

South African Medical Journal

Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde

EDITORIAL

INTERSEX

In an article in this issue (page 417) Drs. R. Hoffenberg and W. P. U. Jackson consider certain aspects of our modern knowledge of intersex or hermaphroditism. Although some authorities would disagree, on the whole these two terms are interchangeable. The more romantic Greek word is taken from the mythological intersexual offspring of Hermes, the precocious messenger of the gods, and Aphrodite, the goddess of love.

Romantic, however, these patients are certainly not, and it is our duty to do as much for them as we can by making a definite diagnosis as early as possible, and then by monosexualizing with hormones and plastic surgery at the appropriate time. Money, Hampson and Hampson² have recently and painstakingly shown that the most important aspect in the management of the case is its early assignment to the male or female sex and its rearing in the assigned sex. They claim that by the age of 2 years the child is already becoming imbued with the attributes of the sex in which it is being reared. Further, whatever the type of intersexuality, it is very unusual for an individual later to desire to be of the sex opposite to that in which he or she has been reared. Thus Money *et al.*³ found only 4 cases out of 76 whose psychological desire went against their assigned sex. Hoffenberg and Jackson's patient 'L.R.' was plainly unusual in this respect.

The whole subject has become far more interesting owing to several recent advances in our knowledge. First there have been more accurate analyses of the purely morphological aspects of the different types of intersex, and the interested reader is especially referred to two articles in the same journal, one from Johns Hopkins Hospital, Baltimore (Wilkins *et al.*⁴) and the other from the Boston Childrens' Hospital (Gross and Meeker¹). It is plain that the old classification of intersex into true hermaphroditism (with both ovarian and testicular tissue), male pseudo-hermaphroditism (with testicular tissue only), and female pseudo-hermaphroditism (with ovarian tissue only) is not sufficient for completeness, but is still a good working basis. Both Wilkins and Gross prefer to classify quite separately

VAN DIE REDAKSIE

INTERSEKSUALITEIT

Sekere aspekte van ons hedendaagse kennis van interseksualiteit of dubbelslagtigheid word in 'n artikel in hierdie uitgawe (bls. 417) deur drs. R. Hoffenberg en W. P. U. Jackson bespreek. Hoewel sommige gesaghebbendes nie sal saamstem nie, is hierdie twee benamings oor die algemeen wisselbaar. Die meer romantiese Griekse woord is afkomstig van die mitologiese dubbelslagtige nakomelinge van Hermes, die vroegtype boodskapper van die gode, en Aphrodite, die godin van die liefde.

Romanties is hierdie pasiënte egter nie. Dit is ons plig om ons bes te doen om hulle te help deur die afwyking so vroeg moontlik te diagnoseer, en om hulle dan met hormone en plastiese chirurgie te geleëner tyd eenslagtig te maak. Onlangs het Money, Hampson en Hampson² noukeurig bewys dat vroegtydige indeling as óf manlik óf vroulik, en opvoeding volgens die beoordeelde geslag, die belangrikste aspek van die behandeling van so 'n geval is. Hulle meen dat 'n kind reeds op tweejarige ouderdom die kenmerke van die geslag waarvolgens hy grootgemaak word, begin aanneem. Afgesien van die soort interseksualiteit, is dit ook baie seldsaam dat 'n individu wat in die een geslag opgevoed is, later begeer om aan die teenoorgestelde geslag te behoort. Money en sy medewerkers³ het dan ook slegs 4 uit 76 gevalle teëgekome wie se sielkundige begeerte nie met hul toegeskrewe geslag ooreengekom het nie. Dit is duidelik dat Hoffenberg en Jackson se pasiënt 'L.K.' in hierdie opsig buitengewoon was.

Die onlangse vooruitgang in ons kennis het hierdie onderwerp baie interessanter gemaak. Eerstens was daar die juister ontledings van die suiwer morfologiese aspekte van die verskillende soorte dubbelslagtigheid, en die belangstellende leser word veral verwys na twee verhandelinge wat in dieselfde tydskrif verskyn, die een uit die Johns Hopkins-hospitaal, Baltimore (Wilkins *et al.*⁴), en die ander een uit die Bostonse Kinderhospitaal (Gross en Meeker¹). Dit is duidelik dat die eertydse indeling van interseksualiteit in egte dubbelslagtigheid (met beide eierstok- en testes-weefsel), manlike skyndubbelslagtigheid (alleenlik met testes-weefsel), en vroulike skyndubbelslagtigheid (met slegs eierstokweefsel) nie afdoende is nie, maar dit is nog altyd 'n gangbare grondslag. Beide Wilkins en Gross verkies om vroulike gevalle van skyndubbelslagtigheid, wat aan die bynier-geslagssindroom te wyte is (verreweg die meerderheid), heeltemal apart te klassifiseer as

those cases of female pseudo-hermaphroditism which are due to the adreno-genital syndrome (and these are the great majority) as examples of intersexual development caused by hormonal influences. However, there are apparently two other, much rarer, types of hermaphroditism associated with abnormal hormonal production—female pseudo-hermaphrodites born to mothers with androgen-secreting arrhenoblastomas and male pseudo-hermaphrodites whose testes secrete primarily oestrogens. Other varieties of intersex which do not quite fit into this simple classification include total agonadism¹ and the otherwise normal male who shows complete absence of the penis.¹ An error in diagnosis in the latter case should be avoided by the finding of testes, which are usually descended. Finally, we now believe that the condition of gonadal dysgenesis ('ovarian agenesis') represents the extreme degree of male pseudo-hermaphroditism, as discussed in this *Journal* in a recent editorial.⁵

