

CLINICA DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL PROVINCIAL DE JAEN

JEFE DR. JOSE MARIA SILLERO

Disgenesia gonadal

Dr. J. M. Sillero

Es nuestro propósito ofrecer una visión conjunta del estado actual del denominado síndrome de TURNER-ALBRIGHT, acepción alternativa de este cuadro nosológico. Premisa imprescindible es la consideración sintética de los errores en el desarrollo sexual normal. En último término, se hace el comentario de un caso perteneciente a nuestra clínica.

El concepto de «sexo» no puede estimarse unitario: existen en él, en efecto, una serie de facetas, normalmente congruentes, que lo componen; así, es justo hablara de sexo cromosómico (o, mejor, patrón cromosómico sexual), sexo gonádico, sexo genital, caracteres sexuales secundarios y sexo instintivo o psicosexualidad. En el sujeto normal, y merced a la existencia de una estrecha interrelación sostenida por mecanismos de estirpe endocrinológica, las diversas facetas del sexo se desarro-

llan armónicamente, en gradación evolutiva sucesiva; la disarmonía define por contra los diversos estados intersexuales congénitos:

a) El sexo cromosómico viene dado por la fórmula genética resultante de la unión de ambos gametos, masculino y femenino, con su carga sexual haploide; en la evolución normal, una fórmula cromosomal XX define el sexo femenino y XY el masculino. Desde los estudios de BARR se conoce en el núcleo de células de variada estirpe la existencia de características morfológicas que permiten el diagnóstico del sexo: corpúsculo cromosomal, en la periferia del núcleo y junto a su membrana, detectable con particular frecuencia (más del 6 por 100) en las células femeninas, sean éstas leucocitos, del epitelio lingual, vaginal, etc. Para su existencia se hace necesario que la cromatina sexual posea dos cromoso-

mas de tipo X, sin informarnos de la presencia o no de cromosomas Y en su seno (XXY, patrón cromosómico femenino del síndrome de KLINEFELTER: XO fórmula cromosomal de apariencia morfológica masculina en el de TURNER).

b) La diferenciación gonadal tiene lugar entre el segundo y tercer mes de la vida embrionaria. Su orientación hacia uno u otro sexo está regida por inductores genéticos cuya naturaleza hormonal se sospecha (según BURNS, la administración de estrógenos al Oposum ha conseguido la formación de Ovotestes en embriones inicialmente masculinos). La gónada masculina despierta de su estado indiferente hacia la séptima semana fetal; el ovario, se retrasa a la décima. La verdadera diferenciación estriba en el desarrollo testicular: por ello, si una lesión de la gónada primitiva impide la caracterización del testículo, la evolución sexual ulterior se lleva a cabo según la pauta femenina (este puede ser el caso de la feminización testicular y lo es casi seguramente en el de TURNER).

c) Cuando la gónada se ha definido, sus secreciones hormonales sostienen la evolución del canal genital congruentemente. En el sexo masculino, la presencia de testosterona resulta imprescindible para el desarrollo wolffiano; en el femenino, al menos aparentemente, la diferenciación de los conductos de Müller es independiente de las incretas ováricas, hipofisarias o placentarias. Esta es la razón íntima

de la necesidad de una gónada testicular definida y funcionante en el desarrollo sexual del feto varón. De este modo, va a cumplirse en ambos sexos la conformación genital interna y externa:

1) En la mujer, los conductos de Müller originan vagina superior, útero y trompa, en tanto que los WOLFF regresan. El tubérculo genital da lugar al clítoris; los pliegues genitales a los labios menores y los relieves sexuales limitantes a los mayores; el seno urogenital se transforma en vestíbulo vaginal y la uretra desemboca independientemente.

2) En el varón, el órgano de Müller queda minimizado en forma de utrículo prostático, en tanto que el WOLFF origina el epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales. Los relieves sexuales se fusionan para formar el escroto, los pliegues se adhieren de delante a atrás, permitiendo sólo el paso de la uretra a que el seno urogenital da lugar; el pene se desarrolla por hipertrofia del tubérculo genital.

