

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 14 N: 3 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN ABRIL 1964

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín. — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". — Tarifa Postal reducida. Lic. N° 1.896 del Ministerio de Comunicaciones.

Dr. Oriol Arango Mejía
Decano de la Facultad

Dr. Antonio Ramírez G.
Presidente de la Academia

EDITOR:

Dr. Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Héctor Abad Gómez
Dr. Iván Jiménez
Dr. Alfredo Correa Henao

Dr. César Bravo R.
Dr. David Botero R.
Srta. Melva Aristizábal

Srta. Margarita Hernández B.
Administradora

CONTENIDO:

EDITORIAL

La Escuela de Salud Pública de la Universidad de Antioquia
Dr. Alberto Robledo Clavijo 139

MEMORIAS CIENTIFICAS ORIGINALES

La Cromatina sexual y sus aplicaciones clínicas.
Dr. Gonzalo Uribe Botero 141

PRESENTACION DE CASOS

Gota iatrogénica. Observaciones sobre las crisis de gota ocasionadas por la medicación diurética-antihipertensiva.
Dr. Oscar Gutiérrez Rodríguez 212

SECCION DERMATOLOGICA

Penfigo seborreico. Presentación de cinco casos.
Dres. Gonzalo Calle Vélez y Víctor Cárdenas J. 222

LA ESCUELA DE SALUD PUBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

En el presente mes inicia sus cursos regulares la Escuela de Salud Pública, nuevo aporte de la Universidad de Antioquia a la cultura y al desarrollo de la Nación.

Lo que esta entidad significa para el futuro del país, es posible predecirlo si pensamos en la situación precaria que en materia de salud se vive en casi todas las regiones de nuestra patria, en los medios insuficientes con que se cuenta para salir de esa situación y particularmente en el escaso personal debidamente preparado para trabajar en Salud Pública con que contamos en la hora presente.

El bienestar social y el crecimiento económico deben marchar al unísono y así lo han comprendido los Estadistas de América cuando lo consagraron en las Cartas de Bogotá y de Punta del Este, que son la exacta manifestación de su voluntad de trabajar unidos para promoverlos.

El cambio que se ha venido operando en las últimas décadas en nuestra economía, de agrícola a semi-industrial, con el consiguiente desplazamiento de las gentes de los campos hacia las ciudades, incide notoriamente en nuestros problemas de salud, pues si en los campos hay desnutrición y falta de asistencia, en las ciudades se crecen los problemas como resultado del hacinamiento, el desempleo y la aglomeración de gentes en los barrios carentes de todo recurso sanitario.

Y si a esto se une lo que algunos han denominado "explosión demográfica", pues a pesar de las altas cifras de mortalidad infantil, nues-

tros pueblos crecen en proporción mayor que ninguna otra parte del orbe, deducimos la necesidad de intensificar la preparación no sólo de nuestros Médicos, sino de los profesionales para-médicos y del personal auxiliar, con el fin de poder atender de manera eficiente a la comunidad y procurar el alcance de las elevadas metas fijadas por nuestros dirigentes.

La creación de otra Escuela de Salud Pública en Colombia, lejos de provocar el resentimiento en otros sectores del país, debe ser motivo de beneplácito para todos los buenos colombianos, pues de una leal y franca emulación entre las Escuelas existentes, sólo puede resultar una mejor preparación de sus egresados y por ende, un mayor beneficio del pueblo a quien van a servir.

Para Antioquia particularmente, la existencia de la Escuela de Salud Pública es de gran trascendencia, pues somos conscientes de los grandes problemas sanitarios que hacen que nuestras causas de mortalidad y morbilidad sean todavía las que en otros países ya han sido desplazadas y estamos acometiendo obras como la colonización de Urabá, la industrialización del Oriente del Departamento y el desarrollo de otras regiones que hacen que apenas sea natural que, atendiendo a una sana lógica, nos preocupemos por preparar de manera completa al personal que va a trabajar y a colaborar en el cumplimiento de los planes trazados para el futuro esta sección del país.

Puede estar segura toda la República, que los egresados de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Antioquia prestarán mañana sus servicios competentemente y con un elevado espíritu patriótico a todo el país, como están acostumbrados a hacerlo quienes han bebido su ciencia y se han compenetrado del espíritu de nuestra Alma Mater.

ALBERTO ROBLED0 CLAVIJO

LA CROMATINA SEXUAL Y SUS APLICACIONES CLINICAS

* Dr. Gonzalo Uribe Botero

Con el convencimiento de la dificultad que tiene el diagnóstico y tratamiento de los estados intersexuales, hemos sentido la necesidad de iniciar en nuestro medio el estudio de la Cromatina Sexual descubierta por Barr y Bertram en 1.949.

De esta manera pretendemos:

- a) Colaborar en el esclarecimiento de los estados disendocrínicos sexuales por el empleo de este examen;
- b) Estudiar las células del líquido amniótico para capacitarnos en el diagnóstico precoz del sexo;
- c) Iniciar entre nosotros una clasificación de los tumores malignos mediante el estudio de la cromatina sexual en ellos;
- d) Llamar la atención sobre su posibilidad de empleo en el enfoque del tratamiento hormonal de los tumores malignos;
- e) Dar algunas opiniones como aporte a los conceptos sobre el significado de la cromatina sexual en relación con el estudio cromosómico y con la formación en "gota pendiente" de los glóbulos blancos.

* Tesis Laureada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

* Ex-Residente de Patología; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

* Ex-Profesor de Histología; Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

* Jefe del Departamento de Anatomía Patológica; Hospital San Juan de Dios, Cúcuta.

Iniciamos este estudio en el año de 1956 bajo la dirección del Doctor Tomás Campuzano Ibáñez y, desde 1958 lo elegimos como trabajo de tesis doctoral bajo la dirección del Doctor Mario Robledo Villegas.

CROMATINA SEXUAL APLICACIONES CLINICAS

Los estudios relacionados con el sexo, sus problemas, sus divisiones, siempre ha sido motivo de interés. Pero en los últimos años, este interés ha aumentado merced a los descubrimientos que han modificado el rumbo de los estudios y han facilitado la comprensión de numerosos problemas que hasta hace poco eran un verdadero enigma en la medicina.

El descubrimiento de los cromosomas en el núcleo, sus variaciones numéricas y morfológicas, ha venido a constituir el único factor que define verdaderamente el sexo, modificando en esta forma el concepto de que lo que definía el sexo era la naturaleza masculina o femenina de las glándulas sexuales. Por lo tanto cuando nos encontramos ante un caso en el cual existe un desacuerdo entre el número de cromosomas del núcleo y el carácter de la gónada, debemos admitir una inversión fenotípica del sexo en el cual el genotipo estará representado por la fórmula cromosómica.

De acuerdo con los conceptos anteriormente expuestos, vemos cómo en la actualidad se acepta que la determinación del sexo consiste en la determinación cromosómica existente en las células germínicas, siendo la gónada un producto de la diferenciación obtenido mediante la colaboración de una serie de factores, con los factores genéticos en el desarrollo masculino o femenino. En esta forma se modifican definiciones que eran clásicamente admitidas y según las cuales la determinación sexual consistía en el establecimiento del sexo de la gónada, y la diferenciación sexual en el desarrollo del aparato genital en un sentido que está de acuerdo con el signo de dicha gónada(1).

HISTORIA

Hemos decidido, por juzgarlo de importancia y para aclarar algunos conceptos, hacer una síntesis cronológica en el campo de los descubrimientos cromosómicos y de otros relacionados con éstos y los cuales son motivo de nuestro trabajo.

Completaremos los datos publicados en el magnífico artículo de

Ernes Chu (2) quien al referirse a estos datos dijo que las primeras descripciones cromosómicas, sin que aún se empleara este término, se debían a Flemming (3) que, en los años de 1881-82, encontró unas formaciones en V y J en células de la cornea en mitosis. Waldeyer (4) en 1888 denominó estas formaciones con el nombre de cromosomas. Hansemann (5) en 1891 encontró en las células humanas, 18,24 y hasta más de 40 cromosomas. En este mismo año Henking (6) observó en los espermatoцитos de un coleóptero, un elemento del núcleo teñido en oscuro, el cual pasaba sin división solo a la mitad de la espermátida pero no llegó a comprender su descubrimiento. Pronto sin embargo lo que él denominó corpúculo X, era reconocido como el cromosoma X. De Winiwarter (7) en 1912 dió a conocer el número real de cromosomas y dijo que en el hombre existen 47 ($47+X$) y que en la mujer 48 ($46+XX$). Tal hecho fue confirmado por Oguna y Kihara (8) en 1923. Wieman (9) en 1917 fue el primero en informar acerca de la presencia de los cromosomas XY. Evan (10) en 1918 dijo por primera vez que el número diploide de cromosomas es de 48; esta conclusión la sacó de sus estudios en espermatogonias. Painter (11) en 1923 llegó a la conclusión de que el número correcto de cromosomas es de 48 y sugirió la posibilidad de un XXY hermafrodita. De Winiwarter y Oguna (12) en 1926 dijeron que en la espermatogonía sólo existe un cromosoma sexual. Koller (13) en 1937 probó la existencia de los cromosomas XY. Recientemente Tjio y Levan (14) en 1956, en un estudio por medio de cultivos de tejidos de cuatro embriones humanos y después de un recuento de 265 mitosis, descubrieron la cifra constante de 46 cromosomas. Simultáneamente Ford y Hamerton (15) encontraron 46 cromosomas en las gónadas de individuos de origen inglés. Kondani (16 - 17) describió variaciones numéricas de 46, 47 y 48 cromosomas en material de gónadas de individuos japoneses, lo cual confirmó este autor en 1958, hasta que una reinvestigación llevada a cabo por Tjio y Puck (18) en 1958 en 15 personas, encontró un número constante de 46 cromosomas, aceptándose éste como el número correcto de cromosomas en la especie humana.

Llegamos en estos momentos a la conclusión de que en la especie humana existe un número diploide de 46, representado por una serie de cromosomas sensibles iguales, los autosomas, y por un par XX en la hembra y XY en el macho, llamados heterocromosomas, de los cuales deducimos el sexo.

Uno de los fenómenos más sorprendentes en citología es la gran parte de material celular que está agregado en partículas de varios ti-

pos, y el cual se encuentra con variación de detalle, en todas las células animales y vegetales. Los cromosomas con sus subdivisiones en cromómeros y bandas, son el ejemplo más corriente (19). Existirá entonces una forma más rápida y diferente del estudio de los cromosomas en los cultivos para encontrar la diferencia de los sexos?

La respuesta a este interrogante nos la dan los estudios de Barr y Bertram (20) quienes en 1949 encontraron una diferencia morfológica en las neuronas de gato. Describieron un cuerpo de una micra de diámetro de situación yuxtannucleolar en los núcleos de las neuronas de gata y el cual no se observa en las de gato. Denominaron a esta pequeña formación *satélite nucleolar*. Sugirieron la posibilidad de que esta formación sea un derivado en las hembras gracias a la duplicidad de esta porción, la cual se tiñe por el método de Nissl, con los colorantes básicos como el cresil violeta y la tionina. Anotaron, además, que durante los períodos de intensa síntesis de núcleo - proteínas se presenta una movilización del satélite pudiéndosele encontrar ya en el carioplasma o contra la membrana nuclear; este fenómeno coincide también con el agrandamiento del nucléolo. Estas observaciones las realizaron después de estimular prolongadamente el nervio hipogloso con lo cual se produce una depleción en las neuronas del material de Nissl, para reaparecer en la fase de recuperación; por esto se piensa que el nucléolo y el satélite nucleolar intervendrían en esta síntesis.

Barr, Bertram y Lindsay (21) en 1950 publicaron un extenso trabajo en el cual manifiestan que el nombre de *satélite nucleolar* lo han utilizado únicamente como una conveniencia temporal mientras se adquiere mayor información. Realizaron este estudio utilizando gatos, machos y hembras, anestesiados con nembutal, fijando los tejidos con formol isotónico al 10% mediante la perfusión por el sistema vascular. Incluyeron los tejidos en parafina y efectuaron secciones de unas 12 micras. Hicieron la coloración con violeta de cresil y buscaron el satélite nucleolar en 500 núcleos. Estudiaron además 12 regiones diferentes del sistema nervioso central y encontraron el satélite nucleolar adyacente a la membrana nuclear. Su posición puede modificarse por condiciones experimentales que afectan el metabolismo de las neuronas, como ya se dijo en el artículo primero de Barr. Además pensaron que esta posición puede variar según cambios metabólicos. Su forma también varía, siendo aplanada en una de sus caras cuando se encuentra adosado a una de las membranas o esférica en caso de encontrarse libre en el carioplasma. En cuanto a su tamaño anotaron que puede variar entre 0.5 y una micra. Para su coloración señalaron como más

ventajosa que la del cresil violeta, la tionina, la cual, como es colorante de propiedades metaçromáticas, tiñe el nucléolo y el material de Nissl de violeta y el satélite nucleolar de color azul. Esta diferencia de tinción facilita la identificación del satélite cuando está situado en el mismo plano del nucléolo, cuando se encuentra contra la membrana del núcleo o en posición intermedia. La técnica de coloración de Feulgen que gracias a sus propiedades químicas, nos permite decir que el satélite nucleolar, es Feulgen positivo, mientras que el material de Nissl y el nucléolo son Feulgen negativos. Algo similar sucede con el verde metil pironina, con el que se tiñen de rojo el nucléolo y el material de Nissl, mientras que el satélite nucleolar se tiñe de verde. Esta diferencia de coloración nos indica que el satélite nucleolar contiene ácido desoxirribonucleico y que el nucléolo y el material de Nissl contienen ácido ribonucleico. Por último señalaron también como ventajosa la coloración con plata según la técnica del protargol de Bodian, método que tiene sin embargo la desventaja de colorear otros cuerpos intracelulares además del nucléolo y su satélite, lo cual puede conducir a interpretaciones erróneas.

Después de la aparición de estas primeras publicaciones se ha acumulado gran cantidad de literatura de la cual conviene hacer una breve síntesis que seguramente dará orientación a nuestros lectores.

Barr y col. (21) en 1950, Graham y Barr (22) en 1952, Moore y Barr, (23) en 1953 refutaron la idea inicial del satélite nucleolar diciendo que no es un derivado de la porción del cromosoma nucleolar conocido como organizador nucleolar, del cual la hembra tendría un doble componente, sino que sería más bien una representación de los cromosomas X. Propusieron para este elemento la denominación de Cromatina Sexual. En el macho en condiciones normales sólo se encuentra esta formación en un 5% de las células, pero en estados patológicos y después de la estimulación prolongada del nervio hipogloso de gatos según los experimentos de Barr y col. (21) hechos en 1950 el satélite nucleolar se hace visible en un 38% de las neuronas.

Brusa (24) en 1952 confirmó la diferencia de los sexos en los gatos y dijo que la cromatina sexual es equiparable al cuerpo accesorio descrito por Cajal (25) en 1910. Esta duda fue aclarada por Schurman (26) en 1954 y por Lindsay y Barr (27) en 1955, quienes lograron colorear el cuerpo descrito por Cajal con la plata y la cromatina sexual con el verde metilo, demostrando simultáneamente las dos estructuras en los núcleos de las hembras. En los machos solamente encontraron el cuerpo descrito por Cajal.

Moore y col. (28) en 1953 encontraron por primera vez en las células de la epidermis una formación plano - convexa situada contra la membrana nuclear con iguales características tintoriales a las del satélite nucleolar, tanto en las personas normales como en los hermafroditas y recomendaron este método como una ayuda para el diagnóstico del sexo y para enfocar su tratamiento.

Davidson y Smith (29) en 1954, por su parte, fueron los primeros en referir la diferencia sexual mediante el estudio de los leucocitos PMNN, en frotis de sangre periférica, teñidos con los colorantes de Jenner, Giemsa y por el método de Feulgen. Encontraron una formación en "palillo de tambor" o "gota pendiente" (Drumtick), la cual es un apéndice nuclear hipercromático, redondeado y con un centro claro, apreciable en las preparaciones buenas, adherido por un delgado tallo a uno de los lóbulos del núcleo. Su diámetro varía entre 1,6 micras y una micra. Se encuentra en un promedio de 6 formaciones en 227 neutrófilos. Tanto en los hombres como en las mujeres encontraron pequeñas masas sésiles y formaciones en raqueta especialmente en el hombre.

Lucille y Rakoff (30) en 1956 estudiaron 234 extendidos de sangre periférica coloreadas en la misma forma indicada por Davidson y Smith y aplicaron este estudio en 14 casos de intersexualidad. El número de PMNN contados para encontrar seis formaciones en palillo de tambor varió entre 50 y 500. La mayor parte (35%) requirieron un número de 100 a 200 PMNN.

Briggs y Kuperman (31) en 1956 aplicaron este sistema de los extendidos de sangre periférica en endocrinopatías y estados disgenéticos.

Barr (32) en 1954 presentó un nuevo trabajo de cromatina sexual aplicado a los casos de hermafroditismo por medio de estudios de biopsias de piel.

Marberger y col. (33) en 1955 propusieron un nuevo método de estudio de las células de la cara interna de los carrillos tomadas con una espátula metálica y extendiendo las células sobre una lámina de vidrio, fijándolas rápidamente en la solución de Davidson (34) modificada, en la cual permanecen de media a 24 horas. Las colorean luego según el método de Feulgen y encontraron en las mujeres un promedio de positividad de 45.6% y en los hombres 6%.

Moore y Barr (35) en 1955 estudiaron según el anterior sistema de extendidos de la mucosa oral, 140 personas. Tomaron la muestra con un bajalenguas, extendieron las células en una lámina impregnada de albúmina fijándola luego en alcohol - eter a partes iguales, y de-

terminaron el sexo en el ciento por ciento de los casos. Recomendaron este método por su sencillez, su escaso margen de error y la facilidad de repetirlo en casos dudosos.

Carpentier y col. (36) en 1955, Riis y col. (37), presentan un estudio de determinación del sexo, mediante el extendido de células de la vagina. Utilizaron para la toma de muestra un aplicador humedecido en suero fisiológico, fijaron el material en alcohol - éter a partes iguales y colorearon con el cresil violeta de Echt.

Sache y col. (38) en 1956 y Shettles (39) en el mismo año presentaron un interesante trabajo de determinación del sexo antes del parto mediante el estudio de células contenidas en el líquido amniótico e informaron que el margen de error es muy escaso.

Podríamos seguir haciendo un prolijo recuento histórico en el cual no haríamos cosa diferente a anotar investigaciones cuyo único fin ha sido el de comprobar los hallazgos de los primeros investigadores aplicando los resultados obtenidos a sus respectivos trabajos.

Por las observaciones realizadas por los investigadores citados hasta el momento se sugiere que la cromatina sexual representa la porción heterocromática de los dos cromosomas sexuales X pues al igual que éstos presenta el DNA como constituyente principal demostrable por la reacción de Feulgen y que no sería visible en los machos según Prince y col. (40) en 1955, debido al menor tamaño del cromosoma Y. Para reforzar esta hipótesis inicial de que la cromatina sexual representa la unión de la porción heterocromática de los cromosomas sexuales, están las experiencias citadas por Rathbun y col. (41) en 1958, quienes dijeron que se ha podido descomponer la cromatina sexual en dos formaciones que le dan aspecto de diplococo, cuando se utiliza la tionina como técnica de coloración descrita por Klinger (42) y se observan las preparaciones mediante orientación especial del eje del microscopio.

El análisis comparativo de pacientes cromatino - negativos con síndrome de Turner (43) y de un idiograma con 45 cromosomas, uno de los cuales era el cromosoma X, y de pacientes con el síndrome de Klinefelter (44) cromatino - positivo y un idiograma con 47 cromosomas incluyendo XXY, significaría que la cromatina sexual representa los dos cromosomas X. Recientemente se han descrito pacientes con síndrome de Turner (45) cromatino - positivo y un idiograma cromosómico XO y casos con síndrome de Klinefelter (46-47) con cromatina sexual positiva doble y un idiograma cromosómico XXXY, lo que indicaría que la cromatina sexual representa únicamente un cromosoma X. Estos hallazgos están de acuerdo con los descritos por Atkin y Doxey (48) en

1956 quienes dijeron encontrar la cromatina sexual representada por una región cromosómica densamente teñida durante la iniciación de la profase en preparación de tejidos cancerosos.

Sin embargo Segal y Nelson (49) en 1956, dijeron que la cromatina sexual en el núcleo de las hembras se puede derivar de regiones que contienen determinantes genéticos de un par de autosomas. Región que puede ser genéticamente inerte cuando muestra propiedades heterocromáticas en la mujer, y genéticamente activa cuando se presenta eucromáticamente en el hombre. Esta hipótesis es menos probable que la anterior.

Por último, citaremos como hecho de interés el de que la cromatina sexual no es influenciada por factores hormonales aunque estos actúen en los primeros momentos de la concepción como lo ha demostrado Klinger (42), al observar que en la porción fetal de la placenta se puede encontrar células con características de feminidad o masculinidad de acuerdo con el sexo del feto e independiente del sexo de la porción materna de la placenta, no obstante encontrarse bañadas por el mismo líquido.

MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio de *cromatina sexual* iniciado en el año de 1956 hemos seleccionado un grupo de pacientes con estados disendocrínicos sexuales, quienes consultaron al Hospital San Vicente de Paúl, al Instituto Colombiano de Seguros Sociales, al Hospital Mental y a algunos médicos en sus consultorios particulares.

Dentro de los 44 pacientes estudiados encontramos: 2 casos de hermafroditismo verdadero; 4 de pseudohermafroditismo femenino; 6 de pseudohermafroditismo masculino; 4 casos de síndrome de Turner; y 5 del síndrome de Klinefelter. Los 23 casos restantes fueron descartados por no reunir las condiciones estrictas para el diagnóstico.

Además se presenta un estudio de 91 tumores malignos cuyas preparaciones han sido seleccionadas en el archivo de placas del Instituto de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, después de descartar un gran número de ellas por no reunir las condiciones adecuadas de fijación y coloreación.

Por último presentamos 22 estudios de líquido amniótico para diagnóstico del sexo. Utilizamos la punción del amnios a través del cérvix dilatado durante el trabajo de parto, únicamente con miras académicas.

Realizamos en la mayoría de nuestros casos clínicos un triple estudio de la cromatina sexual en biopsias de piel, células de la mucosa

yugal y extendido de la sangre periférica, para dar mayor seguridad a nuestro diagnóstico y así eliminar o descubrir un posible mosaicismo.

Las biopsias de piel fueron tomadas, previa anestesia subcutánea, fijadas en la mezcla de Davidson, incluidas en parafina y coloreadas con hematoxilina de Harris según la técnica descrita por Moore y Barr (50) en 1953. En algunas, utilizamos también la técnica de Feulgen (51). Estudiamos como mínimo 100 núcleos del estrato basal de la epidermis, prefiriendo, cuando fue posible los folículos pilosos. Utilizamos objetivo de inmersión 100X logrando una buena visualización de esta formación. (Fig. N° 1).

