

## Heterogeneidad bioquímica y endocrina en la forma completa del síndrome de feminización testicular

ALFREDO ULLOA-AGUIRRE\*  
EVANGELINA VALDEZ  
BERTHA CHÁVEZ  
GREGORIO PÉREZ-PALACIOS

*Se estudió una variante familiar de pseudohermafroditismo masculino endocrinológicamente diferente a la de la forma clásica del síndrome de feminización testicular completa (SFTC). Los tres sujetos afectados, con complemento cromosómico 46 XY y edades de 16, 18 y 20 años, presentaban un fenotipo femenino idéntico al de un paciente de 17 años de edad con la forma clásica del SFTC incluido en el estudio con fines comparativos. Las mayores diferencias endocrinas y bioquímicas encontradas en esta familia, comparadas con la forma clásica fueron: a. elevadas concentraciones de gonadotropinas en el suero sanguíneo; b. testosterona en suero en límites inferiores; c. pobre respuesta testicular a la administración de gonadotropina coriónica; d. relación testosterona: androstendiona anormalmente disminuida; e) leve respuesta hipotálamo-hipofisiaria a la administración de andrógenos; f. existencia de capacidad residual para captar y retener andrógenos en forma intracelular. Estas diferencias, con excepción de la e, fueron más evidentes en los pacientes de 18 y 20 años. Todos los sujetos fueron incapaces de retener nitrógeno en forma significativa durante la administración de testosterona. Las relaciones testosterona: androstendiona anormales sugieren disminución parcial secundaria de la enzima 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa, tal y como ha sido demostrado en los modelos del SFTC del roedor. Los resultados en conjunto son indicativos de la existencia de variabilidad en la expresión de la insensibilidad a los andrógenos dependiente de la edad, así como de una amplia heterogeneidad bioquímica y endocrinológica en este síndrome.*

**CLAVES:** Feminización testicular, insensibilidad a andrógenos, heterogeneidad genética.

### SUMMARY

*A familial variant of male pseudohermaphroditism different from the classical form of the complete testicular feminization syndrome was studied. The three affected 46, XY sibling (16, 18 and 20 years old) exhibited female phenotype identical to that of a 17 years old patient with the classical form, included as a control. The major endocrine and biochemical differences observed in this family, as compared with the classical form, includes: a. Markedly elevated serum levels of LH and FSH; b. Non-elevated serum testosterone levels; c. Poor testicular hCG responsiveness; d. Abnormally elevated baseline and hCG-stimulated androstenedione: testosterone ratio; e. Slight pituitary responsiveness to androgens; f. presence of residual androgen uptake by cultured fibroblasts derived from genital skin. These differences were more evident in the two older patients. All subjects presented a lack of nitrogen retention following testosterone administration. These results were interpreted as demonstrating a testicular impairment of testosterone biosynthesis in the older subjects of this family, which resulted in an unusual gonadotropin profile. The altered androstenedione: testosterone ratio suggests a secondary partially decreased activity of testicular 17-hydroxysteroid dehydrogenase, as demonstrated in TFM mice and rats. The overall data indicate an age-dependent variability in the expression of androgen insensitivity in this family, thus demonstrating the wide biochemical heterogeneity of the androgen resistant syndromes.*

**KEY WORDS:** Testicular feminization; androgen insensitivity, genetic heterogeneity.

Trabajo de ingreso del doctor Alfredo Ulloa-Aguirre, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 16 de agosto de 1989.

\* Académico numerario.

Todos los autores: departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

El pseudohermafroditismo masculino es una anomalía de la diferenciación sexual debida generalmente a la existencia de un defecto, ya sea en la biosíntesis o en el mecanismo de acción de los andrógenos.<sup>13</sup> Los defectos en la acción de los andrógenos pueden ocurrir en cualesquiera de los procesos involucrados en su mecanismo de acción intracelular en el tejido blanco.<sup>1</sup> Estas anomalías incluyen a la incapacidad de la célula blanco para formar dihidrotestosterona (DHT) a partir de testosterona (T) (defectos de la enzima 5-alfa-esteroide reductasa; defectos prerreceptor);<sup>4</sup> a las deficiencias completas (variantes receptor para andrógenos negativo) o parciales (variantes receptor positivos; defectos a nivel del receptor) para sintetizar moléculas unidoras de andrógenos estable o funcionales;<sup>5,6</sup> y por último, a las deficiencias cuantitativas o cualitativas en la formación de complejos hormona-receptor capaces de iniciar respuestas celulares andrógeno-dependientes (defectos postreceptor).<sup>7,9</sup>

La resistencia a la acción de los andrógenos fue primeramente demostrada en el síndrome de feminización testicular,<sup>10</sup> conocido también en la actualidad como síndrome de resistencia completa a la acción de los andrógenos.<sup>1</sup> Los sujetos con este síndrome presentan un complemento cromosómico 46XY, *habitus* exterior femenino con desarrollo normal de glándulas mamarias durante la pubertad, ausencia de vello sexual, vagina que termina en fondo de saco ciego y testículos criptorquídicos. Generalmente no existen derivados müllerianos y los derivados wolffianos son hipoplásicos.<sup>1</sup> El perfil endocrino en este síndrome se caracteriza por concentraciones de la hormona luteinizante (LH) en suero discretamente elevadas, y las de la hormona estimulante del folículo (FSH) dentro de límites normales o disminuídos.<sup>11-13</sup> Las concentraciones de T en el suero se encuentran normales o moderadamente elevadas.<sup>13</sup>