Una interferencia hormonal de signo opuesto puede trastocar este esquema, tanto más cuanto la metamorfosis se encuentre en un período más inicial: en el caso más frecuente de pseudohermafroditismo femenino, increciones masculinizantes procedentes de corteza suprarrenal (afecta de un error enzimático congénito que impide la adecuada formación de cortisol, con el corolario de secreción excesiva de

hormonas virilizantes producto de la hiperadrenocorticoestimulinia) modifican, más o menos profundamente, la morfología genital externa. Un tratamiento progesterónico materno de finalidad antiabortiva puede condicionar el mismo resultado (WILKINS).

d) Parece indudable que la inclinación sexual instintiva de cada sujeto no está ligada de un modo inexorable a su módulo sexual genético o gonadal: así, las «hairless women» del síndrome de MAXWELL, portadoras de testículos, se comportan como mujeres teniendo incluso vida marital satisfactoria. Factores ambientales y de educación, cuya consideración se sale del marco de nuestro trabajo, tienen en este aspecto suma importancia.

Los principales desórdenes del desarrollo sexual pueden ser *clasificados*, de acuerdo con PRADER, en la forma siguiente:

I. *Pseudohermafroditismos femeninos.*

1. Con genitales externos intersexuales.
 - a) Pseudohermafroditismo femenino adrenogenital (enfermedad de WILKINS).

- b) Pseudohermafroditismo femenino no adrenogenital.
 - Arrenoblastoma ovárico materno.
 - Tratamiento progesterónico de la embarazada.

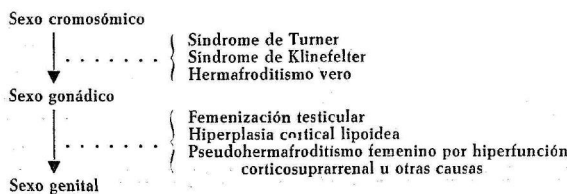
2. Con genitales externos masculinos:
 - a) Síndrome de KLINEFELTER.

II. *Pseudohermafroditismos masculinos.*

1. Con genitales externos de tipo femenino:
 - a) Disgenesia gonadal de TURNER-ALBRIGHT.
 - b) Feminización testicular de GOLDBERG-MAXWELL.
 - c) Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita.
2. Con genitales externos intersexuales:
 - Formas parciales de disgenesia gonadal y feminización testicular.

III. *Hermafroditismo verdadero.*

En un intento de *esquema patogénico* pueden ser encajados así estos estados intersexuales:



De este modo queda resaltada la incongruencia entre sexo cromosómico y gonádico que existe en el primer grupo, en tanto que en el segundo estas dos facetas son armónicas, fraguándose el conflicto en un escalón inferior, entre sexo gonadal y genital.

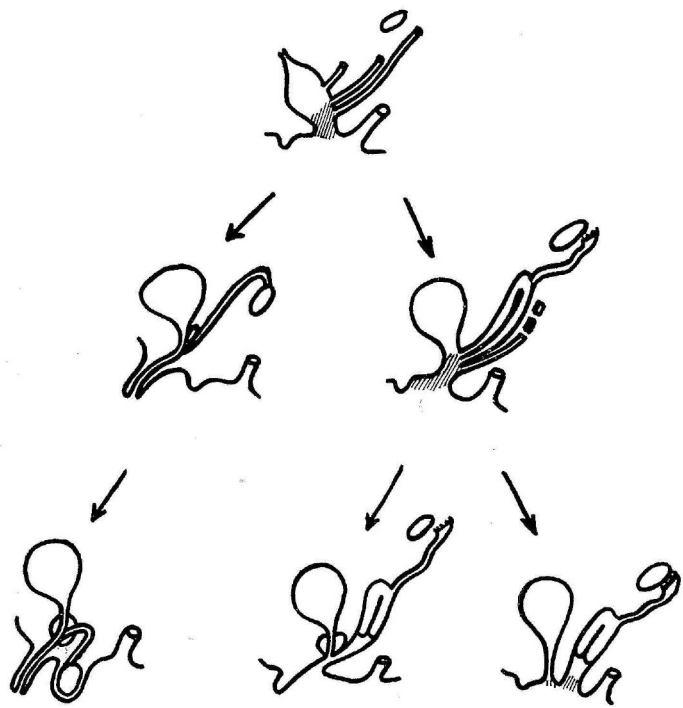
Podemos definir al síndrome de TURNER como un estado intersexual caracterizado por la asociación de hipogonadismo con amenorrea primaria, enanismo, malformaciones degenerativas y —dato de laboratorio de excepcional relieve— elevación de las hormonas gonadostimulantes.

