
EL TEO QUE YO CONOCÍ

DRA. JULIANNE IMPERATO-MCGINNLEY

Introducción

Es sin duda un honor muy especial y privilegio, el ser invitada a pronunciar la primera cátedra magistral Dr. Teófilo Gautier.

Quiero dar las gracias a todos los miembros del Comité Organizador, al Sr. Rector de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Arq. Roberto Bergés, el señor Vicerrector Ing. Ezequiel García Tatis, el Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, Dr. Mariano Defilló y al Secretario de la Cátedra Dr. Julio M. Rodríguez Grullón, Jefe del Departamento de Pediatría de la Escuela de Medicina de esta Universidad.

También quiero dar las gracias al señor Juan Gassó, su esposa y sus hijos, por patrocinar esta cátedra en memoria del Dr. Teófilo Gautier y por la maravillosa hospitalidad que me han dispensado a mí y a mi esposo durante nuestra estadía en este país.

Conocí a Teo por primera vez hace 20 años, él y yo iniciamos una colaboración científica que involucró no sólo a nosotros y a nuestro personal, sino también a otros médicos y estudiantes tanto dominicanos como norteamericanos, dos hospitales, el Robert Reid Cabral y el New York Hospital, dos universidades, la Nacional Pedro Henríquez Ureña y el Colegio Médico de la Universidad de Cornell y dos países, la República Dominicana y los Estados Unidos

*En *Acta Médica Dominicana*, volúmen 17, No. 2, marzo-abril 1995, Santo Domingo, República Dominicana, pp.60-65.

de América, lo que en sí ha constituido un precedente en el campo de la investigación. Fue sin duda una larga y productiva colaboración que nunca tuvo problemas, ni complicaciones o mal entendido.

Fue y es, una relación de estrecha amistad entre familia, entre la esposa de Teo, Ligia y sus hijos Javier, Jaime David y Juan Manuel y mi esposo Patrick y nuestros hijos Alexandra y Len; la familia de la hermana de Teo, Angélica y su esposo Arq. Eugenio Pérez Montás y sus hijas Soledad y Soraya, mis padres, los padres de Teo y los padres de Ligia, Dr. Jaime Jorge y su esposa, también participan en esta amistad.



Dr. Teófilo Gautier.

Cuando uno pasa 20 años trabajando junto a una persona, se aprende mucho sobre ella.

El Teo que yo conocí poseía honestidad e integridad sin ningún tipo de duda. No sólo yo pensaba así, sino todos los que trabajamos con él y lo conocimos en la Universidad de Cornell.

Yo confiaba en Teo plenamente. Si Teo lo decía yo sabía que era cierto. Con frecuencia pensaba qué afortunada era por tenerlo por colaborador, así como los médicos y los niños del Hospital Dr. Robert Reid Cabral de tenerlo como director.

Todo el mundo en Cornell conocía a Teo. Cuando él llegaba, mi secretaria le traía café, y ella nunca me traía café a mí, pero se lo llevaba a él. Cuando yo venía al Robert Reid, todo el mundo lo saludaba hola Teo, hola Teo, y yo le dije: hasta los pajaritos en los árboles conocen a Teo.

Nunca tuve problemas en hacer contacto con Teo por teléfono, porque él siempre estaba en el hospital trabajando, era fácil de encontrar. Las enfermeras, los tecnólogos, los médicos, siempre estaba con ellos y nunca se quejaba de nada.

Tenía poco tiempo para vacaciones, pero me decía que no me preocupara de eso. Trabajar para él era divertido, trabajar con él era ameno porque tenía un gran sentido del humor y siempre estaba ideando trucos y farsas para hacer reír.

Siempre se mantenía llamándome esa vieja que trabajaba en Cornell y le decía a los estudiantes que yo usaba un bastón, que era frágil, casi no podía hablar y que ellos debían ser cuidadosos al tratarme. Los estudiantes venían a Cornell buscando por esa vieja Dra. Imperato y cuando les decía que era yo, ellos decían no, no puede ser usted.

El Teo que yo conocí era un líder, un médico dedicado, que hacía sacrificios por sus pacientes; cuando él me llamaba y decía que necesitaba algo urgente para algún paciente del hospital, yo sabía que la situación era desesperada. Antes de que yo pudiera hablar con Teo, ya mi secretaria estaba llamando a todo el mundo, procurando lo que Teo necesitaba.