Las células de la mucosa oral fueron tomadas mediante raspado de la cara interna de la mejilla, con un bajalenguas de madera, humedecido en suero fisiológico, extendidas en una lámina de vidrio, fijadas en alcohol de 95% media hora como mínimo, y coloreadas con tionina según la técnica de Klinger (52). Se estudiaron como mínimo 100 núcleos con objetivo de inmersión 100 X (Fig. N° 2).

En la sangre periférica estudiamos los leucocitos PMNN, según modificación efectuada por nosotros y que consiste en tomar glóbulos blancos de la capa que queda al centrifugar sangre oxilatada en un tubo de hematocrito, a 1.200 revoluciones por minuto en un período de 10 minutos. Coloreamos las preparaciones según el método de Giemsa (53). Buscamos la formación en "palillo de tambor" o "gota pendiente", hasta encontrar seis en los casos positivos, u observación de 500 células en los casos negativos. En relación con este estudio algunos investigadores (54-55) se encuentran descontentos con la técnica por ellos seguida. Barrio Cuadrillero (54) dice: "El método hematológico parece que normalmente ha de tentar al analista por su ubicuidad, su sencillez etc.; empero ello es un espejismo, porque es el más inseguro, requiere especial habilidad de interpretación de las abundantes formas dudosas y anómalas y, por encima de todo es lentísimo; no es tarea baladí examinar 500 o más neutrófilos segmentados, a menos que abunden anormalmente en el cuadro hemático. Larregla (55) confiesa que sus investigaciones le exigieron un agotador derroche de paciencia, y en lo que a mí respecta, con menor número de sangres examinadas puedo decir lo propio. Sin embargo el estudio realizado por nosotros en la sangre periférica lo juzgamos satisfactorio y creemos que las dificultades mencionadas por Barrio Cuadrillero (54) se subsanan mediante la técnica utilizada y propuesta por nosotros. Conviene anotar que no debe aumentarse el número de revoluciones ni el tiempo indicado, pues de lo contrario se presentan modificaciones en la morfología de los glóbulos

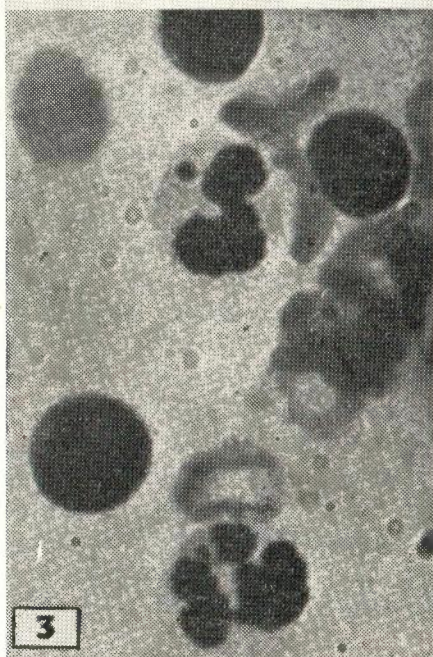
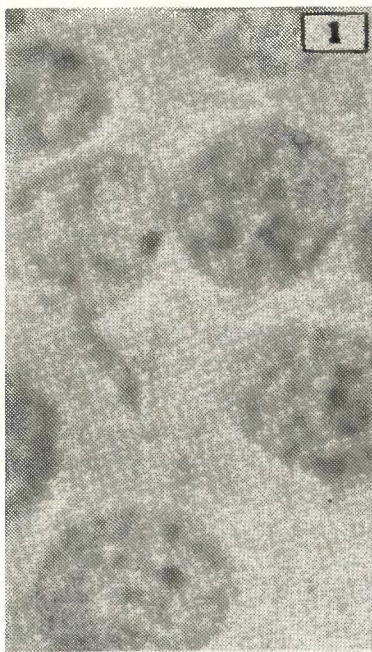


Fig. 1 - Cromatina sexual en células epidérmicas. Coloración de Feulgen x 1000.

Fig. 2 - Cromatina sexual en células de la mucosa yugal. Tionina x 1000.

Fig. 3 - Sangre periférica después de centrifugada. Nótese la falta de deformidad de los leucocitos y dos formaciones en "gota pendiente". H. E. x 1000.

Fig. 4 - Células de médula ósea en cultivo. Nótese la cromatina sexual contra la membrana nuclear. Feulgen-tionina x 1000.

blancos, lo cual si no impide, sí dificulta grandemente su estudio. (Fig. N° 3).

Efectuamos algunos cultivos de médula ósea, según la técnica descrita por Ford (56-57) en 1958, logrando observar dos hechos que nos han llamado la atención: primero que en las células en cultivo, se puede observar una formación plano - convexa con iguales características morfológicas y de número a la cromatina sexual que se observa en otras células, (Fig. N° 4). Segundo, que en los primeros momentos de la mitosis, se aprecia una marginación cromosómica destacándose en uno de estos cromosomas un engrosamiento cuya morfología, coloración y situación contra la membrana celular son muy sugestivos de que represente la llamada cromatina sexual. (Figs. Nos. 5 y 8): En el comentario general nos referiremos a este hecho.

En las preparaciones de tumores malignos, (Fig. N° 7), seleccionadas como ya se dijo, coloreadas con hematoxilina de Harris y, algunas, según la técnica de Feulgen, únicamente tuvimos en cuenta los núcleos bien conservados y con buena coloración. Hicimos el recuento en un mínimo de 100 tumores y, en los tumores de la glándula mamaria efectuamos un recuento comparativo entre las células tumorales y los fibroblastos.

El líquido amniótico fué centrifugado después de fijación en alcohol de 95% o en alcohol - éter cuando se presentaba rico en material grasoso. Coloreamos las preparaciones con tionina, según la técnica de Klinger (52) utilizada para células de la mucosa yugal. El recuento se efectuó en un mínimo de 100 núcleos.

Por último y en relación con la investigación de la cromatina sexual en nuestros pacientes diremos que el mayor porcentaje promedio o sea 40%, lo obtuvimos en las biopsias de piel; pero sin embargo consideramos que los extendidos de la mucosa yugal en los cuales obtuvimos un porcentaje promedio de 33% constituyen el sistema más práctico de estudio.

INDICACIONES CLINICAS DE LA INVESTIGACION DE LA CROMATINA SEXUAL

Cuáles son las indicaciones que debe tener un clínico para ordenar la investigación de la cromatina sexual en un paciente?

Después de doce años de haber descubierto una diferencia citológica de los sexos y de haber realizado numerosísimos trabajos de investigación, creemos que este estudio puede ser concretado a los siguientes casos:

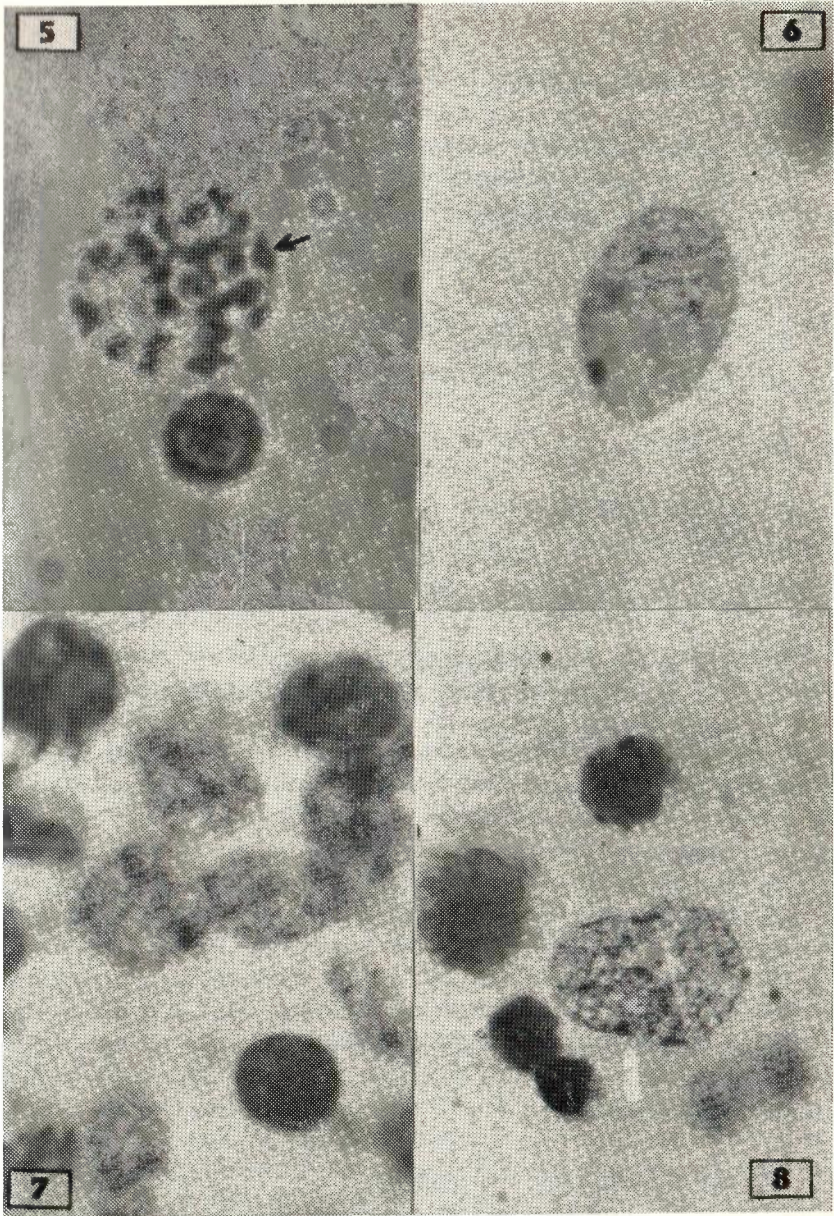


Fig. 5 - Célula de médula ósea en cultivo. Nótese la marginación cromosómica. La flecha señala un cromosoma heteroploide. Feulgen-tionina x 1000.

Fig. 6 - Célula del líquido amniótico. Nótese la cromatina sexual. Tionina x 1000.

Fig. 7 - Neuroepitelioma de un niño. Obsérvese numerosas formaciones de cromatina sexual. H. E. x 1000.

Fig. 8 - Célula de médula ósea en cultivo. La flecha indica engrosamiento cromosómico heteroploide. Tionina x 1000.

Estados intersexuales:

- 1) Hermafroditismo verdadero.
- 2) Pseudohermafroditismo femenino.
- 3) Pseudohermafroditismo masculino.

Síndromes endocrinos:

- 1) Síndrome de Turner.
- 2) Síndrome de Klinefelter.

Infertilidad:

- 1) Amenorrea primaria.
- 2) Azoospermia.

Predicción del sexo:

- 1) Por el estudio del líquido amniótico.
- 2) Por el estudio de tejido embrionario cuando es imposible hacerlo morfológicamente.

Estudio de tumores:

- 1) Malignos.
- 2) Benignos.
- 3) Teratomas.

En medicina legal:

En la identificación del sexo de un cadaver.

Estados intersexuales:

- 1) Hermafroditismo verdadero.

Entendemos por hermafroditismo verdadero el estado caracterizado por la coexistencia en un mismo individuo de tejido gonadal masculino y femenino, es decir, testículo y ovario (58-59).

Es una anomalía poco frecuente de la cual se han descrito pocos casos en la literatura mundial. Hasta el año de 1961 solamente existían

40 casos auténticos. Bromwich (58) en 1955 presentó una revisión de 61 casos; Pirner y Borelli (60) contaron hasta 71, pero en estos casos existían algunos sin estudio histológico. En los últimos años se han reunido alrededor de 80 casos (61) (Alexis Labhart).

Hinman (62) en 1935 publicó una clasificación en la cual distinguen tres tipos de hermafroditismo, bilateral, unilateral y lateral o alternante.

1) Bilateral, con ovario y testículo en ambos lados, separados o unidos.

2) Unilateral, con ovario y testículo, separados o unidos en un lado y en el otro un ovario o testículo.

3) Lateral o alternante, con testículo de un lado y un ovario del otro.

La etiología de este trastorno no está esclarecida. Existen diversas teorías: la genética, según la cual se trataría de una alteración cromosómica producida en el momento de la fecundación; la hormonal, donde hormonas y sustancias no conocidas actuarían de modo humoral.

Estos conceptos han cobrado mayor fuerza e interés después de los recientes descubrimientos de la cromatina sexual y del mosaico cromosómico.

La aplicación del estudio de la cromatina sexual en los estados intersexuales solamente se ha efectuado después del trabajo presentado por Moore y Col. (63) en 1953, quien la estudió en dos casos, uno correspondiente a una paciente con pseudohermafroditismo femenino, en el cual el 75% de los núcleos eran positivos y otro en un caso de pseudohermafroditismo masculino de un paciente de 24 años, en quien los núcleos presentaron una positividad de 4%. Cita este autor los estudios de Severinghaus y de Greene, quienes fueron los primeros en investigar los cromosomas XY en un caso de pseudohermafroditismo masculino y en un caso de hermafroditismo verdadero, respectivamente. Posteriormente, Barr (64) en 1954 estudió la piel de treinta hermafroditas. En 17 pacientes encontró núcleos con características femeninas, 14 de estos correspondientes a pseudohermafroditas femeninas, 13 con síndrome adrenogenital y uno sin evidencia de lesión suprarrenal. Los otros tres pacientes eran hermafroditas verdaderos. En 13 pacientes encontró que los núcleos tenían las características masculinas, de estos pacientes, uno era hermafrodita verdadero y otro correspondía a un pseudohermafroditismo. Los once restantes correspondían a pseudohermafroditas masculinos.

Bromwich (58) en 1955 presentó un estudio de tres casos de her-

mafroditismo verdadero. En el primero el recuento de cromatina sexual fué inferior al 10%, en el segundo no se realizó este estudio y en el tercero fué de tipo femenino.

Posteriormente se han presentado otros casos de hermafroditismo verdadero, encontrando en unos cromatina sexual de tipo femenino y en otros, núcleos con características masculinas. Correlativamente con estos estudios se ha encontrado (66) que la fórmula cromosómica de estos pacientes en unas ocasiones corresponde a un mosaico XX y en otros a XY con cromatina sexual positiva y negativa respectivamente. Pero no se explicaría entonces el desarrollo de formación testicular en los pacientes XX u ováricos en los XY a no ser que se piense, de acuerdo con los últimos estudios (65) en el intercambio de genes del cromosoma Y hacia el cromosoma X o viceversa por el entrecruzamiento o translocación durante la gameto - génesis, trayendo como consecuencia en los casos de hermafroditismo verdadero cromatino - positivos, un paso de genes portadores de masculinidad hacia el cromosoma X, y en los casos cromatino - negativos un paso de genes del cromosoma X hacia uno Y.

Además se sabe de acuerdo con investigaciones recientes (66) (Stern, C) que la determinación final del sexo resulta del balance entre los genes determinantes de la feminidad y los genes determinantes de la masculinidad, presentes tanto en los autosomas como en los he-

Cuadro N° 1

CROMATINA SEXUAL EN 2 CASOS DE
HERMAFRODITISMO VERDADERO

| | N° 1 | | N° 2 | |
|--------|------|--|------|-------|
| PIEL | — | | + | 60% |
| SANGRE | ? | | + | 5/500 |
| BOCA | — | | + | 16% |

CUADRO N° 2

CROMATINA SEXUAL Y SUS APLICACIONES CLINICAS

Hermafroditismo verdadero

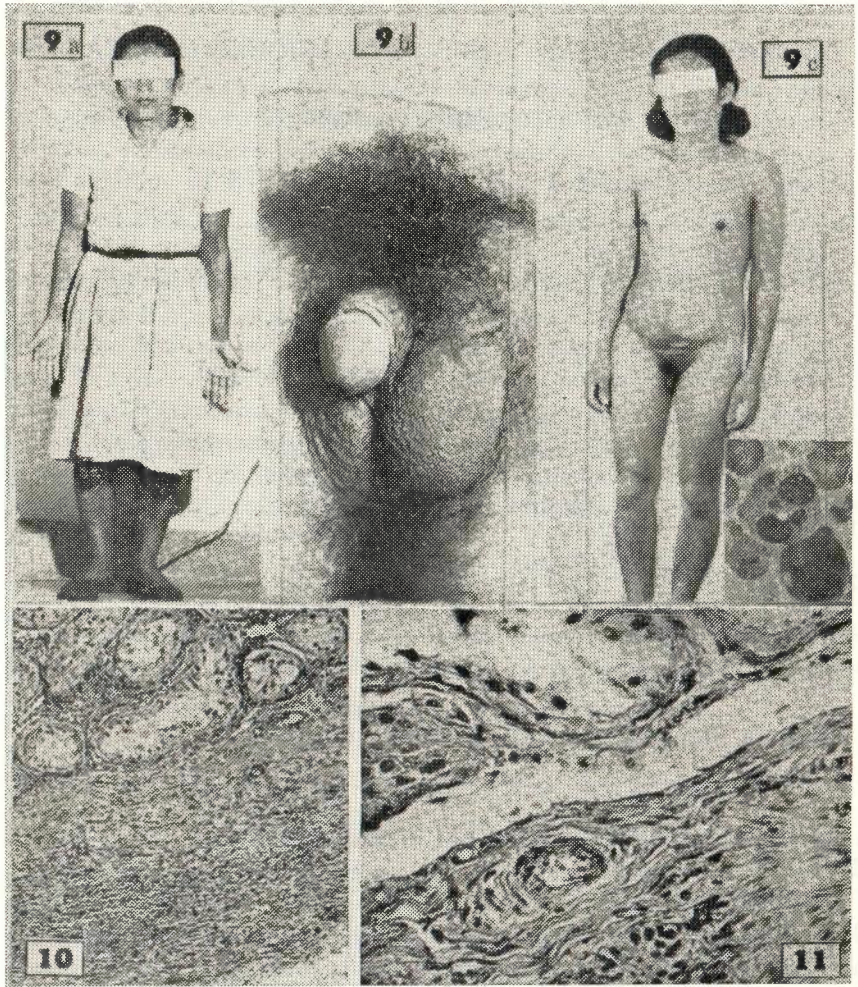
Caso N° 1 Edad 26 A. 1.958

| <i>Manifestaciones Clínicas</i> | | <i>Datos de Laboratorio</i> | |
|--|---------------|-----------------------------|-----------|
| M. C. Nódulo Inguinal | | Cromatina Sexual | |
| Configuración | Masculina | Piel | Negativo* |
| Talla | 135 cms. | Mucosa Oral | Negativo |
| Envergadura | 150 cms. | G B. PMNN | Negativo* |
| Mamas | Androide | | |
| Clítoris | Faloide | 17 Cetosteroides | 2,5 mgms. |
| Labios | Escrotiformes | Silla Turca | Normal |
| Nódulo en conducto inguinal | | | |
| <p>CELIOTOMIA EXPLORADORA Utero y trompa rudimentarios conducto inguinal izquierdo Ovotestes</p> | | | |

terocromosomas. Estos elementos por un mecanismo poco conocido controlarían la combinación molecular y la cantidad de hormona sexuales en el embrión; otros determinarían el desarrollo sexual de las células y de los tejidos. En el hermafroditismo verdadero el balance entre los genes determinantes de masculinidad y los de feminidad es tan precario que la menor fluctuación puede cambiar la diferenciación gonadal, produciéndose ovario y testículo y ovotestes en el mismo individuo.

Estudiamos dos casos, el primero (C. A. B. H. N° 100258 — Fig. N° 9) de 26 años de edad, consultó por dolor en fosa ilíaca izquierda.

En el examen se encontró un paciente con fenotipo masculino, de 135 cms. de talla y 150 cms. de envergadura. Voz de tono grave, esbozo de bigote, hirsutismo marcado en piernas, vello pubiano androide, glándulas mamarias sin desarrollar. Malformación genital consistente en la presencia de un clítoris faloide, de 6 cms. de longitud en su parte



HERMAFRODITISMO VERDADERO.

(Caso N° 1 C.A.B.)

Fig. 9 - a) Aspecto general de la paciente.

b) Genitales externos.

c) Paciente después de la intervención. Nótese en el recuadro una formación en "gota pendiente".

Fig. 10 - Ovotestes. Nótese tejido ovárico en la parte inferior y testicular en la parte superior de la foto-micrografía. H. E. x 100.

Fig. 11 - Ovotestes. Nótese un folículo primordial y únicamente células de Sertoli en los tubos seminíferos. H. E. x 430.

superior y 2,5 cms. en la inferior, está recubierto de prepucio. Labios mayores con aspecto escrotal, en el izquierdo se encontró un nódulo interpretado como testículo ectópico. En la parte inferior de la inserción del falo se encontró un orificio de desembocadura de un seno urogenital de 12 cms. de longitud. 17 cetosteroides en orina de 24 horas 2,5 mgms. Urocitograma de tipo estrogénico. La celiotomía exploradora reveló la presencia de un útero rudimentario de 2,5 cms. de longitud, con revestimiento endometrial escaso y de tipo estrogénico; formaciones que semejan trompas de Falopio. En la exploración de los conductos inguinales únicamente se encontró en el lado izquierdo un nódulo de 2 cms. de diámetro mayor. Microscópicamente se encontró atrofia de los tubos seminíferos con escasas células de Sertoli y engrosamiento de la basal. En la algínea se encontró estroma ovárico y algunos folículos primordiales (Fig. N° 10 y 11). Se practicó clitoridectomía cuyo estudio reveló un pene rudimentario con glande de forma y dimensiones aproximadamente normales, microscópicamente se encontró estructura normal de cuerpos cavernosos.

La cromatina sexual fue de: piel 10% negativo (pequeña masa yuxtannucleolar Feulgen positiva en 37%).

| | |
|-------------------|-----------------|
| mucosa oral | Negativo |
| G. B. PMNN | Positivo dudoso |

Las formaciones en palillo de tambor encontradas son de un tamaño menor al usual.

El segundo caso (E. U. L. H. N° 86320) de 9 años de edad, consultó por malformación genital. Al examinarlo se encontró un fenotipo feminoide, talla de 120 cms. Focomelia. (Figs. Nos. 12 y 13). En el examen genital se encontró clítoris ligeramente hipertrófico, hipospadia con orificio en canal central perineal que parece corresponder a esbozo de vagina. Tacto rectal negativo. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 0,96 mgms. Radiografía de huesos largos: falta de cúbito y radio en miembro superior derecho y del radio en el izquierdo. La celiotomía exploradora reveló una pelvis vacía. En la exploración del conducto inguinal derecho se encontró un testículo de tipo impúber, en el izquierdo se encontró también un testículo impúber en cuya albugínea se observó estroma ovárico (Figs. Nos. 14 y 15). En uno de los tubos seminíferos de éste se encontró una formación ovoide con cutícula eosinófila.

| | | |
|--|----------|-------|
| La cromatina sexual fué de: piel | Positivo | 60% |
| mucosa oral | Positivo | 17% |
| G. B. PMNN | Positivo | 6/500 |

PSEUDOHERMAFRODITISMO

La coexistencia de características cromosómicas o gonadales de un sexo y caracteres genitales del opuesto, se designa con el nombre de pseudohermafroditismo. Si las características cromosómicas o gonadales, pertenecen al sexo masculino, se denomina pseudohermafroditismo masculino; si son femeninas, se llama pseudohermafroditismo femenino (67).

