

INVENTARIADO
1976

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"INTERSEXO, ESTUDIO CROMOSOMICO EN ONCE CASOS"

Tesis

Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos.

Por

MARIO GUILLERMO FERNANDEZ HERNANDEZ

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, mayo de 1970.

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. GENERALIDADES
- IV. MATERIAL Y METODOS
- V. CARIOGRAMAS, FOTOGRAFIAS
- VI. PRESENTACION DE CASOS EN FORMA DE CUADROS
- VII. SUMARIO Y CONCLUSIONES
- VIII. AGRADECIMIENTOS
- IX. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION:

La citogenética es el estudio cromosómico relacionado a enfermedades humanas. Su desarrollo ha sido muy rápido en los últimos años, ampliando su campo de acción a múltiples disciplinas clínicas.

Este método de investigación es practicable en un laboratorio clínico con equipo básico, pero necesita de técnicos adiestrados y de un médico patólogo, entrenado en citogenética, para la interpretación correcta de los resultados.

Su valor ha sido comprobado en situaciones como:
diagnóstico de enfermedades y defectos congénitos en el período prenatal y en el recién nacido, en la investigación del aborto habitual, en la determinación del sexo en el período prenatal, en consulta prematrimonial y pronóstico genético, en la investigación de problemas de intersexo, en

la evaluación de amenorrea primaria, en la investigación de esterilidad femenina y masculina, en estudios médico legales, en la investigación de alteraciones debidas a radiación "dosímetro biológico", en el diagnóstico diferencial de leucemia mieloide crónica, en la identificación de células neoplásicas en derrames, y en la evaluación de disproteinemias de origen oscuro (26).

Permite diagnósticos precisos, en algunos de los cuales es específico, modificando la conducta a seguir, sugiriendo otros exámenes y ayudando en la decisión con respecto a tratamiento no sólo médico sino quirúrgico.

La investigación citogenética es insustituible en los casos de intersexo. El estudio de la cromatina sexual puede ser insuficiente en estos casos, pudiendo inclusive interpretarse erróneamente. Por lo tanto, la determinación del sexo genético verdadero (cromosómico) es de suma importancia, ya que en el individuo con genitales ex-

ternos ambiguos y especialmente en el recién nacido es imposible hacer diagnóstico de sexo y determinar conducta a seguir basándose unicamente en el examen físico.

OBJETIVOS

Se considera como objetivo principal el estudio de casos que clínicamente se han presentado como problemas de intersexo. En el estudio se trata de establecer los niveles sexuales de cada paciente, así:

- 1) Sexo genético (Cariograma y cromatina sexual).
- 2) Sexo gonadal (Biopsia de gonada) estudio histológico.
- 3) Sexo genital Externo (Examen físico)
- 4) Sexo genital Interno (Laparatomía).
- 5) Sexo somático (Examen físico)
- 6) Sexo de crianza y
- 7) Sexo socio-psicológico. (Evaluación psicológica tesis en preparación. Licenciatura en Psicología, Sra. Mary de Aguilar. U. Rafael Landivar).

Para definir el diagnóstico del tipo de intersexualidad, señalar la diferencia con los problemas de homosexuali-

dad, o transvestismo, y a través de la revisión de la literatura mundial en los últimos diez años delinear la conducta a seguir para lograr un diagnóstico preciso.

Divulgar el gran valor de la citogenética como método de investigación, realizable en nuestro medio.

GENERALIDADES

En 1937 Geitler describió el dimorfismo nuclear, y su aplicación para la determinación del sexo fué propuesta por Smith en 1945. Barr y Bertrand en 1949 aplicaron estos conocimientos al estudio de material humano (10). La cromatina sexual o cuerpo de Barr es una masa plano-convexa que mide un promedio de 1 micra, colocada en la parte interna, en íntimo contacto con la membrana nuclear. (7) (fotografía No. 1).

Esta estructura aparece únicamente en un porcentaje de los núcleos de células de mujer normal y está ausente en núcleos de células de hombre normal. De acuerdo con la hipótesis de Russel y Lyon, el cuerpo de Barr consiste en la mayor parte o todo un cromosoma X el cual ha sido inactivado y no participa del A.R.N. mensajero. A este fenómeno se le conoce también como Lyonización (56) (10).

La cromatina sexual no es un artefacto de fijación o coloración, puede ser observada en células vivas (8). El cuerpo de Barr no existe en hombres normales (componente cromosómico XY).

En los leucocitos de núcleo segmentado, especialmente los neutrófilos, existen apéndices nucleares de tamaño y forma específica llamados "palillos de tambor" (figura 2), a los cuales se les atribuye el mismo origen y se les da la misma interpretación que al cuerpo de Barr.

Aparecen en uno a cinco por ciento de células estudiadas en mujeres normales y están ausentes en las células de hombres normales, aunque por razones técnicas y de apreciación un observador no experimentado puede reportar su presencia (56).

En 1956 Tjio y Levan establecieron que el número verdadero de cromosomas en la célula somática diploide, humana, es de 46 de los cuales 22 pares son autosómicos (los encargados de transmitir la herencia de caracteres somáti-

cos) y un par es sexual (XX ó XY). (51).

La mitosis es el mecanismo por el cual se efectúa división de células somáticas, iniciándose con 46 cromosomas y finalizando con igual número, por lo tanto en individuos normales el componente cromosómico permanece constante.

La meiosis es el proceso de división celular en el que se efectúa la reducción cromosómica y es específico de las células germinales (53).

Se divide en dos pasos principales: meiosis I, llamada también división reduccional porque las células hijas (haploides) de esta división tienen solamente la mitad de las células germinales diploides originales. El segundo paso: meiosis II ó división ecuacional en el cual las células hijas de la meiosis I se dividen de nuevo y producen cada una dos células haploides (gametos). De manera pues que cada división meiótica completa produce en el individuo de sexo masculino, 4 células haploi-

des (espermatozoides) a partir de una célula germinal diploide, inicial. En el individuo de sexo femenino se producen el óvulo maduro y los cuerpos polares. Durante los pasos de la meiosis I se produce el fenómeno normal de entrecruzamiento, en el cual hay intercambio de material genético.