La contraparte del SFT en el roedor está representada por los mutantes rata TFM y el ratón TFM/y.<sup>14</sup> La rata TFM se caracteriza por presentar un cariotipo XY, fenotipo femenino, pseudovagina, testículos inguinales y ausencia de derivados wolffianos y müllerianos. De manera similar a lo encontrado en el modelo del SFT en el humano, el estudio histológico del testículo muestra hiperplasia de las células de Lydig y detención germinal a nivel del espermatozoido primario. El perfil hormonal de la rata TFM es parcialmente diferente al del modelo humano. Las concentraciones circulantes de T se encuentran marcadamente disminuídas en comparación con los animales machos normales y las de LH significativamente elevadas; las concentraciones de FSH son normales a pesar de existir detención en la esperma-

togénesis en un estadio relativamente temprano.<sup>14</sup> La disminución en las concentraciones circulantes de T se ha atribuido a la existencia de un bloqueo en la conversión de androstendiona a testosterona y el cual es de mayor magnitud en los animales de edad más avanzada.<sup>15</sup> La presencia de tal deficiencia en la actividad de la enzima 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa no ha sido aún documentada en el modelo humano. Los receptores intracelulares para DHT en este modelo del roedor están ausentes o se encuentran considerablemente disminuídos (receptores "residuales") conservando, sin embargo, características fisicoquímicas similares a las observadas en tejidos normales.<sup>16,17</sup> La anomalía en el modelo del ratón es semejante, mas no idéntica, a la expresada por la rata TFM. Aun cuando comparten similitudes en fenotipo, perfil endocrino y morfología gonadal, el grado de resistencia a los andrógenos es mayor en el ratón TFM/y. De hecho, diferentes tejidos de la rata TFM, incluyendo la glándula pituitaria, presentan respuestas específicas a la administración de dosis farmacológicas de T.<sup>14</sup>

En el presente estudio se caracterizaron el perfil endocrino y bioquímico, así como el grado de resistencia de la unidad hipotálamo-hipofisaria a los andrógenos, en cuatro sujetos con el síndrome de feminización testicular en su variedad completa (SFTC), dos de los cuales presentaban un perfil hormonal y bioquímico atípico y semejante al informado por Bardin y col.<sup>14</sup> en el modelo de resistencia a los andrógenos del roedor (rata TFM).

## Pacientes y métodos

### I. Sujetos

Se estudió a cuatro pacientes adultos que presentaban la variedad completa del SFT. Tres de ellos (sujetos A, B y C, Fig. 1) pertenecían a la misma familia, en tanto que el sujeto D, de 17 años de edad, representaba hasta el momento del estudio a un caso esporádico. Todos ellos tenían un fenotipo completamente femenino, con desarrollo normal de glándulas mamarias (estadio 5 de la clasificación de Marshall y Tanner<sup>18</sup>). El vello sexual se encontraba en cantidad mínima, y la vagina era corta y terminaba en fondo de saco ciego. El ultrasonido pélvico o abdominal reveló ausencia completa de útero y anexos y presencia de testículos bilaterales en los canales inguinales de los sujetos A, B y C, e intrabdominales en el paciente D, hallazgos posteriormente corroborados mediante cirugía y estudio histopatológico de las gónadas extirpadas. Este último mostró en todos los casos, hiperplasia de las células de Leydig y túbulos

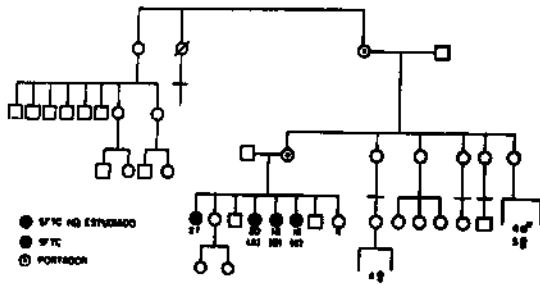


Figura 1. Arbol genealógico de la familia con SFTC estudiada.

seminíferos revestidos de células de Sertoli y espermatogonias. En todos los sujetos el complemento cromosómico en sangre periférica fue de 46 XY.

## II. Métodos

### A. ESTUDIOS *in vivo*

#### a. Prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG)

Cada paciente recibió diariamente, durante cuatro días consecutivos 2500 UI de hCG (Pregnyl,® Organón Mexicana SA) por vía intramuscular. Las concentraciones circulantes de andrógenos (androstendiona (A), T y DHT) se cuantificaron antes, durante y después de la estimulación gonadal.

#### b. Estudio de la respuesta hipotálamo-hipofisiaria a la administración de andrógenos y antiestrógenos.

Con el objeto de estudiar el grado de resistencia de la unidad hipotálamo-hipofisiaria a los andrógenos en este grupo de sujetos con SFT, cada uno de ellos fue sometido al estudio que se describe a continuación, el cual se inició dos meses después de haberse llevado a cabo la orquidectomía. Durante 19 días consecutivos (días 1 a 19 del estudio) se colectaron diariamente, a las 8 a.m., cuatro muestras de sangre de una vena antecubital a intervalos de 15 min. entre cada una, así como la