A su vez este pseudohermafroditismo, tanto en un caso como en otro, puede ser interno, cuando afecta los órganos genitales internos, o externo, cuando afecta los órganos genitales externos.

Si tenemos en cuenta que en el varón los órganos genitales más ostensibles y desarrollados son los genitales externos, y que en la mujer por el contrario alcanzan una mayor diferenciación y desarrollo los genitales internos, vemos que los pseudohermafroditismos más importantes serán los pseudohermafroditismos externos en la mujer y los internos en el varón (68).

CUADRO N° 3

CROMATINA SEXUAL Y SUS APLICACIONES CLINICAS

Hermafroditismo verdadero

Caso N° 2 Edad 9 A. 1.961

| <i>Manifestaciones Clínicas</i> | <i>Datos de Laboratorio</i> |
|---|--|
| <p>M.C. DEFINICION DEL SEXO</p> <p>Configuración Femeninoide Talla 120 cms. Focomelia Clítoris hipertrófico Vagina rudimentaria Tacto rectal Negativo</p> | <p>CROMATINA SEXUAL:</p> <p>Piel Positivo 60% Mucosa oral Positivo 17% G. B. PMNN Positivo 6/500</p> <p>17 Cetosteroides</p> |
| <p>Celiotomía Exploradora: Pelvis vacía Conducto inguinal derecho: Testículo impúber Conducto inguinal izquierdo: Ovotestes</p> | |

Pseudohermafroditismo femenino.

Carpentier (69) en 1959 en su interesante trabajo, distingue una forma de pseudohermafroditismo femenino específico cuando se refiere a pacientes que solamente presentan malformaciones en el aparato genital; y formas no específicas cuando se asocian con otras malformaciones. Ambas formas se encuentran en los dos sexos, pero la diferencia se hace más patente en el sexo femenino.

Basados en factores etiológicos y clínicos propone una clasificación que por su claridad nosotros la seguimos:

I Pseudohermafroditismo específico.

A— Influencia androgénica fetal.

1. Síndrome adrenogenital.

B— Influencia androgénica materna.

1. Tratamiento durante el embarazo con compuestos androgénicos o progestérgicos.
2. Tumores virilizantes durante la gestación. (Arrenoblastoma).
3. Desviación funcional del metabolismo de los esteroides.

C— Otras formas de pseudohermafroditismo específico (sin factores androgénicos fetales o maternos aparentes y sin anomalías congénitas).

II Pseudohermafroditismo no específico.

I— Pseudohermafroditismo femenino específico.

Bajo esta denominación se establecen varios subgrupos:

(A-1) En el síndrome adrenogenital en el cual se distingue una forma congénita y otra adquirida, nos interesa especialmente la forma congénita, pues la adquirida se debe frecuentemente a la presencia de una tumoración y la morfología de los genitales externos es completamente normal y no hay error en el diagnóstico del sexo.

El síndrome adrenogenital congénito lo definimos con Arrieta Alvarez (70) como un error metabólico, por el cual existe una incapacidad

por parte de la suprarrenal para metabolizar la 17 hidroxiprogesterona en compuesto F. ocasionando una disminución en sangre de este compuesto, lo que obliga a la hipófisis a la sobre producción de ACTH, para subvenir a esta insuficiencia glucocorticoidea. Esta sobreproducción de ACTH ocasiona la hipersecreción de 17 cetosteroides y de pregnanetriol.

Clínicamente se manifiesta por hipertrofia del clítoris el cual puede tomar un aspecto faloide, labios escrotiformes, seno urogenital, ovarios, trompas de Falopio y útero normales o atróficos, aceleración del crecimiento corporal y del desarrollo óseo que las convierte en niñas más robustas que las correspondientes a su edad; también presentan aparición prematura del vello púbico, axilar y de la barba. El estímulo

CUADRO N° 4
CROMATINA SEXUAL EN 4 CASOS DE
PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO

| | N° 1 | N° 2 | N° 3 | N° 4 |
|--------|------|-------|-------|------|
| PIEL | + | + | + | + |
| | 33% | 45% | 54% | 42% |
| SANGRE | | + | + | |
| | | 6/415 | 6/100 | |
| BOCA | | + | + | + |
| | | 25% | 43% | 26% |

CUADRO N° 5

CROMATINA SEXUAL Y SUS APLICACIONES CLINICAS

Pseudohermafroditismo Femenino

Caso N° 1 Edad 10 A. 1.955

| <i>Manifestaciones Clínicas</i> | <i>Datos de Laboratorio</i> |
|--|------------------------------|
| M.C. Malformación Genital | CROMATINA SEXUAL: |
| Configuración Viriloide | Piel Positivo 33% |
| Mamas Sin desarrollar | G. B. PMNN Negativo* |
| Vello pubiano Ginecoide | 17 cetosteroides 8,45 mgms. |
| Clítoris Faloide (8 cms) | Uretrografía Seno urogenital |
| uretra en introito | Uretroscopia Verumontanum |
| Labios mayores pseudo escrotales | Urografía Negativo |
| Vagina Esbozo | Silla turca Normal |
| Voz grave | |
| Psiquismo Femenino | |
| Celiotomía Exploradora: útero, ovarios y trompas: rudimentarios Microscópicamente Folículos primordiales. C. albicans. Tratamiento biopsia ovárica — cambio de sexo. | |

* Examen realizado en laboratorio particular.

androgénico trae como consecuencia un cierre prematuro de las epí-fisis, no presentan la verdadera pubertad y como consecuencia de la inhibición de las gonadotofinas hipofisiarias, hay un hiperdesarrollo mamario y no aparece la menarca.

Actualmente se cree (71) que este trastorno sea consecuencia de la presencia de un gene recesivo y mutante que conduce a un defecto de la síntesis del cortisol, presentándose como consecuencia las alteraciones hormonales ya enunciadas en la definición.

Ya hicimos alusión al referirnos al hermafroditismo verdadero de los primeros estudios de cromatina sexual aplicados a este síndrome.

Podemos agregar a esto los 56 casos estudiados por Segal y Nelson (72) y presentados en 1957. En todos ellos la cromatina sexual es positiva con un porcentaje en los núcleos de 53.6% (26% a 78%). El estudio del mosaico cromosómico en todos los casos ha demostrado la presencia de cromosoma XX.

(B-1) El pseudohermafroditismo femenino artificial o iatrogénico, producido por la administración durante la gestación de compuestos androgénicos y progesterónicos para evitar el aborto especialmente. Wilkins y col. (73) en 1958, al referirse a 21 casos de estos, nacidos con masculinización parcial de los genitales externos, habla de la presencia de hipertrofia del clítoris, y fusión de los grandes labios simulando un labio - escroto. Cree que esta malformación se presenta solamente en los fetos femeninos de algunas madres, en quienes puede existir un mal metabolismo de estas hormonas o un defecto en la transmisión a través de la placenta.

El diagnóstico en éstos se establece por un hallazgo de cromatina sexual positiva, disminución de la excreción de 17 cetosteroides y por la ausencia de una virilización progresiva.

La laparotomía de los casos de Wilkins (73) reveló la presencia de ovarios y tracto genital normal, aunque en algunos casos la vagina y la uretra se abrían en un seno urogenital.

(B-2) La coincidencia de tumores virilizantes con la gestación, como el arrenoblastoma especialmente, el carcinoma o el adenoma funcional de la suprarrenal, puede producir un aumento de sustancias androgénicas circulantes. Brentnall (74) en 1945; Xavier (75) en 1838 y Javert (76) en 1951, describieron sendos casos de arrenoblastoma como complicación de la gestación, los cuales se manifestaron en el feto con la producción de malformaciones genitales.

(B-3) Se describe también la posibilidad de una desviación funcional del metabolismo de los esteroides en la madre durante la gestación, asociada con una masculinización de los genitales, sin haber descubierto influencias androgénicas en la madre y descartando la posibilidad de trastornos adrenales.

(C) Pueden existir otras formas de pseudohermafroditismo específico en las cuales no se encuentran los factores anteriormente citados, influencia androgénica de la madre o del feto, como los casos descritos por Chanis (77), Cotte (78) y Jones (79). Pero este subgrupo es confuso y solamente puede ser aclarado por futuras investigaciones.

CUADRO N° 6

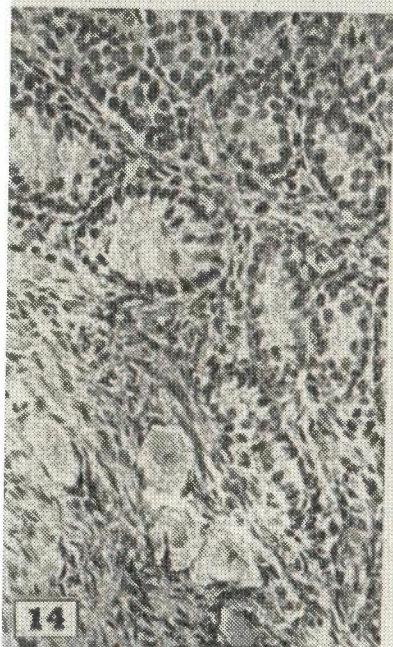
CROMATINA SEXUAL EN 6 CASOS DE
PSEUDOHERMAFRODITISMO VERDADERO

| | CRIPTORQUIDIA | | | DISGENESIA TESTICULAR PARCIAL | | |
|-----------|---------------|------|------|----------------------------------|------|------|
| | N° 1 | N° 2 | N° 3 | N° 1 | N° 2 | N° 3 |
| Piel | | — | + | + | | + |
| | | | 3% | 1% | | 3,6% |
| Sangre | — | — | — | — | | — |
| | | | | 0/500 | | |
| Boca | | — | — | + | | — |
| | | | | 2% | | |
| Testículo | — | | | | — | |
| | | | | | | |

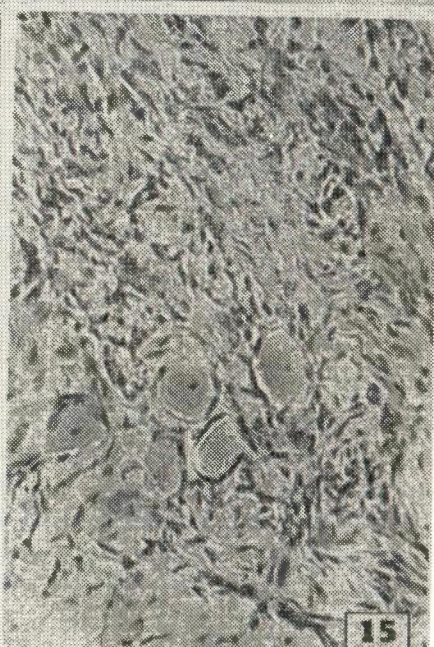
12



13



14



15

HERMAFRODITISMO VERDADERO

(Caso N° 2 E.U.L.)

Fig. 12 - Aspecto general del paciente.

Fig. 13 - Detalle de los genitales externos del mismo paciente.

Fig. 14 - Ovotestes. Nótese tejido testicular y ovariano con ovocitos. H. E. x 100.

Fig. 15 - Ovotestes. Detalle de la figura anterior en su porción ovárica. H. E. x 430.

II— Pseudohermafroditismo no específico.

Se agrupan bajo esta denominación aquellos casos de pseudohermafroditismo femenino en los cuales se asocia a sus malformaciones genitales, otras especialmente genito - urinarias, como la agenesia renal.

No se conoce la causa de este trastorno, que podría deberse sin embargo a una influencia androgénica general aún no conocida.

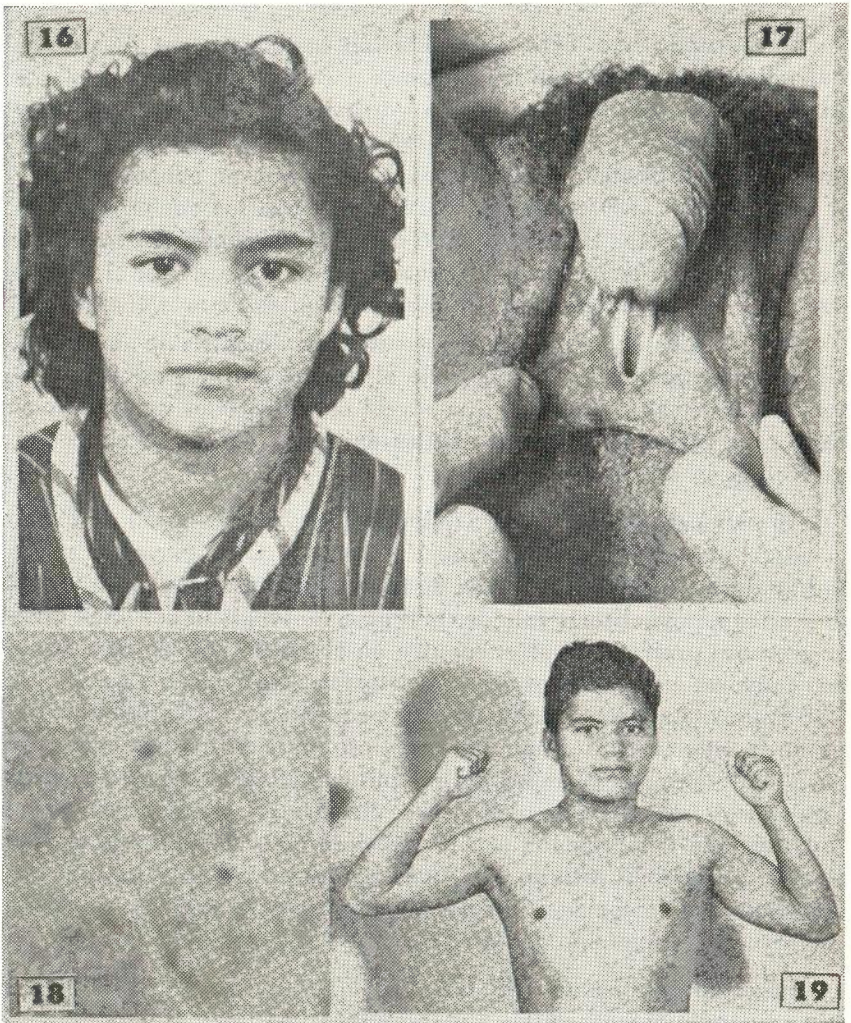
Carpentier (69) presentó cuatro casos con los cuales completó en la literatura médica 23 de este tipo de pseudohermafroditismo. El estudio de cromatina sexual permitió reconocer en uno de ellos el sexo femenino, lo cual no se había podido descubrir antes de este examen.

Estudiamos cuatro casos de pseudohermafroditismo femenino, los cuales agrupamos bajo la forma de síndrome adrenogenital congénito, basados en el estudio clínico que reveló en todos ellos un fenotipo viriloide, más marcado en sus genitales externos, en los estudios hormonales y de la cromatina sexual.

El primer caso (H. C. G. H. 43062 Figs. Nos. 16 y 17) de diez años de edad, consultó por malformación genital. Configuración viriloide, no hay desarrollo mamario, voz de tono grave, vello pubiano ginecoide de límites netos; clítoris faloide de 8 cms. de longitud con fácil erección no presenta uretra, ésta se encuentra en el periné, esbozo de vagina, labios mayores pseudoescrotales. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 8.45 mgms. La uretrografía mostró pequeño seno uro-genital. Radiografía de silla turca normal. En la celiotomía exploradora se encontró: útero rudimentario, trompas de Falopio delgadas, ovarios pequeños con presencia de escasos folículos primordiales y de algunos cuerpos albicans. En esta intervención se efectuó ooforectomía bilateral y se conservó el clítoris. El estudio efectuado por el psiquiatra dice que las características psicológicas de esta paciente son femeninas, no obstante se efectuó la conversión del sexo. (Fig. N° 19)

La cromatina sexual fue de: piel Positivo 33% (estudio retrospectivo. Fig. N° 18).

El segundo caso (C. L. L. H. N° 84736) de siete años de edad, fue traída a consulta para definirle el sexo. Talla 128 cms. en 1958; 140 cms. y envergadura 145 cms. en 1961. Aspecto viriloide, clítoris faloide hipospádico, vello pubiano abundante, vagina hipodesarrollada, tacto rectal negativo; voz de tono grave. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 18 mgms. Cromatografía en columna; iso y dehidroandosterona aumentada. Retroneumoperitoneo negativo. Uretrocistoscopia y uretrogra-



PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO
(Caso N° 1 H. C. G.)

Fig. 16 - Aspecto general de la paciente.

Fig. 17 - Detalle de los genitales externos. Nótese la marcada hipertrofia del clítoris.

Fig. 18 - Biopsia de piel. Obsérvese varias formaciones de cromatina sexual. Feulgen x 1000.

Fig. 19 - Paciente después de verificada la ooforectomia. Nótese el franco aspecto masculino.

fía: seno uro - genital. Edad ósea correspondiente a 15 años. Se efectuó clitoridectomía y se estableció tratamiento a base de cortisona.

| | | |
|--|----------|-------|
| La cromatina sexual fue de: piel | positivo | 45% |
| mucosa oral | positivo | 25% |
| G. B. PMNN | positivo | 6/415 |

El tercer caso (X? A. B. H. N° 120174 del I.C.S.S.) de cuatro días. Traída a consulta por malformación genital, consistente en labios mayores pseudoescrotales, clítoris faloide de 2 cms. de longitud, hipospadia con orificio uretral a nivel de la base del clítoris. Tacto rectal negativo. Talla 48 cms. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 4.5 mgms. La uretrografía reveló seno uro - genital.

| | | |
|--|----------|-------|
| La cromatina sexual fue de: piel | positivo | 54% |
| mucosa oral | positivo | 43% |
| G. B. PMNN | positivo | 6/100 |

El cuarto caso (J. R. M. O. H. N° 214905) de un mes de edad, traída a consulta por cuadro disentérico. En examen físico se encontró: peso 3.300 gms. cráneo - tabes; llamó la atención en el estudio de sus genitales, la presencia de grandes labios de aspecto pseudoescrotal, clítoris hipertrófico, tacto rectal negativo para útero. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 3,6 mgms. Uretrografía positiva para seno uro-genital. Rradiografía de silla turca normal.

| | | |
|--|----------|-----|
| La cromatina sexual fue de: piel | positivo | 42% |
| mucosa oral | positivo | 26% |

Pseudohermafroditismo masculino.

Se define este síndrome como la coexistencia en un paciente de características gonadales y genéticas del sexo masculino, con características fenotípicas del sexo femenino.

Alexis Labhart (80) tomó de Wilkins una clasificación en la cual distinguió dos formas: una, con genitales externos intersexuales y otra, con genitales externos femeninos. Dentro de la primera encontramos el criptorquidismo, como la forma más ligera y que frecuentemente se asocia a hipospadia. El pseudohermafroditismo interno puro, con genitales externos masculinos completamente normales y en quienes se ha encontrado al efectuar una herniotomía, junto a un testículo, un úte-

ro con trompas. La disgenesia testicular parcial en la que se encuentra genitales externos femeninos, trompas, útero y vagina, asociado a testículos que únicamente presentan diferencia de grado con la disgenesia testicular absoluta. Por último, la feminización testicular parcial en la que se encuentra hernia inguinal bilateral con testículos y útero rudimentario.

La segunda forma que corresponde al pseudohermafroditismo masculino con genitales externos femeninos comprende: la disgenesia testicular, que es una variedad de la disgenesia gonadal, la cual como ya sabemos se presenta también en el ovario, y se designa con el nombre de síndrome de Turner. Steiker y col. (81) en 1961 publicaron cinco casos con los cuales se completaron 21 en la literatura médica. Estos pacientes presentaron una disminución en la talla, cuello palmeado, cubitus valgus, anomalía cardiovasculares, retraso mental, asociado a su

CUADRO N° 7

CROMATINA SEXUAL Y SUS APLICACIONES CLINICAS

Pseudohermafroditismo masculino
Disgenesia Testicular parcial

Caso N° 3 Edad 20 a. 1.960

| <i>Manifestaciones Clínicas</i> | | <i>Datos de Laboratorio</i> | |
|----------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|
| M.C. DEFINICION DEL SEXO: | | CROMATINA SEXUAL: | |
| Aspecto | Feminoide | Piel | Positivo 3.6% |
| Talla | 150 cms. | Mucosa oral | Negativo |
| Mamas | Tipo masculino | G. B. PMNN | Negativo |
| Vello pubiano | Escaso | 17 cetosteroides | 9,5 mgms. |
| Pene | 8 cms. de long. | Cromatografía en Columna | elimina andrógenos |
| Uretra | en introito | Neumopelvigrafía | 3 masas rudimentarias. |
| Labios | Buen desarrollo | | |
| Vagina | 8 cms. de long. | | |

Celiotomía Exploradora: Utero rudimentario — testículo adherido a trompa derecha — cordón fibroso izquierdo
TRATAMIENTO: Emasculación — Estrógenos.

malformación genital. La feminización testicular que es una forma intersexual hereditaria, con genitales externos femeninos, vello pubiano y axilar escasos, amenorrea primaria, buen desarrollo mamario y testículos intraabdominales, en los conductos inguinales o en los labios mayores, pudiendo existir un útero y trompas rudimentarios. En último término la hiperplasia lipoidea congénita de la corteza suprarrenal, en la que se presenta una insuficiencia córtico - suprarrenal congénita, con inhibición general de la síntesis de esteroides tanto en la corteza suprarrenal como en las células de Leydig.

El cuadro histológico testicular en estos pacientes es más o menos similar al que se presenta en el criptorquidismo, es decir, testículos pequeños o atróficos cuyos tubos seminíferos se presentan igualmente atróficos con abundante células de Sertoli y muy escasa o ninguna célula de la serie espermatogénica. Las células de Leydig pueden estar normales, aumentadas o disminuídas y se nota fibrosis intersticial.

Las dosificaciones hormonales nos muestran generalmente un aumento de las gonadotrofinas y una eliminación de 17 cetosteroides normales o disminuídos.

La etiología de este síndrome es muy discutida; Witschi y col. (82) en 1957, hablaron de un factor materno antitestis, que interrumpe la embriogénesis en el momento del desarrollo de los conductos de Wolff y de Miller. Taillard y Prader (83) también en 1957, propusieron como causa de este síndrome la falta de disyunción del cromosoma X. Grumbach y Barr (84) en 1958 y Jacobs y col. (85) en 1959, al referirse al síndrome de feminización testicular dijeron que en estos casos se encuentra asociado a un gene recesivo unido al sexo, o a un gene autosómico dominante, responsable de esta alteración.

El estudio de la cromatina en la mayoría de estos pacientes ha sido negativo y ha coincidido con la presencia de un mosaico cromosómico XY. Sin embargo Shah y col. (86) en 1961, describieron el primer caso de pseudohermafroditismo masculino con la cromatina sexual positiva y cuyo idiograma reveló la presencia de 46 cromosomas incluyendo un par XX. Esta observación sugiere que un complemento cromosómico anormal, no es la única causa que produce alteración en la diferenciación gonadal y que existen otros posibles factores responsables de esta alteración que podría explicarse, entonces, como el resultado de un gene recesivo mutante, o por un factor que destruye la corteza en el momento de la aparición de la competencia córtico - medular.