A second recent advance has concerned the female pseudo-hermaphrodites, in almost all of whom bilateral adrenal hyperplasia occurs in intra-uterine life. Bongiovanni⁶ has shown that there is a biochemical block in the formation of hydrocortisone in these adrenals, so that a steroid precursor, hydroxyprogesterone, or a related compound, cannot be further metabolized, and so exists in excessive quantity. These precursors of hydrocortisone are androgenic, thus accounting for the masculinization of the foetus, with persistence and development of Wolffian-duct structures. At the same time, the usual pituitary inhibitor or 'regulator', hydrocortisone, is largely missing, so that ACTH is produced in excess, and this stimulates a general hyperplasia of the adrenal cortex. Wilkins was the first to utilize the clinical application of this theory, and he has shown that continued cortisone therapy will produce an almost complete conversion of these male-looking hermaphrodites to true females,⁷ even to the extent of normal pregnancy. Only one feature remains for surgical correction—that is an over-large phallus. This condition is unlike other varieties of intersex in being quite frequently familial—probably on the basis of an inherited recessive gene. Hoffenberg and Jackson remark upon the great diagnostic importance of a high urinary 17-ketosteroid output in this state.

The third advance is in connection with the ability to diagnose the genetic sex of an individual by the microscopical examination of skin, or even a vaginal scraping or blood smear. The great value of this is at once plain, and has recently been discussed in our columns.⁸ It has proved very helpful in the diagnosis of the 3 main varieties of hermaphrodite. It does not mean, however, that a person with, say, a male skin-sex must necessarily be considered as a male person

voorbeelde van tussengeslagtelike ontwikkeling veroorsaak deur die invloed van hormone. Daar is egter klaarblyklik nog twee ander soorte dubbelslagtigheid wat baie seldsamer is en wat in verband staan met abnormale hormoonproduksie—vroulike skyndubbelslagtigtes gebore uit moeders met androgeen-afskiedende geswelle in die geslagskliere, en manlike skyndubbelslagtigtes wie se testes hoofsaaklik estrogene afskei. Ander soorte dubbelslagtigheid wat nie gereedlik by hierdie eenvoudige klassifikasie ingepas kan word nie, sluit in algehele afwesigheid van die geslagskliere,¹ en die andersins normale man by wie die penis heeltemal ontbreek. By laasgenoemde geval kan 'n verkeerde diagnose vermy word deur die vind van testes, wat gewoonlik afgedaal is. Ten laaste meen ons vandag dat die toestand van gebrekkige ontwikkeling van die geslagskliere ('onontwikkeling van die eierstokke') die uiterste graad van manlike skyndubbelslagtigheid is. Dit is onlangs in die Redaksie-rubriek in hierdie *Tydskrif* bespreek.⁵

'n Tweede vooruitgang is onlangs gemaak aangaande vroulike skyndubbelslagtigheid, waarby daar in nagenoeg alle gevalle 'n tweesydigte, oormatige groei van die byniere gedurende die voorgeboortelike periode plaasgevind het. Bongiovanni⁶ het aangetoon dat daar 'n biochemiese blokkade in die vorming van hidrokortisoon in hierdie byniere is, sodat 'n steroïed-voorloper, hydroprogesteron, of 'n verwante verbinding nie deur die stofwisseling verder verwerk word nie, met die gevolg dat daar 'n oormaat daarvan bestaan. Hierdie voorlopers van hidrokortisoon is androgene, en is dus verantwoordelik vir die vermanliking van die vrug, met die gevolglike voortbestaan en ontwikkeling van Wolff se buis. Terselfdertyd is hidrokortisoon, die gewone hipofise-stremmer of 'reguleerder', grotendeels afwesig, sodat 'n oormaat ACTH opgebou word, en dit is weer verantwoordelik vir 'n algemene oorontwikkeling van die bynierskors. Wilkins was die eerste om gebruik te maak van die kliniese toepassing van hierdie teorie, en hy het bewys dat aanhoudende behandeling met kortisoon hierdie mansagtige dubbelslagtigtes amper geheel en al in ware vroulikes kan laat verander,⁷ in so 'n mate dat hulle selfs normaal swanger kan word. Dan is slegs 'n enkele chirurgiese verbetering nodig—die korrigeer van 'n oorgroot manlike lid. Hierdie kondisie verskil van die ander soorte interseksualiteit in die opsig dat dit taamlik dikwels 'n familiëtrek is—waarskynlik op die grondslag van 'n oorgeërfde resessiewe geen. Hoffenberg en Jackson beklemtoon die belangrikheid by diagnose van 'n hoë urine-uitskeiding van 17-ketosteroïede by hierdie toestand.