Como consecuencia de la división celular anormal pueden resultar defectos cromosómicos numéricos o estructurales. Se llama mosaicismo a la existencia de líneas celulares que contienen diferente componente cromosómico consistente en ausencia, disminución o aumento de cromosomas sexuales o autosómicos. Estas líneas celulares anormales pueden presentarse en el mismo o en varios tejidos del organismo.

Las anomalías cromosómicas sexuales se reflejan en alteraciones de la cromatina sexual. En algunos casos es aconsejable o necesaria su determinación en varios tejidos, como método coadyuvante de investigación.

El concepto de sexo (femenino o masculino) puede definirse como la integración evolutiva normal de los diferentes niveles sexuales, para que el individuo posea los elementos orgánicos y psicológicos que le permitan sentir, actuar y funcionar como mujer u hombre.

Los niveles sexuales se clasifican en:

1. Sexo genético ó cromosómico.
2. Sexo gonadal (del cual depende la producción de inductores y de hormonas).
3. Morfología de los genitales externos.
4. Morfología de los genitales internos.
5. Características sexuales secundarias (estado hormonal).
6. Sexo de crianza.
7. Papel atribuido al sexo, o sexo psico-social.

Como es obvio, las primeras 5 características son orgánicas mientras que las últimas dos son de orden psicológico. El sexo genético se establece en el momento de la

concepción, siendo el óvulo maduro haploide: 23 cromosomas en total, 11 pares autosómicos y 1 cromosoma sexual X. El espermatozoide también haploide con un cromosoma sexual que puede ser X ó Y. Al unirse el óvulo (X) con un espermatozoide (X) el individuo es femenino, y al hacerlo con un espermatozoide (Y) el individuo es masculino.

Jost en 1947 con brillantes experimentados efectuados en embriones de conejo, demostró que al extraer las gónadas entre el décimo noveno y vigésimo cuarto día de gestación, el desarrollo de los genitales externos era invariablemente femenino. Su trabajo demostró la necesidad de testículo fetal en el macho para inhibir a través de un polipéptido no esteroide el desarrollo del conducto de Müller que forma el útero, trompas y porción superior de la vagina. El testículo fetal también estimula a través de una hormona, de efecto androgénico, la diferenciación de las estructuras derivadas del conducto de Wolff, conductos deferentes, epidídimos y vesículas seminales (51). La presencia del cromosoma Y

determina el desarrollo de las gónadas primitivas en testículo y su ausencia en ovario. Aunque para que el ovario sea totalmente funcional necesita de la presencia de dos XX (10).

La morfología de los genitales externos masculinos depende de la producción testicular de hormonas con efecto androgénico. Si la gónada es ovario los genitales externos adquieren morfología femenina y los conductos de Müller se desarrollan según la potencialidad normal demostrada por Jost. (51).

El estado hormonal en la pubertad establece en la mujer el desarrollo mamario, la deposición de tejido adiposo en las caderas y muslos, la línea frontal del pelo y la ausencia de barba y bigote, así como la distribución del vello pubiano y desarrollo de los genitales. En el hombre el apareamiento de barba y bigote, el receso del pelo en la frente, apareamiento del pelo corporal, distribución masculina del vello pubiano, desarrollo del pene y voz grave.

La morfología de los genitales externos en el recién nacido es lo que determina en primera instancia la asignación del sexo de crianza, derivándose de ella la identidad sexual. El establecimiento de dicha identidad es crítico en los primeros 18 meses de vida.

El papel atribuido al sexo se define como todo lo que hace o dice un individuo para demostrar su sexo.

Los estados intersexuales según Jones y Scott en 1958, aparecen si hay alguna contradicción entre uno o más de los primeros cinco niveles sexuales, orgánicos (10).

Debe hacerse la aclaración de que a pesar de existir discrepancia entre los niveles sexuales orgánicos y los psicológicos el estado resultante es un problema de homosexualidad, transvestismo o transexualismo y no un estado intersexual. Krieb estableció en 1876 la clasificación de los pacientes con intersexo de acuerdo a la

histología de la gónada presente. El individuo con tejido testicular: hermafrodita masculino; con tejido ovárico: hermafrodita femenino; con ambos ya sea separados o constituyendo ovotestes: hermafrodita verdadero. Hay otro grupo en el cual no existen gónadas ó están representadas por restos fibrosos denominado: disgenesia gonadal.

El hermafrodita femenino: Presenta siempre componente cromosómico XX y por lo tanto tiene cuerpo de Barr. Sus genitales internos son femeninos pero los externos presentan grados variables de virilización. Su etiología es múltiple; en los casos debidos a hiperplasia congénita de las suprarrenales su causa radica en un gen autosómico recesivo defectuoso, que produce diferentes anomalías enzimáticas en la producción de los esteroides; medicamentosa por la administración durante las primeras semanas de embarazo de progestágenos sintéticos, anovulatorios o anabolizantes que al metabolizarse tie-

nen efecto androgénico; por la presencia de tumor virilizante en la embarazada, aunque estos casos son rarísimos y finalmente de causa desconocida. (35), (44).

El hermafrodita masculino: Generalmente presenta componente cromosómico XY y por lo tanto no posee cromatina sexual, aunque han sido descritos casos de mosaicismo o con otras anomalías cromosómicas. Los genitales internos usualmente están ausentes, pero pueden presentarse en mayor o menor grado de desarrollo. Los genitales externos pueden ser totalmente femeninos, aunque en estos casos la vagina es más corta de lo normal; o pueden ser ambíguos, más hacia el lado femenino o al masculino según el caso individual. Su etiología es debida a un gen recesivo ligado al sexo, o autosómico dominante ligado al sexo masculino. No pudiendo establecerse con certeza debido a la esterilidad de los individuos afectados. Este gen defectuo-

so evita la respuesta adecuada de los órganos blanco al estímulo de los inductores y hormonas androgénicas. Se clasifican en dos grupos principales a llegar a la pubertad, los que sufren virilización parcial y la feminización testicular o síndrome de Morris que puede ser parcial o total. La forma completa de este síndrome se caracteriza por genitales externos femeninos, amenorrea primaria, vello pubiano y axilar ausente o escaso desarrollo de los senos y hábito corporal femenino, los testículos pueden estar en el abdomen, región inguinal o en hernias dentro de los labios mayores.

