

Síndrome de feminización total

Dra. Nelly Abodovsky*, Ximna Vicanco*, Carlos Criosoto**, Isabel Avendaño***, señora Francisca Pérez***

El síndrome de testículo feminizante o feminización total es una variedad de pseudohermafroditismo masculino con fenotipo femenino. Se trata de individuos portadores de testículos con genitales externos de tipo femenino en la mayoría de los casos, con una vagina que termina en forma ciega y generalmente ausencia de útero y anexos. Los testículos se encuentran localizados ya sea en posición intraabdominal, inguinal o en los labios mayores.

Tanto la orientación psicológica como el aspecto somático son femeninos, llamando, eso sí, la atención una talla generalmente elevada con proporciones eunucoideas en las que destacan pies y manos grandes.

El desarrollo puberal es incompleto, presentan desarrollo mamario, pero con aréolas poco pigmentadas y pezones pequeños y, en general, ausencia o muy escaso vello sexual, unido siempre a la existencia de una amenorrea primaria.^{1,2}

MATERIAL Y METODO

Nuestra casuística está constituida por una familia cuyo árbol genealógico es analizado a través de tres generaciones, lográndose pesquisar cuatro miembros portadores del síndrome (Fig. 1).

La investigación se realiza en cuatro pacientes a las que se le practican los siguientes estudios:

*Depto. de Endocrinología, Sede Occidente, Hospital San Juan de Dios.

**Depto. de Ginecología, Sede Occidente, Hospital San Juan de Dios.

***Depto. de Genética, Sede Occidente, Hospital San Juan de Dios.

1. Anamnesis. Examen físico y ginecológico.
2. Determinación de cromatina nuclear en frotis bucal.
3. Colpocitograma. Tinción May Grünwald Giemsa.
4. GT urinarias. Método de Klinefelter.
5. 17 KS urinarias. Método del M.R.C., Comité of Endoc.
6. Captación de yodo 131.
7. Edad ósea.
8. Dermatoglifos.
9. Cariograma.

CASO N° 1

M.C., niña de 14 años de edad, fue la primera en consultar del grupo familiar. La molestia principal es falta de menarquía en presencia de signos puberales de dos años de evolución.

Entre sus antecedentes refiere haber sido operada de hernia inguinal bilateral alrededor de los 3 años. A los 12 años relata aparición de caracteres sexuales secundarios, con desarrollo mamario y vello perigenital escaso.

En su familia existen dos tías y una prima, casadas, que presentan amenorrea y esterilidad.

Al examen se encuentra una niña de 165 cm de estatura con proporciones eunucoideas (pubis-suelo 88, evergadura 178). Llama la atención el gran tamaño de manos y pies. La piel es de caracteres normales y hay ausencia de vello axilar y escasísimo vello perigenital, sin vello pubiano. Existe un aumento de volumen del tiroides, correspondiente a un bocio grado II. En el abdomen hay cicatrices de herniorrafia inguinal bilateral. Los genitales externos son de aspecto femenino normal. Ex. ginecológico: clitoris pequeño, vagina corta, de 3 a 4 cm de largo, termina en forma ciega. No se palpa útero ni anexos.

Exámenes de Laboratorio

Cromatina nuclear: (-). Colpocitograma: efecto estrogénico normal. GT urinarios: 11 U st. Captación I-131: 20%. Edad ósea: 15 años. Dermatoglifos: papilas altas, gruesas. Conteo total: 96. Angulo a t d: 44°. Cariograma: 46 XY.