totalidad de la orina emitida durante las 24 horas de cada día. En el día 2 del estudio, después de obtenerse las cuatro muestras de sangre basales, se inyectaron por vía intramuscular 250 mg de enantato de testosterona (ET). Posteriormente, en el día 8 del estudio, inmediatamente después de la obtención de las muestras sanguíneas basales, nuevamente se inyectaron i.m. 250 mg de ET y se inició la administración diaria de citrato de clomifén, a la dosis de 50 mg cada 6 h por vía oral hasta el día 14 del estudio inclusive. Este antiestrógeno fue administrado con el propósito de contrarrestar los posibles efectos del estradiol producido endógenamente a partir del ET sobre la función de la unidad hipotálamo-hipofisiaria. Durante los cinco últimos días del estudio únicamente se colectaron muestras basales. Cada una de las muestras sanguíneas fue sometida a centrifugación después de 30 minutos de su obtención y el suero resultante fue congelado a 20 °C hasta el día de la determinación de su contenido de LH, FSH y T por radioinmunoanálisis (RIA). Las muestras de orina de 24 h colectadas diariamente a lo largo del estudio fueron analizadas en su contenido de nitrógeno. La tasa de eliminación diaria de este elemento se utilizó como un indicador de los efectos anabólicos inducidos por la T exógena administrada.

### B. ESTUDIOS *in vitro*

#### Unión de (<sup>3</sup>H) DHT a fibroblastos en cultivo

Las cepas de fibroblastos empleados en el presente estudio fueron establecidas a partir de explantes de piel del área genital (prepucio o labios mayores) de sujetos varones normales (n=17) y de los pacientes.<sup>9</sup> Los fibroblastos fueron almacenados a -70°C hasta su utilización. En el día 0, las células de frascos primarios fueron dispersadas con 0.05 por ciento de tripsina (Gibco, Grand Island, NY, EUA) y 0.02 por ciento EDTA a 37° C, y sembradas en frascos Falcon (75 cm<sup>2</sup>) a una densidad de aproximadamente 4x10<sup>5</sup> células por frasco en 10 ml de Medio Esencial Mínimo de Eagle (MEM; Gibco) conteniendo 10 por ciento de suero fetal de ternera (Gibco), 100 U/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomomicina. En los días 3 y 6, el medio de cultivo fue reemplazado con el mismo volumen de MEM en presencia (día 3) o ausencia (día 6) de suero fetal de ternera (día 6). En el día 7, se retiró el medio de cada frasco, se lavaron las monocapas dos veces con 5 ml de MEM y posteriormente se preincubaron durante 30 min a 37° o 42° C en medio de cultivo libre de esteroides. Al término de esta preincubación, el medio fue reemplazado por MEM fresco, libre de suero y que contenía

(<sup>3</sup>H)dihidrotestosterona a una concentración de 1 nM. En estas condiciones, fueron incubadas durante 45 minutos adicionales a 37°C o 42°C. Esta dosis de (<sup>3</sup>H) DHT fue establecida con base en estudios preliminares, en los cuales se incubaron monocapas de fibroblastos en presencia de dosis de (<sup>3</sup>H) DHT que variaron de 0.2 a 2 nM; la unión específica máxima ocurrió a una concentración de 1 nM<sup>9</sup>.

### C. DETERMINACIONES CUANTITATIVAS

Las concentraciones circulantes de LH y FSH fueron determinadas mediante radioinmunoanálisis utilizando reactivos obtenidos del Programa Especial para Investigación, Desarrollo y Entrenamiento en Investigación en Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud (OMS, Ginebra). Los resultados son expresados como miliunidades internacionales/ml de la Primera Preparación Internacional de Referencia. Los coeficientes de variación dentro y entre los análisis fueron de 6 y 11 por ciento para LH y 7 y 10 por ciento para FSH, respectivamente. Las concentraciones circulantes de T, DHT y A se cuantificaron mediante RIAs específicos después de su extracción y separación cromatográfica en celita, de acuerdo al método descrito por Abraham y col.<sup>19</sup> (1,2-<sup>3</sup>H)A (actividad específica, 48.5 Ci/mmol), (1,2-<sup>3</sup>H)DHTy (1,2,3,6,7-<sup>3</sup>H)T (actividad específica, 94 Ci/mmol) se obtuvieron de New England

Nuclear (Boston, MA, EUA). El antisuero a T se obtuvo del Programa de Reactivos de la OMS (Ginebra), en tanto que los anti-A y anti-DHT de Radioassay System Laboratories (Carson, CA, EUA). Las variaciones dentro y entre los análisis para los tres RIAs fueron menores al 8 y 10 por ciento respectivamente.

### Resultados

Las concentraciones basales de gonadotropinas y andrógenos detectados en condiciones basales antes de la gonadectomía se muestran en el cuadro I. Como puede observarse, los casos A, B y en menor grado el C, presentaron concentraciones basales de LH y FSH significativamente mayores que los controles normales. El caso D mostró concentraciones elevadas de LH y normales de FSH. Las concentraciones circulantes de T se encontraron dentro del límite normal bajo (sujetos A y B) o medio (sujetos C y D), en tanto que los de androstendiona discretamente elevados en los pacientes B y D. La relación T:A se encontró disminuida en los pacientes A, B y D (2.5, 2.1 y 2.9 respectivamente;  $n=4.9 \pm 1.4$ ) y normal en el C (4.5). Las relaciones T:DHT basales se encontraron significativamente elevadas en todos los pacientes, con excepción del paciente B (Cuadro I).