Presentamos un estudio de seis casos de pseudohermafroditismo masculino de los cuales, según la clasificación de Wilkins seguida en

nuestro trabajo, encontramos tres casos de criptorquidismo con diferentes grados en sus malformaciones, hasta tal punto que dos de estos pacientes figuraban como pertenecientes al sexo femenino. Y 3 que agrupamos bajo la denominación de disgenesia testicular parcial.

CRIPTORQUIDISMO

El primer caso (I. A. C. H. N° 31727) de 17 años de edad, consultó por amenorrea primaria. Talla 155 cms. Llamó la atención al examen clínico de sus genitales externos la presencia de un clítoris poco desarrollado, grandes labios con escaso relleno adiposo, con esbozo de labios menores, uretra de tipo femenino y ausencia de vagina; vello pubiano de tipo prepuberal. Pelvis vacía al tacto rectal; en la región inguinopubiana se palparon sendas masas ovoides de 1,5 cms. de longitud; glándulas mamarias sin desarrollo. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 3,5 mgms. gonadotrofina hipofisiaria 10 U. La celiotomía exploradora reveló la presencia de un cordón fibroso que contornea la vejiga. En conductos inguinales se encontraron dos formaciones que miden 3x2 cms. cada una, que corresponden a testículos con desarrollo infantil de sus tubos seminíferos, y escasas células intersticiales al estudio histológico. De acuerdo con su psiquismo de tipo femenino se siguió como conducta la construcción de una neo-vagina y tratamiento con estrógenos.

| | |
|--|--------------|
| La cromatina sexual fue de: G. B. PMNN | negativo |
| Fibroblastos | negativo |
| Músculo liso | negativo |
| Epitelio de c. deferente | positivo 16% |
| (de menor tamaño). | |

NOTA: Este estudio de la cromatina sexual fue retrospectivo.

El segundo caso (R. R. P. H. Part. M 57067) paciente de 15 años, consultó por amenorrea primaria. En el examen clínico se encontró: talla 166,5 cms., envergadura 170 cms. Configuración masculina, vello pubiano androide, pene hipospádico, escroto rudimentario. Se palparon dos pequeños nódulos en conductos inguinales. Glándulas mamarias de tipo masculino, voz de tono grave. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 5 a 10 mgms. El estudio histológico de las formaciones encontradas en la exploración de los conductos inguinales, puso de manifiesto testículos con tubos seminíferos de basal engrosada, con células de Sertoli y escasas espermatogonias; células de Leydig aparentemente aumentadas. Se practicó orquidopexia.

| | |
|--|----------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Negativo |
| mucosa oral | Negativo |
| G. B. PMNN | Negativo 0/500 |

El tercer caso (M. E. L. O. H. Part. M 71424) paciente de 16 años de edad, consultó por ectopia testicular izquierda e hipospadia. Seis años después de practicada la orquidopexia y la corrección de la hipospadia presentó: talla 167 cms., envergadura 171 cms., ginecomastia, vello pubiano de distribución ginecoide, pene de 3 cms., de longitud que alcanza a 6 cms. en erección, escroto ligeramente pigmentado; se palparon testículos de menor tamaño de lo normal. La biopsia testicular reveló tubos seminíferos con engrosamiento y hialinización de la basal, indiferenciación celular de tipo prepuberal, células de Leydig de aspecto y cantidad normal. Se confirmó la ginecomastia por el estudio microscópico.

| | |
|--|----------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Positivo 3% |
| mucosa oral | Negativo |
| G. B. PMNN | Negativo 0/500 |

Disgenesia testicular parcial.

El primer caso (M. J. E. G. H. N° 218139). Niña de dos años de edad. Traída a consulta por malformación genital. En el examen clínico se encontró: talla 78 cms., peso 7.300 gms., clítoris faloide con glánde y prepucio, uretra en el antro vulvar y orificio vaginal. Tacto rectal negativo para genitales internos. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 0,5 mgms. Edad ósea correspondiente a 6 meses. Radiografía de silla turca normal. En la celiotomía exploradora se encontró útero y trompas de Falopio de aspecto normal, confirmado por el estudio histológico. Adherido a la trompa izquierda se encontró un nódulo de 8 mms. cuyo estudio histológico correspondió a testículo con tubos seminíferos con serie germinal indiferenciados y separados por estroma conectivo laxo con indiferenciación celular. Al lado derecho se encontró tejido conectivo fibroso sin evidencia de estroma ovárico. Se efectuó orquidectomía y clitoridectomía.

| | |
|--|----------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Positivo 1% |
| mucosa oral | Positivo 2% |
| G. B. PMNN | Negativo 0/500 |

El segundo caso (O. S. G. H. 10017) de 21 años de edad, consultó por amenorrea primaria. Talla 166 cms.; distribución pilosa de tipo androide, pene hipoplásico con hipospadia, labio escroto bilateral, vagina de 5 cms., de longitud; se palparon dos pequeños nódulos en conductos inguinales. Celiotomía exploradora negativa para útero y anexos. En conductos inguinales se encontraron dos nódulos cuya biopsia confirmó tejido testicular con tubo seminífero dilatados, basal engrosada e indiferenciación celular; células de Leydig aumentadas y distribuidas en grupos.

La cromatina sexual en fibroblastos del tejido conectivo testicular fue negativa.

El tercer caso (M. R. E. H. Part. M. 60505 Figs. Nos. 20-23) paciente de 20 años de edad, figuraba como mujer y consultó para definir su sexo. Al examen clínico en encontró una talla de 150 cms.; glándulas mamarias de tipo masculino, pene de 8 cms. de longitud que entra fácilmente en erección con glande bien desarrollado pero sin uretra, esta se encuentra en el introito y es de tipo femenino; labios mayores bien desarrollados; vagina de 8 cms. de longitud en cuyo fondo se apreció un pequeño cuello uterino. El tacto rectal fue negativo para anexos. distribución de la grasa en región glútea de tipo femenino. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 9,5 mgms. La cromatografía en columna reveló eliminación de andrógeno de origen gonadal y aumento discreto en las columnas de origen suprarrenal. La neumopelvigrafía en estudio retrospectivo reveló pequeña masa central y dos laterales más pequeñas. Retroneumoperitoneo negativo. En la celiotomía exploradora se encontró: útero pequeño, trompas de Falopio. la del lado izquierdo termina en un cordón fibroso y adherido a la derecha se encontró un nódulo cuya morfología correspondía a testículo, confirmado por el estudio histológico, el cual reveló tubos seminíferos de basal engrosada y fibrosa con numerosas células de Sertoli y escasas espermatogonias, en el tejido intersticial se observó hiperplasia de las células de Leydig. La conducta seguida consistió en orquidectomía y emasculación. Posteriormente se efectuaron ciclos hormonales con los cuales lograron la producción de menstruaciones artificiales y un desarrollo mamario aceptable.

| | | |
|--|----------|-------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Positivo | 3.6% |
| mucosa oral | Negativo | |
| G. B. PMNN | Negativo | 0/500 |

SINDROME DE TURNER

Morgagni (88-89) en 1761 y Turner (90) en 1938 describieron un síndrome, actualmente conocido también con el nombre de disgenesia gonadal, caracterizado por una aplasia congénita de los ovarios, u ovarios rudimentarios, asociado a una forma especial de infantilismo con amenorrea primaria.

Su cuadro clínico fue mejor definido más tarde por varios investigadores (91-95) con las siguientes características: estatura baja (134 a 144 cms.) hipodesarrollo de las glándulas mamarias, amenorrea primaria, atrofia de los genitales externos, incluso el clítoris, útero rudimentario, trompas de Falopio pequeñas pero completas, primordio ovárico representado por una estría blanca brillante, situada en la parte posterior de cada ligamento y extendiéndose paralelamente a las trompas desde el cuerno uterino hasta la fimbria; asociado a anomalías congénitas como coartación de la aorta, cubitus valgus y cuello palmeado como las más frecuentes. El cuadro histológico del primordio ovárico muestra un estroma rudimentario sin folículos primordiales ni epitelio germinal. Las dosificaciones hormonales revelan un aumento de las gonadotrofinas urinarias.

Su etiología no está resuelta, pero puede decirse que la alteración gonadal tiene que efectuarse antes del tercer mes pues en éste se verifica la diferencia gonadal (96).

Con el estudio de la cromatina sexual se ha podido establecer que un 20% de estas pacientes presentan caracteres nucleares femeninos, mientras que en la mayoría, 80%, el sexo nuclear era negativo (97). En investigaciones recientes (98-98) se ha encontrado que el complejo cromosómico en los casos cromatino negativos es XO, por lo cual Ford (98) dijo que este defecto se relaciona con la ausencia de un cromosoma. Este fenómeno puede deberse a la falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante el desarrollo y la maduración del espermatozoide del óvulo, pues en esta forma pueden producirse diversos mosaicos: XO, XX, XXX; XXY, XY, XO (99).

Grumbach y Barr (100) en 1958 encontraron formas de mosaicismo: XO, XX, XXY. Griboff (101) en 1961 dijo que podría deberse a una aberración cromosómica como la destrucción de los genes sexuales, trayendo como consecuencia defectos en el desarrollo ovárico en las mujeres cromatino-positivas con un complemento cromosómico XX, o la translocación de genes femeninos de un cromosoma X roto hacia un autosoma, trayendo como consecuencia la aparición de ovarios en una paciente XO.

CUADRO N° 8

CROMATINA SEXUAL EN 4 CASOS DE

SINDROME DE TURNER

| | N° 1 | N° 2 | N° 3 | N° 4 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| Piel | — | + | — | + |
| | | 1% | | 3% |
| Sangre | — | — | — | — |
| | 0/500 | 0/500 | 0/500 | 0/500 |
| Boca | — | — | — | — |
| | | | | |

Presentamos un estudio de cuatro casos:

El primer caso (C. del S. O. H. N° 145961) paciente de 19 años de edad, consultó por amenorrea primaria. Presentó una talla de 135 cms., envergadura -39 cms., cuello corto, glándulas mamarias sin desarrollar, vello pubiano escaso, genitales externos hipoplásicos; tacto rectal negativo para útero y anexos. Sistema cardiovascular normal. 17 ce-tosteroides en orina de 24 horas: 5 mgms. Neumopelvigrafía negativa para útero y anexos. La radiografía de huesos mostró retraso de la soldadura epifisiaria en varios de ellos.

CUADRO N° 9

CROMATINA SEXUAL Y SUS APLICACIONES CLINICAS

Síndrome de Turner

Caso N° 3 Edad 2 días 1.962

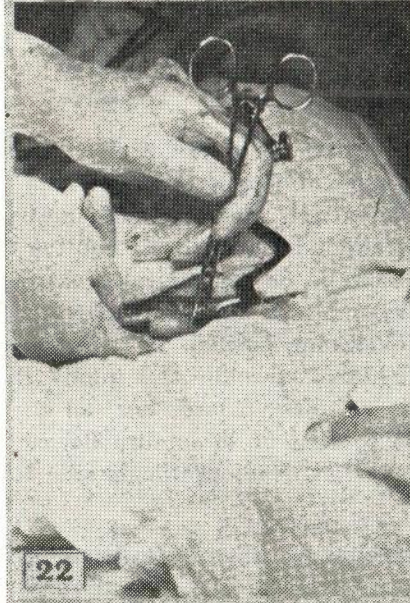
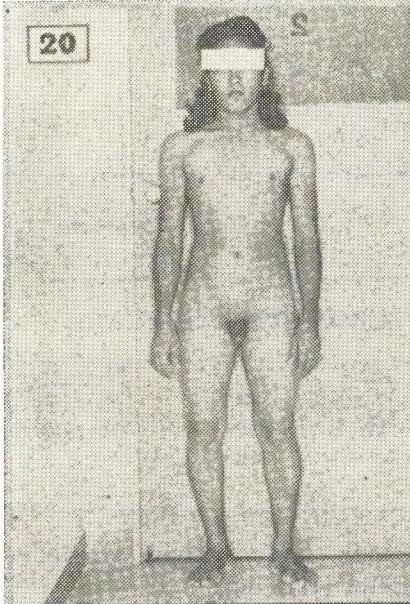
| <i>Manifestaciones Clínicas</i> | | <i>Datos de Laboratorio</i> | |
|---------------------------------|----------------|-----------------------------|----------|
| Talla | 47 cms. | CROMATINA SEXUAL: | |
| Cuello | Palmeado | Piel | Negativo |
| Cara | Epicanto | Mucosa oral | Negativo |
| Cara | Hipertelorismo | G. B. PMNN | Negativo |
| M. Superiores | Cubitus Valgus | | |
| M. Sup. e Inf. | Linfedema | | |

AUTOPSIA: Utero bicorne. Ovarios rudimentarios sin folículos primordiales ni epitelio germinal.

La cromatina sexual fue de: piel Negativo
 mucosa oral Negativo
 G. B. PMNN Negativo

El segundo caso (L. C., H. 192249), paciente de 23 años de edad, consultó por oligo - amenorrea. Al examen clínico se observó: talla 143 cms. , envergadura 147 cms. Cuello palmeado; glándulas mamarias hipotróficas; cutis laxo, edema de extremidades inferiores, cubitus valgus, vello pubiano escaso, Escaso desarrollo de los genitales externos: labios mayores y menores hipoplásicos, himen intacto, moderada hiperplasia del clítoris. Sistema cardiovascular normal. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 6,8 mgms.; 17 hidroxisteroides, 1,1 mgms. H. F. E. 5 U rata. En la neumopelvigrafía se observó la sombra del cuerpo E. 5 U rata. En la neumopelvigrafía se observó la sombra del cuerpo dían a los ovarios llamativamente pequeñas. Radiografía de silla turca normal.

La cromatina sexual fue de: piel Positivo 1³/₀
 mucosa oral Negativo
 G. B. PMNN Negativo 0/500



PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO *

(Caso N° 3 M.R.E.)

Fig. 20 - Aspecto general de la paciente.

Fig. 21 - Detalle de los genitales externos de la paciente.

Fig. 22 - Celiotomía exploradora de la paciente. El cirujano señala un testículo.

Fig. 23 - Genitales externos de la paciente después de efectuada la emasculación. La sonda sale de la vagina.

* Pseudohermafroditismo masculino. Disgenesia testicular parcial.

El tercer caso (H. N° 222342 Figs. 24-26) gemela prematura de dos días de nacida, con un cuadro correspondiente al síndrome de Bonnevie - Ulrich, cubitus valgus, linfedema de extremidades inferiores, discreto epicanto. En la autopsia se encontraron: trompas de Falopio y útero, de aspecto normales, ovarios constituidos por un fino cordón de 30 x 2 mms. y cuyo estudio histológico mostró: ausencia de epitelio germinal y estroma ovárico sin folículos primordiales.

| | |
|--|----------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Negativo |
| mucosa oral | Negativo |
| G. B. PMNN | Negativo 0/500 |

El cuarto caso (M. R. H. O. H. N° 216174) de 31 años de edad, consultó por amenorrea primaria. En el examen físico se encontró: talla 134 cms. envergadura, 145 cms., falta de desarrollo de las glándulas mamarias, cuello corto, cubitus valgus; vulva infantil sin vello pubiano, himen desgarrado, vagina corta y estrecha; tacto vaginal negativo para útero y anexos. Estrabismo interno del ojo izquierdo. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 10,4 mgms.

| | |
|--|----------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Positivo 3½ |
| mucosa oral | Negativo |
| G. B. PMNN | Negativo 0/500 |

SINDROME DE KLINEFELTER

Klinefelter, Reifenstein y Albright (102) en 1942 describieron un síndrome caracterizado por fenotipo masculino, ginecomastia, azoospermia, nivel elevado de gonadotropinas y disminución de los 17 cetosteroides.

Heller y Nelson (103) en 1945 incluyeron dentro de este síndrome individuos con morfología eunucoide manifiesta, descartaron la ginecomastia como un carácter decisivo y adoptaron como carácter específico de este proceso la hialinización de la basal de los tubos seminíferos, asociada a una hiperplasia de las células de Leydig con agrupamiento en forma de racimos. De la Balze (104) notó como hecho importante la ausencia de fibras elásticas en la lámina propia de los tubos seminíferos. Por otra parte Bunge (105) en 1956, dijo que en muy raras ocasiones encontró una serie espermatogénica completa.

La etiología de este síndrome no está bien establecida, pero después de los estudios de Jacobs y Strong (106) en 1959, Ford y col. (107) en el mismo año, se encontró que muchos de estos pacientes tienen cromosomas como consecuencia de presentar un cromosoma sexual extra; su fórmula cromosómica sexual es XXY. Otros investigadores como Carr y col. (108) en 1961 encontraron 48 cromosomas correspondientes a un mosaico XXXY - XXYY o XXXX; y casos con 49 cromosomas con un mosaico XXXXY.

Se considera que estas constituciones cromosómicas derivan probablemente de la falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la gameto - génesis en los padres, lo que trae como consecuencia la producción de óvulos con (XX), (XXX) que pueden ser fecundados por un espermatozoide normal (Y), o por uno en el cual no se haya verificado la disyunción (XY). En estos pacientes se encontraron formas únicas, dobles, triples de cromatina sexual. (109).

Para explicar el por qué estos pacientes tienen una forma corporal masculina a pesar de ser genéticamente femeninos, Griboff (110) en 1961 dijo que en el cromosoma Y existen factores poderosos que actúan produciendo este tipo de diferenciación.

Basados en estos hechos algunos autores como Grumbach (111) en 1957 clasificaron este síndrome en Klinefelter verdadero para los que tienen cromatina sexual positiva y falso klinefelter cuando es negativa. Además por observar en el cuadro histológico de las preparaciones testiculares una fibrosis hialina de los tubos seminíferos en los casos de Klinefelter verdadero lo denominó disgenesia de los tubos seminíferos, aunque en muchos de ellos no encontró este cambio tan específico en los testículos.

Dentro de los casos de hipogonadismo masculino clasificamos cinco en un grupo independiente, como correspondientes al síndrome de Klinefelter, basados en el cuadro clínico y en el hecho de haber encontrado cromatina sexual positiva.

El primer caso (L. A. O. H. N° 100759) de 38 años de edad, consultó por anemia; en el examen se encontró paciente de configuración eunucoide de 163 cms. de talla y 174 de envergadura, voz de tono alto, implantación del cabello de tipo femenino, vello pubiano muy escaso y de distribución ginecoide; no se apreció ginecomastia, testículos pequeños prepuberales, pene hipodesarrollado, escroto corrugado y con escasa pigmentación. No se dosificaron hormonas; radiografía de silla turca normal. La biopsia testicular reveló marcada atrofia de los tubos seminíferos con ausencia de fibras elásticas, ausencia de esperma-

CUADRO N° 10

CROMATINA SEXUAL EN 5 CASOS DE

SINDROME DE KLINEFELTER

| | N° 1 | N° 2 | N° 3 | N° 4 | N° 5 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Piel | + | + | + | + | + |
| | 14% | 23% | 25% | 38% | 51% |
| Sangre | + | + | + | + | + |
| | 5/500 | 6/200 | 6/500 | 6/459 | 6/221 |
| Boca | | + | + | + | + |
| | | 71% | 30% | 19% | 17% |

CUADRO N° 11

CROMATINA SEXUAL Y SUS APLICACIONES CLINICAS

Síndrome de Klinefelter

Caso N° 2 Edad 16 A. 1.960

| <i>Manifestaciones Clínicas</i> | | <i>Datos de Laboratorio</i> |
|---------------------------------|---------------|---|
| M. C.: 1955 | Criptorquidia | CROMATINA SEXUAL: Piel Positivo 23% Mucosa oral Positivo 71% G. B. PMNN Positivo 6/200 17Cetosteroides: 14,75 mgms. Silla Turca: Normal. |
| 1960 | ginecomastia | |
| Talla | 166 cms. | |
| Envergadura | 170 cms. | |
| Voz | Tono alto | |
| Grasa | Feminoide | |
| Mamas | Ginecomastia | |
| Vello pubiano | Escaso | |
| Testículos | Pequeños | |
| Pene | Pequeño | |

BIOPSIA TESTICULAR 1955:
testículos impúberes.

togénesis, células de Sertoli escasas y células de Leydig formando grupos o pequeños adenomas.

La cromatina sexual fue de: piel Positivo 14.6%
G. B. PMNN Positivo 5/500

El segundo caso (L. J. R. H. H. N° 42526 figs. 27-28) de 16 años de edad, consultó en 1955 por primera vez por criptorquidia bilateral por lo cual fue tratado con hormonas; en 1956 le practicaron orquidopexia. En 1960 consultó nuevamente por presentar ginecomastia; en esta ocasión se encontró además de una talla de 166 cms. y envergadura de 170 cms., voz de tono ligeramente alto, distribución feminoide de la grasa, vello pubiano escaso y de distribución ginecoide, no se observó barba ni bozo; testículos y pene hipodesarrollados. Ligero retraso en el desarrollo intelectual. Radiografía de silla turca normal; 17 cetos-

teroides en orina de 24 horas, 14,75 mgms. La biopsia testicular efectuada a la edad de 12 años (Fig. 30) presentó tubos seminíferos con células indiferenciadas, no se observaron fibras elásticas y las células intersticiales fueron pocos aparentes.

| | |
|--|----------------------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Positivo 23 $\frac{3}{10}$ |
| mucosa oral | Positivo 71 $\frac{3}{10}$ |
| G. B. PMNN | Positivo 6/200 |

El tercer caso (L. G. L. H. Part. M. 61239) de 21 años de edad, consultó por hipodesarrollo genital. Talla 193 cms., ginecomastía bilateral, distribución feminoide, de la grasa, vello pubiano ginecoide testículos y pene pequeño, libido normal. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 11.3 mgms.; H. F. E. 36 unidades. El estudio óseo reveló núcleos de osificación fusionados definitivamente.

| | |
|--|----------------------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Positivo 25 $\frac{3}{10}$ |
| mucosa oral | Positivo 30 $\frac{3}{10}$ |
| G. B. PMNN | Positivo 6/500 |

El cuarto caso (C. A. P. H. Part. M. 78974) de 17 años de edad, voz de tono bajo, imberbe, vello pubiano ginecoide, pene de tamaño normal, testículos pequeños de 0.5 cms. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 13 mgms.; H. F. E. 10 U. La biopsia testicular reveló atrofia de los tubos seminíferos con engrosamiento hialino de la basal, ausencia de fibras elásticas y escasas espermátides e hiperplasia de las células de Leydig.

| | |
|--|----------------------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Positivo 38 $\frac{3}{10}$ |
| mucosa oral | Positivo 19 $\frac{3}{10}$ |
| G. B. PMNN | Positivo 6/459 |

El quinto caso (A. M. H. N° 227213) de 27 años de edad, consultó por convulsiones epileptiformes. En el examen físico se observó: talla 172 cms., envergadura 170 cms., obesidad, distribución feminoide de la grasa y del cabello, moderada ginecomastia, vello pubiano escaso, pene y testículos infantiles, de 2 x 1 cms. El "test" de inteligencia correspondió a una personalidad infantil y sus reacciones correspondieron a las de un niño aproximadamente de 5 años. 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 19,3 mgms. Curva de tolerancia de la glucosa, normal. Radiografía de silla turca, normal. El EEG muestra desorganiza-



SINDROME DE TURNER.

(Caso N° 3 X. ? S.)