SINDROME DE FEMINIZACION TOTAL
PRODIGEE

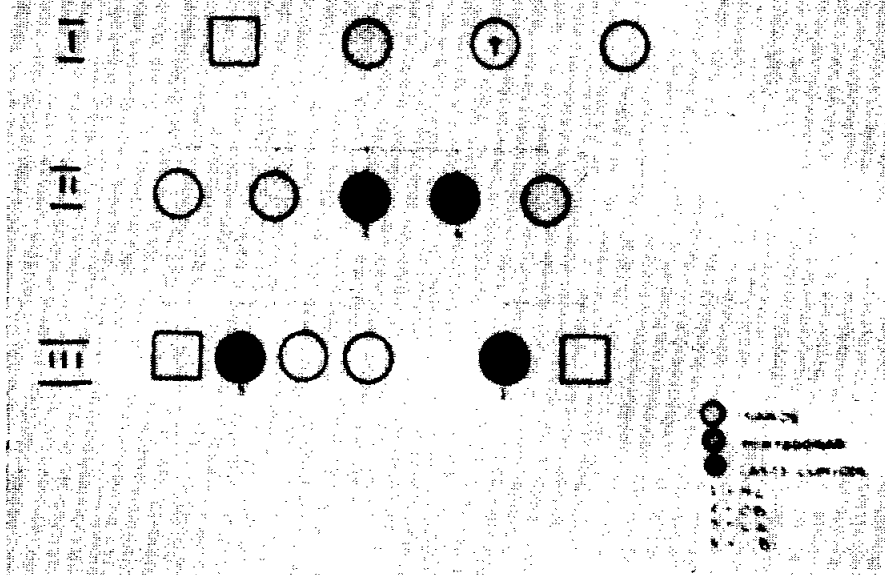


Fig 1

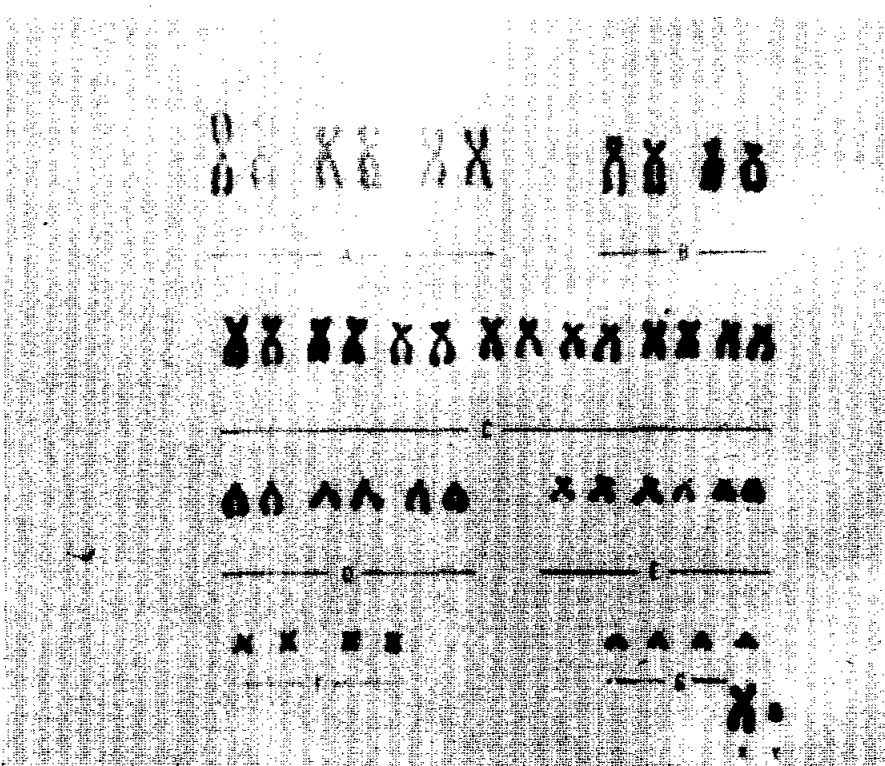


Fig. 2

CASO N° 2

O.B., paciente de 37 años, tía de la anterior, casada; sus molestias principales son amenorrea primaria y esterilidad. Relata aparición de desarrollo mamario a los 12 años de edad. Actualmente sus relaciones sexuales son normales, existiendo libido y orgasmo.

Al examen físico: estatura, 160,5 cm. Proporciones eunucoides (pubis-suelo 84, envergadura 165). Obesa, piel de caracteres normales, vello axilar ausente, vello perigenital escaso, sin vello pubiano. Mamas bien desarrolladas, pero con aréolas poco pigmentadas y pezones pequeños. Genitales externos femeninos, normales; clitoris, pequeño; mucosa del introito, normal. *Examen ginecológico*: vagina larga, con mucosa rosada y eutrófica. No se visualiza cuello, no se palpa cuerpo ni anexos.

Exámenes de Laboratorio

Cromatina nuclear, (-). Colpocitograma: deficiencia estrogénica moderada. GT urinaria: 10 U st. Dermatoglifos: conteo, 110; ángulo a t d, 47. Papilas gruesas. Cariograma: 46 XY.