Disgenesia Gonadal Atípica y "Pura" en la primera los genitales externos presentan características femeninas pero con cierto grado de virilización, en la segunda los genitales externos son totalmente femeninos. El resto de características es común a ambos. Ausencia de gónadas o restos fibrosos totalmente inactivos, ausen-

cia de genitales internos o presencia de útero o trompas atrésicas. Los genitales externos permanecen con aspecto infantil, no hay desarrollo de las mamas ni apareamiento de vello axilar o pubiano.

El hábito corporal es femenino con tendencia eunucoide y la estatura está usualmente por arriba de lo normal.

El componente cromosómico es variable pero han sido reportados casos con XY, XX y con mosaico. La cromatina sexual, depende naturalmente, del componente cromosómico individual en cada caso. Estos pacientes pueden ser considerados como el equivalente de los fetos castrados en experimentación animal. Esta suposición es correcta pues algunos de estos individuos son genéticamente de sexo masculino pero se han desarrollado como de sexo femenino debido a un paro en la evolución o falla en la maduración de los testículos fetales (77).

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes seleccionados fueron citados para la primera entrevista psicológica, para extraer sangre para cultivo, frote periférico y muestra de mucosa oral. Se interrogó a los pacientes para tomar datos de historia y antecedentes familiares. Se efectuó examen físico cuidadoso y finalmente se documentaron los casos con material fotográfico y cortes histológicos.

La cromatina sexual se investigó en frotos de mucosa oral tomados por raspado con baja, lenguas de madera, extendidos en láminas porta-objetos corrientes y fijadas inmediatamente en alcohol etílico a 95%. Coloreadas con la tinción de Papanicolau y bajo aceite de inmersión se examinaron cien núcleos de células epiteliales intermediarias.

Los palillos de tambor se investigaron en frotos de sangre periférica efectuados con la técnica corriente y

coloreados con Giemsa. Bajo aceite de inmersión se examinaron los núcleos de cien neutrófilos.

Los cultivos de linfocitos en sangre periférica fueron efectuados según la técnica de Moorhead, Nowell, Mellman, Batipps y Hungerford modificada por Hugues, Hsu y Pomerat en el tratamiento hipotónico; Rothfels y Siminovitch en la tinción; Nowell en la iniciación de la mitosis; Moorhead, Nowell y Scherz en la preparación de las láminas.

El medio de cultivo utilizado fué preparado por los laboratorios Difco.

La técnica consiste, a grandes rasgos, en obtener 10 cc. de sangre periférica del sujeto en estudio preferentemente en ayunas o que no haya comido por lo menos tres horas antes. Asepticamente se trasfiere a un frasco estéril que contiene 100 u de heparina y se deja sedimentar

por 3 horas; al cabo de las cuales se inoculan de 1.5 a 2.5 cc de plasma sobrenadante en frascos que contienen 8 cc. de medio cultivo a 37°C. Se incubaba a la misma temperatura por 72 horas controlando constantemente el pH a través del indicador que contiene el medio, agitándolo suavemente dos o tres veces al día. Al terminar el período de incubación se agrega colchicina en proporción de 0.1 microgramos por cc. de cultivo. Este último paso para la mitosis en la metafase que es el período ideal para el estudio de los cromosomas. Se incubaba durante seis horas más y luego se procede a la cosecha a través de pasos por solución salina balanceada, agua tridestilada, incubación por media hora y finalmente a fijador compuesto de 1 parte de ácido acético glacial y 3 partes de metanol. Se dejan caer dos o tres gotas de la suspensión celular en láminas porta-objetos y se fijan con el método de

-21-

calentamiento y secado al aire para después teñirlas con Giemsa.

Bajo aceite de inmersión se buscan núcleos en metafase, estallados adecuadamente y se seleccionan los mejores para tomar microfotografías utilizando película de alto contraste. Se amplían los negativos a 12.5x17.5 cm y se recortan los cromosomas, individualmente. Para clasificarlos se utilizan los principios especificados en la clasificación de Denver 1960, modificada en Londres en 1961.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se presentan once casos, seis pertenecientes a hermafroditismo masculino, cuatro a hermafroditismo femenino y uno a disgenesia gonadal pura.

En los casos 1, 2 y 3 con fenotipo infantil, genitales internos ausentes y externos ambíguos, el componente cromosómico XY y cromatina sexual ausente coinciden con la histología de las gónadas (testículos).

El caso 4 es diferente de los anteriores por presentar genitales internos femeninos y externos masculinos normales con testículos, en escroto, histologicamente normales. (La sospecha de intersexo surgió durante reparación de hernia inguinal).

Los casos 5 y 6 pertenecen a la variante de feminización testicular con fenotipo y genitales externos femeninos, genitales internos ausentes. En estos el componente

cromosómico XY y cromatina sexual ausente coinciden también con la histología de las gónadas (testículos).

En los casos 7, 8, 9 y 10 con fenotipo infantil, genitales externos ambíguos, el componente cromosómico XX y cromatina sexual presente coinciden con el hallazgo, en dos de ellos (casos 9 y 10), de órganos internos femeninos y ovarios. A los otros dos no se les efectuó laparatomía.

En el caso 11 con fenotipo eunucoide, genitales externos femeninos infantiles, internos ausentes, el componente cromosómico XY y cromatina sexual ausente, el estudio histológico de la supuesta gónada demostró tejido fibroso.

En los pacientes con sospecha clínica de intersexo se trata de establecer con certeza el mayor número de niveles sexuales. El sexo asignado (sexo de crianza) por historia. El sexo somático y sexo genital externo por examen físico. El sexo genético por me-

dio de la cromatina sexual y cariograma. Si el componente cromosómico es XY, está indicada la exploración quirúrgica para determinar la histología de las gónadas y la presencia o ausencia de genitales internos. Si el componente es XX, existen ovarios y genitales internos femeninos. Debe descartarse por estudios hormonal es la posibilidad de hiperplasia suprarrenal.

