

Valor de la biopsia gonadal en el diagnóstico de los desórdenes del desarrollo sexual

Nistal M^{1,2}, García-Fernández E¹, Mariño-Enríquez A¹, Serrano A³, Regadera J², González-Peramato P⁴.

¹Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

³Servicio de Urología. Hospital Universitario de Guadalajara. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Especialidades Médicas Universidad de Alcalá.

Actas Urol Esp. 2007;31(9):1056-1075

RESUMEN

VALOR DE LA BIOPSIA GONADAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS DESÓRDENES DEL DESARROLLO SEXUAL

La información proporcionada por la biopsia testicular en los estados intersexuales es primordial para la identificación, clasificación y detección precoz de neoplasias en estos pacientes. Antes de decidir una determinada opción terapéutica, los datos del estudio histológico de la biopsia gonadal deberán ser evaluados junto con los datos clínicos, genéticos, hormonales y moleculares. La diferenciación sexual es el resultado de complejos mecanismos genéticos y endocrinos, por ello, en el presente trabajo se revisan en primer lugar los acontecimientos que ocurren en el desarrollo embrionario de las gónadas, atendiendo a los mecanismos genéticos implicados en la determinación sexual y en la diferenciación testicular y del tracto urogenital. En segundo lugar se revisan los distintos tipos de gónadas observadas en los desórdenes del desarrollo sexual (síndromes de regresión testicular, cintilla fibrosa, disgenesia testicular, cintilla testículo, ovo-testes, testículos microscópicamente normales y ovario), haciendo énfasis en los datos histológicos presentes en cada uno de ellos y en los datos diferenciales que permiten al patólogo distinguir unos desórdenes de otros, junto con la integración de los datos clínicos, genéticos hormonales y moleculares de cada una de estas situaciones. En tercer lugar se considera la incidencia de neoplasias, tanto en las diferentes situaciones clásicamente llamadas disgenesia gonadal, como de pseudohermafroditismos masculinos y hermafroditismo verdadero. Por último, se comentan las limitaciones de la biopsia gonadal que pueden impedir que el patólogo llegue a un diagnóstico preciso de un desorden del desarrollo sexual.

Palabras clave: Biopsia gonadal. Estados intersexuales. Hermafroditismo.

ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF THE GONADAL BIOPSY IN THE DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT

The gonadal biopsy provides essential information for the identification, classification and early detection of neoplasias in patients with disorders of sex development. Histopathological findings in these cases must be analysed together with clinical, hormonal, genetic and molecular information before deciding a therapeutic option. Sexual differentiation is the result of multiple and complex genetic and endocrinal mechanisms; therefore, we first present the events taking place during gonadal embryonic development, focusing on the genetic mechanisms involved in sexual determination and the differentiation of the testis and the urogenital tract. In second place, we describe the different gonads in the intersexual states -in testicular regression syndrome, fibrous streak, testicular dysgenesis, streak testes, ovo-testes and microscopically normal testes and ovaries-, highlighting the histological features and the differential findings that allow the pathologist to distinguish between these entities with the aid of clinical, genetic, hormonal and molecular information that are characteristic for each situation.

In third place, we studied the incidence of neoplasias in gonadal dysgenesis, male pseudohermaphroditism and true hermaphroditism. Finally, we discuss the limitations of gonadal biopsy to achieve a correct diagnosis in the disorders of sex development.

Keywords: Disgenesia gonadal. Anorquia. Pseudohermafroditismo.

La biopsia testicular es una prueba diagnóstica de primer orden para la identificación, clasificación y detección precoz de un tumor en los pacientes con situación intersexual. Los datos que proporciona han de ser interpretados junto con los hallazgos clínicos, genéticos, hormonales y de biología molecular antes de optar por una determinada actitud terapéutica¹.

La valoración de los datos que ofrece la biopsia gonadal se comprende mejor si se tienen presentes los procesos que ocurren en el desarrollo de las gónadas, hasta el momento en el que se practica la biopsia o la extirpación de la gónada. La biopsia gonadal, en definitiva, lo que pone de manifiesto es la existencia de una interrupción del desarrollo normal o una desviación del desarrollo programado de la gónada.