CASO N° 3

C.A., 24 años, casada, prima hermana de la primera paciente. Molestias principales: amenorrea primaria y esterilidad. Refiere que entre los 10 y 11 años inicia el desarrollo mamario. A los 13 años es operada de hernia inguinal bilateral. Casada hace 3 años, tiene relaciones sexuales normales, con libido y orgasmo.

Al examen: talla 167 cm, aspecto eunucoide (pubis-suelo 86 $\frac{1}{2}$, envergadura 176). Vello axilar inexistente, escaso vello perigenital sin vello pubiano, mamas bien desarrolladas, aréolas amplias no pigmentadas, pezones pequeños. Cicatriz de herniorrafia inguinal bilateral. Manos y pies grandes.

Genitales externos femeninos, normales; clitoris, normal. *Examen ginecológico*: vagina larga que termina en fondo de saco. Mucosa vaginal rosada eutrófica. No se visualiza cuello uterino, no se palpa cuerpo uterino, ni anexos.

Exámenes:

Cromatina nuclear, (-). Colpocitograma: deficiencia estrogénica mínima a moderada. GT urinarias: 18 U st. 17 KS: 12,1 mgs. Dermatoglifos: conteo 82; ángulo a t d: 42°; criptas anchas; manos grandes. Cariograma: 46 XY.

CASO N° 4

I.B., 30 años, casada. Molestias principales: amenorrea y esterilidad. Por negarse a cooperar con el estudio sólo se tiene un cromatina nuclear (-).

COMENTARIO Y DISCUSION

Existe acuerdo en considerar el síndrome de feminización total o testículo feminizante, como un cuadro de tipo hereditario para el que se postulan dos hipótesis respecto a su modo de transmisión: a) existencia de un gen recesivo

ligado al sexo, o b) de un gen autosómico limitado al sexo y mutante.

En cualquiera de los dos casos el resultado sería un cariotipo de 46 XY, en que el gen anormal condicionaría alteraciones en la histología de las gónadas, en la síntesis hormonal y en la capacidad de respuesta de los efectores a las sustancias hormonales, dando como resultante un individuo cario-típicamente masculino y fenotípicamente femenino.¹⁻²⁻³⁻⁹

El estudio genético practicado en familias con individuos portadores de este síndrome, ha demostrado que la frecuencia de su presentación es de 63 hombres enfermos, por 20 hombres normales y por 75 mujeres aparentemente normales, entre las cuales hay un cierto número de portadores del alelo anormal. El análisis de los árboles genealógicos sugiere que la mujer portadora es heterocigota para un alelo anormal el que al ser recibido por el hombre (XY) de lugar a un pseudohermafroditismo masculino.¹¹

Respecto a los dermatoglifos no hemos encontrado antecedentes en la literatura sobre sus características en este tipo de pacientes, pero en nuestros casos nos ha llamado la atención la presencia de papilas anchas y criptas profundas, características del sexo masculino. Este hallazgo no coincide con el conteo de las líneas, que ha sido bajo en todos nuestros casos, acercándose así al tipo femenino.

El ángulo ATD está dentro de límites normales.

La histología de las gónadas, que morfológicamente corresponden a testículos, está caracterizada por ausencia de las células germinales e hiperplasia de las células de Leyding, aspectos inmaduros de los túbulos seminíferos con engrosamiento de la membrana basal y cierto grado de fibrosis tubular a intersticial.¹⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸

Respecto al análisis de las determinaciones hormonales en lo que se refiere a los andrógenos plasmáticos, hay una proporción mayor de DHA en relación a la testosterona, siendo los valores de esta última normales para el hombre adulto y algo elevados para la mujer. Este hallazgo es paralelo al de la eliminación de los 17 KS urinarios, que también están en cifras normales para el hombre y en valores normales altos o algo elevados para la mujer.

Se encuentran además pequeñas cantidades de pregnandiol y pregnanetriol urinarios.

En lo que respecta a los estrógenos plasmáticos, sus niveles son normales bajos para la mujer y elevados para el hombre.

La excreción de 17 OH urinarios es normal.