Establecidos los cinco niveles sexuales orgánicos y complementado el estudio con la evaluación psicológica que determina el sexo psico-social y su relación con el sexo de crianza (identidad sexual), se decide el tipo de cirugía reconstructiva y tratamiento hormonal necesarios para el sexo al cual se ha asignado el paciente.

Las anomalías del sistema reproductivo no son muy frecuentes pero deben ser estudiadas cuidadosamente y en forma precoz para evitar serias equivocaciones,

que traigan como consecuencia, inseguridad y preocupación a los padres, así como al individuo afectado. Asignado el sexo y establecido como entidad, es muy difícil y conflictivo cambiarlo después de los 18 meses de edad.

Existiendo los recursos mencionados, el obstetra, el pediatra y el médico general deben estar familiarizados con ellos para darles uso adecuado.

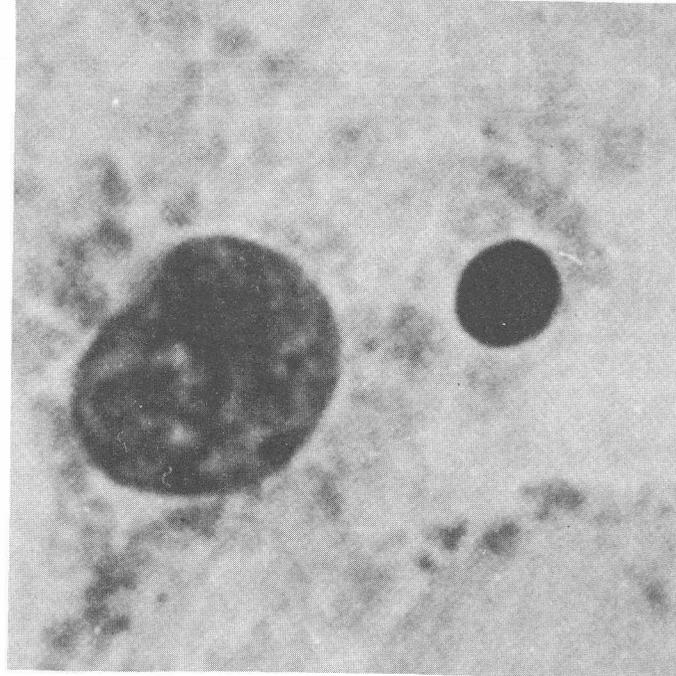
AGRADECIMIENTOS

Hago patente mi profundo agradecimiento a todas las personas y entidades, que colaboraron para que fuera posible la realización de este trabajo.

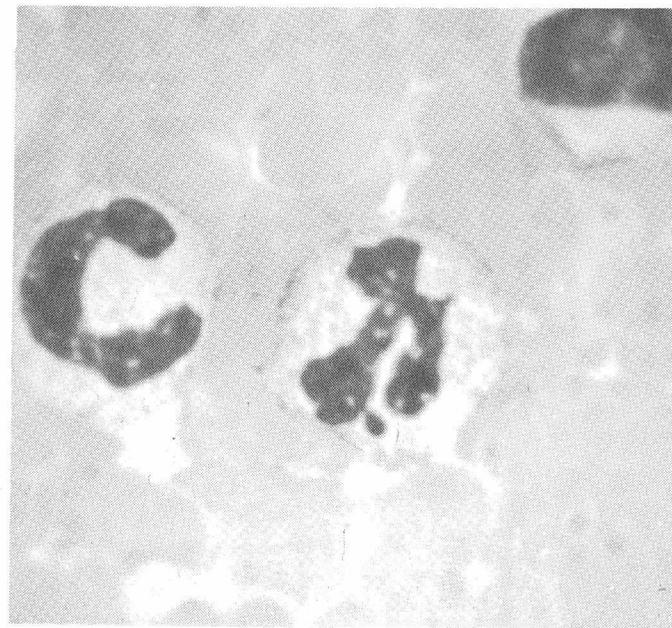
En especial a los doctores: Francisco Bauer, Román Ferraté, Eduardo Lizarralde, Rodolfo MacDonald, Luis Meneses, Rodolfo Robles; por la donación de los datos clínicos y material fotográfico en algunos de los casos presentados.

Al Servicio Social, archivo y biblioteca, de los hospitales General "San Juan de Dios" y Roosevelt.

A la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas y del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.



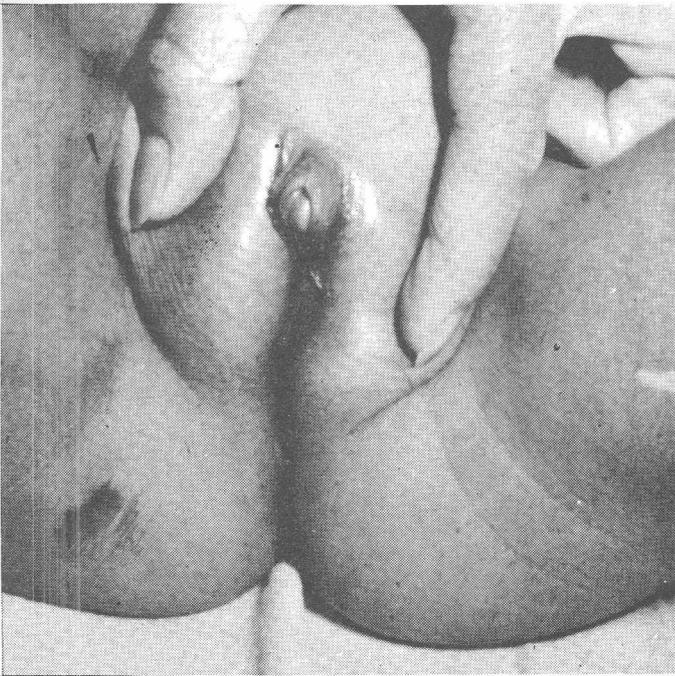
No. 1 Cromatina Sexual
(Cuerpo de Barr)



