

## SECCION ESPECIAL

**PRIMERA CATEDRA MAGISTRAL DR. TEOFILO GAUTIER ABREU  
4 DE NOVIEMBRE 1994**

**AUDITORIO HORACIO ALVAREZ Saviñón, UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO  
HENRIQUEZ UREÑA, CAMPUS II**

### **EFFECTOS DE LA DIHIDROTESTOSTERONA EN EL HOMBRE**

**Dra Julianne Imperato-McGinnley**

**Jefe del Departamento de Endocrinología , Cornell University Medical College, New  
York City, New York, U. S. A.**

#### **PROLOGO**

La Dra Imperato McGinley fue una de las mas estrechas colaboradoras del Dr. Gautier en sus investigaciones sobre las causas del pseudohermafroditismo en Salinas, Provincia de Barahona, R.D.

No es la primera vez que la Dra. Imperato-McGinley ha sido invitada a pronunciar una charla en esta Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña, ya ella pronunció la Cátedra Nicolás Pichardo en 1980.

Ella se graduó de médico en la Escuela de Medicina de el State University de New York, en el año 1965. Realizó su internado en el Hospital St. Vincent de la ciudad de New York en el periodo 1965-66. Del 1966 al 1968 realizó su residencia de Medicina Interna en el mismo hospital. En el periodo 1968-69 fue becada de endocrinología por la New York University y el Lennox Hill Hospital también en New York.

De 1969 al 1972 fue becada en endocrinología por el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIH) y el Cornell University Medical College (CUMC).

En 1972 al 1975 fue instructora de medicina del CUMC y jefe de la consulta externa del New York Hospital. De 1975 a 1981 asistente de profesor de Medicina en el CUMC, de 1982 al 1993, profesora asociada de medicina interna en el CUMC; de 1992 al 1993 directora asociada del centro de operaciones técnicas en general del CUMC; de 1981 hasta el presente es médico asistente asociado del New York Hospital.

Desde 1992 es jefe de la sección de fisiología de andrógenos, división de endocrinología del CUMC. Es también en la actualidad jefe de la división de endocrinología del New York Hospital y del CUMC. Directora de el centro de investigaciones clínicas en general del New York Hospital y el CUMC y profesora de medicina continuada del CUMC.

La Dra Imperato ha sido premiada y recibido honores en 17 instituciones de varios países, tres de ellas en la Republica Dominicana:

1ro.- El premio Nicolás Pichardo por su contribución destacada en la activación de el avance de la medicina en 1980.

2do.- Profesora consultante de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña en 1987.

3ro.- Premio por investigación clínica destacada, Sociedad Dominicana de Endocrinología Pediátrica en 1988.

Es diseñadora de trabajos y tiene influencia en la toma de decisiones en 14 sociedades e instituciones en Estados Unidos.

Es revisora de artículos para publicación de 9 revistas científicas para médicos:

Acta Endocrinología  
Archivos de Medicina Interna  
Endocrinología Clínica  
Revisiones Endócrinas  
Journal de Andrología  
Endocrinología  
Journal de Urología  
Journal de Endocrinología Clínica y Metabolismo  
New England Journal of Medicine

Ha publicado 94 artículos originales de investigación en revistas médicas de varios países.

Como vemos la Dra Imperato es poseedora de un gran curriculum, es una mujer dedicada a la ciencia, lo que ha sabido realizar con mucho éxito. Ella y el Dr. Gautier formaban una admirable pareja de Investigadores que se complementaban durante las investigaciones.

## INTRODUCCION

### El Teo que yo conocí

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 señor Rector de la Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña, Arq Roberto Berges, el señor Vicerector Ing Ezequiel Garcia Tatis, el Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Mariano Defilló y al

Secretario de la Cátedra Dr. Julio M. Rodríguez Guillón, 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 mi y a mi esposo durante nuestra estadía en este país.