La diferenciación sexual es el resultado de complejos mecanismos genéticos y endocrinos, estando el desarrollo del sistema genitourinario y el de las glándulas suprarrenales íntimamente unidos. En el nivel cromosómico, la formación de las gónadas bipotenciales y, subsecuentemente de los testículos y ovarios, depende de genes que se localizan en los cromosomas sexuales y en los autosomas. Los testículos secretan hormonas esteroideas y peptídicas que son esenciales para la formación de los genitales masculinos internos y externos. Estas acciones hormonales están mediadas por receptores específicos que actúan como reguladores transcripcionales. La alteración de estos procesos genéticos no solo conduce a un dimorfismo sexual que afecta a los genitales externos e internos, sino que puede interferir con el desarrollo de otros órganos².

El establecimiento del sexo cromosómico ocurre en el momento de la fecundación, con la constitución de un zigoto con un cariotipo 46,XY en el caso del varón y 46,XX en el caso de la mujer. Estas dotaciones cromosómicas marcan el comienzo de una cascada de acontecimientos genéticos que conducen al desarrollo del denominado sexo gonadal con la formación de las gónadas masculinas, testículos, y femeninas, ovarios. Las secreciones hormonales producidas por los testículos y los ovarios son esenciales para el desarrollo de los genitales externos e internos; es decir, determinan el sexo fenotípico. Por último, la interrelación de la persona con el medio ambiente determina el sexo social.

DESARROLLO EMBRIONARIO

Mecanismos genéticos implicados en la determinación sexual y diferenciación testicular

Determinación sexual

La determinación sexual en humanos se ha podido precisar gracias al estudio pormenorizado de diferentes patologías congénitas del aparato genital masculino y femenino. Los genes implicados en el proceso que conduce a la creación de una gónada indiferenciada son múltiples; los dos más importantes para el adecuado desarrollo de la gónada bipotencial son el gen del tumor de Wilms (WT1) y el gen NR5A1.

El gen WT1 es un gen de 10 exones que se halla en el cromosoma 11p13. Este gen se expresa predominantemente en riñones y gónadas, mediando la transición mesénquima-epitelio y la diferenciación durante la morfogénesis. Las anomalías del WT1 producen una gran variedad de fenotipos. Las delecciones se asocian a anomalías genitourinarias ligeras y a una predisposición para desarrollar el tumor de Wilms³. Mutaciones heterocigotas sin sentido dan lugar al síndrome de Denys-Drash (46,XY disgenesia gonadal completa o parcial, enfermedad renal de comienzo temprano con esclerosis mesangial difusa y tumor de Wilms (OMIM 194080⁴); mientras que, la pérdida de la isofórmica KTS+ es responsable del síndrome de Frasier (46,XY disgenesia gonadal, enfermedad renal de comienzo tardío y ausencia de tumor de Wilms) (OMIM 136680⁵).

El producto del gen NR5A1 se denomina factor estereoidogénico (SF-1), tiene 7 exones y se localiza en el cromosoma 9q33.3. Este gen está presente en la cresta urogenital que forma las gónadas y las suprarrenales. SF-1 promueve la expresión de la hormona antimülleriana (AMH). El SF-1 se detecta inicialmente en las células de Sertoli durante el desarrollo de los cordones sexuales, más tarde se localiza predominantemente en las células de Leydig⁶. Una delección heterocigota produce un fenotipo femenino en pacientes con cariotipo 46,XY, fallo adrenal durante las primeras semanas de vida, persistencia de estructuras müllerianas normales y gónadas constituidas por tubos pobremente diferenciados en un abundante tejido conjuntivo.

LIM-1 es otro de los genes involucrados en el desarrollo de la gónada bipotencial y de los riñones⁷. El factor de crecimiento fibroblástico FGF9 es una molécula de señalización que se ha relacionado con el desarrollo de la gónada⁸.