No. 2 Palillo de Tambor



No. 3 Fenotipo Caso I



No. 4 Genitales Caso I

XO XOOO

XX XX

A 1-3

B 4-5

XX XXXXX XX XX XX XX

C 6-12

X

XX XXX

XX XX XX

D 13-15

E 16-18

XX XX

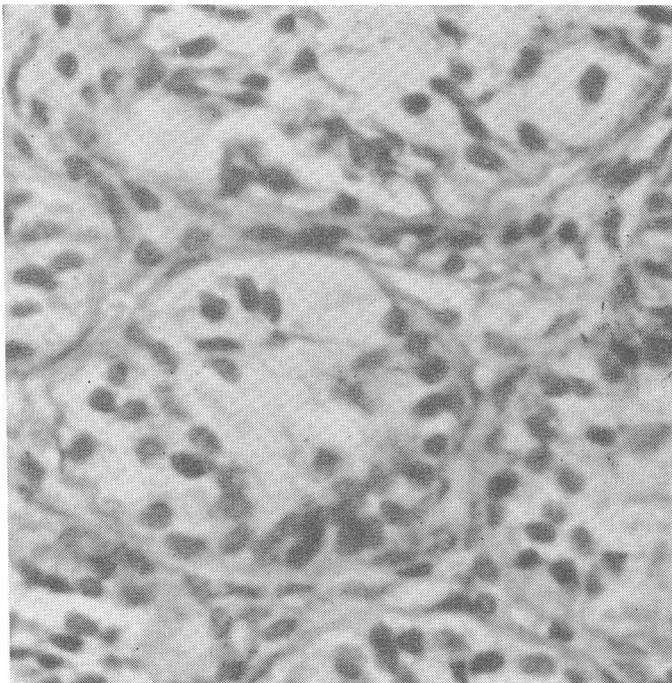
F 19-20

XX XX XX

G 21-22

Y

No. 5 Cariograma XY Caso I



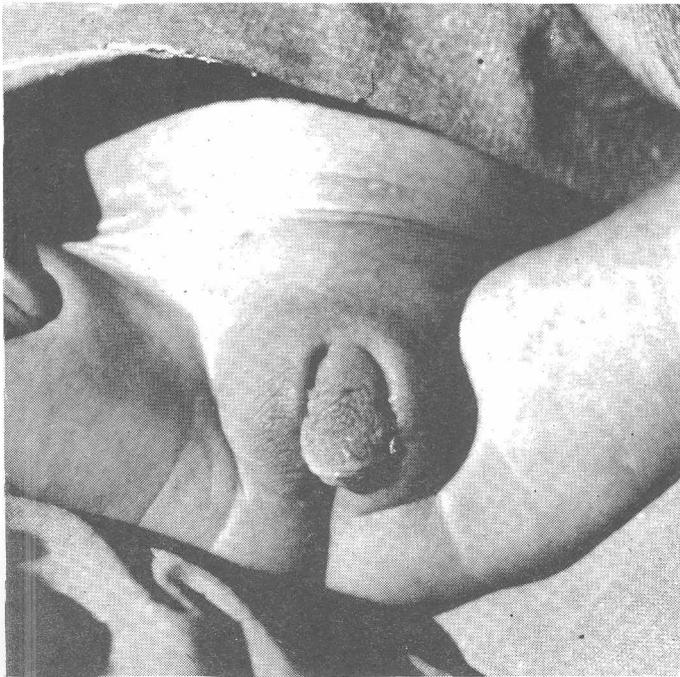
No. 6 Histología (Testículo) Caso I



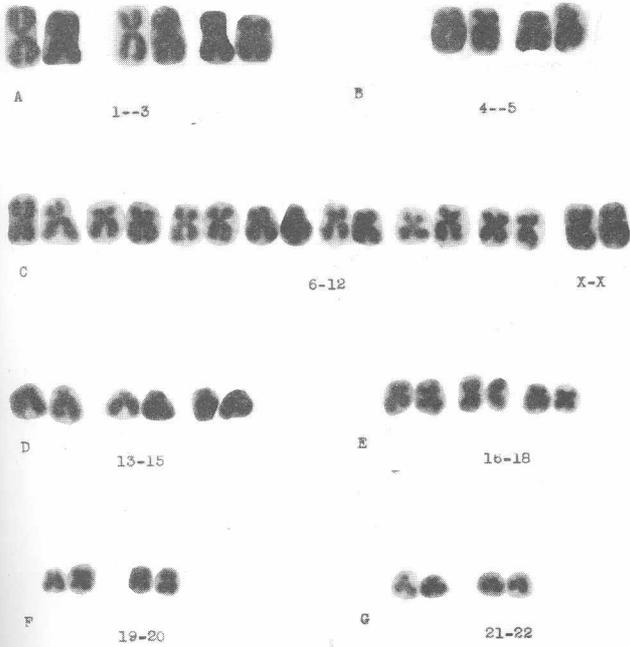
No. 7 Fenotipo Caso 6
(Cort. Dr. R.Robles)



No. 8 Genitales Caso 6
(Cort. Dr. R.Robles)

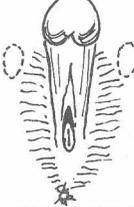
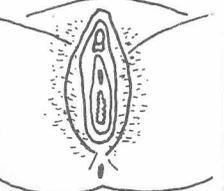
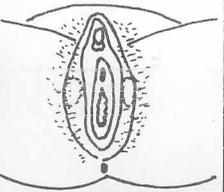


No. 11 Genitales Caso 7
(Cort. Dr. L. Meneses)