Cuadro I

Concentraciones basales de LH, FSH y andrógenos en el suero de los 4 sujetos con SFTC previas a la gonadectomía

Paciente	LH mUI/ml	FSH	T	A ng/ml	DHT	T:DHT	T:DHT*
A	40 ± 6	25 ± 5	4.8	1.8	0.175	27.6	18.5
B	52 ± 8	27 ± 2	6.2	2.9	0.454	13.8	15.7
C	22 ± 1	8 ± 1	7.6	1.6	0.433	17.6	24.9
D	30.5 ± 1.1	3.8 ± 0.34	6.2	2.1	0.337	18.3	23.7
Normal	3 - 10	0.5 - 5	5.9 ± 1.2	1.2 ± 0.4	0.557 ± 0.20	10.9 ± 1.8	13.3 ± 3.6

\* Durante respuesta máxima a hCG.

En las figuras 2 y 3 se ilustran las respuestas testiculares en términos de T y A de los cuatro sujetos estudiados. Los sujetos A y B no presentaron respuesta alguna en términos de T a la estimulación con hCG; el paciente C mostró incrementos totales de 2 ng/ml a las 24 h de administrada la primera dosis, y el paciente D presentó una respuesta enteramente normal aunque en los límites bajos del espectro presentado por seis sujetos adultos normales. En términos de androstendiona, el incremento máximo en los pacientes A y B se presentó después de la segunda dosis de la gonadotropina (paciente A, de 1.8 a 2.5 ng/ml, paciente B, de 2.9 a 3.4 ng/ml); el paciente C mostró aumentos progresivos después de cada dosis de hCG, con el incremento máximo neto después de la cuarta administración (basal, 1.6 ng/ml, 24 h después de la última dosis, 2.4 ng/ml). La androstendiona en el sujeto D mostró un incremento discreto inicial después de la primera dosis (de 2.1 a 2.7 ng/ml) y un segundo aumento de magnitud similar después de la cuarta dosis (de 2.0 ng/ml en el 4o día del estudio a 2.9 ng/ml la mañana del 5o. día (Fig. 3). La relación T:A durante el tiempo máximo de estimulación se mantuvo baja en los pacientes A, B y D (2.3, 2.4 y 3.4, respectiva-

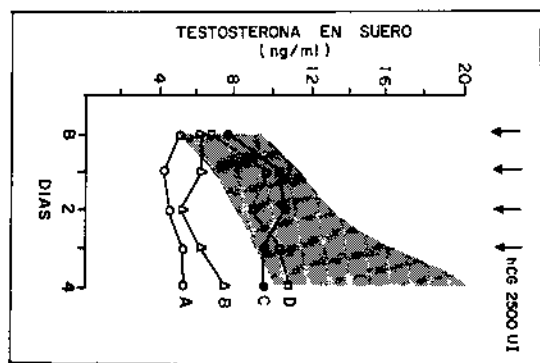


Figura 2. Respuesta testicular en términos de testosterona en suero, a la administración de gonadotropina coriónica (hCG) en los cuatro sujetos con SFTC. El área sombreada representa la respuesta observada en seis voluntarios adultos normales.

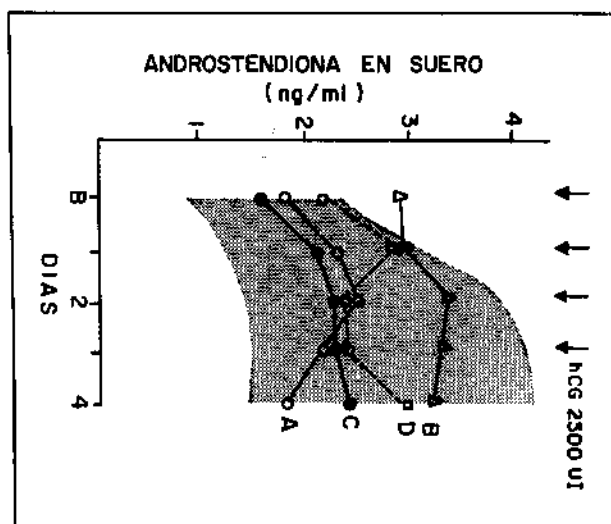


Figura 3. Respuesta testicular en términos de androstendiona en suero, a la administración de gonadotropina coriónica (hCG) en los cuatro sujetos con SFTC. El área sombreada representa la respuesta observada en seis voluntarios adultos normales.

mente; normal,  $9.7 \pm 3.8$ ) y sin modificaciones significativas en el C (4.6). Finalmente, la relación T:DHT durante el tiempo máximo de estimulación, permaneció elevada en los pacientes A, B y D (Cuadro I).

#### Respuesta hipotálamo-hipofisiaria a la administración de testosterona y citrato de clomifén

Después de la orquidectomía, las concentraciones en suero de LH no mostraron cambios significativo alguno en los sujetos A y B, en tanto que en los pacientes C y D se detectaron elevaciones de 50 por ciento en relación a las cifras basales. Las concentraciones circulantes de FSH aumentaron significativamente en todos los sujetos ( $> 70 \text{ mUI/ml}$ ). En el sujeto A, la administración de ET indujo disminuciones del 65 y 35 por ciento en las concentraciones basales postorquidectomía de LH y FSH (Fig. 4); este efecto supresor fue efectivamente revertido por la administración simultánea de clomifén. Los pacientes B y D no mostraron alteraciones significativas en las concentraciones circulantes de LH a lo largo del estudio, en tanto que las de FSH disminuyeron en 20 por ciento durante el ciclo de ET+clomifén