Diferenciación testicular

La progresión de la gónada bipotencial hacia el testículo está mediada tanto por genes gónosómicos como autosómicos. La señal para que ocurra la diferenciación testicular parte del cromosoma Y⁹ y concretamente de un sólo gen situado en la porción distal del brazo corto (Yp11.3), llamado SRY ("sex-determining region of the Y chromosome") o TDF ("testis determining factor gen"), cuya expresión inicia una cascada de eventos moleculares que llevan a la diferenciación testicular. El gen SRY consiste en un único exón que codifica una proteína de 204 aminoácidos, y se ha demostrado la expresión de SRY en los núcleos de las células de Sertoli y de las células germinales¹⁰. El gen SRY también controla la expresión de las hormonas estereoidogénicas¹¹. Mutaciones en el gen SRY causan disgenesias gonadales puras (Síndrome de Swyer) o hermafroditismo verdadero.

En la formación de las gónadas, se han descrito numerosos genes -SOX-8, SOX-9, DAX1, LHX9, LIM1 o DMRT1- que se expresan tras la aparición de SRY y que codifican factores de transcripción:

SOX-8 y SOX-9 (SRYY box 8 y 9) son genes autosómicos relacionados con SRY. El gen SOX-9 (SRY HMG-BOX, gene-9¹²) se localiza en el cromosoma 17q24.3-q25.1 y se expresa después que SRY en la célula pre-Sertoli. Las alteraciones del gen SOX-9 determina pacientes 46,XX con fenotipo masculino y son responsables de la displasia campomélica^{12,13}. El gen SOX-8 en caso de disfunción de SOX-9 es capaz de suplir su función¹⁴.

El gen DAX 1 ("dosage-sensitive sex-reversal, adrenal hyperplasia, X-linked") se localiza en el cromosoma X y se expresa durante el desarrollo ovárico pero se inhibe durante la formación testicular. DAX-1 es inhibido por el gen SRY durante el desarrollo testicular. Duplicaciones parciales producen disgenesia gonadal 46,XY^{15,16}, y las mutaciones conducen a la falta de formación de la coraza adrenal e hipogonadismo hipogonadotrópico⁷.

Delecciones de los cromosomas 9p¹⁷ y 10q¹⁸ se asocian con fenotipo femenino en individuos 46,XY. Finalmente en el cromosoma 9p 24.3 se han localizado los genes DMRT1 y DMRT2, cuyas delecciones se han descrito en mujeres 46 XY.

Diferenciación histológica de las crestas genitales

Las crestas urogenitales aparecen hacia la cuarta semana de gestación, como elevaciones paralelas a la línea media en la pared posterior del abdomen. De ellas se forman dos estructuras diferentes, una medial, la cresta genital y otra lateral la cresta mesonéfrica.

Las crestas genitales son el primer esbozo de la gónada. El epitelio celómico que las reviste, probablemente bajo la inducción del mesonefros, prolifera activamente produciendo un marcado engrosamiento. El blastema gonadal se produciría por la reunión de dos tipos celulares, uno epitelial que procede del epitelio celómico y otro mesenquimal, de la región del mesonefros¹⁹. La expresión de SRY induce la emigración de células del mesonefros a la cresta genital²⁰. Las células derivadas del celoma son pálidas, grandes y con núcleo ovoideo y eucromático; las células de origen mesonéfrico son más oscuras y de aspecto mesenquimal. Este blastema es colonizado por las células germinales primordiales. Las células germinales primordiales se pueden detectar, por su intensa positividad para la fosfatasa alcalina, en la tercera semana de gestación en el mesodermo extraembrionario, el cual tapiza la pared posterior del saco vitelino, cerca del divertículo alantoideo²¹. Alcanzan las crestas genitales en embriones de 32 a 35 días²².

Los cordones seminíferos emergen del blastema gonadal y las células germinales se incorporan a los cordones seminíferos y estos quedan delimitados del estroma por una membrana basal²³ y pierden su conexión con el epitelio celómico. El mesénquima intertubular, originado en gran parte de células que han emigrado desde el estroma mesonéfrico, dará lugar a las células mioides, células de Leydig fibroblastos y vasos²⁴. Las células de Sertoli se diferencian hacia el final de la 7^a semana y comienzan a expresar la hormona anti-mülleriana AMH, SPG-2 y clusterin²⁵. Las células de Leydig se diferencian durante la 8^a

semana²⁶, cuando comienza la expresión en las células precursoras del mesénquima de un receptor para Lh/hCG con capacidad para unir la hCG placentaria con la membrana celular^{27,28}. La rete testis se desarrolla a partir de los cordones celulares residuales que persisten del mesonefros en continuidad con los cordones seminíferos.