No. 12 Cariograma XX caso 7

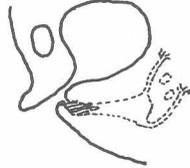
HERMAFRODITISMO MASCULINO

CASO N°	EDAD	CROMOSOMAS	CROMATINA	PALILLOS DE TAMBOR	GONADAS	GENITALES EXTERNOS	GENITALES INTERNOS	ILUSTRACION FRONTAL	ILUSTRACION LATERAL	FENOTIPO
1	1 AÑO 8 MESES	46 XY			TESTICULOS INFANTILES NORMALES LOCALIZADOS EN PLIEGUES LABIO ESCROTALES	FALO 1.5 cm ORIFICIO URETRAL EN LA BASE. PLIEGUES LABIO ESCROTALES OCUPADOS	VAGINA EN FONDO DE SACO CIEGO. VASOS DEFERENTES			MASCULINO INFANTIL
2	6 AÑOS 6 MESES	46 XY			TESTICULO INFANTIL NORMAL LOCALIZADO EN PLIEGUES LABIO ESCROTALES	FALO 2 cm ORIFICIO URETRAL EN LA BASE. PLIEGUES LABIO ESCROTALES OCUPADOS	VAGINA EN FONDO DE SACO CIEGO. VASOS DEFERENTES			MASCULINO INFANTIL
3	4 AÑOS	46 XY			TESTICULOS ATROFICOS LOCALIZADOS EN CONDUCTOS INGUINALES	FALO 3 cm ORIFICIO URETRAL EN LA BASE. PLIEGUES LABIO ESCROTALES VACIOS	VAGINA EN FONDO DE SACO CIEGO. VASOS DEFERENTES			MASCULINO INFANTIL
4	1 AÑO 7 MESES	46 XY			TESTICULOS INFANTILES NORMALES EN ESCROTO. TEJIDO FIBROSO EN POSICION DE OVARIOS	MASCULINOS INFANTILES NORMALES	UTERO, TROMPAS Y VAGINA INFANTILES SIN ORIFICIO EXTERNO, VASOS DEFERENTES EPIDIDIMOS			MASCULINO INFANTIL
5	25 AÑOS	46 XY			TESTICULOS ATROFICOS EN PELVIS	FEMENINOS NORMALES	VESICULAS SEMINALES. VAGINA DE 1cm, EN FONDO DE SACO CIEGO INCOMPETENTE			FEMENINO INCOMPLETO ADULTO
6	37 AÑOS	46 XY			TESTICULOS INFANTILES EN PLIEGUES LABIO ESCROTALES	FEMENINOS NORMALES	VAGINA DE 8 cm EN FONDO DE SACO CIEGO COMPETENTE			FEMENINO INCOMPLETO ADULTO

CASOS: 1, 2 Y 3, H.M. EN NIÑO
CASO: 4 HERNIA UTERINA INGUINAL

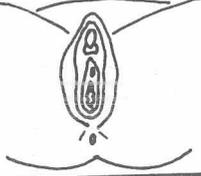
CASOS: 5 Y 6 FEMENIZACION TESTICULAR

HERMAFRODITISMO FEMENINO

CASO N°	EDAD	CROMOSOMAS	CROMATINA	PALILLOS DE TAMBOR	GONADAS	GENITALES EXTERNOS	GENITALES INTERNOS	ILUSTRACION FRONTAL	ILUSTRACION LATERAL	FENOTIPO
7	37 DIAS	46 XX			NO SE EFECTUO LAPARATOMIA	FALO 1.5 cm ORIFICIO URETRAL EN LA BASE. PLIEGUES LABIO ESCROTALES PIGMENTADOS	NO SE EFECTUO LAPARATOMIA			INFANTIL (INDEFINIDO)
8	30 DIAS	46 XX			NO SE EFECTUO LAPARATOMIA	FALO 2 cm ORIFICIO URETRAL EN LA BASE. PLIEGUES LABIO ESCROTALES	NO SE EFECTUO LAPARATOMIA			INFANTIL (INDEFINIDO)
9	6 MESES	46 XX			OVARIOS INFANTILES	FALO 1 cm ORIFICIO URETRAL EN LA BASE. PLIEGUES LABIO ESCROTALES	UTERO, TROMPAS VAGINA DESEMBOCANDO EN SENO UROGENITAL			INFANTIL (INDEFINIDO)
10	3 AÑOS	46 XX			OVARIOS INFANTILES	FALO 2 cm ORIFICIO URETRAL EN LA BASE. PLIEGUES LABIO ESCROTALES	UTERO, TROMPAS VAGINA DESEMBOCANDO EN SENO UROGENITAL			FEMENINO INFANTIL

CASO 7 POR ANOVULATORIOS EN PRIMERAS SEMANAS DEL EMBARAZO
 CASO 8 HIPERPLASIA SUPRARRENAL " PERDEDORA DE SAL "
 CASO 9 IDIOPATICO
 CASO 10 HIPERPLASIA SUPRARRENAL

DISGENESIA GONADAL

11	22 AÑOS	46 XY			RESTOS FIBROSOS (TEJIDO FIBROADIPOSO)	FEMENINOS NORMALES INFANTILES	VAGINA DE 8 cm FONDO DE SACO CIEGO COMPETENTE HIMEN IMPERFORADO			EUNUCOIDE
----	---------	-------	---	---	---------------------------------------	-------------------------------	---	---	---	-----------

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander D.S. and Ferguson-Smith, M.A. Chromosomal studies in some variants, *Pediatrics* 28: 758, 1961.
2. Anormalidades Cromosómicas: su relación con trastornos humanos. Notas terapéuticas ilustradas, 3: 1-5, 1969.
3. Atkins, L. and Engel E. Absence of the Y chromosome (X0 sex chromosome constitution) in human intersex with an extra abdominal testis, *Lancet* 2: 20, 1962.
4. Avin, Joseph., Female pseudohermaphroditism with delivery of normal child, *Pediatrics* 29: 828, 1962.
5. Barno, A. Testicular feminization syndrome in male pseudohermaphrodites. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 84: 710, 1962.
6. Barr M. et al. Male pseudohermaphroditism and pure gonadals dysgenesis in sisters. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 99: 1047, 1967.
7. Barr M. L. The sex chromatin in: Overzier C., ed. *Intersexuality*, New York, Academic Press, 1963. pp. 48-59.
8. Barr M.L. and Carr, D.H., Sex chromatin, sex chromosomes and sex anomalies, *Canad. Med. Ass. J.* 83: 979, 1962.