La GT urinarias y medición de LH están en valores normales para el hombre adulto.¹⁻⁶⁻⁹

El test de frenación suprarrenal con Dexametasona permite concluir que una buena proporción de los 17 KS urinarios, son de origen testicular, ya que se mantiene una frenación total de los 17 OH en comparación con una disminución del 60 al 30% de los 17 KS, con sólo una leve caída de la androsterona y testosterona plasmática. Se aprecia un descenso a la mitad del pregnanetriol.⁶⁻⁹

Al efectuar el test de estimulación con FSH, no se observa un aumento significativo de los 17 KS urinarios, que sí se aprecia al estimular con HCG (gonadotropinas coriónica humana) notándose especialmente un aumento de la androsterona, etiololanolona y pregnanetriol⁹.

Los estudios efectuados en los pacientes sometidos a gonadectomía, muestran una caída de la testosterona y estrona plasmáticas, 17 KS urinarios y pregnanetriol, coincidiendo con elevación de la GT urinarias a niveles semejantes a los de las mujeres postmenopáusicas.⁶⁻⁹⁻¹

A su vez, el estudio *in vitro* mediante la incubación del tejido testicular con sustancias marcadas (progesterona, acetato, testosterona, etc.) con el objeto de tratar de determinar la existencia o no de un trastorno enzimático en la síntesis hormonal y su localización, no han permitido llegar a explicar claramente su patogenia.

Para algunos autores⁸⁻⁹⁻⁵ existiría una falla enzimática en el metabolismo de la testosterona, localizada a nivel de la 3 βol dehidrogenasa; ello determinaría que en la síntesis de testosterona, se emplea especialmente la vía de la Δ 4 progesterona en lugar de la Δ 5 pregnenolona, que es la más usada normalmente. Otros autores creen que se produciría una elevada proporción de estrógenos en el testículo⁹ y más específicamente, a nivel de las células de Leydig, ya que la transformación periférica de testosterona a estrógenos ha sido descartada.¹

Por otra parte, el fracaso en obtener masculinización con grandes dosis de testosterona, aun después de la castración, hacen indispensable postular la existencia de un defecto genético de los órganos efectores, que los haría refractarios a los andrógenos.¹⁰⁻⁶⁻⁹⁻¹

SINDROME DE FEMINIZACION TOTAL — CLINICA

Nombre	Edad (años)	Talla	Motivo consulta	Mamas-desarr. Pezón pigm.	V. axilar	v. pu- biano	Ex. Ginecológico	Ant. Imp.
M.C.	14	167,5 cm Pub-suelo 88 Enverg. 178	Amenorrea primaria.	(+)(±)(-)	(-)	Escaso Peri- vulvar.	Clitoris pequeño. Vagina corta: 3 o 4 cm. termi- na en forma ciega. No se palpan útero ni anexos.	Op. Hernia inguinal bilateral.
O.B.	37	160,5 cm. Pub-suelo 84 Enverg. 165	Esterilidad. Amenorrea primaria.	(+++)(±)(±)(-)		Escaso Peri- vulvar	Clitoris pequeño. Labios mayores y meno- res normales. Vagina lar- ga term. en fondo de saco. Utero y anexos (-).	
C.A.	24	167 cm. Pub-suelo 86,5 Enverg. 176	Amenorrea primaria.	(+++)(±)(-)(-)		Escaso Peri- vulvar	Clitoris normal. Labios mayores y menores norma- les. Vagina larga term. en fondo de saco. No hay cue- llo, cuerpo, ni anexos.	Op. Hernia inguinal bilateral.
I.B.	30		Esterilidad Amenorrea primaria.					

Nombre	Edad (años)	Cromatografía	Colpocitograma	GT	17 Ks y OHS	Captac. yodo	Glifos	Cariograma
M.C	14	(-)	Efecto Estrogénico normal.	17 ust.		20	Manos grandes. Papilas altas y gruesas. Conteo total 96 Angulo atd. 44°	46 XY
O.B	37	(-)	Demod.	10 ust			Manos grandes. Conteo total 110 Angulo atd. 47°	46 XY
C.A.	24	(-)	Demin. a Demod.	18 ust.	12,1 mg. 12,9 mg.		Manos grandes. Criptas anchas. Conteo total 82 Angulo atd. 42°	46 XY
I.B.	30	(-)						

Existen trabajos recientes que apoyan estas hipótesis postulando la existencia de un bloqueo en la transformación periférica de testosterona a 5α dehidrotestosterona que sería el derivado activo. En todo caso, la investigación sigue abierta y aún no se ha establecido con certeza la patogenia del cuadro.¹⁰

TRATAMIENTO

La gónada de estos individuos es necesaria y suficiente para inducir un crecimiento normal y un desarrollo puberal femenino satisfactorio, aunque incompleto y acompañado de amenorrea y esterilidad, de tal manera que hasta que no se haya completado este desarrollo, no será necesario indicar tratamiento alguno.