Descrito ya por MORGAGNI en 1760, fué TURNER quien hizo hincapié en la concomitancia casi patognomónica de ciertas malformaciones, como el pterygium colli y cubito valgo (1938); ALBRIGHT dió un dato de gran valor a la luz, el aumento de F. S. H.; en pediatría es más conocido como «status de Bonnevie-Ulleich», siendo también frecuentemente denominado agenesia ovárica. Al saberse hoy que la gónada no es precisamente un ovario, conviene mejor el apelativo que en principio se citó, disgenesia gonadal.

El cuadro clínico de esta entidad queda integrado en primer término por un neto defecto del desarrollo estatural, en la mayor parte de los casos muy ostensible (talla oscilante entre 1,30 y 1,50 m.), bien que existen pacientes de estatura normal. En el niño (donde el diagnóstico, a falta de sus elementos más típicos, resulta difícil) el retraso en la maduración ósea es poco

importante, a diferencia del infantilismo pituitario; el cierre metafisario se retrasa algún tiempo, faltar de estrógenos que lo aceleren (tres o cuatro años). También, como consecuencia del hipogonadismo, el esqueleto tiene aspecto eunucoide, con braza mayor que talla; por lo mismo, la osteoporosis prematura es rasgo habitual. La facies del enfermo es bastante característica, con epicanto, micrognatia, cuello corto y artificialmente ensanchado por el pterygium y aspecto envejecido (facies de esfinge); las orejas se implantan bajas y lo mismo ocurre con la raíz posterior del cuero cabelludo. Son frecuentes el cutis laxo y los nevus. El tórax presenta aumentados sus diámetros transversal y anteroposterior, con hundimiento por delante que permite hablar de tórax en escudo. El desarrollo mamario es nulo, con pezones hipoplásicos y excesivamente distanciados. A diferencia del síndrome de feminización testicular, no falta el vello pubiano y axilar, aunque resulta escaso y tardío. En las extremidades destaca la posición en valgo de los codos, así como las frecuentes anomalías congénitas de los dedos.

De entre las malformaciones congénitas —segundo rasgo, no obligado, de la enfermedad— ya se ha dado cuenta del pterygium colli y cubito valgo. Hallazgo no raro son también las anomalías del esqueleto, principalmente vertebral, cardíacas (estenosis ístmica de la aorta) y renales. Se citan también casos de hipertensión arterial inexplic-



Diferenciación sexual (tomado de WILKINS)

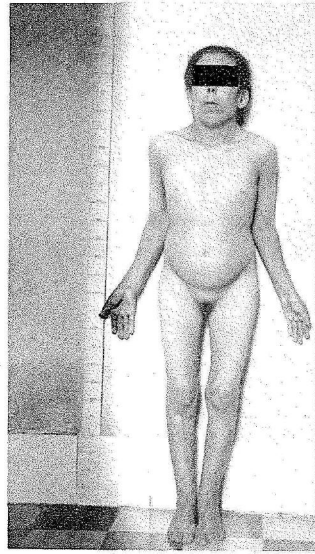


Fig. 1

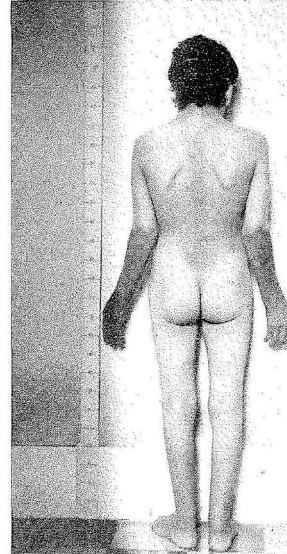


Fig. 2

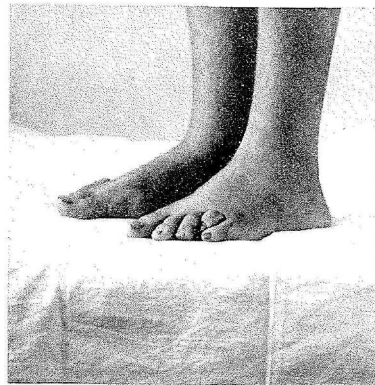


Fig. 3



Fig. 4

cable, así como de ceguera a los colores. Van descritos en la literatura varios casos de TURNER asociados a telangiectasias intestinales causantes de melena crónica.