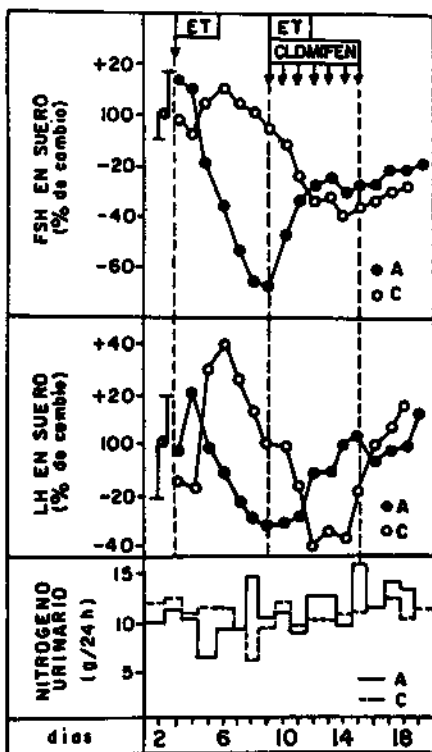


Figura 4. Cambios en la secreción de LH y FSH, así como en la excreción urinaria de nitrógeno durante la exposición a testosterona exógena (ET) y citrato de clomifén en los sujetos A y C.

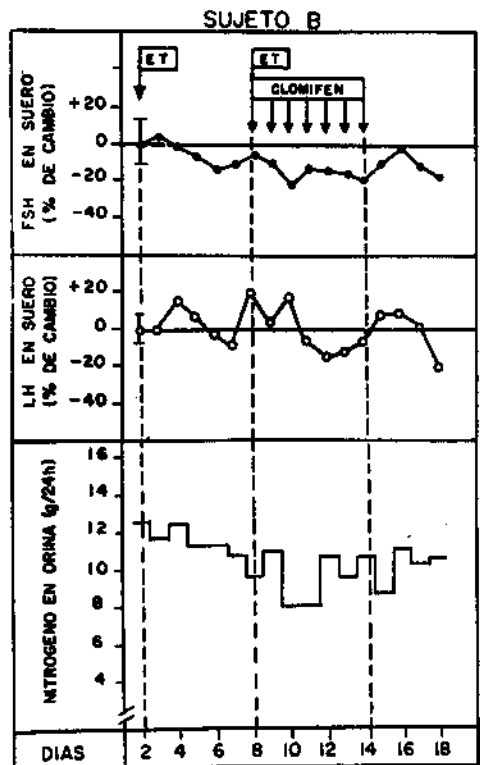


Figura 5. Cambios en la secreción de LH y FSH y en la excreción urinaria de nitrógeno durante la exposición a testosterona exógena (ET) y citrato de clomifén en el sujeto B.

(Figs. 5 y 6). El sujeto C, presentó un perfil totalmente diferente al del resto de los pacientes (Fig. 4). Después de la primera administración de ET, las concentraciones circulantes de FSH no presentaron modificaciones evidentes en tanto que las de LH mostraron elevaciones hasta de 40 por ciento sobre los valores basales; durante el ciclo ET+clomifén ambas gonadotropinas disminuyeron significativamente (Fig. 4). Todos los pacientes mostraron elevaciones significativas en las concentraciones de T en suero después de cada una de las dosis de ET (> 4 ng/ml en todos los casos). En ninguno de los casos se observaron disminuciones significativas en la eliminación urinaria de nitrógeno.

#### Estudios in vitro

En los estudios de captación de ( $^3\text{H}$ )DHT por fibroblastos en monocapa los sujetos A, B y C mostraron captaciones considerablemente disminuidas en comparación con las células provenientes de controles sanos (< fmol/mg prot/h; Fig. 7); durante la incubación a 42° C, estas captaciones disminuyeron aún más (< 10 fmol/mg prot/h). Las células provenientes del sujeto D fueron incapaces de captar en forma específica al andrógeno radiactivo (Fig. 7).

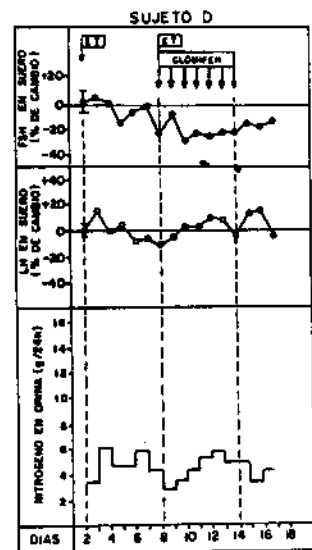


Figura 6. Cambios en la secreción de LH y FSH y en la excreción urinaria de nitrógeno durante la exposición a testosterona exógena (ET) y citrato de clomifén en el sujeto D.

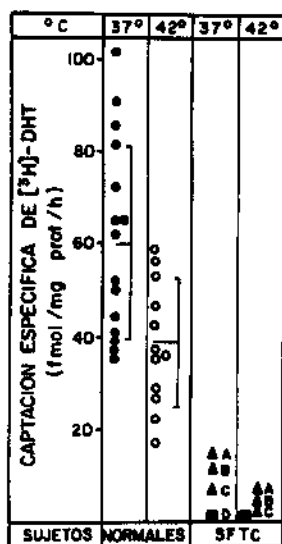


Figura 7. Captación específica de  $[^3\text{H}]$ -DHT a 37° y 42 °C en fibroblastos derivados de piel del área genital de controles normales y de los pacientes con SFTC estudiados.