Desarrollo del tracto urogenital

El desarrollo del tracto urogenital comienza también con una etapa indiferenciada en la que se reconocen dos pares de conductos distintos: los conductos de Wolff y los conductos de Müller.

Los conductos de Wolff derivan del mesonefros. Durante la tercera semana de gestación, en la región craneal del mesodermo intermedio se producen 10 pares de formaciones tubulares, de distribución segmentaria, los tubos néfricos. Estos tubos por un extremo se abren en el celoma y por el otro se unen en un conducto longitudinal a cada lado del eje del embrión. Estas formaciones tubulares constituyen el pronefros, que tiene una vida muy corta. Hacia la cuarta semana es sustituido por otro sistema de tubos que se forma del mesodermo intermedio no segmentado, el mesonefros. Estos tubos medialmente no se abren al celoma, sino que están conectados a glomérulos, por el otro extremo están conectados al conducto de Wolff. El conducto de Wolff es el conducto excretor del mesonefros. Su extremo caudal comunica con el seno urogenital²⁹. Al final del segundo mes, el mesonefros queda sustituido por el metanefros o riñón definitivo. En el varón, persisten los tubos más caudales del mesonefros, que dan lugar a los conductos eferentes; y ambos conductos de Wolff, que se diferenciarán en los epidídimos, conductos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores.

Los dos conductos de Müller se originan de una invaginación longitudinal del epitelio celómico en la cara anterolateral del pliegue genital. Sus extremos craneales se abren en forma de embudo en la cavidad celómica. Se sitúan primariamente por fuera de los conductos de Wolff, paralelos a ellos, distalmente cruzan por delante a su respectivo conducto de Wolff, se sitúan medialmente y terminan fusionándose en un solo conducto, dando lugar al conducto utero-vaginal. Este conducto se alarga en sentido caudal, hasta

alcanzar la cara posterior del seno urogenital, donde forma una dilatación conocida como tubérculo de Müller. A ambos lados desembocan los respectivos conductos de Wolf³⁰. Las restantes estructuras del sistema reproductor masculino son derivados del seno urogenital. Su epitelio endodérmico dará lugar a la próstata, glándulas bulbouretrales, uretra y glándulas periuretrales.

El seno urogenital primitivo deriva de la cloaca, estructura que ya está formada al final del primer mes, y consiste en una dilatación de la parte terminal del intestino primitivo posterior, que permanecerá cerrado por la membrana cloacal. En la tercera semana se desarrolla el repliegue cloacal y en la parte media se produce una elevación llamada eminencia cloacal. En la sexta semana los pliegues cloacales han adquirido un gran tamaño y se transforman en los repliegues genitales o uretrales. La eminencia cloacal da lugar al tubérculo genital. Por fuera de los repliegues genitales se desarrollan los rodetes o prominencias genitales. Hacia la quinta semana se produce la tabicación de la cloaca, formándose dos cavidades independientes: por delante el seno urogenital primitivo con la membrana urogenital, y por detrás el canal ano-rectal con la membrana anal. El seno urogenital primitivo se dividirá en dos nuevos compartimentos, uno superior: el canal vesículo-uretral que dará lugar a la vejiga y uretra, y otro inferior: el seno urogenital definitivo, que se diferenciará posteriormente en función del sexo.

Control hormonal

El ulterior desarrollo del aparato genital masculino queda bajo la acción de las siguientes hormonas: la hormona inhibidora de los conductos de Müller (AMH), la testosterona, la dihidrotestosterona y las hormonas hipofisarias FSH y LH. (Fig. 1).