Conocí a Teo por primera vez hace 20 años; el y yo iniciamos una colaboración científica que involucró no solo a nosotros y a nuestro personal, sino también a otros médicos y estudiantes tanto dominicanos como norteamericanos, dos hospitales el Dr. Robert Reid Cabral y el New York Hospital, dos universidades, la Nacional Pedro Henriquez Ureña y el Colegio Médico de la Universidad de Cornell y dos países, la Republica Dominicana y los Estados Unidos de America, lo que en si 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 dos familias, entre la esposa de Teo, Ligia y sus hijos Javier, Jaime David y Juan Manuel y mi esposo Patrick y nuestros hijos Alexandra e Ilen; la familia de la hermana de Teo, Angellica y su esposo Arq. Eugenio Perez 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 de esta amistad.

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 solo yo pensaba así, sino todo los que trabajamos con el 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 que afortunada era de tenerlo por colaborador, así como los médicos y niños del Hospital Dr. Robert Reid de tenerlo como director.

Todo el mundo en Cornell conocía a Teo. Cuando el llegaba, mi secretaria le traía café, y ella nunca me traía café a mi, pero se lo llevaba

a el. Cuando yo venía al Robert Reid todo el mundo lo saludaba hola Teo, hola Teo y yo le dije: hasta los pajaritos en los arboles conocen a Teo.

Nunca tuve problemas en hacer contacto con Teo por teléfono, porque el 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.

Tenia poco tiempo para vacaciones, pero me decía que no me preocupara de eso. Trabajar para el era divertido, trabajar con el 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 el me llamaba y decía que necesitaba algo urgente para algún paciente de el 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 Republica 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 durante la conferencia, pero quiero decir que por un periodo de largos años, Teo, trabajando arduamente en el terreno, buscando cada miembro de la familia de que se tenía noticias, fue estructurando un arbol genealógico de estos pacientes y sus familiares, al mas grande de cualquier forma de pseudo hermafroditismo masculino en el mundo.

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

La investigación de Teo fue exhaustiva, precisa, llevada a cabo cuidadosamente por un periodo 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 como 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 hoy día citado en todos los libros de texto de endocrinología y no solo 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, sino es por el esfuerzo y la perseverancia del Dr. Teófilo Gautier Abreu.

El Teo que yo conocí fue un maestro de nacimiento.

Sus estudiantes están diseminados en todos entrenamientos de postgrado y disfrutando de becas en los Estados Unidos, vienen con frecuencia donde mi a saludarme y a hacerme historias de Teo y como ellos trabajaron con el en sus tesis de grado, con frecuencia involucrandose en esta investigación.

Sus estudiantes están diseminados en todos los Estados Unidos y la Republica Dominicana y los que yo 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 el 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 el fue, el mejor endocrinólogo pediatra que yo he conocido.

El 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 1 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.

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

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

Si el estuviera aquí hoy y hubiera escuchado lo que yo he dicho sobre el hubiera reído con ganas y hubiera dicho, porque haces tanta bulla sobre mi vida Julianne, yo solo hice siempre lo que me gustaba hacer.

El Teo que yo conocí era un hombre modesto, que solo 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 el 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 de el camino que conduce al futuro, cada espíritu progresista es opuesto por miles de hombres autocontratados 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 REDUCTASA

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 que 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 Muller, porque no tenían estructuras internas femeninas, y el defecto solo 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 acmé severo, ningún desarrollo o muy poco de vello en la cara y el cuerpo y no se producía el retroceso de la línea del pelo en el área temporal de el 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 epididimo, pero que la testosterona tenía que ser convertida a dihidrotestosterona en la piel de los genitales externos, para que estos 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 de el 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 de el sexo femenino.

La relación entre testosterona y la dihidrotestosterona está invertida.

Los pacientes con deficiencia de 5 alfa reductasa tienen niveles más altos de  $LH^F$ , 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 etiolanolona; 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 autosómica 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 sonografía, 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 5 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 la 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 este momento 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 timidina está reemplazado por la 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 3 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 como 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 de el 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 al 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 Inchaustegui, 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.