos, tejido testicular y ovárico en un mismo paciente. Este puede ser de tipo Ovotestis (tejido de Ovario y testicular en la misma Gónada) o en lados diferentes y combinando Ovotestis con Testículo u Ovario. Su diferenciación de la Disgenesia Gonadal Mixta es importante debido a las implicancias clínicas de esta última, principalmente por su potencial de combinarse con neoplasias de células germinales.

La diferenciación entre estas anomalías, en pequeños centros como en nuestro, sin planteles con especialización en estas patologías puede ser complejo. Sin embargo la diferenciación depende grandemente de la estructura histológica de las gónadas. Los rasgos clínicos, genéticos, hormonales y de estructuras internas no parecen ser especialmente útiles en su diagnóstico diferencial.

Nosotros presentamos 2 casos de pacientes con alteraciones histológicas de tipo Ovotestis vinculable a Hermafroditismo Verdadero. La presencia de tejido de tipo remanente testicular en el caso 1) no claramente diferenciable entre este o estructuras de tipo conducto deferente o vesículas seminales, planteaba un diagnóstico diferencial con Disgenesia Gonadal Mixta. La clara presencia de tejidos ovárico y testicular constituyendo ovotestis, establecía el diagnóstico de Hermafroditismo Verdadero.

Se trata de los únicos casos estudiados en el Hospital de Niños de Jujuy, que recibe la totalidad de pacientes pediátricos de la Provincia de Jujuy, una provincia con unos 700.000 habitantes. Este hospital recibe además derivaciones del Sur de Bolivia y la provincia vecina de Salta, lo que da una idea de la rareza de esta afección.

## Bibliografía

- 1) Kim K, Kwon Y, Joung J, Kim K. True Hermaphroditism and Mixed Gonadal Dysgenesis in Young Children: A clinicopathologic Study of 10 Cases. *Mod Pathol* 2002;15: 1013-1019.
- 2) Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. Part 7. Diseases of the Urogenital and Reproductive Systems. 2234 -2235.
- 3) Baltasar Lema .Patología Ginecológica. En Patología Especial. Santiago Besuschio y colaboradores. Capítulo 8. 291-393. El Ateneo 1993.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28