La AMH está secretada por las células de Sertoli³¹ y es una glicoproteína que tiene dos subunidades idénticas de 72 kD unidas por puentes disulfuro³². La AMH está codificado por un gen de 2,75 kb dividido en 5 exons y se localiza en la región p13.3 del cromosoma 19³³. La secreción de AMH se produce exclusivamente por las células somáticas: las células de Sertoli y las células de la granulosa, y se detecta en embrio-

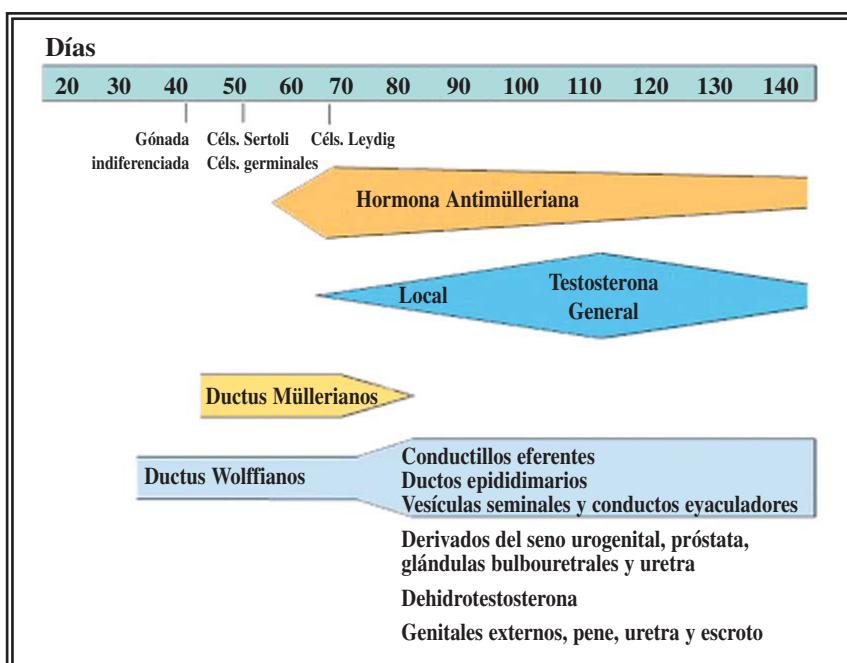


FIGURA 1. Esquema de la diferenciación de las crestas genitales en el desarrollo embrionario.

nes de 6-7 semanas de gestación³⁴. Se mantiene alta en el segundo trimestre y desciende notablemente en el tercero³⁵, pero los niveles aumentan notablemente durante el primer año de vida, aún se pueden detectar durante la infancia, pero a partir de la pubertad descienden a cifras muy bajas y así permanecerán durante toda la edad adulta. De hecho, la cantidad de hormona secretada es inversamente proporcional al grado de madurez de las células de Sertoli³⁶. La expresión de la AMH está regulada por el Steroidogenic factor 1 (SF-1), también llamado Ad4BP³⁷, y por el factor determinante del testículo (SRY)³⁸. Durante la pubertad, la AMH está regulada negativamente por los andrógenos³⁹. La AMH determina la involución ipsilateral del conducto de Müller, la formación de la albugínea y evita que las espermatogonias entren en meiosis⁴⁰.

La testosterona está producida por las células de Leydig y está regulada por la HCG y la LH. La HCG pasa al feto en proporción 1:30. La testosterona dependiente de la HCG desempeña el papel principal durante la diferenciación genital. La diferenciación del conducto de Wolff, bajo la acción de la testosterona, determina la aparición del epidídimo, deferente y vesícula seminal³⁹.

La dehidrotestosterona, formada a partir de la testosterona por la acción de la enzima 5-alfa reduktasa, es la responsable de la diferenciación de la próstata y del desarrollo de los genitales externos, uretra masculina, pene y escroto. Bajo la acción de la dihidrotestosterona, los pliegues labioescrotales se fusionan en la línea media para formar el escroto y el rafe escrotal medio. Los pliegues uretrales se fusionan para formar la uretra peneana. El tubérculo genital aumenta de tamaño para formar el glande. La porción terminal de la uretra se crea por una invaginación ectodérmica de la punta del glande. El seno urogenital se desarrolla en vejiga, uretra prostática y próstata^{30,41}.