El hipogonadismo es constante. Se traduce por amenorrea primaria, útero hipoplásico, labios menores poco desarrollados, ausencia de tejido glandular, mamario, mamilas muy pequeñas. El frotis vaginal es de tipo infantil, indicativo de la ausencia total de estrógenos. Existe algún vello sexual, procurado, quizá, por la secreción hormonal virilizante de corteza suprarrenal.

El laboratorio nos ofrece signos de indudable valor. El más típico resulta ser el alto tenor de hormona foliculostimulante, en general sólo valorable tras la pubertad, aunque a veces también se encuentren cifras altas en la infancia. La eliminación estrogénica es mínima y los 17 cetosteroides pueden ser bajos. El sexo genético es, en la mayor parte de los casos, masculino.

La inteligencia de estos pacientes está, por lo general, poco perturbada, aunque ocasionalmente se describe oligofrenia. Entre los oligofrénicos se cuentan, con más frecuencia, casos de KLINEFELTER. Según se indicaba más arriba en la etapa prepuberal, el diagnóstico del síndrome resulta difícil, mas cabe hacer algunas observaciones:

a) En el recién nacido llama la atención la presencia de un edema duro que no se deja deprimir, limitado con exclusividad a manos y pies; si a

ello se añaden algunos otros estigmas, como pliegue cervical, anormal implantación del cuero cabelludo, etc., el diagnóstico puede ser sospechado confirmando por la existencia de una cromatina sexual de aspecto masculino.

b) Antes de la pubertad es posible detectar un incremento de la excreción urinaria de gonadotropina (tipo F. S. H.), lo que es consecuente con la idea de que en esta etapa, normalmente, existe en la mujer una discreta secreción de gonadotropinas y estrógenos. GROSSMANN recomienda repetir varias veces la investigación de las trofinas, teniendo en cuenta la variabilidad de un día a otro, antes de dar por negativo el resultado.

El estudio anatomopatológico interesa sobre todo en la gónada. Esta es habitualmente una pequeña masa fibrosa sin contenido parenquimatoso definidor del sexo. Hállanse en ella nidos de células epiteloides (semejantes en ocasiones a las del intersticio testicular), algunas de tipo hiliar, etc.; faltan por completo—al menos en las formas prototípicas—foliculos y tubos seminíferos.

La etiopatogenia de la enfermedad ha girado, en los años más recientes, sobre el descubrimiento de un patrón cromosómico masculino en estos pacientes de constitución femenina aparente. El estudio por microscopía electrónica de los cromosomas (cultivos de médula ósea, por ejemplo) ha originado un cambio en la concepción admiti-

da al encontrarse (80 por 100 de casos) un cromosoma sexual menos que en los sujetos normales, siendo su fórmula, por tanto, XO y el número total de cromosomas 45. De consecuencia, esta alteración genética ha de repercutir sobre el ulterior desarrollo gonadal: falta la gónada primitiva de un impulso inductor definido, no se produce en ella la diferenciación hacia uno u otro sexo, restando, por así decir, en estado neutro. Recordando los postulados anunciados al definir la diferenciación del canal genital, la ausencia de testosteroides en su ambiente, dirige su morfología hacia la vertiente femenina de un modo más o menos acabado, con la secuencia de esterilidad y amenorrea primaria. El enanismo no puede ser explicado por mecanismo hormonal: en lo que se sabe, la hipofunción estrogénica ocasiona un enanismo con tallas superiores a la normal. Ha de asignársele el carácter de verdadera malformación que, como las restantes que componen el cuadro, no son obligadas en su presentación, sino facultativas.

A este respecto, HOFFENBERG y JACKSON han postulado que el síndrome de disgenesia gonadal puede ser explicado satisfactoriamente si se supone ligado a tres genes distintos, aunque estrechamente relacionados: I, responsable del infantilismo sexual; S, de la talla corta, y A, de las anomalías músculo-esqueléticas, cardiovasculares, renales, oculares y de otros sistemas. La anomalía simultánea de los tres

genes daría lugar al síndrome de TURNER completo; la de uno a dos, a formas parciales de las que la literatura abunda en ejemplos; así, el fallo SI origina una disgenesia gonadal con estatura corta, pero sin malformaciones; el fracaso de I, aisladamente, disgenesia gonadal pura, etc.