El Teo que yo conocí fue un soberbio investigador clínico, un científico médico clásico. Nuestra investigación se hacía con varones de una comunidad de la República Dominicana nacidos con genitales ambiguos; hicimos la descripción bioquímica por primera vez en la historia de la medicina, fue una enfermedad nueva, que resultaba del fallo en convertir la testosterona en dihidrotestosterona por una deficiencia de la enzima 5 alfa reductasa.

Oiremos sobre esto en la conferencia, pero quiero decir que por un período de largos años, Teo, trabajando arduamente en el terreno, buscando cada miembro de la familia de que se tenía noticias, fue estructurando un árbol genealógico de estos pacientes y sus familiares, al más grande de cualquier forma de pseudohermafroditismo masculino en el mundo.

Con gran esfuerzo, un método para identificar bioquímicamente el defecto genético fue desarrollado y más recientemente el defecto genético ha sido identificado exactamente.

La investigación de Teo fue exhaustiva, precisa, llevada a cabo cuidadosamente por un período de largos años y con frecuencia venciendo grandes dificultades, pero al final su esfuerzo y perseverancia hicieron una contribución sustancial para comprender las

hormonas masculinas y cómo ellas realizan su acción desde la vida intrauterina hasta el final de la vida de los hombres y también el papel de esas hormonas en la determinación del género.

Este trabajo es citado en todos los libros de texto de endocrinología y no sólo es utilizado en escuelas de medicina, pues en los Estados Unidos se utiliza en escuelas de pregrado, en cursos de psicología, biología y sociología. Es un ejemplo clásico de una investigación clínica y nunca se hubiera podido realizar, si no es por el esfuerzo y la perseverancia del Dr. Teófilo Gautier Abreu.

El Teo que yo conocí fue un maestro de nacimiento.

Sus estudiantes estaban diseminados en todos los entrenamientos de postgrado y disfrutando de becas en los Estados Unidos, vienen con frecuencia donde mí a saludarme y a hacerme historias de Teo y cómo ellos trabajaron con él en sus tesis de grado, con frecuencia involucrándose en esta investigación.

Sus estudiantes están diseminados en todos los Estados Unidos y la República Dominicana y los que conozco están bien entrenados en su carrera y son excelentes médicos.

El Teo que yo conocí era un clínico superbo y un gran endocrinólogo pediatra, aunque él se divertía recordándome que no había recibido entrenamiento formal en endocrinología pediátrica y ahora que estoy activa en sociedades de endocrinología a través de los Estados Unidos, yo estoy segura que él fue el mejor endocrinólogo pediatra que yo he conocido.

Él estableció en el Robert Reid hace muchos años, la clínica de deficiencias hormonales que producían genitales ambiguos. Si el niño necesitaba tratamiento especial, Teo hacía los arreglos y encontraba el dinero para llevarlo al New York Hospital para su tratamiento.

A través de los años muchos pacientes vinieron a Cornell, muchos con enfermedades raras que ponían en peligro sus vidas.

Para dar algunos ejemplos:

a) Un niño con una cardiopatía terminal secundaria a un feocromocitoma; fue el primer caso reportado, que al extirparle el feocromocitoma la cardiopatía resultó completamente reversible. Ese niño es ahora un adulto joven y tiene un hijo de un año de edad.

b) Un niño con un tumor de la pituitaria y un Síndrome de Cushing curado por cirugía.

c) Una niña con una forma rara de Cushing debido a una hiperplasia micronodular de las adrenales. Esa niña se curó y es ahora una madre de un niño de 7 meses.

d) Una familia con un niño con un desorden hemorrágico severo por una deficiencia de factor X, ese niño es ahora un adolescente y está evolucionando bien.

El Teo que yo conocí estaba muy interesado en las personas de la República Dominicana. Fue un verdadero dominicano, nacido, criado y educado en este país. Nunca se le ocurrió abandonar su país por un período prolongado de tiempo; su misión era trabajar por sus niños y por su pueblo.

Todas estas cosas Teo fue, pero también era un gran amigo y un ser humano maravilloso.

Su pérdida deja un vacío imposible de llenar.

Sus muchos logros como clínico, maestro e investigador permanecen como un testimonio viviente de su labor.