9. Barrientos, **Oscar** Adolfo V. "Determinación de la Cromatina sexual en el diagnóstico del intersexo." Tesis Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1962.
10. Bartalos Mihaly, Baramki Theodore A.M.B., Medical Cytogenetics, Baltimore, The Williams and Wilkins, 1967, pp. 97-239.
11. Bergada, C. Cleveland W.W., Jones H.W. Jr. and Wilkins, L. Gonadal Histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis: Relations to theories of sex differentiation, Acta. Endocr. 40: 493, 1962.
12. Bergada C. Cleveland W.W. Jones H.W. Jr., and Wilkins L. Variants of embryonic testicular dysgenesis bilateral anorchia and the syndrome of rudimentary testis. Acta Endocr. 40:521, 1962.
13. Blank, C.E., Zachary R.B. Bishop, A.M. Emery, J.L. Dewhurst, C.J. and Bondo, J.H. Chromosome mosaicism in hermaphrodite, Brit. Med. J. 2:90, 1964.
14. Bongiovanni, A.M. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 hydroxysteroid dehydrogenase J. Clin. Invest. 41: 2086, 1962.
15. Bongiovanni A.M. and Eberlein W.R. Clinical and metabolic variations in the adrenogenital syndrome, Pediatrics. 16: 628, 1955.

16. Bowen Peter, Lee Catherine S.N. Migeon Claude J., Kaplan Normal., Whalley Peggy J., McKusic, Victor, Reifenstein Edward C., Hereditary Male Pseudohermaphroditism with Hypogonadism Hypospadias, and Gynecomastia. (Reifenstein's Syndrome). *Annals of internal Medicine* 62: 252, 1965.
17. Carpentier P.J. and Potter E. L. Nuclear sex and genital malformation in reference to nonspecific female pseudohermaphroditism. *Amer., J. Obstet. Gynec.* 78: 235, 1959.
18. Chapelle A., de la., Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis, *Acta Endocr. (Suppl)* 65: 1, 1962.
19. Chu, E.H.Y., Grumbach, M.M. and Morishima A., Karyotypic analysis of a male pseudohermaphrodite with the syndrome of feminizing testis. *J. Clin. Endocr.* 20: 1608, 1960.
20. Clement R. (The General practitioner and sexual ambiguity in the female child). *Presse.Med.* 76: 1013-4, 27 Apr. 68.
21. Conen P.E. and Erkman B. Two new sex chromosome mosaics X0/XX, XX/XX (deletion of short arm X), and a further X0/XY mosaic, *Lancet* 2: 1276, 1963.
22. De Assis, L.M. Epps. D.R. and Bottura, C., Chromosomal constitution and nuclear sex of a true hermaphrodite. *Lancet* 2: 129, 1960.

23. De Rosenthal, M. Relación entre alteraciones cromosómicas y ciertas condiciones patológicas. Tesis Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1967.
24. Dewhurst C.J., F.R.C.S. ed., M.R.C.O.G., Warrack, M.D., Casey, M. An XX hermaphrodite with Male Social Sex. *Pediatrics* 30: 901, 1962.
25. Dixon A.D. and Torr J.B.D. Sex Chromatin in oral semars, *Brit. Med. J.* 2: 799, 1956.
26. Eggen, Robert R. Manual for Workshop on Cytogenetics San Diego Calif. American Society of Clinical Pathologists, 1964.
27. Engel E. and Forbes, A.P., An abnormal medium-sized metacentric chromosome in a woman with primary gonadal failure. *Lancet* 2: 1004, 1961.
28. Ferguson-Smith M.A. Johnston A.W. and Weinberg A.N., The Chromosome Complement in true Hermaphrodites, *Lancet* 2: 126, 1960.
29. Ferguson-Smith, Malcolm A. The Techniques of human cytogenetics. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90: 1035, 1964.
30. Ferrier P. Gartler, S.M. Waxman S.H. and Shepard, T.H. II, Abnormal Sexual development associated with sex chromosome mosaicism, *Pediatrics* 29: 703, 1962.

31. Forteza G. Bonilla, F., Báguena R., Monmeneu, S., Galbis, M. and Zaragoza V., un caso de mosaicismo XY/XX cromatinnegativo, con disgenesia gonadal y sexo fenotípico femenino, *Rev. Clinc. Esp.* 88: 394, 1963.
32. Franks R.C. et al. Male pseudohermaphroditism with XYY sex chromosomes. *J. Clin. Endocr.* 27: 1623-7, Nov. 1967.
33. Gillman J., The development of the gonads in man with a consideration of the role of fetal endocrines and the histogenesis of ovarian tumors. *Contrib. Embryol. Carnegie Inst. Wash.* 32: 81, 1948.
34. Girayd P., Orcini A., Raybaud. C. Loudchet E. Girayd R. and Hartung, M. Pseudohermaphroditism masculin, *Arch. Franc. Pediat.* 19: 1419, 1962.
35. Gross R.E. and Meeke. I.A. Abnormalities of sexual development. Observations from 75 cases *Pediatrics.* 16: 303, 1955.
36. Grumbach, M.M. Van Wyk, J.J. and Wilkins L., Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (Ovarian agenesis): Relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation *J. Clin. Endocr.* 15: 1161, 1955.

37. Hampson J. L. Hampson, J.G. and Money J. The Syndrome of gonadal agenesis (ovarian agenesis) and male chromosomal Pattern in girl and women: psychologic studies, Bull. John Hopkins Hosp. 97: 207, 1955.
38. Harnden, D.G. and Stewart, J.S.S. The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis, Brit. Med. J.2: 1285, 1959.
39. Harnden D.G., Armstrong C.N. The Chromosome of a true hermaphrodite Brit. Med. J.2:1287, 1959.
40. Hauser G.A. Testicular feminization, in: Intersexuality Overzier C., Ed. New York: Academic Press, 1963.
41. Heine M.W. et al. The diagnosis and treatment of children with sexual ambiguity. J. Florida Med. Ass-56: 251-3, April 1969.
42. Hoffman M. Transsexualism. Amer. J. Psychiat. 20: 126, 269-70, 1969.
43. Huffer Virginia, Scott Winfield H. Connor Thomas B. Lovice Harris. Psychological studies of Adult Male Patients with sexual infantilism, before and after androgen therapy. Annals of Internal Medicine. 61: 255, 1964.
44. Jones, H.W. Jr., and Jones G.E.S. The gynecological aspects of adrenal hyperplasia and allied disorders, Amer. J. Obstet. Gynec. 68: 1330, 1954.