La LH regula preferentemente la producción de andrógenos en la segunda mitad de la vida fetal. La FSH es un mitógeno esencial para las células de Sertoli. La tasa de mitosis es máxima al final de la vida fetal⁴². La FSH parece actuar a través de factores de transcripción como GATA-4⁴³.

TIPOS DE GÓNADAS OBSERVADAS EN LOS ESTADOS INTERSEXUALES (Tabla 1)

Ausencia de testículos (síndromes de regresión testicular)

El síndrome de regresión testicular es un término en el que se incluyen varias entidades: síndrome de SWYER (una forma de disgenesia gonal), agonadismo verdadero, testículos rudimentarios, anorquía bilateral, síndrome de los testículos evanescentes y síndrome de sólo células de Leydig⁴⁴. El momento de la desaparición de los testículos condiciona las características fundamentales de estos cuadros. (Tabla 2).

El agonadismo verdadero

Se caracteriza por la ausencia de ambas gónadas en pacientes generalmente con cariotipo 46,XY. Un pequeño número de casos son pacientes 46,XX con genitales externos femeninos. Los genitales internos están representados por un

Tabla 1. Tipos de gónadas observadas en los estados intersexuales

1. Ausencia de testículos (síndromes de regresión testicular)
 - Agonadismo verdadero
 - Síndrome de los testículos rudimentarios
 - Anorquía bilateral congénita
 - Síndrome de los testículos evanescentes
 - Síndrome de solo células de Leydig
 - Hallazgos macroscópicos y microscópicos
 - Etiología
2. Cintilla fibrosa
3. Disgenesia testicular
4. Cintilla-testículo
5. Ovotestes
6. Testículos macroscópicamente normales
7. Ovario

útero y trompas, pero pueden estar ausentes, y no se encuentran gónadas ni aún en una situación ectópica. Los pacientes crecen como niñas y el diagnóstico puede retrasarse hasta que consultan por otros síntomas⁴⁵. Los casos pueden ser esporádicos o familiares, pudiendo presentar anomalías extragenitales asociadas. La causa de algunos casos es una mutación heterocigota del gen WT1⁴⁶. En la mayoría de los casos familiares, la herencia es autosómica recesiva o ligada al cromosoma X y la causa radicaría en otras anomalías del WT1 aún no descritas o a anomalías de otros genes implicados en el desarrollo⁴⁷. No se ha observado defecto molecular en SRY como causa del síndrome⁴⁸. El agonadismo se puede asociar a varios síndromes como el conocido con el acrónimo de PAGOD (hipoplasia del pulmón y de la arteria pulmonar, agonadismo, onfalocele/defecto diafragmático y dextrocardia⁴⁹), el síndrome de Kennerknecht⁵⁰, el síndrome de Shekell⁵¹ y el síndrome de Charge⁵².

Tabla 2. Síndromes de regresión testicular. Desarrollo de derivados müllerianos, wolffianos y genitales externos en los períodos fetal y embrionario.

| Estructuras | Período Embrionario | | Período Fetal | | |
|--------------------|---------------------|---------------|---------------------------|----------------------|---------------|
| | Precoz | Tardío | Precoz | Medio | Tardío |
| E. Müllerianas | Vestigios | Diferenciados | Diferenciados - Vestigios | Vestigios | Vestigios |
| E. Wolffianas | Vestigios | Vestigios | Diferenciados - Vestigios | Diferenciados | Diferenciados |
| Genitales Externos | Femeninos | Femeninos | Ambiguos | Ambiguos- Masculinos | Masculinos |

Síndrome de los testículos rudimentarios

Son pacientes fenotípicamente varones que muestran micropene y ausencia de ambigüedad sexual. No hay restos müllerianos y habitualmente se reconocen derivados wolffianos⁵³, esta alteración testicular ocurre entre la 14 y la 20 semana de gestación. Los testículos son muy pequeños y criptorquídicos, no superan 0,5 cm. en su eje mayor. Hay una disminución marcada del número de tubos seminíferos, pero en los que se mantienen se reconocen células de Sertoli y espermatogonias. Se ha descrito en diferentes miembros de la misma familia⁵⁴, lo que abogaría por una base genética, la cual no se ha confirmado en todos los casos⁵⁵.