Él fue un médico científico que hizo una gran contribución al avance del conocimiento médico y a la terapia de muchas enfermedades.

Él es motivo de orgullo para los dominicanos y elevó la reputación de los médicos de este país a través del mundo.

Si él estuviera aquí hoy y hubiera escuchado lo que yo he dicho sobre él hubiera reído con ganas y hubiera dicho, por qué haces tanta bulla sobre mi vida Julianne, yo sólo hice siempre lo que me gustaba hacer. El Teo que conocí era un hombre modesto, que sólo hacía alardes sobre su familia, su cocina y su patinaje de ruedas.

Tenía poca paciencia para adultos que se enfermaban, especialmente si eran sus colaboradores. Si él llamaba a Cornell y le decían que yo estaba enferma, me llamaba a mi casa y me decía que yo estaba perdiendo tiempo enfermándome y que él esperaba que yo estuviera escribiendo o haciendo algo útil.

Una vez yo me rompí un tobillo y permanecí en mi casa por un tiempo. Uno o dos años después Teo se rompió un tobillo, inmediatamente me llamó para decirme que había vuelto a su trabajo el mismo día.

Sus planes futuros incluían ayudar a los habitantes de Salinas haciéndoles un muestreo genético para identificar los portadores de la anomalía y detener la diseminación de la enfermedad. Nosotros pensamos proseguir con este plan, con la ayuda del Dr. Mariano Defilló y sus asociados.

Con este fin Teo había preparado una clínica general en la comunidad y estaba proveyendo atención médica a los niños y adultos de la zona al momento de su muerte.

Un médico en Cornell que apoyaba la investigación que hacía Teo, después de conocerlo me envió este refrán:

“En cada encrucijada del camino que conduce el futuro, cada espíritu progresista es opuesto por miles de hombres auto contratados para proteger el pasado”.

En lo que a Teo concierne, fue un visionario y pudo haber saltado sobre dos mil hombres hacia el futuro.

Consecuencias de la deficiencia de la enzima 5 alfa reductada

La naturaleza del problema de los pseudohermafroditas de Salinas es un déficit de la enzima 5 alfa reductasa y no hacen dihidrotestosterona.

La dihidrotestosterona es dos veces y medio más potente que la testosterona, pero nadie sabía para qué servía.

En los 1970, investigadores en la Universidad de Southwestern en Texas, inyectaron testosterona a ratas y encontraron que toda la testosterona había sido convertida a dihidrotestosterona en la próstata de esas ratas.

Al estudiar conejos y ratas, encontraron que la dihidrotestosterona era muy activa en el área que daría origen a los genitales externos de esos animales y que la enzima se concentraba en grandes cantidades en esa área.

En esta época fue que yo conocí a Teo. Yo trabajaba como médico becado en el departamento de endocrinología que dirigía el Dr. Ralph Peterson.

Comenzamos a estudiar personas que genéticamente eran masculinas y con testículos, pero con genitales externos que parecían femeninos y que eran criadas como hembras.

Niños de 8 y 9 años con testículos bajos en el canal inguinal que estaban produciendo un factor que inhibía el desarrollo de los conductos de Mulier, porque no tenían estructuras internas femeninas, y el defecto sólo afectaba los genitales externos.

Vimos una niña de 12 años operada de un tumor renal en el Hospital Dr. Robert Reid Cabral, pero cuando el cirujano la operó no encontró internamente ninguna estructura femenina. A los 18 años esa niña se había convertido en un hombre, un fenómeno que nunca antes había sido descrito; voz grave, aumento de la musculatura, crecimiento de los genitales, fue casi una pubertad masculina normal, pero el joven no tenía barba, y al seguirlos, luego vimos que a ninguno de estos pacientes les salía barba, o tampoco se producía en ellos una calvicie con el patrón masculino.

El crecimiento de los genitales es muy dramático en relación con lo que ocurría antes de la pubertad.

También los músculos se desarrollan muy bien en ellos, porque allí hay normalmente muy poca 5 alfa reductasa y no necesitan dihidrotestosterona para su desarrollo.

En resumen, había una gran virilización en la pubertad, con ausencia de acné severo, ningún desarrollo o muy poco de vello en la cara o el cuerpo y no se producía el retroceso de la línea del pelo en el área temporal del patrón masculino.