## Discusión

En el presente trabajo se han descrito los resultados de estudios bioquímicos y endocrinológicos llevados a cabo en cuatro sujetos con SFTC. El conjunto de los mismos demuestra la existencia de una clara heterogeneidad tanto del defecto molecular como de la función del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

En los tres familiares afectados con el SFT se detectó actividad residual de receptores para andrógenos. Dos de los pacientes (sujetos A y B) mostraron daño testicular intersticial primario a juzgar por la baja reserva gonadal en términos de secreción de T, en tanto que el paciente más joven (sujeto C) presentó una aparente integridad de la función biosintética de T. De hecho, este sujeto fue el único de los tres que mostró relaciones T:A dentro de los límites normales. La significativa elevación de las concentraciones circulantes de LH, aunado a la baja reserva testicular y relaciones T:A disminuidos en los sujetos A y B, sugiere fuertemente la existencia de un bloqueo parcial en la actividad de la enzima 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

En el estudio farmacológico llevado a cabo con la finalidad de explorar la magnitud de la resistencia a los andrógenos, el familiar más joven con SFT fue, asimis-

mo, el único en mostrar cierto grado de sensibilidad a la acción de los andrógenos, a juzgar por los descensos significativos en las concentraciones circulantes de ambas gonadotropinas en respuesta al ciclo ET-clomifén. Considerando todos los resultados en conjunto, las características bioquímicas y endocrinas presentes en esta familia con SFT son particulares en cuanto a que semejan estrechamente los perfiles expresados por los modelos de resistencia a los andrógenos del roedor.<sup>14</sup>

El paciente D, con la variedad receptor-negativo del SFT, presentó integridad en la función intersticial del testículo, así como una resistencia completa de la unidad hipotálamo-hipofisiaria a la administración de T, la cual fue similar a la manifestada por el paciente B. El perfil endócrino y bioquímico de este paciente es por lo tanto semejante a los previamente informados en la literatura para el modelo de resistencia a los andrógenos en el hombre.<sup>1,20</sup>

Tres de los cuatro sujetos con SFT estudiados presentaron relaciones T:DHT elevadas, tanto en condiciones basales como durante la estimulación máxima con hCG. La elevación en esta relación sugiere la existencia de una deficiencia parcial en la actividad de la enzima 5-alfa-esteroide reductasa, como manifestación secundaria de la resistencia a los andrógenos. Esta observación, en conjunto con el hallazgo de una actividad de 5-alfa reducción aparentemente normal en el sujeto B, es compatible con resultados de estudios previos llevados a cabo en sujetos con las formas completa y parcial de resistencia a los andrógenos y que indican que este defecto secundario es expresado contra un fondo de significativa variación constitutiva entre sujetos normales.<sup>9, 21-23</sup>

El hallazgo de que diferentes defectos moleculares sean capaces de conducir a la expresión de fenotipos idénticos, es una indicación clara de la heterogeneidad genética del SFT en el humano. Es indudable que la aplicación de la tecnología del ADN recombinante en este padecimiento en particular ofrecerá una importante información respecto a los defectos primarios que caracterizan a las diferentes variedades de expresión fenotípica molecular (receptor-negativo, receptor-positivo inestable, receptor-positivo "normal") en este excepcional experimento de la naturaleza.

## Conclusiones

Los resultados del presente estudio demuestran que en el SFT existe una marcada heterogeneidad bioquímica del defecto molecular así como endocrina en la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Esta heterogeneidad está caracterizada por diferencias en la capacidad para captar y retener DHT a nivel intracelular así como

por variaciones en el grado de daño de la función testicular y en la magnitud de la resistencia a la acción de andrógenos, particularmente a nivel de la unidad hipotálamo-hipofisiaria. El conjunto de los resultados obtenidos sugieren la existencia de una variabilidad dependiente de la edad, en la expresión de la insensibilidad a los andrógenos en la familia con SFT estudiada.

Trabajo parcialmente auspiciado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), México, y la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