Fig. 24 - Nótese el cuello palmeado y el escleredema.

Fig. 25 - Genitales internos de la paciente. Nótese la presencia de ovarios filiformes en comparación con los ovarios de una niña normal de la misma edad, a la derecha de la fotografía.

Fig. 26 - Foto micrografía del ovario de la paciente. Nótese la ausencia de epitelio germinal y de folículos primordiales. H. E. x 100.

ción centro - encefálica. El estudio histológico de la biopsia testicular mostró, esbozo de conductos seminíferos en medio de tejido conectivo fibroso hialinizado, agregados de células de Leydig hiperplásica y ausencia de fibras elásticas.

| | |
|--|----------------|
| La cromatina sexual fue de: piel | Positivo 57% |
| mucosa oral | Positivo 17% |
| G. B. PMNN | Positivo 6/221 |

DETERMINACION PRENATAL DEL SEXO

Diversos métodos de investigación del sexo de las criaturas se habían descrito pero sin lograr un resultado verdaderamente satisfactorio: correspondió a Rosa y Fenard (112) en 1949 el descubrimiento de las diferentes apetencias tintoriales en las células del líquido amniótico, correspondiendo una preponderancia de las células eosinófilas en los casos en que el sexo fué masculino y una alta porción de las células basófilas en los casos de sexo femenino. Este fenómeno se presentó en los casos de gravidez avanzada.

Rapp Richardson (113) en 1952 describió una prueba química en la saliva encaminada también al diagnóstico del sexo. Se desconoce hasta el momento la sustancia responsable de la reacción, pero se presume que sea una sustancia androgénica. Método también inexacto.

Numerosos investigadores, figurando entre los primeros Fuchst Riis (114); Sachs y col. (115); Shettles (116); Makowski y col (117) y también Barr (118), todos en el año de 1956 y Keymer (119) en 1957 aplicaron el descubrimiento de la "Cromatina Sexual" en esta investigación y encontraron que también en las células del líquido amniótico se podía hacer el diagnóstico del sexo, pues estas células correspondían a las células descamadas del feto. Obtuvieron resultados muy satisfactorios y superiores a todos los métodos descritos hasta entonces, pudiendo decirse que prácticamente en el 100% de los casos se pudo hacer un diagnóstico correcto.

Varias técnicas se han seguido para este estudio como las describimos en el capítulo correspondiente a las técnicas, pudiendo decir que se ha utilizado la punción transabdominal, transuterina en casos de cesárea y la vía vaginal en el momento de romper las membranas en el trabajo de parto. Se extraen de 2 cc. a 10 cc. de líquido amniótico el cual es centrifugado, luego decantado y extendido el sedimento en un portaobjeto, para ser estudiado en fresco mediante el empleo del microscopio de contraste de fase, o mediante diversas técnicas de coloración

como el cresil violeta de Echt, el método de Feulgen, la tionina, el Papanicolau etc. y observado bajo inmersión en el microscopio común.

Diversos investigadores entre ellos Barr (118) han dicho que este es un método muy exacto pero que no se justifica someter a una paciente a los riesgos de infección y punción del feto o de la placenta con el único objeto de satisfacer una curiosidad de los padres. Anotan además que puede ser un método de gran utilidad en veterinaria. Keymer y col. (119) en 1957 sostuvieron en cambio, que este método no ofrece ningún peligro desde que se sigan las condiciones mínimas de asepsia.

Para este trabajo seleccionamos 22 muestras de líquido amniótico tomadas durante el trabajo de parto por vía vaginal, procesadas y estudiadas según la técnica descrita en el capítulo de Material y Métodos.

Obtuvimos un porcentaje promedio de 24% de cromatina sexual en los casos en los cuales el sexo clínico fué el femenino y un porcentaje promedio de 2% en los cuales el sexo clínico fué el masculino. En dos casos tuvimos un diagnóstico clínico del sexo en desacuerdo con el de la cromatina sexual; en relación con estos hallazgos diremos algunas opiniones al referirnos más adelante a este capítulo en el comentario general.

CUADRO N° 12

DIAGNOSTICO DEL SEXO MEDIANTE EL ESTUDIO DEL LIQUIDO AMNIOTICO

Cantidad utilizada 10 cc.

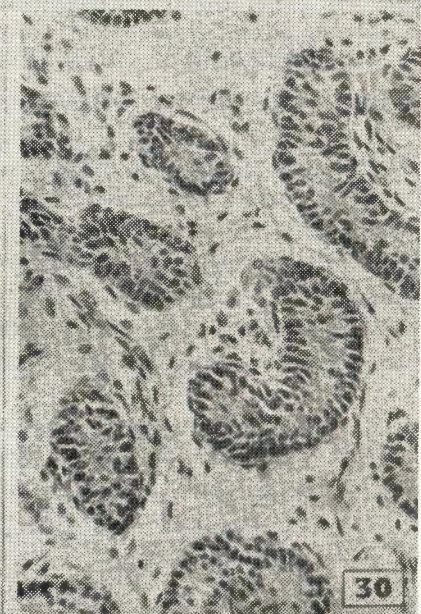
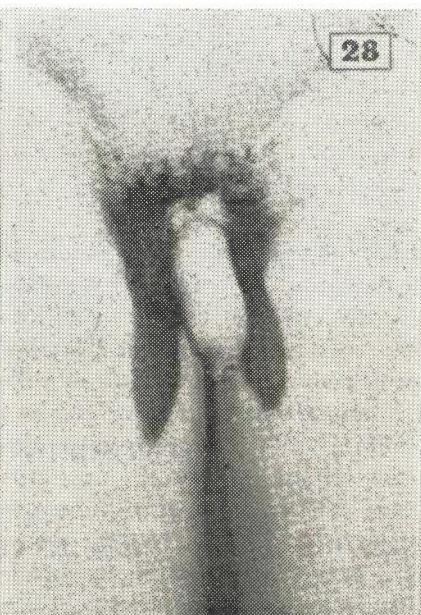
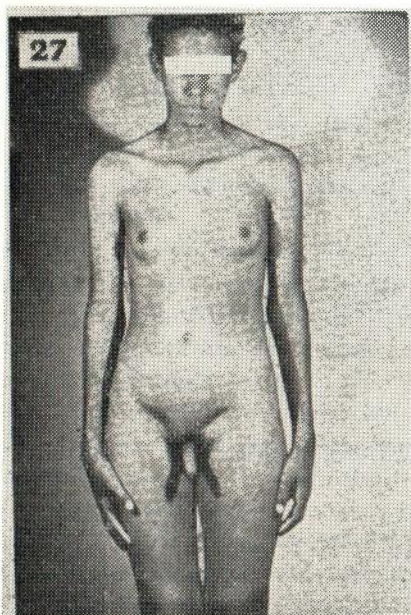
Coloración: Tionina

| Caso N° | Historia N° | Fijación | Porcentaje Cromatina Sexual | Dx. Clínico |
|---------|-------------|----------------|-----------------------------|-----------------|
| 1 | 64474 | Alcohol - éter | 27% | Femenino |
| 2 | 1698 | Alcohol 95% | 1% | Masculino |
| 3 | 198748 | " | 16% | Femenino |
| 4 | 198704 | " | 1% | (parto gemelar) |
| 5 | 198719 | " | 25% | Femenino |
| 6 | 73428 | " | 3% | Masculino |
| 7 | 106988 | " | 39% | Femenino |
| 8 | 106116 | " | (24%) | Masculino |
| 9 | 136368 | " | 21% | Femenino |
| 10 | 201854 | " | 26% | Femenino |
| 11 | 173505 | " | 7% | Masculino |
| 12 | 133540 | " | 3% | Masculino |
| 13 | 204908 | " | 30% | Femenino |
| 14 | 207412 | " | 1% | Masculino |
| 15 | 151638 | " | (20%) | Masculino |
| 16 | 207415 | " | 17% | Femenino |
| 17 | 207419 | " | 0% | Masculino |
| 18 | 132286 | Alcohol - éter | 1% | Masculino |
| 19 | 139539 | " " | 0% | Masculino |
| 20 | 207434 | " " | 18% | Femenino |
| 21 | 207442 | " " | 27% | Femenino |
| 22 | 201574 | " " | 15% | Femenino |

SEXO DE TUMORES

El estudio de la cromatina sexual en las células tumorales ha sido realizado por numerosos investigadores (120-127) cuyos resultados han coincidido en puntos similares. Hunter y Lennox (120) en 1954, iniciaron este tipo de investigación sexuando epitelomas cutáneos, y llegaron a la conclusión de que en estos tumores las células cancerosas tienen el mismo sexo que el del individuo, y publicaron también una investigación del sexo de 21 teratomas, 12 de mujeres y 9 de hombres y encontraron con sorpresa cómo todos los tumores provenientes de mujeres tenían el sexo femenino, y en los teratomas de los hombres cinco eran heterosexuales. Por otra parte son los primeros en decir que la génesis de esta alteración puede estar en relación con un fenómeno de partenogénesis, o de división de una célula haploide seguida de reduplicación cromosómica. También creen que puede ser el resultado de la fusión de dos gametos o por lo menos de dos células haploides, las cuales podrían producir en las mujeres únicamente cigotes XX, mientras que en los hombres podrían ser, XX-XY-YY. Moore y Barr (121) lo interpretaron como una de las consecuencias de las diversas anomalías cromosómicas que son conocidas en muchos tumores, como el de la poliploidia, y en los casos en que llega a faltar la cromatina sexual podría ser la consecuencia de que un núcleo haya perdido uno o los dos cromosomas sexuales en la mitosis, o también en una forma similar que se haya fragmentado un cromosoma X privando al núcleo en las células siguientes de la porción heterocromática de los dos cromosomas X.

Cruickshank (122) en 1955 investigó el sexo en cinco teratomas mediastinales, y encontró uno heterosexual entre los casos de hombres. En este mismo año Tavares (123) realizó igual estudio en 36 teratomas, 27 de mujeres y 9 de hombres, y encontró en éstos, 4 con características no encontró diferencias en los casos procedentes de mujeres. Analizó los datos de los diversos autores, concluyendo que el 48% de los tumores en los hombres eran heterosexuales. Estudió el sexo en 110 tumores malignos, la mitad correspondientes a mujeres y la otra mitad a hombres, en preparaciones coloreadas con hematoxilina - eosina y según la técnica de Feulgen; encontró en las mujeres de 27% a 79% de positividad, con un promedio de 72%; en los especímenes procedentes de hombres los porcentajes oscilaron entre el 1% y el 15% con un promedio de 6% y llegó a la conclusión de que él no encuentra diferencia entre el sexo de los tumores y el sexo de otros tejidos sanos de los mismos pacientes; además, dice, que ni el tipo de neoplasia, ni la localiza-



SINDROME DE KLINEFELTER.

(Caso N° 2L.J.R.H.)

Fig. 27 - Nótese el aspecto feminoide del paciente.

Fig. 28 - Genitales externos. Nótese su hipodesarrollo.

Fig. 29 - Obsérvese en esta foto la ginecomastia.

Fig. 30 - Foto-micrografía de la biopsia testicular a la edad de nueve años. Nótese el aspecto indiferenciado de los tubos seminíferos. H. E. x 100.

ción influyen el sexo del tumor, a excepción de dos tumores indiferenciados de la mujer que indicarían la inmadurez en estos neoplasmas.

Shoval y Gaines (124) en 1955 investigaron la cromatina sexual en 198 tejidos con inflamación, hiperplasia y metaplasia escamosa del epitelio, incluyendo además en este trabajo tumores malignos y benignos; utilizaron las secciones de rutina teñidas con hematoxilina - eosina e identificaron la cromatina sexual en una cuarta parte de los 134 especímenes de mujeres y no la encontraron en 64 especímenes de hombres.

Coutt y Silva Inzunza (125-127) iniciaron en 1954 una investigación especialmente en tumores prostáticos y llegaron a la conclusión de que existen neoformaciones francamente contrasexuales y otras en las que el porcentaje de cromatina sexual permite considerarlos como intersexos. Hacen resaltar el hecho de que de 128 tumores de diferentes sitios del organismo, 57 ó sea el 44,5% eran contrasexuados; 3 de estos casos procedían de la próstata. En estos pacientes la investigación simultánea del sexo en las biopsias cutáneas y en las células del raspado de la mucosa oral, siempre correspondió al sexo clínico del individuo, aun cuando el tumor fuera heterosexual. Al referirse a la clasificación de los tumores de próstata consideran el hecho de que el organismo humano es potencialmente hermafrodita, en el sentido de que no existe hombre o mujer ciento por ciento, por esto dicen que los tumores contrasexuados se desarrollan a partir de restos embrionarios del sexo opuesto, y que existe una relación entre el tratamiento hormonal, la cromatina sexual y la respuesta favorable o desfavorable de estos tumores.

Kimel (128) en 1957 realizó un estudio de la morfología nuclear en tumores de la glándula mamaria y encontró como hecho interesante que aquéllos en los cuales el porcentaje de cromatina sexual era mayor del 40% se encontraba una franca dependencia estrogénica, es decir que presentaban una respuesta favorable a la ooforectomía, la testosterona y la cortisona. Por el contrario los que presentaban un porcentaje menor de 29 respondían mejor a los estrógenos, es decir que no presentaban dependencia estrogénica.

En cuanto a las experiencias realizadas en cultivos de tejidos tumorales humanos están las efectuadas por Charles P. Miles (129) en 1958, quien hizo 21 y encontró que en dos de ellos la cromatina sexual no coincidía con el sexo del paciente, siendo para él este fenómeno incierto, ya que en los demás cultivos de tumores y de células normales no observó modificación.

Aportamos un estudio de 91 tumores malignos, 30 de glándula mamaria femenina; 20 seminomas; 20 carcinomas prostáticos; 14 adenomas cromóforos de la hipófisis; un neuroepitelioma maligno; un neuroblastoma; un glioblastoma multiforme; 2 ependimomas y 2 corioepiteliomas; y encontramos que 18 tumores ó sea el 20% de los casos eran contrasexuados; en tres casos el porcentaje de cromatina sexual es de dudosa interpretación. (Cuadros Nos. I-II-III y IV).

En 21 carcinomas de la glándula mamaria pudimos efectuar un estudio comparativo de la cromatina sexual entre las células tumorales y los fibroblastos y observamos que en 17 de ellos el porcentaje era mayor en los fibroblastos. (Cuadro N° I). Con relación a este hallazgo y a la explicación de la existencia de tumores contrasexuados nos referiremos más adelante en el comentario general del trabajo.

CUADRO N° 13

SEXO DE TUMORES
I — CARCINOMA DE LA GLANDULA MAMARIA

| Caso N° | Biopsia N° | Edad | Cromatina sexual % Células tumorales | Cromatina sexual % Fibroblastos | Sexo Tumor. |
|---------|------------|------|---|------------------------------------|----------------|
| 1 | 58.129 | 50 | 53% | 48% | Femenino |
| 2 | 58.290 | 39 | 18% | 48% | Femenino |
| 3 | 58.484 | 47 | 68% | 61% | Femenino |
| 4 | 58.859 | 30 | 29% | 52% | Femenino |
| 5 | 59.463 | 49 | 67% | 76% | Femenino |
| 6 | 60.226 | 47 | 3% | 48% | Masculino |
| 7 | 60.606 | 42 | 45% | 25% | Femenino |
| 8 | 60.750 | 86 | 25% | — | Femenino |
| 9 | 60.821 | 38 | 30% | 44% | Femenino |
| 10 | 60.914 | 42 | 59% | 47% | Femenino |
| 11 | 61.233 | 67 | 49% | 58% | Femenino |
| 12 | 62.245 | 35 | 34% | — | Femenino |
| 13 | 62.338 | 60 | 6% | 54% | Masculino |
| 14 | 62.889 | 45 | 47% | 48% | Femenino |
| 15 | 63.295 | 48 | 35% | 56% | Femenino |
| 16 | 63.400 | 32 | 36% | — | Femenino |
| 17 | 64.338 | 40 | 33% | — | Femenino |
| 18 | 64.824 | 67 | 23% | 55% | Femenino |
| 19 | 64.960 | 50 | 43% | — | Femenino |
| 20 | 65.343 | 59 | 30% | — | Femenino |
| 21 | 66.698 | ? | 37% | 59% | Femenino |
| 22 | 67.111 | 65 | 35% | — | Femenino |
| 23 | 67.432 | 55 | 18% | 60% | Femenino |
| 24 | 68.162 | 44 | 46% | — | Femenino |
| 25 | 68.916 | 58 | 1% | 58% | Masculino |
| 26 | 71.147 | 55 | 0% | 16% | Masculino |
| 27 | 71.225 | 43 | 0% | 30% (piel) | Masc. |
| 28 | 76.977 | 56 | 1% | — | Masculino |
| 29 | 81.293 | 36 | 6% | 54% | Masculino |
| 30 | 71.296 | 39 | 3% | 40% | Masculino |

CUADRO N° 14

SEXO DE TUMORES

II — CARCINOMA PROSTATICO

| Caso N° | Biopsia N° | Edad | Cromatina sexual % Células tumorales | Sexo del tumor |
|---------|------------|------|---|------------------|
| 1 | 54.462 | 60 | 3% | Masculino |
| 2 | 56.015 | 60 | 0% | Masculino |
| 3 | 56.016 | 63 | 28% | <i>Femenino</i> |
| 4 | 57.082 | -?- | 4% | Masculino |
| 5 | 57.249 | 74 | 3% | Masculino |
| 6 | 57.313 | 85 | 0% | Masculino |
| 7 | 57.780 | 53 | 0% | Masculino |
| 8 | 59.256 | -?- | 10% | Masculino? |
| 9 | 59.861 | 84 | 1% | Masculino |
| 10 | 60.562 | 74 | 0% | Masculino |
| 11 | 61.744 | 67 | 14% | <i>Femenino?</i> |
| 12 | 62.678 | 78 | 10% | Masculino? |
| 13 | 62.718 | 71 | 0% | Masculino |
| 14 | 64.574 | 72 | 4% | Masculino |
| 15 | 64.736 | 70 | 0% | Masculino |
| 16 | 64.956 | 64 | 6% | Masculino |
| 17 | 65.240 | 70 | 58% | <i>Femenino</i> |
| 18 | 65.960 | 65 | 55% | <i>Femenino</i> |
| 19 | 78.359 | 65 | 5% | Masculino |
| 20 | 78.765 | 54 | 17% | <i>Femenino</i> |

CUADRO N° 15
SEXO DE TUMORES
III — SEMINOMAS

| Caso N° | Biopsia N° | Edad | Cromatina sexual% | Sexo del tumor |
|---------|------------|------|-------------------|----------------|
| 1 | 1.933 | -?- | 1% | Masculino |
| 2 | 2.958 | 45 | 27% | Femenino |
| 3 | 3.050 | 26 | 3% | Masculino |
| 4 | 3.107 | -?- | 0% | Masculino |
| 5 | 4.056 | 21 | 2% | Masculino |
| 6 | 9.412 | 60 | 0% | Masculino |
| 7 | 10.697 | 38 | 0% | Masculino |
| 8 | 12.487 | 50 | 1% | Masculino |
| 9 | 15.841 | 34 | 0% | Masculino |
| 10 | 16.021 | 29 | 0% | Masculino |
| 11 | 19.577 | 54 | 1% | Masculino |
| 12 | 21.862 | 50 | 2% | Masculino |
| 13 | 21.948 | 35 | 0% | Masculino |
| 14 | 23.902 | 25 | 0% | Masculino |
| 15 | 25.679 | 22 | 0% | Masculino |
| 16 | 32.078 | 15 | 22% | Femenino |
| 17 | 36.628 | 36 | 0% | Masculino |
| 18 | 42.088 | 34 | 0% | Masculino |
| 19 | 46.361 | 9 | 0% | Masculino |
| 20 | 58.070 | 20 | 7% | Masculino |

CUADRO N° 16
SEXO DE TUMORES
IV — MISCELANEA

| Caso N° | Biopsia N° | Edad | Sexo Pte. | Tipo de tumor | Cromatina sexual % | Sexo Tumor. |
|---------|------------|------|-----------|------------------------------------|--------------------|-------------|
| 1 | 13.143 | 64 | Masculino | Adenoma cromóforo de la hipófisis. | 64% | Femenino |
| 2 | 22.845 | 54 | Masculino | " " | 61% | Femenino |
| 3 | 24.341 | 44 | Femenino | " " | 78% | Femenino |
| 4 | 25.837 | 20 | Femenino | " " | 2% | Masculino |
| 5 | 30.008 | 43 | Femenino | " " | 93% | Femenino |
| 6 | 31.410 | 15 | Femenino | " " | 39% | Femenino |
| 7 | 34.530 | 48 | Femenino | " " | 47% | Femenino |
| 8 | 60.298 | 37 | Femenino | " " | 30% | Femenino |
| 9 | 66.774 | 37 | Femenino | " " | 58% | Femenino |
| 10 | 72.253 | 53 | Femenino | " " | 47% | Femenino |
| 11 | 79.659 | 44 | Masculino | " " | 70% | Femenino |
| 12 | 79.934 | 45 | Femenino | " " | 31% | Femenino |
| 13 | 80.654 | 55 | Masculino | " " | 2% | Masculino |
| 14A. | 2.733 | 40 | Femenino | " " | 38% | Femenino |
| 15 | 53.057 | 3/12 | Masculino | Neuroepitelioma | 86% | Femenino |
| 16 | 60.612 | 7 | Masculino | Neuroblastoma | 0% | Masculino |
| 17 | 60.537 | 21 | Femenino | Ependimoma | 22% | Femenino |
| 18 | 62.109 | 5 | Femenino | Ependimoma | 77% | Femenino |
| 19 | 56.027 | 42 | Femenino | Corioepitelioma | 27% | Femenino |
| 20 | 56.773 | 40 | Femenino | Corioepitelioma | 33% | Femenino |
| 21A. | 2.376 | 8 | Femenino | Glioblastoma multiforme | 60% | Femenino |

COMENTARIO

Del presente estudio de cromatina sexual en células de la epidermis, de la mucosa oral, en leucocitos neutrófilos de la sangre, en células del líquido amniótico, y en células tumorales, deducimos que indudablemente es un elemento constante en la diferenciación celular del sexo, de gran utilidad en el esclarecimiento de los estados intersexuales, en el diagnóstico efectivo y precoz del sexo y en el enfoque del tratamiento hormonal de algunos tumores.

Presentamos a discusión varios hechos que juzgamos de importancia en este trabajo: 1º) significación de la cromatina sexual como representante de la porción heterocromática de los cromosomas sexuales y su posición tan constante especialmente contra la membrana nuclear. 2º) observaciones en relación con la formación en "palillo de tambor" en los glóbulos blancos. 3º) valor de su aplicación clínica.

1º) En cuanto a su posición hemos podido observar que es una formación que se encuentra situada especialmente contra la membrana nuclear, y menos frecuentemente en una posición intermedia entre la carioteca y el nucléolo. Al pensar por qué sucede este fenómeno, juzgamos de importancia el papel que pueden jugar los potenciales eléctricos en la célula.