Añádase que existe un 20 por 100 de casos, aproximadamente, que se separan del esquema anteriormente expuesto: formas en las que el espectro cromosomal es, realmente, XY o XX. La explicación puramente genética, sin admitir una lesión del primordio gonadal, resulta entonces insuficiente.

El tratamiento de la disgenesia gonadal queda limitado a la administración de estrógenos. A su merced es factible un desarrollo satisfactorio útero-vaginal, normalización en el aspecto de genitales externos y caracteres sexuales secundarios (incluso vello sexual), elevación de 17-cetos y reducción gonadotrópica. La supresión estrogénica intermitente (acompañada de terapia progestacional) conduce a la aparición de pérdidas menstruales. La esterilidad, claro es, no se vence y la talla sufre escaso incremento. Guardarse de revelar a estas pacientes su sexo cromosomal.

CASO CLINICO:

M. G. C. Treinta y seis años, soltera, natural de Pozo Alcón (Jaén).

H. C.: Desde hace doce días, dolor e hinchazón de diversas articulaciones,

preferentemente en miembros superiores, con carácter simétrico y repercusión general evidente (fiebre no termometrada, astenia, anorexia).

Síntomas por aparatos: No ha tenido la menarquía.

Enfermedades anteriores: Sin interés.

Antecedentes familiares: Padre y madre fallecidos ambos por ictus apoplético. Han sido diez hermanos; ella es la menor de la familia. Los restantes tienen apariencia normal y viven sanos.

Exploración clínica: Enferma de talla llamativamente escasa, 1,273; peso, 29 kilogramos; cráneo mesocéfalo, con micrognatia e implantación baja del cuero cabelludo; pterigium colli; cúbito valgo; hipogenesia bilateral de IV metatarsiano; hipertriosis discreta de extremidades y labio superior; ausencia de vello axilar y escasez en pubis; nulo desarrollo mamario; en genitales, labios menores breves y clitoris de aspecto levemente peniforme. Hipoacusia bilateral; color moreno de piel, normal en mucosas; lengua bien papilada; no adenomegalias; no bocio; dientes bien implantados.

Tórax en escudo. Respiratorio, normal. Circulatorio, soplo sistólico suave polifocal. Pulso, 108/m.r. T. A., 135/90. Abdomen, hígado a dos traveses, liso y sensible; no bazo.

Locomotor: Se comprueba la tumefacción poliarticular dolorosa, con la consiguiente limitación funcional.

Datos complementarios: Radioscopia de tórax, normal.

Radiografía lateral de cráneo y anteroposterior de muñeca, normales.

Radiografía de pie derecho, dorso-plantar: hipogenesia de IV metatarsiano.

Sangre: Hm., 4.200.000; Hb., 80 por 100; V. G., 0,95; leucocitos, 16.000; fórmula, E.O.N.-89, L.-9, M.-2; V. de s., 108-140.

Orina: D., 1.015; albúmina (—); sedimento, uratos amorfos.

Metabolismo basal, + 14 por 100. 17 Cetosteroides; basales, 5,32; tras ACTH, 7,65; tras 5.000 u.; I de gonadotropina coriónica, 6,65 mg.

Curva de glicemia: 0,90, 1,35, 120.

Test de Power-Robinson-Kepler modificado, normal.

Gonadotropinas en orina de 24 horas: 90 u. ratón.

Audiometría: Sordera mixta, que en su fracción transmisiva puede explicarse por otitis media bilateral crónica antigua.

Patrón cromosómico examinado en leucocitos y mucosa bucal: masculino.

Estudio psicométrico (test de Wechsler, Terman Merrill y Porteus).

Edad mental aproximada, 9 años y 3 meses.

RESUMEN.—Esta paciente representa un caso florido de disgenesia gonadal con patrón cromosomal masculino, resaltando en su sintomatología el enanismo, inmadurez sexual y ameno-

rrea primaria, anomalías congénitas múltiples (pterygium colli, cúbito valgo, hipogenesia de metatarsiano, oligofrenia, etc.), a más del inexcusable incremento de F. S. H. Un examen endocrinológico, orientado a demostrar anomalías de otras glándulas de secreción interna, no halló disfunción apreciable en ellas.

Ha sido prescrito a la enferma un tratamiento estrogénico, aparte el correspondiente a su enfermedad reumática, de la que por cierto mejoró rápidamente, en tal modo que todas las exploraciones complementarias citadas, practicadas con posterioridad, no se vieron interferidas por el proceso inflamatorio articular.