Tenían libido normal, pero una próstata hipodesarrollada. Cuando vimos esto, postulamos, recordando los trabajos que se habían publicado, hechos en animales, que había dos hormonas muy importantes en el desarrollo de un varón normal, testosterona, que se necesitaba para el desarrollo de los genitales internos, como vesículas seminales, conducto deferente y epidídimo, pero que la testosterona tenía que ser convertida a dihidrotestosterona en la piel de los genitales externos para que éstos se formen normalmente, así como la próstata.

La piel del recién nacido varón actúa como una glándula de secreción interna, convirtiendo la testosterona en dihidrotestosterona.

También postulamos que en la pubertad y el adulto masculino normal, la testosterona hace una cosa y la dihidrotestosterona hace otra.

La testosterona es responsable del desarrollo muscular, crecimiento de los genitales, espermatogénesis, libido y el instinto sexual masculino, además de que juega un gran papel en regular la producción de LH en la hipófisis.

La dihidrotestosterona, por su parte, no hace nada bueno para el hombre que va entrando en edad; causa crecimiento de la barba y el vello del cuerpo, produce el patrón masculino de la calvicie y la hipertrofia de la próstata.

Después de nuestro reporte de pacientes dominicanos, se han reportado más pacientes en todo el mundo con este problema.

Hay otros dos grandes grupos de pacientes que han sido descubiertos, uno en Nueva Guinea y otro en Turquía.

Aspecto bioquímico

Los pacientes con deficiencia de 5 alfa reductasa tienen niveles de testosterona más elevados que los niveles promedios en varones normales y lo opuesto en relación a la dihidrotestosterona, donde los niveles de los pacientes están a nivel del sexo femenino.

La relación entre testosterona y la dihidrotestosterona está invertida. Los pacientes con deficiencia 5 alfa reductasa tienen niveles más altos de LH producida en la hipófisis que los varones normales y las oscilaciones en su producción son mayores que las normales, lo que sugiere que la dihidrotestosterona controla las oscilaciones en la respuesta al estímulo de la LH. Esto ha motivado una gran controversia entre los endocrinólogos que aún no se ha resuelto.

Así que en los adultos este síndrome se caracteriza por niveles elevados de testosterona en plasma con niveles bajos de dihidrotestosterona y esto produce una relación muy dispareja entre la testosterona y la dihidrotestosterona.

También con otros esteroides se produce este problema.

La testosterona es degradada normalmente a 5 alfa androsterona y 5 beta eticolanona; en la proporción normal entre ellas es menos de uno, pero en estos pacientes se eleva notablemente.

Los padres tienen niveles intermedios entre los pacientes y las personas normales.

Las hermanas de niños afectados tienen las mismas proporciones que sus hermanos varones afectados, de donde se dedujo que el defecto se heredaba de forma autonómica recesiva.

Los metabolitos de cortisol también se afectan.

Los metabolitos 5 alfa, 5 beta de cortisol, corticosterona y otros esteroides también están elevados en estos pacientes.

En resumen, el defecto genético en la deficiencia heredada de 5 alfa reductasa también afecta los C 19 que son andrógenos y los C 21 que son esteroides similares al cortisol; es por tanto un defecto generalizado en el metabolismo de los andrógenos.

La próstata y la dihidrotestosterona

Cuando el tamaño de la próstata pudo ser medido por monografía, encontramos que la de nuestros pacientes era correspondiente a la de un niño de 5 años, a pesar de ser adultos con niveles de testosterona por encima de lo normal.

Como nuestros pacientes querían tener barba, se les aplicó una crema con dihidrotestosterona en la cara y al chequearles de nuevo la próstata vimos que les había crecido porque la hormona se absorbió a través de la ...

La dihidrotestosterona es absolutamente necesaria para el crecimiento de la próstata y su desarrollo.

La dihidrotestosterona está presente en el núcleo de las células de la próstata en niveles muy altos; tiene cinco veces más afinidad para los receptores androgénicos que la testosterona y permanece adherida al receptor por un período más largo de tiempo.

Los pacientes con deficiencia de 5 alfa reductasa tienen un volumen bajo de producción de esperma porque la próstata se necesita para producirlo. Los pacientes con los testículos descendidos tenían un buen conteo de espermatozoides, pero aquellos con testículos no descendidos, tenían un conteo bajo.