La célula se considera eléctricamente neutra, (130) pero también sabemos que existen diferentes potenciales eléctricos en sus diversos constituyentes químicos que modifican con su continuo movimiento los dos potenciales eléctricos en las diferentes formaciones celulares. Actualmente sabemos que, el citoplasma es electronegativo, la carioteca, electropositiva y que los cromosomas son electronegativos (131-132)

Por otra parte si nos fijamos en el ácido desoxirribonucleico veremos que éste por tener un pH ácido es electronegativo (131 - 132) y que como es el principal constituyente que se ha encontrado en la cromatina sexual, lógicamente ésta también será electronegativa y su desplazamiento eléctrico se realizará en dirección al ánodo o polo positivo, que en este caso será la membrana nuclear y es por este hecho que la cromatina sexual se encuentra especialmente en esta situación.

Creemos estar de acuerdo en estas sugerencias con las investigaciones efectuadas por Barr y col. (133) en 1950, quien nota una movilización del satélite nucleolar en las neuromas después de la estimulación eléctrica antidrómica del nervio hipogloso del gato.

De este fenómeno eléctrico deducimos también que la cromatina sexual está constituida por un solo cromosoma X, pues si compaginamos estas ideas con las investigaciones de Koltsoff (134-135) en 1933,

quien efectuó la electroforesis en espermatozoides de conejos y obtuvo un porcentaje de hembras elevado, después de la inseminación artificial del espermatozoide tomado del ánodo. Veremos que la diferencia existente entre el espermatozoide tomado del ánodo, con el recogido en el cátodo, se debió a la diferente constitución de los espermatozoides, pero principalmente a que unos llevaban el cromosoma X que serían los tomados del ánodo, y los otros, el cromosoma Y o sea los tomados del cátodo. Este hecho aumenta nuestras sospechas para indicar que la cromatina sexual que tiene un movimiento eléctrico hacia el ánodo, estaría constituida por el cromosoma X. Esto explicaría por qué, pacientes con un complejo cromosómico XO presentan cromatina sexual positiva pues este cromosoma X sería el proveniente del macho. También en las mujeres normales XX y en pacientes con síndrome de Klinefelter XXY con duplicidad de la cromatina sexual sería posible por una falta de disyunción en los momentos de la evolución espermatogénica. Por otra parte el cromosoma X que se encuentra en los hombres sería el cromosoma X proveniente de la mujer y que por algún fenómeno para nosotros no conocido, éste no se hace heteroploidico.

Si nos trasladamos al campo de lo práctico, hemos visto en algunas células de médula ósea en cultivos (Figs. 5 y 8) que durante el período inicial de la mitosis se observa una marginación cromosómica y que uno de estos presenta características heterocromáticas idénticas a las de la cromatina sexual y además su morfología es muy parecida si no igual. Para nosotros, este cromosoma que aún no es fácil identificarle en este momento, es el cromosoma X. Sin embargo nuestros cultivos son pocos y se requiere un mayor número de ellos para poder afirmar esta hipótesis.

2º) También pudimos observar en los cultivos de médula ósea que en muchas células aparece la cromatina sexual con características iguales a las observadas en las células de otros tejidos (Fig. 4), y como hemos visto que no existe relación en la cantidad observada en estas células y la cantidad de formaciones en "palillo de tambor" de los PMNN decimos que éstas últimas formaciones no corresponden a la verdadera cromatina sexual de las otras células, aunque sí representa un elemento constante y diferencial de los sexos.

3º) En relación con sus aplicaciones clínicas, podemos decir después de 12 años de descubierta la cromatina sexual que este examen es útil en:

- a) Los estados disendocrínicos sexuales.
- b) El diagnóstico prenatal del sexo.
- c) El estudio del sexo de los tumores.

a) Para descubrir el verdadero sexo genético es de gran utilidad en los casos de intersexo en los cuales existe una discordancia entre el geno y el fenotipo, especialmente cuando esta duda se presenta en los primeros días de la vida y de gran utilidad cuando se asocia a las dosificaciones hormonales y al estudio histológico gonadal, permitiéndole al médico y en especial al endocrinólogo el establecimiento de una terapéutica hormonal adecuada y le facilitará en general la rehabilitación endocrinológica y psicológica del paciente y al mismo tiempo servirá para evaluar el pronóstico en relación con su fertilidad.

En los siguientes estados patológicos el estudio de cromatina sexual es de utilidad clínica:

Hermafroditismo verdadero. Confirmamos mediante el estudio histológico de las gónadas, dos casos de hermafroditismo verdadero; uno con cromatina sexual positiva y otro con cromatina sexual negativa, estando de acuerdo con los hallazgos de otros investigadores ya citados en relación con este síndrome, y pensamos con ellos que en estos casos existe un sexo genético bien determinado y que, por consiguiente, en este trastorno deben existir factores hormonales o de otra índole que lo expliquen.

La utilidad práctica, que creemos, tenga en estos casos este estudio es relativo, pues solamente nos indicará que existe una discordancia entre el feno y el genotipo y solamente podremos afirmarlo cuando confirmemos histológicamente la existencia de tejido ovariano y testicular en el mismo paciente.

Pseudohermafroditismo femenino. En los cuatro casos de pseudohermafroditismo femenino que seleccionamos como correspondientes al síndrome adreno - genital congénito, el estudio de la cromatina sexual fué positivo en todos ellos, con porcentajes correspondientes al sexo femenino. En el primero utilizamos el material existente en el archivo de Anatomía Patológica y en él efectuamos un estudio retrospectivo. Vale la pena comentar el hecho de que en este caso el grado de virilización era tal, que indujo a los médicos a indicar un cambio de sexo, pero este resultó infructuoso pues no fué aceptado por los familiares. Este error se hubiera podido evitar con un estudio oportuno de su sexo cromatínico.

En los demás casos resultó de gran utilidad, especialmente en el tercer caso correspondiente a una niña de cuatro días a quien no se había esclarecido el sexo cuando fué traída a consulta.

Pseudohermafroditismo masculino. Clasificamos 6 casos como correspondientes a este síndrome; en todos ellos la cromatina sexual fué negativa pues sus porcentajes estuvieron dentro de los límites señala-

dos para el sexo masculino, lo que permitió decir que en cinco de nuestros pacientes que figuraban como mujeres existía un error en la definición del sexo. En el otro contribuyó al diagnóstico.

Síndrome de Turner. De los cuatro casos que clasificamos como correspondientes a este síndrome, dos consultaron por amenorrea primaria a la cual se sumaba un cuadro clínico de infantilismo. El hallazgo de un sexo cromatínico negativo en estos pacientes permitió hacer el diagnóstico el cual fué confirmado en el primero de los casos mediante la celiotomía exploradora. En el tercer caso este estudio revistió mayor interés por tratarse de una niña prematura con un síndrome de Bonnevie - Ulrich, en quien la cromatina sexual negativa indicaba un síndrome de Turner el cual fué confirmado por el estudio histológico de los ovarios en la autopsia.

Síndrome de Klinefelter. Dentro de los casos de hipogonadismo estudiados, seleccionamos cinco, como correspondientes al síndrome de Klinefelter, por haber encontrado en ellos cromatina sexual con porcentajes femeninos y confirmado en cuatro de ellos por el estudio histológico de la biopsia testicular. En el tercero el hallazgo de gonadotrofinas elevadas reforzó este diagnóstico.

Diagnóstico prenatal del sexo. Del grupo de 22 estudios de líquido amniótico, el sexo cromatínico coincidió con el sexo clínico en 20 de ellos. En los otros dos no estuvo de acuerdo con el sexo clínico por haberse comprobado error en la toma de muestra de uno de ellos, ya que se tomó en la vagina debido a la ruptura de las membranas al efectuar la punción; en el otro no verificamos la causa aparente de error y si éste en realidad no existió, puede pensarse en un posible síndrome de Klinefelter, ya que el sexo clínico del paciente fué el masculino, pero desafortunadamente no se realizó un estudio más completo.

En cuanto a la utilidad creemos también, que es sólo de carácter académico en la especie humana, pues únicamente tiende a satisfacer una curiosidad, y no ofrece ningún peligro desde que se sigan condiciones mínimas de asepsia; además, en nuestra opinión, es el método más exacto para el diagnóstico del sexo cuando se sigue una técnica rigurosa en la toma del líquido.

Como único inconveniente y el cual nos hizo suspender desde un principio la vía de punción abdominal, anotamos una gran incomodidad de las pacientes para este examen.

Sexo de tumores. En el estudio de 91 tumores malignos de diferentes órganos, efectuados por nosotros, encontramos 18 casos en los cuales no concordó el sexo del tumor con el del paciente y observamos que en los carcinomas de la glándula mamaria, existía una disminución

en el porcentaje de la cromatina sexual en las células neoplásicas en relación con el observado en los fibroblastos de estos mismos tumores, hecho que nos ha parecido interesante aunque no de muy clara explicación y que está en favor de que existe una pérdida o fragmentación de los cromosomas sexuales en estos tumores.

Para explicar por qué se hace visible la cromatina sexual en los tumores de pacientes masculinos, creemos que puede tratarse de una consecuencia de modificaciones eléctricas después de correlacionar este hecho con las investigaciones efectuadas por Barr (133) en 1950 ya citadas, aunque también puede ser una consecuencia de un fenómeno de poliploidia. Pero no nos explicamos el por qué se pierde la cromatina sexual en tumores de pacientes femeninos, a no ser que en éstos se opera una pérdida de cromosomas durante la mitosis.

De los conceptos anteriormente expuestos se deduce que el estudio de la cromatina sexual en los tumores es útil: primero, porque abre una nueva forma de clasificación; segundo, porque nos da alguna idea en relación con la génesis de ellos; y tercero, porque puede ayudar en el enfoque del tratamiento hormonal cuando sea indicado.

Medicina legal. No queremos pasar por alto que este estudio puede ser de utilidad en medicina legal para el reconocimiento del sexo de un cadáver, cuando por circunstancias especiales de deformación o de mutilación no puede hacerse el diagnóstico, aunque en la práctica no hemos tenido oportunidad de realizarlo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En este estudio general de cromatina sexual llegamos a las siguientes conclusiones:

a) Los mayores porcentajes de cromatina sexual los obtuvimos en biopsias de piel; pero creemos que el método más sencillo lo constituyen los extendidos de mucosa yugal y también son útiles los de sangre periférica. Hubo acuerdo en los tres exámenes.

b) Con los casos estudiados se demuestra la utilidad de la investigación de la cromatina sexual como orientadora del diagnóstico de los estados disendocrínicos sexuales.

c) Es un método eficaz para el diagnóstico prenatal del sexo.

d) Abre un nuevo sistema para la clasificación de los tumores malignos y sirve para orientar el tratamiento hormonal en algunos de ellos.

e) Exponemos el mejoramiento de la técnica de los extendidos de sangre periférica.

f) Interpretamos la relación que tiene la cromatina sexual con los cromosomas sexuales y con la formación en "gota pendiente" de los leucocitos PMNN, y

g) Explicamos por qué esta formación, en la mayoría de las veces, se encuentra situada contra la membrana nuclear.

SYNOPSIS AND CONCLUSIONS.

In this general study about sexual chromatin we have reached the following conclusions:

a) The major percentages of sexual chromatin were obtained in skin biopsies. but we believe that the easiest method is by using smears of oral mucosa, as well as those of peripheral blood.

b) The cases studies show the usefulness of research in sexual chromatin.

c) It is an effective method for the prenatal diagnosis of sex.

d) It offers a new system for the classification of malignant and it helps as a guide in the hormone treatment in some of them.

e) We present the improvement of the technique for the peripheral blood smears.

f) We interpret the relationship which sexual chromatin has with sex chromosomes and with the formation of the leukocytes PMNN in "hanging drop".

g) We explain why this formation, in the majority of cases, is found against the nuclear membrane.

REFERENCIAS

- 1) - BOTELLA LLUSIA, J. *Endocrinología de la mujer*. 2ª ed. Barcelona, Ed. Científico médica, 1956. p. 267.
- 2) - CHU, E. H. Y. Chromosome complements of humans somatic cells. *Amer. J. Hum. Genet.* 12: 97 - 103, 1960.
- 3) - FLEMMING, W. Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer lebenserscheinun gen. Part III. *Arch. mik. Anat.* 20: 1 - 86, 1882; citado por Chu, E.H. Y. (2).
- 4) - WALDEYER. Citado por De Robertis, E. p. 282 (132).
- 5) - HANSEMANN, D. Ueber Pathologische Mitosen. *Virchow's Arch.* 123: 356-370, 1891. Citado por Chu, E.H.Y. (2).
- 6) - HENKING. Citado por De Robertis, E. (132).
- 7) - DE WINIWARTER, H. Etudes sur la spermatogenese humaine (I. Cellule de Sertoli. II. Heterochromosome et mitosis de l'epithelium seminal). *Arch. Biol.* 27: 91 - 190, 1912. Citado por Chu, E.H.Y. (2).
- 8) - OGUNA y KIHARA, H. Citado por De Robertis, E. p. 431 (131).
- 9) - WIEMAN, H. L. The cromosomes of human spermatocytes. *Amer. Anat.* 21: 1 - 22, 1917. Citado por Chu, E.H.Y. (2).
- 10) - EVANS, H. M. In BABCOCK, E. B. and Clausen, R. E. *Genetics in relation to agriculture*. McGraw-Hill, p. 538 footnote. Citado por Chu, E.H.Y. (2).
- 11) - PAINTER, T. S. Studies in mamlian spermatogenesis. II. The spermatogenesis of man. *J. Exp. Zool.* 37: 291 - 334, 1923. Citado por Chu, E.H.Y. (2).
- 12) - DE WINIWARTER, H. and OGUNA, K. Nouvelles recherches sur la spermatogenese humaine. *Arch. Biol.* 36: 99 - 106, 1926. Citado por Chu, E.H. Y. (2).
- 13) - KOLLER, P. C. The genetical and mechanical properties of sexchromosomes. *III Man. Proc. R. Soc. Edinburgh* 57: 194 - 214, 1937.
- 14) - TJIO, J. H. and LEVANS, A. The chromosome number of man. *Hereditas.* 42: 1 - 6, 1956. Citado por Chu, E. H. Y. (2).
- 15) - FORD, C. E. and HAMERTON, J. L. The chromosomes of man. *Nature.* 178: 1020 - 1023, 1956. Citado por Chu, E.H.Y. (2).
- 16) - KODANI, M. The kariotipe of man with diploid chromosome number of 48. *Proc. Internant. Genetics Symposia. Tokyo and Kyoto, Japan*, pp. 103 - 107, 1956. Citado por Chu, E.H.Y. (2).
- 17) - KODANI, M. Three chromosome numbers in white Japanese. *Science.* 127: 1333 - 1340, 1958. Citado por Chu, E.H.Y. (2).
- 18) - TJIO, J. H. and PUCK, T. T. The somatic chromosome of man. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 44: 1229 - 1237, 1958. Citado por Ford, C. E. (43).
- 19) - YOUNG, J. Z. La organización dentro de las células nerviosas. *Endeavour.* 15: 5 - 19, 1956.
- 20) - BARR, M. L.; BERTRAM, E. G. A morphological distintion between neurones of the females, and behaviour of nuclear sattellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature.* 163: 676 - 677, 1949.
- 21) - BARR, M. L., BERTRAM, L. F. and LINDSAY, H. A. The morphology of the nerve cell nucleus, according to sex. *Anat. Rec.* 107: 283 - 297, 1950.
- 22) - GRAHAM, M. A. and BARR, M. L. A sex difference in the morphology of metabolic nuclei in somatic cells of the cat. *Anat. Rec.* 112: 709 - 718, 1952.

- 23) - MOORE, K. L. and BARR, M. L. Morphology of the nerve cell nucleus in mammals, with special reference to the sex chromatin. *J. Comp. Neurol.* 98: 213 - 231, 1953.
- 24) - BRUSA, A. A propos de la structure du noyau de la cellule nerveuse. *Anat. Anz.* 98: 343 - 352, 1952. Citado por Klinger H. P. (42).
- 25) - CAJAL, S. R. *Trab. Lab. Inv. Biol. Univ. Madrid.* 8: 27, 1910. Citado por Barrio Cuadrillero. *Rev. Clin. Esp.* 76: 228, 1960. (54).
- 26) - SCHÜRMAN, B. K. The accessory body in nerve cell nuclei of the cat. *Anat. Rec.* 118: 407, 1954. Citado por Klinger. (42).
- 27) - LINDSAY, H. A. and BARR, M. L. Further observation on the behaviour of nuclear structures during depletion and restauration of Nissl material. *J. Anat.* 89: 47 - 62, 1955.
- 28) - MOORE, K. L., GRAHAM, M. A. and BARR, M. L. The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.* 96: 641 - 648, 1953.
- 29) - DAVIDSON, W. M. and SMITH, D. R. A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes. *Brit. Med. J.* 2: 6 - 7, 1954.
- 30) - LUCILLE, C., SUND, M. D., and RAKOFF, M. D. Evaluation of the peripheral blood smear test in the detection of chromosomal sex in the human. *J. Clin. Endocr.* 16: 55 - 61, 1956.
- 31) - BRIGGS, D. K., KUPERMAN, H. S. Sex differentiation by leucocyte morphology. *J. Clin. Endocr.* 16: 1163 - 1179, 1956.
- 32) - BARR, M. L. Morphology of epidermal nuclei in hermaphrodites. *Anat. Rec.* 118: 280, 1954.
- 33) - MARBERGER, E., BOCCABELLA, R. A., and NELSON, W. O. Oral smear as a method of chromosomal sex detection. *Proc. soc. exp. biol. med.* 49: 488-489, 1955.
- 34) - DAVIDSON. Citado por Moore, K. L. y col. (28).
- 35) - MOORE, K. L. and BARR, M. L. Smear from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex. *Lancet.* 2: 57 - 60, 1955.
- 36) - CARPENTIER, P. J., STOLTE, L. A., and VISSCHERS, G. P. Determination of genetic sex by the vaginal smear. *J. Clin. Endocr.* 16: 155 - 160, 1956.
- 37) - RIIS, P., FUCHS, F., JOHNSEN, S. G., MOSBECH, J. M., and PILGAARD, C. E. Cytological sex determination in disorders of sexual developmental. *Acta Genet.* 6: 256 - 260, 1956.
- 38) - SACHS, L., SERR, D. M. and DANNON. Prenatal diagnosis of sex using cells from the amniotic fluid. *Science.* 123: 548, 1956.
- 39) - SHETTLES, L. B. Nuclear morphology of cells in amniotic fluid in relations to sex og infant. *Amer. J. Obstet.* 71: 834 - 838, 1956.
- 40) - PRINCE, R. H., GRAHAM, M. A., and BARR, M. L. Nuclear morphology, according to sex, in macacus rhesus. *Anat. rec.* 122: 153 - 172, 1955.
- 41) - RATHBUND, J. C., PLUNKETT, E. R., and BARR, M. L. Diagnosis and management of sex anomalies. *Pediat. Clin. N. Amer.* 375 - 396, 1958.
- 42) - KLINGER, H. P. The sex chromatin in fetal and maternal portion of the placenta. *Acta Anat.* 30: 371 - 397, 1957.
- 43) - FORD, C. E. Human cytogenetics. Its present place and future possibilities. *Amer. Hum. Genet.* 12: 104 - 117, 1960.

- 44) - JACOBS, P. A., and STRONG, J. A. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature*. 183: 302 - 303, 1959.
- 45) - GRUMBACH, M. M., MORISHIMA, A., and CHU, E.H.Y. On the sex chromatin and the sex chromosomes in sexual anomalies in man: relation to origin of the sex chromatin. *Acta Endocr.* 35: (supp 51): 633, 1960.
- 46) - BARR, M. L., SHAVER, E., CARR, D. H., and PLUNKETT, E. R. An unusual sex chromatin pattern in three mentally deficient subjects. *J. Ment. Defic. Res.* 3: 78 - 87, 1959.
- 47) - BARR, M. L., and CARR, D. H. Sex chromatin, sex chromosomes and sex anomalies. *Canad. Med. Ass. J.* 83: 979 - 986, 1960.
- 48) - ATKIN, N. B., and DOXEY. Sex chromatin in human tumours. *A. R. Brit. Emp. Cancer Campgn.* p. 156, 1956. Citado por Rathbun y col. (41).
- 49) - SEGAL, S. J., and NELSON, W. O. Development aspects on human hermaphroditism: the significance of sex chromatin patterns. *J. Clin. Endroc.* 17: 676 - 692, 1957.
- 50) - MOORE, K. L., GRAHAM, M. A., and BARR, M. L. The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.* 96: 641 - 648, 1953.
- 51) - SOWELL, R. E. Feulgen reaction for thymonucleic acid. *Stain techn.* 2: 45-57, 1945.
- 52) - KLINGER, H. P., and KUSTS, L. A universal stain for the chromatin body. *Stain tech.* 32: 235 - 244, 1957.
- 53) - Planches d'Hématologie Sandoz. Sandoz S. A. Bâle. Suisse. p. 27, 1952.
- 54) - BARRIO CUADRILLERO, C. La cromatina sexual y los estados de intersexo. *Rev. Clin. Esp.* 76: 230, 1960.
- 55) - LARREGIA. Citado por Barrio Cuadrillero (54).
- 56) - FORD, C. E. and HAMERTON, J. L. A colchicine hipotonic citrate, squash sequence for mammalian chromosomes. *Stain techn.* 31: 247 - 251, 1956.
- 57) - FORD, C. E., JACOBS, P. A., and LAJHA, L. C. Human somatic chromosomes. *Nature*. 181: 1565, 1958.
- 58) - BROMWICH, A. F. True hermaphroditism. *Brit. Med. J.* I: 395 - 397, 1955.
- 59) - BOTELLA LLUSIA, J. *Endocrinología de la mujer*. 2ª ed. Barcelona. Ed. Científico médica, 1956. p. 642.
- 60) - PIRNER, F. y BORELLI. *Arch. F. Dermatol.* 196: 329, 1953. Citado por Botella Llusia, p. 642. (59).
- 61) - LABHART, A. *Clínica de las secreciones internas*. 2ª ed. Barcelona. Ed. Científico médica, 1958. p. 665.
- 62) - HINMAM, F. *Principles and practice of urology*. Saunders Philadelphia. p. 134, 1955. Citado por Bramwich (58).
- 63) - MOORE, K. L., GRAHAM, M. A., and BARR M. L. The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.* 96: 641 - 648, 1953.
- 64) - BARR, M. L. Morphology of epidermal nuclei in hermaphrodites. *Anat. Rec.* 118: 280, 1954.
- 65) - SOHVAL, A. R. Recent progress in human chromosome to the sex chromatin. *Amer. J. Med.* 31: 397 - 441, 1961.
- 66) - STERN, C. *Sex determination in principles of human genetics*. 2ª ed. San

- Francisco, W. H. Freeman and Company, p. 1105, 1960. Citado por Williams (71).
- 67) - LABHART, A. Clínica de las secreciones internas. 2ª ed. Barcelona, Ed. Científico médica, 1958. p. 648.
 - 69) - CARPENTIER, P. J., and POTTER, E. L. Nuclear sex and genital malformation in 48 cases of renal agenesis, with special reference to monespecific female pseudohermaphroditisms. *J. Obstet. Gynec.* 78: 235 - 258, 1950.
 - 70) - ARRIETA ALVAREZ, A. Hirsutismos. *Rev. Clin. Esp.* 74: 1 - 8, 1959.
 - 71) - WILLIAMS, R. H. *Endocrinology*. 3ª ed. Philadelphia, Ed. Saunders, 1962. p. 545.
 - 72) - SEGAL, S. J., and NELSON, W. O. Developmental aspects of human hermaphroditism: The significance of sex chromatin patterns. *J. Clin. Endocr.* 17: 676 - 692, 1957.
 - 73) - WILKINS, L., JONES, H. W., HOLMAN, G. H. and STEMPFELD, R. S. Masculinization of the female fetus associated with administration of progesterin during gestation: non adrenal female pseudohermaphroditism. *J. Clin. Endocr.* 18: 559 - 585, 1958.
 - 74) - BRETNALL, C. P. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 52: 235, 1945. Citado por Carpentier, P. J. (69).
 - 75) - XAVIER, F. P. and DE ABREU JUNQUEIRA, M. *Rev. Gynec. et Obstet.* 1: 356, 1938. Citado por Carpentier (69).
 - 76) - JAVERT, C. T. and WILLIAM, F. Arrenoblastoma. The incidence of malignancy and the relationship to pregnancy, testostierility, and to treatment. *Cancer.* 4: 60 - 77, 1951.
 - 77) - CHANIS, D. Jr. *J. Urol.* 47: 508, 1942. Citado por Carpentier (69).
 - 78) - COTTE, G. J. *Mt. Sinai Hosp. New York.* 14: 170, 1957. Citado por Carpentier. (69).
 - 79) - JONES, H. W. *Obstet. Gynec. Surv.* 12: 433, 1957. Citado por Carpentier (69).
 - 80) - LABHART, A. Clínica de las secreciones internas. 2ª ed. Barcelona. Ed. Científico médica, 1958. p. 660 - 665.
 - 81) - STEIKER, D. D., MELLAN, W. J., BONGIOVANI, M. D., EBERLLEIN, W. R. and LEOEUF, G. Turner's Syndrome in the male. *J. Pediat.* 58: 221-239, 1961.
 - 82) - WISCHI, E., NELSON, W. O. and SEGAL, S. J. Genetic, developmental and hormonal aspects of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. *J. Clin. Endocr.* 17: 737 - 753, 1957.
 - 83) - TAILLARD, W. and PRADER, A. Etude génétique du syndrome de féminization testiculaire, totale et partielle. *J. génét. hum.* 6: 13 - 32, 1957.
 - 84) - GRUMBACH, M. M., BARR, M. L. Recent prog. *Hormone Res.* 14: 255, 1958. Citado por Jacobs, P. A. (87).
 - 85) - JACOBS, P. A. and STRONG, J. A. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature.* 183: 302 - 303, 1959.
 - 86) - SHAH, P. N., NAIK, S. N., MAHAJAN, J. C., PAYMASTRE, M. J. DAVE and TIWARY. Male pseudohermaphroditism with female chromosomal complement. *J. Clin. Endocr.* 21: 727 - 731, 1961.
 - 87) - JACOBS, P. A., BAIKE, A. G. and BROWN, C. Chromosomal sex in the syndrome of testicular feminization. *Lancet.* 2: 591 - 592, 1952.
 - 88) - MORGAGNI, J. B. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis.