45. Jones, H.W. Jr. and Zourlas P.A. Clinical, histologic and cytogenetic findings in male hermaphroditism. I. Male Hermaphrodites with ambiguous external genitalia. *Obstet. Gynec.* 25: 597, 1965.
46. Jones, H.W. Jr. Female hermaphroditism without virilization. *Obstet. Gynec. Survery* 12: 433, 1957.
47. Jones, H.W. Jr. Ferguson, Smith M.A. and Heller R.H. Pathologic and Cytogenetic findings in true hermaphroditism: report of six cases and review of six cases and review of 23 cases from the literature. *Obst. Gynec.* 25: 435, 1955.
48. Jost, A., Recherches, sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin. IV Organogenese sexuelle masculine après decapitation du foetus, *Arch. Anat. Micr. Morph, Exp.* 40: 247, 1951.
49. Jost, A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin. III Role des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique, *Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.* 36: 271, 1947.
50. Josso, N. et al. Hypospadias and cryptorchidism: Possible expression of intersexuality a propos of II personal cases. *Presse Med.* 74: 1999-2004, 21 Sept. 1966.

51. Klevit, H.D. The sex chromosomes in abnormalities of sexual differentiation, *Amer. J. Med Sci.* 243: 790, 1962.
52. Lejeune, J. Turpin R. And. Gautier M. Analyse Caryotypique de trois pseudohermaphrodites masculines *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 250: 618, 1960.
53. Lynch, Matthew J., Raphael Stanley S., Mellor Leslie, Spare Peter. Inwood Martin J. H. *Medical Laboratory Technology and Clinical Pathology*, Philadelphia W.B. Sanders Company, 1969, pp. 1231-1293.
54. McKusick, Victor A. Approaches and Methods in human genetics, *American Journal of Obst. and Gynec.* 90: 1014, 1964.
55. Merrill, J.A. and Ramsey, J.E. True Hermaphroditism: Report of a case a review of the literature *Obst. Gynec.* 22: 505, 1963.
56. Miller, O.J. The sex chromosome anomalies *Amerc. J. Obst. Gynec.* 90: 1078, 1964.
57. Mittwoch, U. Frequency of drumsticks in normal women and in patients with chromosomal anomalies. *Nature (London)* 201: 317, 1964.

58. Money, J. Psychologic approach to psychosexual missidentity with elective mutism: sex reassignment in two cases of hyperadrenocortical hermaphroditism. Clin. Pediat. 7: 331, 9 June 1968.
59. Money, J. et al. Sex reannoucement in hereditary sex deformity: psychology and sociology of habilitation. Soc. Sci. Med. 3: 207-16, Aug. 19.
60. Money, J. Hampson J.G. and Hampson, J.L. An examination of some basic sexual concepts; the evidence of human hermaphroditism. Bull John Hopkins Hop. 97: 301, 1955.
61. Moore, K.L. Sex reversal in newborn babies. Lancet. 1: 217, 1959.
62. Morris, J. McL. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites (82 cases) Amer. J. Obstet. Gynec. 87: 731, 1963.
63. Nelson, Waldo E. Textbook of Pediatrics Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1964, pp. 1316-19.
64. Newman Lawrence E. and Stoller Robert J. Gender identity disturbances in intersexed patients, The Amer. J. Psychiatry 124: 1262-1266, 1968.

65. Newman, L.E. et al. Gender identity disturbances in intersexed patients *Amer. J. Psychiat.* 124, 6, March, 1968.
66. Norris, A.S. Keettel W.C. Change of sex role during adolescence, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 84: 719, 1962.
67. Núñez, A.O. Fernández M.F. and Casabón A., Seudohermafroditismo masculino hereditario (femenización testicular de Morris), *Rev. Clin. España*, 77: 386, 1960.
68. Olmstead, E.G. Sequential analysis in the assignment of chromosomal sex by means of nuclear chromatin patterns.
69. *is smears of oral mucosa*, *Amer. J. Clin. P.* 32: 346. 1959.
70. Schneider, Keith M. Becker Jerrold M. Kresna Irwin H. Surgical Management of Intersexuality in infancy and Childhood. *Annals. of surgery* 168: 255, 1968.
71. Schneider, K.M. et al. Surgical management of intersexuality in infancy and childhood. *Ann Surg.* 168: 255-61, Aug. 68.
72. Solomon, I.L. and Green O.C. The chromosome constitution in a true hermaphrodite, *J. Ped.* 63: 333, 1963.

73. Tibbs, B.S. An approach to the problem of intersex: the role of the general pediatrician. *Pediatrics* 38: 430-5 Sep. 66
74. Warkany, J. Weinstein E.D. Soukup S.W. Rubinstein I.H. and Curless M.C. Chromosome analysis in children's Hospital Male Pseudohermaphroditism, *Pediatrics*. 33: 290, 1964.
75. Waxman, S.H. Kelley V.C. Gartler S.M. and Burt B. Chromosome complement in a true hermaphrodite, *Lancet* 1: 161, 1962.
76. Wilkins, L. Grumbach M.M. and Van Wyk, J.J. Le sexe chromosomal dans l'agenesie ovarienne, *J.Clin. Endocr.* 14: 1270, 1954.
77. Wilkins, L. and Fleischmann W., Ovarian agenesis, *J. Clin. Endocr. and Metab.* 4: 745, 1944.
78. Winyp G., et al. Studies on the mechanism of the production of the testicular feminization syndrome. *Amer. J. Med.* 41: 448-52, Sept. 66.
79. Witschi E. and Opitz J.M. Fundamental aspects of intersexuality, In: Overzier, C., ed. *Intersexuality*. New York, Academic Press. 1963, pp. 16-28.
80. Witschi E. Genetic and postgenetic sex determination. *Experientia*: 16: 274, 1960.

81. Zourlas, P.A. and Jones H.W. Jr. Clinical histologic and cytogenetic findings in male hermaphroditism II male hermaphrodites with feminine external genitalia (testicular feminization). Obstet. Gynec. 25: 768, 1965.

Vo. Bo.



Sra. Ruth de Amaya
BIBLIOTECARIA.

Br. Mario Fernández

Dr. Rodolfo Lorenzana
Asesor

Dr. Rodolfo Robles
Revisor

Dr. Julio de León
Director Fase III

Dr. Carlos A. Bernhard
Secretario

Vo. Bo.

Dr. César A. Vargas
Decano