## Referencias

- Pérez-Palacios G, Chávez B, Méndez JP, Imperato-McGinley J, Ulloa-Aguirre A. The syndromes of androgen resistance revisited. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 10.
- Imperato-MacGinley J, Peterson R. Male pseudohermaphroditism: the complexities of male phenotype development. *Am J Med* 1976; 61: 251.
- Griffin JE, Leshin M, Wilson JD. Androgen resistance syndromes. *Am J Physiol* 1982; 243:E81.
- Imperato-MacGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5- $\alpha$  reductase deficiency in man. An inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974; 186: 1213.
- Brown TR, Maes M, Rothwell SW, Migeon CJ. Human complete androgen insensitivity with normal dihydrotestosterone receptor binding capacity in cultured genital skin fibroblasts: evidence for qualitative abnormality of the receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 61.
- Griffin JE, Punyashtihiti K, Wilson JD. Dihydrotestosterone binding by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from control subjects and from patients with hereditary male pseudohermaphroditism due to androgen resistance. *J Clin Invest* 1976; 57: 1342.
- Cllier ME, Griffin JE, Wilson JD. Intranuclear binding of ( $^3$ H)dihydrotestosterone by cultured human fibroblasts. *J Clin Endocrinol. Metab* 1978; 103: 1499.
- Hughes IA, Evans BAJ. Complete androgen insensitivity syndrome characterized by increased concentration of normal androgen receptor in genital skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 309.
- Ulloa-Aguirre A, Chávez B, Méndez JP, Saavedra D, Pérez-Palacios G. Inherited impairment of nuclear androgen uptake as a cause of familial androgen insensitivity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 28: 317.
- Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynec* 19853; 65: 1192.
- Judd HL, HAMILTON cr, Barlow JJ, Yen SSC, Kliman B. Androgen and gonadotropin dynamics in testicular feminization syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 229.
- Faiman C, Winter JJ. The control of gonadotropin secretion in complete testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 631.
- Medina M, Ulloa-Aguirre A, Fernández MA, Pérez-Palacios G. The role of oestrogens in gonadotropin dynamics in the testicular feminization syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 95: 314.
- Bardin CW, Bullok LP, Sherins RJ, Mowszowicz I, Blackburn WR. Androgen metabolism and mechanism of action in male pseudohermaphroditism: A study of testicular feminization. *Rec Prog Horm Res* 1973; 29: 65.
- Schneider G, Bardin CW. Defective testicular testosterone synthesis by the pseudohermaphrodite rat: an abnormality of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1970; 87: 864.
- Attardi B, Geller LN, Ohno S. Androgen and estrogen receptors in brain cytosol from male, female and testicular feminized (Tfm/y) mice. *Endocrinology* 1976; 98: 864.
- Attardi B, Ohno S. Physical properties of androgen receptors in brain cytosol from normal and testicular feminized (Tfm/y) mice. *Endocrinology* 1978; 103: 760.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Am J Dis Child* 1970; 45: 13.
- Abraham Ge, Manlimos FS, Garza R. Radioimmunoassay of steroids. En: Abraham GE, ed. *Handbook of radioimmunoassay*. New York: Marcel Dekker Inc, 1977: 591.
- Pérez-Palacios G, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S. Inherited male pseudohermaphroditism: Analogies between the human and rodent models. En: Serio M, Motta M, Zanisi M, Martini L, ed. *Sexual differentiation: basic and clinical aspects*. New York: Raven Press, 1984: 287.
- Imperato-MacGinley J, Peterson R, Gautier T, Cooper G, Danner R, Arthur A, Morris PL, Sweeney WJ, Shackleton C. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for secondary 5  $\alpha$ -reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 931.
- Jukier L, Kaufman M, Pinsky L, Peterson RE. Partial androgen resistance associated with secondary 5  $\alpha$ -reductase deficiency: identification of a novel qualitative androgen receptor and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 679.
- Pinsky L, Kaufman M, Straisfeld C, Zilahi B, St-G Hall C. 5  $\alpha$ -reductase activity in genital and nongenital skin fibroblasts from patients with 5  $\alpha$ -reductase deficiency, androgen insensitivity, or unknown forms of male pseudohermaphroditism. *Am J Med Genet* 1978; 1: 407.

## COMENTARIO OFICIAL

PEDRO A. SERRANO\*

Con gusto acepté la invitación de la Academia Nacional de Medicina para hacer el comentario al trabajo de ingreso del doctor Alfredo Ulloa Aguirre. Trabajo, que por su solidez, ratifica a su autor el pleno derecho de ser reconocido como investigador; lo que implica espíritu creador, preparación fundamental y juicio analítico. Su trabajo me pareció excelente: un pilar más del bien ganado prestigio del laboratorio e institución donde se gestó.

Hermafrodito, según cuenta Ovidio en su fábula, fue un hermoso mancebo hijo de Hermes y Afrodita, de quienes toma su nombre. Un día al llegar caluroso a una fuente de la que cuidaba Salmacis, la ninfa se prenda de su amor y se arroja al agua abrazándole y rogando a los dioses que uno y otro no pudiesen separarse jamás.<sup>1</sup> El

\* Académico titular.



pobre mozo sólo pidió a estos dioses concediesen la misma virtud a quienes en aquella fuente se bañasen y fuesen como ellos un mismo ser. De ahí el uso de la palabra, que ya aparece en las descripciones médicas en tiempo de Hipócrates,<sup>2,3</sup> para referir estos casos de virilización en cierta manera portentosos por ser raros como dice Sebastián de Covarrubias.<sup>4</sup>

Los cuadros estudiados por el doctor Ulloa Aguirre, son como él mismo los califica, "un excepcional experimento de la Naturaleza". La descripción de este error congénito está precedido por los estudios que sobre el síndrome adrenogenital hizo Prunty;<sup>5</sup> él encuentra ya un primer caso descrito por Sampson<sup>6</sup> hace 302 años, en el que una niña padece virilización a causa de un tumor adrenal.

Cuando Thomas Addison descubre la suprarrenal en 1855 se suscita un nuevo interés por estas anomalías<sup>7,8</sup> y en 1905 Bullocky Sequeira<sup>9</sup> describen un caso que por sus características pudo haber sido un síndrome de Cushing, pero reunieron 12 casos más publicados en distintas revistas internacionales, desde uno considerado característico descrito por Tilesius en 1756,<sup>10</sup> incluyendo uno identificado como varón, pero todos coincidiendo con tumor o hiperplasia de la suprarrenal.

En este siglo, se logra identificar en estos enfermos un aumento de andrógenos,<sup>12</sup> así como de 17-cetosteroides<sup>13,14</sup> como responsables del androgenismo. Bartter,<sup>15</sup> con muy pocos elementos, demuestra en estos casos, la carencia de glucocorticoides y mineralocorticoides por su anormal respuesta a la aplicación de ACTH y concluye que cursan con hipersecreción de corticotrofina, deduciendo que deben responder al tratamiento con cortisona. Pronto fueron confirmadas estas hipótesis por muchos autores, entre ellos Wilkins,<sup>14</sup> Eberlein,<sup>15</sup> y Bongiovanni,<sup>16</sup> contribuyendo además, a una más clara identificación de otro error congénito, y esta vez por deficiencias enzimáticas en el metabolismo de las hormonas adrenales.