- Venice, 1761, pp. 215 (Vol. 2, Letter 46, Art. 20-22: First English translation by Benjamin Alexander, London, 1769 pp. 659 to 622). Citado por Nelson, B. M. y Bailey, B. L. (89).
- 89) - NELSON, B. M. and BAILEY, B. L. Gonadal dysgenesis and associated anomalies (Turner's Syndrome). *Amer. Med. Ass. Arch. path.* 62: 41 - 52, 1956.
- 90) - TURNER, A. J. *J. Endocr.* 23: 556, 1938. Citado por Botella Llusía, p. 467 (1).
- 91) - VARNEY, R. F., KENYON, A. T. and KOCH, F. C. An association of short stature, retarded sexual developmental and high urinary gonadotropin titers in women. *J. Clin. Endocr.* 2: 137 - 145, 1942.
- 92) - ALBRIGHT, F., SMITH, P. H. and FRASER, R. A. Syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature, report of 11 cases with a disgression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Amer. J. Med. Sci.* 204: 625 - 648, 1942.
- 93) - WILKINS, L. and FLEISCHMANN, W. Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. *J. Clin. Endocr.* 4: 357 - 375, 1944.
- 94) - LISSER, H., CURTIS, L. E., ESCAMILLA, R. F. and GOLDBERG, M. B. The Syndrome of congenitally aplastic ovaries with sexual infantilism, high urinary gonadotropins, short stature and other congenital abnormalities: tabular presentation of 25 previously unpublished cases. *J. Clin. Endocr.* 7: 665 - 687, 1947.
- 95) - GORDAN, G. S., OVERSTREET, E. W., TRAUT, H. F. and WINCH, G. A. A syndrome of gonadal dysgenesis: a variety of ovarian agenesis with androgenic manifestation. *J. Clin. Endocr.* 15: 1 - 12, 1955.
- 96) - LABHART, A. *Clínica de las secreciones internas*. 2ª ed. Barcelona, Ed. Científico médica, 1958. p. 670.
- 97) - GRUMBACH, M. M., VAN WIK, J. J., and WILKINS, L. Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): relationship to male pseudohermaphrodites and theories of human sex differentiation. *J. Clin. Endocr.* 15: 1161 - 1193, 1955.
- 98) - FORD, C. E., JONES, K. W. A sex-chromosome anomaly in case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet.* 1: 711 - 713, 1959.
- 99) - SOHVAL, A. R. Recent progress in human chromosome analysis and its relation to the sex chromatin. *Amer. J. Med.* 31: 397 - 441, 1961.
- 100) - GRUMBACH, M. M. and BARR, M. L. Cytological of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man. *Recent. Progr. Hormone Res.* 14: 23, 1958. Citado por Williams. p. 533 (71).
- 101) - GRIBOFF, S. I. and LAWRENCE, R. The chromosomal etiology of congenital gonadal defects. *Amer. J. Med.* 30: 544 - 563, 1961.
- 102) - KLINEFELTER, H. F., REINFENSTEIN, E. C. and ALBRIGHT, F. *J. Clin. Endocr.* 2: 615, 1942. Citado por Botella Llusía, p. 482 (1).
- 103) - HELLER, R. C. G. and NELSON, W. D. *J. Clin. Endocr.* 5: 27, 1945. Citado Botella Llusía. p. 482 (1).
- 104) - DE LA BALZE, A., BUR, G. E., SCARPASMITH, F. and IRAZU, J. Elastic fibers pathologic human testes. *J. Clin. Endocr.* 14: 626 - 638, 1954.
- 105) - BUNGE, R. G. and BRADBURY, J. T. Newer concepts of the Klinefelter's syndrome. *J. Urol.* 76: 758 - 768, 1956
- 106) - JACOBS, P. A. and STRONG, J. A. A case of human intersexuality having

- a possible XXY sex determining mechanism. *Nature*. 183: 302 - 303, 1959.
- 107) - FORD, C. E., POLANI, P. E., BRIGGS, J. H. and BISHOP, P. M. F. A pre-sutivite human XXY/XX mosaic. *Nature*. 183: 1030 - 1032, 1959.
- 108) - CARR, D. H., BARR, M. L., PLUNKETT, M. M., GRUMBACH, M. M., MORISHIMA, A. and CHU, E.H.Y. A sex chromosome complex in Klinefelter subjects with duplicated sex chromatin. *J. Clin. Endocr.* 21: 491 - 505, 1961.
- 109) - CARR, D. H., BARR, M. L. and PLUNKETT, E. R. A probable XYY sex determining in a mentally defective male with Klinefelter's syndrome. *Canad. Med. Ass. J.* 84: 131 - 137, 1961.
- 110) - GRIBOFF, S. I. and LAWRENCE, R. The chromosomal etiology of congenital gonadal defects. *Amer. J. Med.* 30: 544 - 563, 1961.
- 111) - GRUMBACH, M. M., BLANC, W. A. and ENGLE, E. T. Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorder: relationship to true hermaphroditism and to Klinefelter's syndrome, with a review of gonadal ontogenesis. *J. Clin. Endocr.* 17: 703 - 736, 1957.
- 112) - ROSA, P. and FENARD, A. Une méthode inédite de diagnostic prénatal du sexe. *Bull. Assoc. gynec. et obstet.* 1: 371 - 376, 1949.
- 113) - RAPP, G. W. and RICHARSON, G. C. A salive test for prenatal sex determination. *Science*. 115: 756, 1952.
- 114) - FUCHS, F. and RIIS, P. Antenatal sex determination. *Nature*. 177: 330, 1956.
- 115) - SACHS, L., SERR, D. M. and DANNON. Prenatal diagnosis of sex using cells from the amniotic fluid. *Scintia*. 123: 548, 1956.
- 116) - SHETTLES, L. B. Nuclear morphology of cells amniotic fluid in relation to sex of infant. *Amer. J. Obstet.* 71: 834 - 838, 1956.
- 117) - NAKOUSKI, E. L., PRIM, K. A. and KAISER, I. H. Detection of sex of fetuses by the incidence of sex chromatin body in nuclei of cells in amniotic fluid. *Science*. 123: 542 - 543, 1956.
- 118) - BAR, M. L. Prenatal sex determination. *Canad. Med. Ass. J.* 74: 922-923, 1956.
- 119) - KEYMER, E., SILVA-INZUNZA, E. and COUTSS, W. E. Contribution to the antenatal determination of sex. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 74: 1098-1101, 1957.
- 120) - HUNTER, W. F., and LENNOX, B. The sex of teratomata. *Lancet*. 2: 633-634, 1954.
- 121) - BARR, M. L. Prenatal sex determination. *Canad. Med. Ass. J.* 74: 922 - 923, 1956.
- 122) - CRUICKSHANK, D. B. Sex of mediastinal teratomata. *Lancet*. 1: 253, 1955.
- 123) - TAVARES, A. On the sex of cancer and teratomata cells. *Lancet*. 1: 948-949, 1955.
- 124) - SOHVAL, A. R. and GAINESS, J. A. Sexual differences in nuclear morphology of tumors, inflammation, hiperplasia and squamous metaplasia. *Cancer*. 8: 896 - 902, 1955.
- 125) - COUTSS, W. E. y SILVA-INZUNZA, E. Investigación de cromatina sexual en tumores benignos o malignos de la próstata. *Rev. Chil. Urol.* 18: 70, 1955.
- 126) - COUTSS, W. E. and SILVA-INZUNZA, E. Le sexe probable de tumeurs, (spéciment des organes genito-urinaires). *J. d'Urologie*. 61: 828 - 833, 1955.
- 127) - SILVA-INZUNZA, E. Le sexe de cancers mammaires. (Recherches de la chromatine sexuelle). *J. Chir. Par.* 76: 308 - 310, 1958.
- 128) - KIMEL, V. M. Clinical cytological correlation of mamary carcinoma based upon sex chromatin counts. *Cancer* 10: 922 - 927, 1957.

- 129) - MILES, CH. P. Sex chromatin in cultured normal and cancerous human tissues. 12: 299 - 305, 1959.
- 130) - RASHEVSKY, N. Mathematical biophysics. 3ª ed. rev. New York. Dover publications, Inc. c. 1960. p. 228.
- 131) - SCHRADER, F. Mitosis. The movements of chromosome in cell división. New York, Columbia University, Press. c. 1944. p. 52 - 58.
- 132) - DE ROBERTIS, E. D. P., NOWINSKI, W. W. y SAEZ, F. A. Citología general. 4ª ed. Buenos Aires, El Ateneo, 1960. p. 26 y 277.
- 133) - BARR, M. L., BERTRAM, L. F. and LINDSAY, H. A. The morphology of nerve cells nucleus, according to sex. Anat. Rec. 107: 283, 1950.
- 134) - KOLTZOFF, N. K., SCHÖREDER. Nature. 131: 329 - 1933. Citado por Stern, C. (135).
- 135) - STERN, C. La determinación del sexo. Triángulo. 4: 131 - 135, 1960.

GOTA IATROGENICA

GOTA IATROGENICA: Observaciones sobre las crisis de gota ocasionadas por la medicación diurética - antihipertensiva.

Dr. Oscar Gutiérrez Rodríguez
(Jefe de los Servicios Médicos, Hospital de San Juan de Dios, Cali)

Clásicamente considerada como una enfermedad metabólica, la Gota se caracteriza por fenómenos artríticos de evolución típica y por elevación del nivel de ácido en el suero. con acumulación de uratos en los tejidos (tofós).

Según los estudios más recientes (1) la hiperuricemia puede producirse por uno de dos mecanismos fundamentales: a) metabólica, con producción excesiva de ácido úrico y eliminación exagerada de uratos y b) renal, con eliminación reducida de uratos, por trastorno del mecanismo enzimático de transporte a nivel del túbulo renal (2); en este caso la producción de ácido úrico es normal. Ambas alteraciones tendrían como resultado final el aumento del depósito orgánico de ácido úrico y la aparición de hiperuricemia. Esto en la llamada Gota primaria o genética.

En algunas enfermedades pueden producirse alteraciones semejantes, como consecuencia de la destrucción exagerada de ácido nucleico (leucemias, poliglobulias, etc); o bien por lesión renal avanzada, con reducción de la filtración glomerular, en el período final de las nefritis. De igual manera, en casos de toxemia gravídica se ha encontrado como

fenómeno constante y precoz, la retención de uratos, con elevación concomitante de las cifras sanguíneas (3). Estos casos constituyen el grupo de la llamada Gota secundaria.

En la Gota primaria, se reconocen desde hace mucho tiempo, una serie de factores desencadenantes de las crisis y entre ellos, algunos medicamentos son reputados como provocadores: extracto hepático, tiamina, diuréticos mercuriales, vitamina B12 y otros, han sido incriminados en repetidas ocasiones y su acción es bien conocida. En años recientes, con la introducción en terapéutica de la clorotiacida y derivados, se observó que estas drogas, al igual que las anteriores, son capaces de desencadenar las crisis de artritis. En publicación anterior (4), llamábamos la atención sobre la propiedad desencadenante que, frente a las crisis gotosas, habíamos observado con el empleo de bencidroflumetiacida.

Al producirse el empleo de la piracinamida en el tratamiento de la tuberculosis, se observó que la droga producía, entre otros efectos, marcada retención de ácido úrico, por mecanismos cuya acción ha sido bien estudiada (5, 6, 7). Posteriormente se observó que la clorotiacida e hidrocloreotiacida tenían la misma propiedad (8, 9).

La acción salurética de la clorotiacida y derivados, los ha hecho medicamentos de elección en el tratamiento de los estados hipertensivos en los cuales producen reducción notable de las cifras de tensión arterial; también se emplean en los estados edematosos lográndose, mediante su uso, control de la retención de líquidos. Otros derivados sulfamídicos han venido a agregarse al arsenal terapéutico antihipertensivo y antiedematoso, destacándose entre ellos, especialmente, la clortalidona (Higrotón) por su efecto intenso y prolongado (10). Con su empleo pronto se observó que, al igual que las tiacidas, determinaba elevación marcada de la uricemia (11).

En 1.960, Freeman y Duncan (12), presentaron dos casos de artritis gotosa aguda, con hiperuricemia marcada, producida por la clorotiacida, en individuos sin antecedentes gotosos y con historia familiar negativa para la enfermedad. En nuestra práctica, hemos tenido oportunidad de observar la complicación en cuatro casos y hemos creído oportuno presentarlos ya que, con el empleo cada vez frecuente de estas drogas, es de esperarse que la incidencia de la complicación será cada vez mayor.

CASOS CLINICOS

CASO N° 1.— L. de J. Mujer de 48 años, ha presentado hiperten-

si3n arterial, probablemente por pielonefritis, desde hace 8 a3os y ha sido tratada peri3dicamente. Como presenta s3ntomas hipertensivos severos: cefalea, mareos, etc.; viene recibiendo diferentes tiacidas desde noviembre/59: hidroclorotiacida, bencidroflumetiacida, asociadas a otros hipotensores: rauwolfia, hidralacina, metildopa, sin obtener control completo de la hipertensi3n. A fines de agosto/62 empieza a recibir hidroclorotiacida: 50 mgs. al d3a, asociada a guanetidina: 25 mgs. diarios. Uricemia de control, practicada a mediados de septiembre es de 6,6 mgs. ‰. Al no obtener baja tensional, se aumenta la dosis de hidroclorotiacida a 50 mgs. dos veces diarias, continuando la guanetidina. A principios de enero/63, acusa dolores en rodillas y peque3as articulaciones de las manos, sin flogosis aparente. La uricemia es de 9,6 mgs. ‰; Urea 30 mgs. La enferma presenta, adem3s, polaquiuria marcada, por lo cual se suspende la hidroclorotiacida desde Enero 21. Nuevo control en Febrero 8, muestra uricemia de 6,5 mgs. ‰ y la enferma anota persistencia de los dolores. Sin medicaci3n, las molestias desaparecen desde Febrero 18. El control de uricemia en Marzo 5, es de 5,5 mgs. ‰. (Fig. 1)

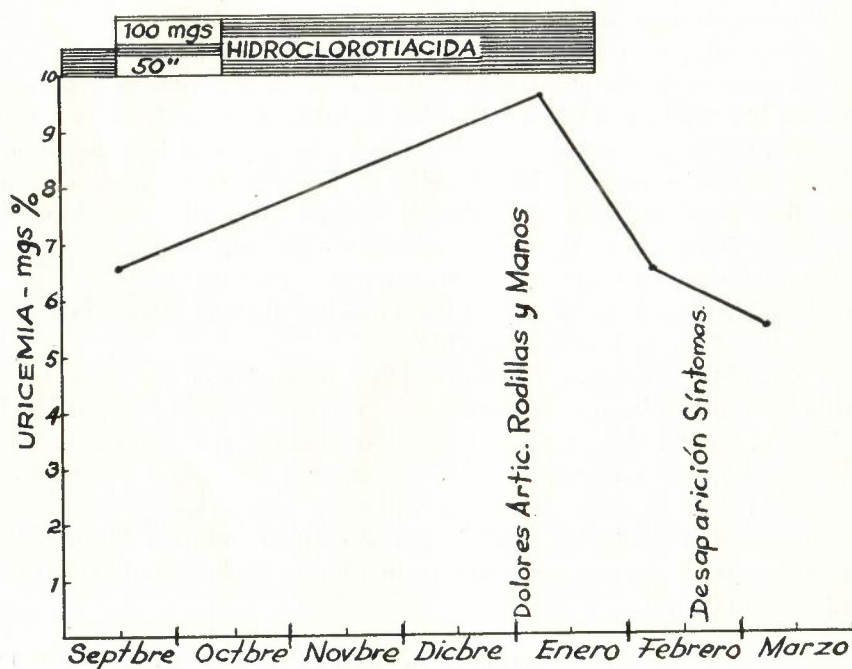


Fig. 1 - CASO N° 1

CASO N° 2.— M. de B. Mujer de 72 años, recibe tratamiento para insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo y arteriosclerótico desde hace dos años, a base de digital, aminofilina y diuréticos mercuriales. En los últimos meses ha recibido en forma constante bencidroflumetiácida (4 mgs. al día) y rauwolfia, con lo cual se ha obtenido control aceptable de su tensión arterial. Ha presentado, desde hace varios meses, dolores articulares de localización variable, aunque sin fenómenos de flogosis aparente; además, dolores en antebrazo y piernas. En Enero 9/63 presenta dolor severo en tobillo izquierdo, que en los días siguientes se extiende al tobillo derecho y muñeca izquierda con fenómenos inflamatorios locales y elevación de temperatura a 38,5° acompañada de sensación de escalofríos. La dosificación de uricemia muestra cifra de 10 mgs. ‰, úrea 36 mgs. ‰. Recibe colchicina: 4,5 mgs. en doce horas, en dosis fraccionadas, con lo cual desaparecen los dolores. Simultáneamente se presentan náusea y diarrea, los cuales calman con elixir paregórico. Se continúa la colchicina, dos tabletas de 0,65 mgs. diarias, durante cinco días; a ésto se añade sulfipirazona (anturán) a la dosis de cuatro tabletas diarias (400 mgs). La uricemia en Enero 31 es de 4,75 mgs.‰. Se suspende el anturán y se reanuda bencidroflumetiácida (rauracty-4); en Febrero 27 la uricemia es de 8,5 mgs. ‰; en Marzo 14 reaparecen los dolores en rodillas y tobillos, los cuales desaparecen nuevamente al recibir colchicina en dosis de tres tabletas diarias. Continúa el rauractyl: una tableta diaria (4 mgs. de bencidroflumetiácida), agregando anturán (3 tabletas al día), sin que se presenten nuevos fenómenos artríticos.

CASO N° 3.— Hombre de 46 años, con antecedentes de fiebre reumática en la juventud, presenta doble lesión valvular, aórtica y mitral, y recibe tratamiento para insuficiencia cardíaca a base de digitoxina y diuréticos, (tiácida y mercuriales). En varias ocasiones ha presentado dolores articulares de manos, pies, hombros y aún en costillas, sin fiebre. A fines de Octubre/62 presenta severa inflamación de la primera articulación metatarsofalángica del pie izquierdo (podagra), que cede al tomar fenilbutazona. Desde Noviembre recibe ciclopentiácida (Navidrex) a la dosis de 0,5 mgs. por día. Los dolores articulares se reagudizan poco después, localizándose en las pequeñas articulaciones de las manos, especialmente en las metacarpofalángicas y en las muñecas. El laboratorio muestra ligera leucocitosis con fórmula normal. Uricemia 10,2 mgs., úrea 32 mgs. ‰. Recibe colchicina, con lo cual desaparecen los síntomas rápidamente; se agrega sulfipirazona en dosis de cuatro tabletas (400 mgs.) por día. Nueva uricemia en Enero 22 muestra una

cifra de 3,8 mgs. $\%$. Aunque continúa recibiendo los diuréticos, el enfermo anota que los dolores no han vuelto a presentarse desde que toma simultáneamente colchicina y sulfipirazona (anturán). Niega antecedentes de artritis en la familia, sólo recuerda su propia afección reumática en la juventud.