Die derde vooruitgang staan in verband met die vermoë om 'n persoon se genetiese geslag te diagnoseer deur middel van 'n mikroskopiese vel-onderzoek, of selfs deur 'n skede-skraapsel of bloedsmeer. Die groot waarde hiervan is sonder meer duidelik, en is onlangs in ons *Tydskrif* bespreek.⁸ Dit het baie waardevol geblyk by die uitkenning van die drie hoofsoorte van dubbelslagtigheid. Dit beteken egter nie dat 'n persoon wat byvoorbeeld geneties 'n manlike vel-geslag het as manlik beskou en behandel moet word nie. Dit sou

and so treated. This would lead to the absurd conclusion of transforming a patient with gonadal dysgenesis into a man, when she is female by inclination, upbringing, external and internal accessory sexual organs, and general body-shape. In fact, a consideration of the problem makes us realize that no particular attribute makes a male or a female. Features which we would usually consider fundamental in one sex may actually be at variance with each other. Thus we have the genetic sex, the gonadal sex, the hormonal sex, the sexual pattern of the internal genitalia, the sexual pattern of the external genitalia, the sex in which the person is reared and, finally, the patient's own chosen sex. All these must be considered together before deciding which is the 'best' sex to be adopted in each case (not the 'correct' sex, since this term is meaningless). Sex is no longer as simple as it seems!

1. Gross, R. E. and Meeker, I. A. (1955): *Pediatrics*, **16**, 303.
2. Money, J., Hampson, J. G. and Hampson, J. L. (1955): *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, **97**, 284.
3. *Idem* (1955): *Ibid.*, **97**, 301.
4. Wilkins, L., Grumbach, M. M., van Wyk, J. J., Shephard, T. H. and Papadatos, C. (1955): *Pediatrics*, **16**, 287.
5. Editorial (1956): *S. Afr. Med. J.*, **30**, 285.
6. Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R. and Cora, J. (1954): *J. Clin. Endocr.*, **14**, 409.
7. Wilkins, L., Gardner, L. I., Krigler, J. S. Jnr., Silverman, S. H. and Migeon, C. J. (1952): *Ibid.*, **12**, 257 and 277.
8. Editorial (1955): *S. Afr. Med. J.*, **29**, 809.

neerom op die onsinnigheid dat 'n pasiënt met gebrekkige ontwikkeling van die geslagskliere vermanlik word, hoewel sy volgens begeerte, opvoeding, inwendige en uitwendige bykomende geslagsorgane, en algemene liggaamsbou, vroulik is. Nadenke oor hierdie probleem dwing ons juis tot die gevolgtrekking dat 'n mens nie sy manlikheid of haar vroulikheid aan één, afsonderlike hoedanigheid te danke het nie. Die trekke wat ons gewoonlik as fundamenteel by die een geslag beskou, kan in werklikheid onderling teenstrydig wees. Daar is byvoorbeeld die genetiese geslag, die kliergeslag, die hormoongeslag, die seksuele patroon van die inwendige geslagsorgane, die seksuele patroon van die uitwendige geslagsdele, die geslag waarvolgens die persoon opgevoed is, en ten laaste die geslag wat die pasiënt self verkies. Al hierdie feite moet tesame in ag geneem word voordat daar besluit word op die 'beste' geslag vir elke geval (nie die 'ware' geslag nie, want die term het geen betekenis nie). Geslag is nie meer so eenvoudig as wat dit voorkom nie!

1. Gross, R. E. en Meeker, I. A. (1955): *Pediatrics*, **16**, 303.
2. Money, J., Hampson, J. G. en Hampson, J. L. (1955): *Bull. J. Hopk. Hosp.*, **97**, 284.
3. *Idem* (1955): *Ibid.*, **97**, 301.
4. Wilkins, L., Grumbach, M. M., van Wyk, J. J., Shephard, T. H. en Papadatos, C. (1955): *Pediatrics*, **16**, 287.
5. Van die Redaksie (1956): *S. Afr. T. Geneesk.*, **30**, 285.
6. Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R. en Cara, J. (1954): *J. Clin. Endocr.*, **14**, 409.
7. Wilkins, L., Gardner, L. I., Krigler, J. S. jnr., Silverman, S. H. en Migeon, C. J. (1952): *Ibid.*, **12**, 257 en 277.
8. Van die Redaksie (1955): *S. Afr. T. Geneesk.*, **29**, 809.