El doctor Ulloa Aguirre nos ofrece un trabajo en el que limpiamente define los tipos de anomalías que al parecer se presentan, tanto en el ser humano como en algunas cepas del animal de laboratorio: el síndrome de "resistencia a los andrógenos", que puede expresarse desde una simple azoospermia hasta un hermafroditismo completo por defecto en el preceptor, en el receptor o en complejos postreceptores.

Al clínico, le proporciona elementos de criterio para sospechar estas alteraciones, pues tal será el caso en pacientes en los que sospechada la alteración se demuestre que cursan con elevación de LH o FSH, en tanto que la testosterona se encuentre en niveles normales o discretamente elevada.

En su investigación, va más allá y profundiza en su estudio abordando modelos experimentales que le permitan estudiar el eje hipotálamo-hipofisiario, y llega inclusive al estudio *in vitro*, utilizando cultivo de tejidos a partir de piel de región genital de los pacientes, con lo que, en mi personal criterio, demuestra la clara diferencia de uno de los enfermos estudiados (sujeto D). Estoy de acuerdo que estos enfermos tienen franca heterogeneidad, tal como observa el doctor Ulloa en sus casos, haciéndolas recaer en parte a la edad de los pacientes. Esta observación es válida considerando que el sujeto C es el más joven; si tal es el caso, vale la pena hacer resaltar que este sujeto y otro de los pacientes cursaran con cifras normales o muy poco elevadas de FSH, y como era de esperarse, sí respondieron ambos pacientes a la administración de gonadotropina coriónica, incrementando claramente sus cifras de testosterona como respuesta a este estímulo.

Este trabajo es un claro ejemplo de que el único camino de superación para el gremio médico es - como siempre he creído, - la íntima y digna colaboración entre el clínico y el investigador de laboratorio. Es lo que permite abordar la parte más valiosa, de nuestra profesión: la verdaderamente creativa. Los campos de investigación abordados en este trabajo, son de los más avanzados hasta la fecha y es un tema que no está lejos de ofrecer la posibilidad de manipulación por ingeniería genética; coincide esta presentación con el primer ensayo autorizado de "transferencia genética", realizado en mayo de este año por Rosemberg y Anderson en un paciente con melanoma.

## Referencias

1. Serrano NM. Diccionario universal. Madrid: Astor Hermanos, 1878.
2. Keil H. Note on antiquity of adrenogenital syndrome. Bull Hist Med 1949; 23: 201. Cit por Kelly.<sup>3</sup>
3. Kelly M. History of adrenal virilism. Brit Med J 1956; 11: 1300.
4. De Covarrubias S. Tesoros de la lengua castellana o española. Madrid: Ed. Turner, 1979.
5. Prunty FTG. Chemical and clinical problems of the adrenal cortex. Brit Med J 1956; 11: 615.
6. Sampson E. Adrenal tumor in virilized girl. Phil Trna Bull 1967; 19: 80.
7. Gould G, Pyle W. Anomalies and curiosities of medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1897: 307.
8. Ogle JW. Unusually large mass of carcinomatous deposit in one of the suprarenal capsules of a child. Trans Pathol Soc London 1865; 16: 250.
9. Bullock W, Sequeira JH. On the relations of the suprarenal capsules to the sexual organs. Trans Pathol Soc London 1905; 56: 189.
10. Tilesius 1756 cit. por Linsen. Beiträge zur Klinik 1903; 28: 282. Cit. por Bullock.<sup>9</sup>
11. Simpson SL, Fremery P, MacBeth A. The presence of an excess of

- "male" (comb growth and prostate-stimulating) hormone in virilism and pseuhermaphroditism. *Endocrinology* 1936; 20: 363.
12. Callow NH, Callow RK, Emens CF. Colorimetric determination of the substances containing CH<sub>2</sub>CO in urine extracts as indication of androgen content. *Biochem J* 1938; 32: 1312.
  13. Bartter FC, Albright F, Forbes AP, Leaf A, Dempsey E, Carrol E. Effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia; attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern. *J Clin Invest* 1951; 30: 237.
  14. Wilkins L. The diagnosis of the adrenogenital syndrome and its treatment with cortisone. *J Pediat* 1952; 41: 860.
  15. Eberlein WR, Bongiovanni AB. Congenital adrenal hyperplasia: an inborn error of metabolism. *Helv Paed Acta* 1956; 11: 105.
  16. Bongiovanni AM, Eberlein WR, Cara J. Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome. *J Clin Endoc* 1954; 14: 409.
  17. Culliton BJ. Gene test begins. *Science* 1989; 903.

## ALBERTO CALMETTE (1863-1933)



La tuberculosis, que fuese una de las enfermedades infecciosas más terribles a las que la Medicina hubo de enfrentarse, es en la actualidad un padecimiento de menor importancia que se domina y cura con relativa facilidad. Los motivos de este cambio tan satisfactorio son diversos: los conocimientos bacteriológicos y epidemiológicos, así como el desarrollo de productos quimioterápicos y antibióticos de gran eficacia. Para prevenir una infección tuberculosa han sido sobre todo de gran importancia las investigaciones inmunológicas en este terreno. Estas van estrechamente unidas al nombre de Alberto León Charles Calmette, que nació en Niza hace 127 años (12 de junio de 1863). Calmette (discípulo de Pasteur) fue el primero en introducir procedimientos para la inmunización activa contra la tuberculosis, empleando una vacuna de bacilos vivos de la tuberculosis, pero no virulentos (B.C.G. Biliado Calmette Guérin).

**J.S.P.**