CASO N° 4.— H. G. Hombre de 77 años, se halla en tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva de origen arterioscleroso desde hace varios años. Periódicamente ha recibido diuréticos mercuriales y tiacidas en forma intermitente, además de digital en forma permanente.. Habiendo presentado edemas marcados, se prescribió clortalidona (Higrotón), la cual ha venido recibiendo desde principios de Diciembre, en forma regular, a la dosis de 2 tabletas 3 veces por semana. En Enero 12/63, súbitamente, presenta dolor severo en tobillo derecho,

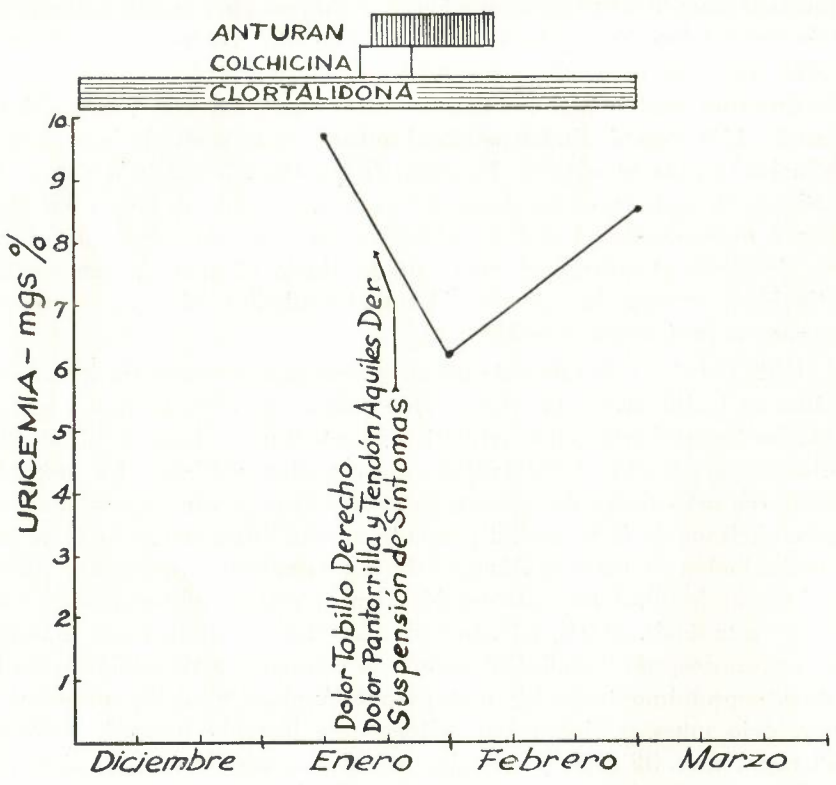


Fig. 2 - CASO N°4

con eritema y tumefacción; uricemia 9,7 mgs. ‰, úrea 34 mgs. ‰. En Enero 17 aparece dolor en pantorrilla y tendón de aquiles derechos; ambos muestran sensibilidad marcada a la palpación. Se prescribe colchicina, y después de tomar 8 tabletas de 0,65 mgs. desaparecen las molestias. En Enero 19, se agrega sulfipirazona, 400 mgs. diarios, continuando la colchicina, 2 tabletas diarias, durante una semana. Nueva uricemia en Marzo 1º es de 8,5 mgs. ‰. (Fig. 2) El paciente es enfático en negar antecedentes de artritis, tanto personales como familiares.

COMENTARIO: Los casos presentados, dos mujeres y dos hombres ilustran una complicación, al parecer frecuente, del empleo de los salidiuréticos: dolores articulares y crisis francas de artritis, acompañados de hiperuricemia, que ceden con el empleo de la colchicina. Se trata, pues, de crisis de gota, secundaria a las drogas mencionadas. Sólo uno de los pacientes presentó la clásica podagra, en los demás, la localización de la artritis fue variable (tobillos, muñecas, rodillas, manos), acompañándose de fiebre moderada. Algunas veces, además del dolor en antebrazos y piernas. Estas localizaciones son propias de la llamada "gota irregular" (13) y el no apreciarlas adecuadamente puede conducir a errores de diagnóstico, ocasionando retardos injustificados en la iniciación del tratamiento que, como hemos visto, es específico y proporciona alivio rápido.

Ya desde hace algunos años, varios autores habían llamado la atención sobre la acción hiperuricémica de algunas drogas: piracinamida (5, 6, 7), clorotiácida y derivados (8, 9); más recientemente, al aparecer la clortalidona (Higrotón), se observó que ocasionaba fenómenos semejantes (11). Fueron Freeman y Duncan (12) quienes, en 1.960, llamaron la atención por primera vez, sobre la posibilidad de producir ya no sólo hiperuricemia sino también crisis francas de gota con las tiácidas, al presentar dos casos en quienes la clorotiácida ocasionó dicha complicación. Bryant y colaboradores (11), empleando clortalidona para el tratamiento de la hipertensión en 62 pacientes, encontraron elevación de la uricemia en más de la mitad de ellos, con aparición de fenómenos artríticos en uno.

Sobre el mecanismo de producción de la hiperuricemia se han propuesto diferentes explicaciones. Freeman y Duncan (12) llevaron a cabo estudios simultáneos de depuración endógena de creatinina y ácido úrico, antes y después de tratamiento con hidrocloreotiácida: encontraron en todos los casos disminución significativa en la depuración de ácido úrico y sugieren, por ello, que la hiperuricemia sería producida

por disminución en la excreción tubular de ácido úrico. Igual opinión sostiene Demartini y colaboradores (14). Bryant y colaboradores (11), estudiando la hiperuricemia producida por clortalidona, clortiacida e hidrocloreotiacida, concluyen que el efecto hiperuricémico de ellas sería debido, en parte, a disminución en la tasa de filtración glomerular y en parte a reducción en el transporte de uratos a nivel del túbulo.

Por otra parte, Smilo y colaboradores (15), no han logrado demostrar variaciones en la excreción de ácido úrico al administrar clortalidona e hidrocloreotiacida, solas o asociadas a un agente uricosúrico, por lo cual postulan la intervención de mecanismos extrarrenales en la producción de la hiperuricemia. Ayvazian y colaboradores (16), han presentado observaciones similares y consideran que las tiacidas ejercen acción sobre el ácido úrico a través de mecanismos metabólicos complejos, antes que por su efecto sobre los túbulos renales.

Los efectos metabólicos de las tiacidas se han demostrado en relación con los hidratos de carbono y su acción diabetógena es bien conocida (17, 18). Además hoy se reconoce la íntima relación existente entre el metabolismo del ácido úrico y los carbohidratos (19), siendo hallazgo frecuente la presencia de hiperuricemia en casos de acidosis diabética (20).

Varios autores (11, 15) han demostrado que es posible controlar la hiperuricemia sin interferir con la acción diurética de las tiacidas y la clortalidona, mediante el empleo simultáneo de agentes uricosúricos (probenecid, sulfipirazona), observaciones que hemos podido comprobar en varios de nuestros pacientes. Esta posibilidad constituye un recurso importante, pues aunque la supresión del diurético parecería ser la conducta lógica, a veces se presentan hipertensos severos resistentes a toda otra medicación, en quienes se hace imperativo el empleo de los saluréticos para controlar las elevaciones tensionales y evitar mayores complicaciones de orden cardíaco o vascular. En estos casos estaría indicado asociar al tratamiento hipotensor de fondo, la medicación uricosúrica. Aunque se ha sugerido la conveniencia de asociar ambas medicaciones en forma sistemática, cuando quiera que se administra terapéutica con tiacidas (15), no creemos que esto sea lo más conveniente.

Si bien es cierto que no hay relación cuantitativa constante entre la concentración de ácido úrico y las crisis gotosas y en un mismo paciente pueden desencadenarse los ataques con cifras variables de uricemia, se ha observado que la "gota tofácea raras veces se ve en pacientes gotosos, hasta que la concentración de urato del suero se eleva a

valores consistentemente superiores a 8 mgs. por 100 ml." (19). Sería conveniente, pues, practicar controles periódicos de uricemia en los pacientes que reciben saluréticos en forma crónica y agregar uricosúricos (sulfipirazona), cuando la concentración alcance el nivel crítico ya mencionado, aunque no se hayan presentado los fenómenos artríticos. La experiencia es corta y aún no es posible establecer si la hiperuricemia medicamentosa pueda llegar hasta la precipitación de uratos en los tejidos, con formación de tofos.

RESUMEN

Cuatro pacientes, dos hombres y dos mujeres, presentaron fenómenos de artritis y dolores musculares después de tomar tiacida (bencidroflumetiácidas, hidrocloreotiácida y ciclopentiácida) y clortalidona, durante períodos variables. En todos fueron negativos los antecedentes familiares para gota; exceptuando uno, que había presentado fiebre reumática, los demás negaban antecedentes de artritis. Las cifras de úrea sanguínea fueron normales en todos.

En uno de los pacientes, mujer, desaparecieron los dolores y se normalizó la uricemia al suspender el diurético; en los demás desaparecieron los fenómenos inflamatorios al tomar colchicina; las cifras altas de uricemia regresaron rápidamente al agregar sulfipirazona al régimen, para volver a elevarse en uno en quien se continuó la administración de tiacida pero se suspendió el uricosúrico.

El mecanismo de la hiperuricemia ha sido estudiado por diferentes autores, algunos de los cuales pretenden demostrar que la acción tendría lugar a nivel del riñón por disminución de la excreción tubular de ácido úrico; otros consideran que también juega papel importante la disminución de la filtración glomerular.

Otros autores niegan la acción renal y consideran que el fenómeno de la hiperuricemia sería resultado de mecanismos metabólicos complejos, con aumento de la producción de ácido úrico. A este propósito se recuerdan las interrelaciones existentes en el metabolismo de los hidratos de carbono y el ácido úrico, así como la acción diabetógena demostrada de las tiacidas.

La acción uricosúrica de la sulfipirazona y drogas similares no inhibe el efecto salurético de las tiacidas y la clortalidona, por lo cual pueden administrarse simultáneamente. Se recomienda asociarlos cuando el nivel de uricemia sobrepase la cifra de 8 mgs. %, en vista de que este es el nivel por encima del cual se producen las acumulaciones de urato en los tejidos (tofos).

NOTA: La sulfinpirazona (ANTURAN) utilizada en el presente trabajo, nos ha sido suministrado amablemente por el Dr. Hans R. Hörler, del Departamento Médico de J. R. Geigy S. A., Basilea (Suiza), a través de sus representantes, Distribuidora Frosst Ltda.

SYNOPSIS

Four patients, two male and two female, developed arthritis and muscular pains after taking thiazide diuretics and chlorthalidone, during variable periods of time. They all had a negative family history for Gout, and a negative history for any rheumatic disease, excepting one of the cases, who had rheumatic fever in the past. The blood urea was normal in all the cases.

In one of the female patients, the pains disappeared and the serum uric acid went back to normal levels, when the diuretic was discontinued. In the rest of the patients, the inflammatory signs disappeared after colchicine was given; the high serum uric acid values went back to normal soon after sulfinpyrazone was added to the treatment.

The uricosuric action of sulfinpyrazone and related compounds does not interfere with the saluretic effects of the thiazides and chlorthalidone, and they may be administered simultaneously; as a matter of fact, it has been advised to associate them when the levels of the serum uric acid goes above 8 mg. per 100 ml., because above this level, urate is deposited in the tissues.

REFERENCIAS

- 1) - Sorensen, L. B.: The pathogenesis of Gout, A.M.A. Arch. Int. Med. 109: 379 (April) 1962.
- 2) - Nugent, C. A. and Tyler, F. H.: The renal excretion of uric acid in patients with Gout and in nongouty subjects. J. Clin. Invest. 38: 1890 (Nov.) 1959.
- 3) - Hyperuricaemia (Annotations) Brit. Med. J. N° 5269: 1765 (Dec. 30) 1961.
- 4) - Gutiérrez Rodríguez, O.: La Gota en nuestro medio. Publicaciones del Hospital de San Juan de Dios (Cali) Núm. XII - Junio 1961. Mundo Médico IX: 8 (Marzo) 1962.
- 5) - Shapiro, M. and Hyde, L.: Hyperuricemia due to Pyrazinamide. Am. J. Med. XXIII: 596 (Oct.) 1957.
- 6) - Cullen, J. H. et al.: Studies of Hyperuricemia produced by Pyrazinamide. Am. J. Med. XXIII: 587 (Oct.) 1957.
- 7) - Schneeweiss, J. and People, G. W.: Hyperuricemia due to Pyrazinamide. Brit. Med. J. 5202: 830 (Sept. 17) 1960.
- 8) - Laragh, J. H. et al.: Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man. J. A. M. A. 166: 145 (Jan. 11) 1958.
- 9) - Oren, B. G. et al.: Chlorothiazide (Diuril) as a hyperuricacidemic agent. J. A. M. A. 168: 2128 (Dec. 20) 1958.
- 10) - Gutiérrez Rodríguez, O.: Tratamiento de los estados edematosos con Clortalidona. Tribuna Médica Vol. 2 Núm. 74: 1 (Feb. 25) 1963.
- 11) - Bryant, J. M. et al.: Hyperuricemia induced by the administration of Chlorothalidone and other sulfonamide diuretics. Am. J. Med. XXXIII: 408 (Sept.) 1962.
- 12) - Freeman, R. B. and Duncan, G. G.: Chlorothiazide-induced hyperuricemia: report of two cases. METABOLISM IX: 1107 (Dec.) 1960.
- 13) - Peper, H. and Mann, L.: Leg ache - a symptomatic indication of irregular gout. Ann. Intern. Med. 54: 267 (Feb.) 1961.
- 14) - Demartini, F. E. et al.: Effect of chlorothiazide on the renal excretion of uric acid. Am. J. Med. XXXII: 572 (April) 1962.
- 15) - Smilo, R. P. et al.: Reversal of thiazide-induced transient hyperuricemia by uricosuric agents. New Eng. J. Med. 267: 1225 (Dec. 13) 1962.
- 16) - Ayvazian, J. H. and Ayvazian, L. F.: A study of the hyperuricemia induced by hydrochlorothiazide and acetazolamide separately and in combination. J. clin. Invest. 40: 1961 (Nov.) 1961.
- 17) - Zatuchni, J. and Kordasz, F.: The diabetogenic effect of thiazide diuretics, Am. J. Cardiol VII: 565 (April) 1961.
- 18) - Runyan, J. W.: Influence of thiazide diuretics on carbohydrate metabolism in patients with mild diabetes, New Eng. J. Med. 267: 541 (Sept. 13) 1962.
- 19) - Seegmiller, J. E. et al.: Biochemistry of uric acid and its relation to gout. New Eng. J. Med. 268: 821 (April 11) 1963.
- 20) - Padova J. and Bendersky, G.: Hyperuricemia in diabetic ketoacidosis. New Eng. J. Med. 267: 530 (Sept.) 1962.

PENFIGO SEBORREICO

Presentación de 5 casos.

* Gonzalo Calle V.

** Víctor Cárdenas J.

En el año de 1.926 Senear y Usher publicaron un trabajo de observaciones sobre un tipo especial de enfermedad dermatológica que tenía a la vez lesiones que simulaban un Lupus Eritematoso y un Penfigo. En algunos de los pacientes observados se presentaban las típicas lesiones en mariposa del Lupus Discoide, lo mismo que se apreciaban algunas lesiones con característica de Dermatitis Seborréica. En algunos de los pacientes descritos inicialmente se hacían notorias algunas ampollas. Se denominó a esta entidad con el nombre de Síndrome de Senear Usher.

En el año de 1.949 Senear y Kingery (1), hicieron una revisión total en todo lo referente a esta entidad, y concluyeron que el llamado Síndrome de Senear Usher, era un verdadero Penfigo, y que en no pocos casos antecedía un tipo de Penfigo Vulgar o Filáceo, aun cuando en la gran mayoría de los casos seguía un curso crónico y aún benigno.

Ritcher (2) en 1.950, define en forma concluyente esta enfermedad, anota las variedades clínicas que pueden presentarse dentro de su evolución. Se le dio entonces a la enfermedad el nombre de Penfigo Eritematoso o Eritematodes, aunque se conoce también con el nombre

* Profesor Agregado de Dermatología. Facultad de Medicina U. de A.

** Residente en Dermatología. Facultad de Medicina U. de A.

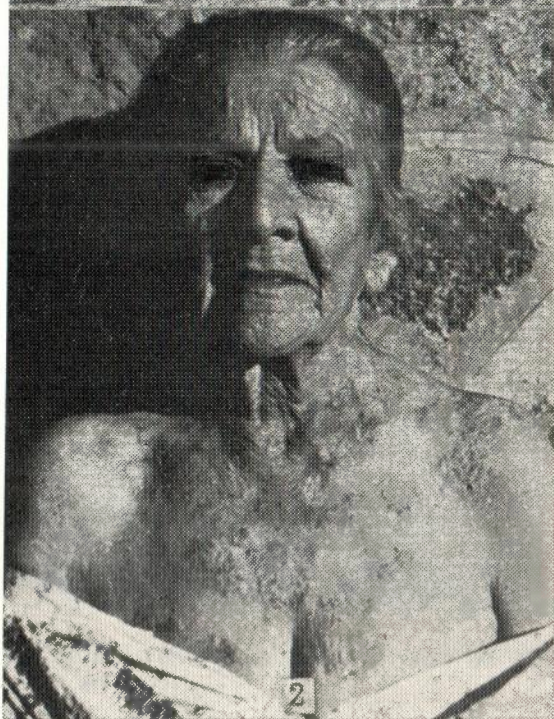
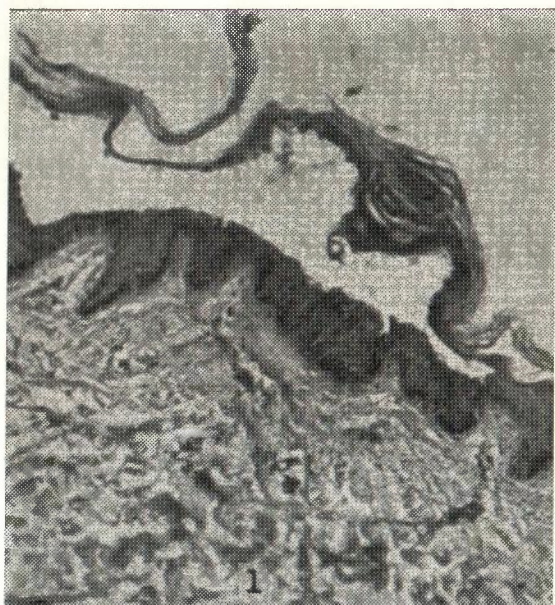


Fig. 1 - Tapones córneos, ampolla subepidérmica y células Acanolíticas.

Fig. 2 - Lesiones eritemato-escamosas y ampollosas en parte anterior de tórax.

de Penfigo Seborrérico. Todos los nombres enunciados anteriormente tienen significado en cuanto a la presencia de los distintos signos clínicos enunciados anteriormente.

Se considera clásica la monografía de Lever (3) sobre la diferenciación histológica de las distintas variedades de Penfigos. Este autor anota que la acantosis del Penfigo Vulgar es suprabasal, cuando la del Penfigo Foliáceo y Eritematoso es subcorneal. La diferenciación de estos dos últimos tipos es casi imposible en muchos casos, desde el punto de vista histológico. Estas características histológicas, se aprecian muy bien en la Fig. 1, donde se encuentra un gran tapón de queratina, acantosis subcorneal y células acantolíticas en la luz de la ampolla presente. (Caso N° 3).



Fig. 3 - Lesiones eritemato-costrosas y escamosas de la espalda.

PRESENTACION DE CASOS

Historia N° 1; A. M. Paciente de sexo femenino de 70 años de edad y viuda. Ocupación, oficios domésticos. Se presenta a la consulta externa del Hospital de San Vicente porque hace 4 años y medio, le empezaron a aparecer lesiones eritemato-costrosas y escamosas en cuello y parte anterior del torax. Posteriormente le aparecieron ampollas localizadas en la espalda y las lesiones se extendieron a pliegues inguinales. Se hizo un diagnóstico de admisión de Penfigo Foliáceo, que luego se varió al hacer un estudio histológico y clínico de la paciente por el de Penfigo Eritematoso. Esta paciente fue tratada con Esteroides. ACTH y antibióticos, con buen resultado. En el presente está controlada con dos tabletas diarias de prednisona. (Figuras Nos. 2 y 3).

Historia N° 2; D. Q. Paciente de sexo femenino, de 60 años, viuda y que se ocupa en oficios domésticos. Viene a la consulta del Hospital de San Vicente de Paúl, porque hace dos años le aparecieron lesiones erosivas y vesiculosas muy pruriginosas, localizadas en cara, cuello y torax. Posteriormente aparecen lesiones ulcero - costrosas en miembros inferiores. Debido a algunas lesiones vesiculosas muy pruriginosas que presentaba esta paciente, se hizo un diagnóstico presuntivo inicial de Dermatitis Herpetiforme de Duhring. Con el examen histológico se comprobó la presencia de un Penfigo Seborrérico. Fue tratada con esteroides y actualmente se controla con dos tabletas de Prednisona cada dos días.

Historia N° 3; R. O. Paciente de sexo femenino, de 51 años, casada y que se ocupa en oficios domésticos. Dice que hace dos años le aparecieron lesiones localizadas en región interescapular, y preesternal, que últimamente se han extendido mucho a cuero cabelludo. Al examen clínico, se aprecian lesiones erosivas y ampollas muy abundantes en los sitios descritos anteriormente. Costras muy abundantes, cubren gran parte del cuero cabelludo. Se hizo diagnóstico clínico de Penfigo Seborrérico, que luego fué confirmado con biopsia. Fue tratada con Esteroides y cloramfenicol y actualmente se sostiene con una dosis de dos tabletas interdiarias de Prednisona.

Historia N° 4; R. A. V. Paciente de sexo femenino, de 40 años, casada, y que se ocupa en oficios domésticos. Consulta porque hace dos años le aparecieron lesiones localizadas en cara, torax, y cuero cabelludo. Se aprecian lesiones vesico - ampollas con costras sero - hemáticas y algunas ampollas. Se hizo diagnóstico clínico e histológico de Penfigo Seborrérico. Esta paciente se trató inicialmente con Diasone pero no se

PENFIJO SEBORREICO

| Casos | Edad y estado civil | Sexo | Ocupación | Primer Diagnóstico | Tiempo de evolución | Tipo y localización de las lesiones | Tratamiento | Control |
|-----------------------|-----------------------|------|-----------|-------------------------|---------------------|---|---|--|
| Caso Nº 1 A. M. | 70 Años Viuda | F. | O. D. | Pénfigo Foliáceo | 4½ Años | Lesiones eritemato - costrosas y escamosas. Algunas ampollas Cara cuello tórax Pliegues inguinales | Esteroides A C T H Antibióticos | Mejoría Se controla hasta ahora con dos tabletas diarias de Pred. |
| Caso Nº 2 D. Q. | 60 Años Viuda | F. | O. D. | Dermatitis Herpetiforme | 2 Años | Lesiones ulcero - costrosas y erosivas Cara cuello tórax Miembro inferior derecho | Antibióticos | Mejoría Se controla con dos tabletas de Prednisolona cada 2 días |
| Caso Nº 3 R. O. | 51 Años Casada | F. | O. D. | Pénfigo Seb. | 2 Años | Lesiones erosivas Ampollas y costras Región interescapular preesternal Cuero cabelludo | Esteroides Cloramfenicol | Mejoría Se controla con dos tabletas de Prednisolona cada 2 días |
| Caso Nº 4 R. A. V. | 40 Años Casada | F. | O. D. | Pénfigo Seb. | 1 Año | Lesiones vesico - ampollas con costras serohemáticas Cara tórax cuero cabelludo | (Diasone que no sirvió) Esteroides | Mejoría Se controla con una tableta al día de Prednisolona |
| Caso Nº 5 A. C. | 35 Años Soltera | F. | O. D. | Pénfigo Seb. | 1 Año | Ampollas y costras Sero - hemáticas Espalda y abdomen | Esteroides | Mejoría Una tableta diaria de Prednisolona |