Teo envió un par de estos pacientes a Cornell; a uno de ellos se le reparó su genital externo que se convirtió en normal y se casó. Su esposa era normal genéticamente y con la ayuda de un endocrinólogo especializado en reproducción, ella resultó embarazada y dio a luz un varón normal.

Este es el primer caso de un paciente varón que después de una cirugía reconstructiva en sus genitales ha tenido un hijo.

Genética

Al momento de su muerte, Teo había estudiado 25 familias y había encontrado 41 varones afectados. Él había estudiado siete generaciones y encontrado que en la quinta y sexta generación había matrimonios consanguíneos de primos, lo que produjo varones homocigóticos afectados; el origen del defecto pudo ser localizado en una mujer que en la década de los 1890 tuvo una mutación.

Teo había confeccionado el árbol genealógico más grande conocido y tuvimos que pagarle una fortuna a un artista para dibujarlo, quien dijo que hacer este trabajo lo iba a poner loco.

El gene del defecto de 5 alfa reductasa fue estudiado y codificado y ahora tenemos dos genes, el No. 1 y el No. 2.

El No. 1 tiene un Ph alcalino y el No. 2 un Ph ácido.

El defecto en los pacientes dominicanos es el No. 2, así como en todos los casos que he estudiado. En estos momentos no sabemos que función tiene el No. 1.

El defecto genético de la 5 alfa reductasa 2 está localizado en el cromosoma No. 2 y el de la 1 en el cromosoma No. 5.

El gene que controla la 5 alfa reductasa tiene 5 componentes axiales llamados exones. El defecto en los pacientes dominicanos consiste en un cambio de una base en el gene, en el que el aminoácido timidita está reemplazado por citosina, lo que resulta en la producción de una enzima anormal en que el aminoácido triptófano es reemplazado por arginina y la enzima es entonces inefectiva en un 95%.

El defecto en los pacientes dominicanos en su mayoría es en el exon 5. Sin embargo he encontrado dos familias en el exon 2 y entonces aún en este país el defecto genético no es el mismo.

A través del mundo los exones afectados son asimismo diferentes.

Dihidrotestosterona y el género

Los pacientes son un excelente ejemplo de individuos que son XY expuestos a la testosterona con genitales ambiguos y criados como hembras. Un experimento único de la naturaleza.

En el hombre normal la testosterona es alta en el feto a los tres meses, inmediatamente después del nacimiento por dos o tres meses y luego en los adultos. Si uno piensa que la testosterona tiene un efecto sobre la estructura del cerebro, estos pacientes han sido expuestos a niveles normales de ella toda su vida.

De acuerdo con la historia obtenida por Teo, ellos pensaban que eran hembras temprano en la vida, pero en la pubertad se confundían respecto a su género y luego con el tiempo se identificaban con el género masculino y se comportaban como hombres.

Todos los pacientes que fueron entrevistados tenían identificación con el género masculino, excepto uno, y buscaban mujeres con el objeto de su apetencia sexual. Además de que trabajaban como hombres en la comunidad y funcionaban sexualmente como hombres.

Por todo esto hemos postulado que en el hombre normal, tanto la testosterona como el sexo de crianza, son importantes en la identificación con el género masculino.

Estos pacientes demuestran que en ausencia de influencia por un médico o administración de hormonas, la acción de la testosterona predomina sobre el sexo de crianza y se desarrolla una identificación con el género masculino.

La identificación del género es por tanto multifactorial y depende del efecto hormonal sobre el sistema nervioso central, el sexo de crianza y los cambios en la pubertad.

En general el sexo tiende hacia el género femenino a menos que sea dirigido por la acción de las hormonas masculinas hacia el género masculino.

Terminaremos diciendo que en 1951, tres estudiantes de medicina dominicanos, Sixto Incháustegui, Nilo Herrera y Luis Ureña, fueron a Salinas y describieron estos pacientes diciendo:

“Es de considerable interés que estos individuos viven y visten como hembras hasta la pubertad, cambiando en este tiempo sus hábitos y comportamiento al de jóvenes varones en su comunidad. La mayoría de ellos cambian el vestir al de un joven varón”.

Esta fue una primera y muy astuta observación sobre este problema.