El conflicto se presenta una vez pasados los 20 años, respecto al criterio conductual con estas gónadas defectuosas.

Se ha aducido que la extirpación de estos testículos traería una defeminización con síntomas subjetivos que recuerdan la menopausia femenina normal, lo que podría afectar la conducta sexual de estas "mujeres" que tienen atracción por el sexo masculino y cuyas relaciones son completamente normales y con orgasmo. La verdad es que estos trastornos no siempre se producen y cuando ello sucede se pueden controlar perfectamente con terapia estrogénica substitutiva.

Por otro lado, se sabe que estos testículos tienen una gran tendencia a la malignización, Morris y Maheesch¹² anotan un 22% en una serie y Calatroni-Ruiz¹³ relatan una serie de 28 casos en los cuales hubo 7 casos de malignización (25%) contra un caso (5%) que se encuentra en otros de pseudohermafroditismo masculino con testículos también ectópicos.

Este motivo inclina a la mayoría de los autores¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ a efectuar la castración una vez obtenido el desarrollo puberal completo.

Tan importante como esto es el tacto que debe tener el médico tratante para guardar el secreto profesional frente a la paciente y sus familiares, quienes en ningún momento deben sospechar el trastorno, lo que de una u otra forma traería como consecuencia profundas alteraciones de la futura vida sexual de la niña. Tan sólo se los pondrá en antecedentes respecto a la amenorrea y esterilidad definitivas.

RESUMEN

- Se presentan cuatro casos familiares de síndrome de feminización total.
- Se realiza estudio clínico-genético y de laboratorio.
- Se discute la patogenia del cuadro, su forma de transmisión y su tratamiento.

SUMMARY

Four related patients with Testicular feminization syndrome are presented. They are 14-24-30 and 37 years old.

Their main complaints were primary amenorrhea and

sterility. They are phenotypically feminine but they do not have uterus and anexo. They show eunuchoid proportions with big hands and feet. They do not have sexual hair. Their kariogram showed an XY chromosome pattern.

The theories explaining the etiopathogenia and way of transmission of this syndrome are analysed and the psychological aspects of it are discussed.

REFERENCIAS

- ¹ Williams, R.H. *Text Book of Endocrinology*, 1968.
- ² Hubble, D. *Paediatric Endocrinology*, 1969.
- ³ Tohm Dozumi. *Acte Endocr.*, 54:197, 1967.
- ⁴ Jacob. *Lancet* II 591, 1959.
- ⁵ Chaurreau, E. *J.C. Endo*, Vol. 28/XII/68.
- ⁶ Frech, F.S. *J. Cl. Endo*, 25:661-1965 y 1966
- ⁷ Griffithe. *J. Cl. Endo*, 23:1044, 1963.
- ⁸ Rice, B.F. *J. Cl. Endo*, 27:29, 1967.
- ⁹ Wiener, S. J. *J. Cl. Endo*, 25:1393, 1965.
- ¹⁰ Northout, R. *J. Cl. Endo*, 29:417, 1969.
- ¹¹ Stern. *C. Principles of Human Genetic*, 1960.
- ¹² Morris, Mahesh. *Am. J. Obst. Gynec.*, 67:731, 1963.
- ¹³ Galatroni, C. y V Ruiz. *Terapéutica ginecológica*. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1970, pág. 201.
- ¹⁴ Jones, H.W. and W.N. Scott. *Hermafroditism, Genital Abnormalities and related Endocrine disorders*. Ed. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1958.
- ¹⁵ Botella Llusia, J. *Endocrinología de la mujer*. Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1961.
- ¹⁶ Jeffcoate, N. *Ginecología*. Ed. Intermédica, Buenos Aires, 1971.
- ¹⁷ Van Wyck, J.J. *The pathogenesis of Sexual Anomalies. The Ovary*. Ed. Grady, H.C. and Smith D.E. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1963, pág. 41.

Trabajo entregado para su publicación en 1975.