Anorquía bilateral congénita

Es excepcional y aparece en 1 de 20.000 recién nacidos^{56,57}. Los pacientes muestran genitales externos masculinos con hipoplasia de escroto y pene e internos con derivados normales de los conductos de Wolff. No hay derivados müllerianos. El cariotipo es masculino normal. Se sugiere que los testículos estuvieron presentes y fueron funcionantes al menos hasta la semana 20 de gestación. Se pueden asociar otras malformaciones como atresia anal, fistulas rectouretrales y rectovaginales y extrofia urinaria. Los pacientes diagnosticados en la edad adulta tienen un fenotipo masculino, signos de insuficiencia androgénica y niveles elevados de FSH y LH⁵⁸. La incidencia familiar de algunos casos ha hecho pensar en la posibilidad de mutaciones del gen SRY, dato que no se ha confirmado^{59,60}.

Síndrome de los testículos evanescentes

Este término fue acuñado por Abeyaratne, Aherne y Scott en 1969⁶¹ y se refiere a la desaparición de uno o ambos testículos desde los últimos

meses del embarazo a la pubertad^{62,63}. Los restos testiculares junto con el deferente, acompañado o no del epidídimo, está alojado la mayoría de las veces en el canal inguinal o se sitúa alto en el escroto. El testículo izquierdo se afecta con doble frecuencia que el derecho. Los pacientes, en los que desaparecen ambos testículos, desarrollan después de la pubertad un hipogonadismo hiper-gonadotrópico con ginecomastia, falo infantil, escroto hipoplásico y próstata no palpable, lesiones frecuentemente secundarias a torsión escrotal perinatal⁶⁴ y pocas veces a una base genética⁶⁵.

Síndrome de sólo células de Leydig

Los pacientes muestran fenotipo masculino, con genitales externos bien desarrollados, en los que una minuciosa exploración quirúrgica fracasa en localizar restos testiculares. En el cordón espermático de estos pacientes con “agonadismo sin eunucoidismo” se pueden observar acúmulos de células de Leydig⁶⁶ (Fig. 2). Los niveles de testosterona en las venas espermáticas son significativos, lo que sugiere que las células de Leydig ectópicas son funcionantes, y suficientes para lograr una diferenciación fenotípica masculina, pero insuficientes para desarrollar completamente los caracteres sexuales secundarios⁵⁷.

Lesiones patológicas comunes en las anorquias

En la ausencia congénita verdadera, la falta de testículo se asocia a ausencia de epidídimo y deferente. En la ausencia adquirida del testículo, tanto en los pacientes con anorquia unilate-

ral (síndrome del testículo evanescente) como en aquellos con un síndrome de regresión testicular los hallazgos patológicos son similares^{67,68}. Microscópicamente, al final del cordón espermático se encuentra una pequeña zona de tejido fibroso de consistencia firme. En la mayoría de los casos, las secciones del cordón permiten identificar el conducto deferente, la arteria testicular y un plexo venoso⁶⁹. De hecho, se observa deferente, epidídimo o un pequeño grupo de tubos seminíferos entre el 69 %⁷⁰ y el 83%, siendo el deferente el hallazgo más constante (79%), seguido del epidídimo (36%) y tubos seminíferos con una incidencia variable desde el 0%⁷¹ al 20% de los casos⁷². Los tubos seminíferos pueden contener células germinales⁷³. En el 83% de todos los casos hay grupos de pequeños vasos, pero solo en el 24% de los pacientes hay suficientes vasos para asegurar que son los vasos espermáticos. La localización de estas estructuras cordonales es intrabdominal (21%), canal inguinal (59%), anillo inguinal superficial (18%) y escroto (2%)⁷⁴. En el tejido fibroso del rudimento gonadal son frecuentes las áreas de calcificación distrófica (35,5-60%) (Fig. 3), depósitos de hierro (30-48%), reacción de células gigantes, tejido adiposo (44%) y nervios que pueden mostrar lesiones parecidas al neuroma traumático (56%)⁷⁵. Las exigencias mínimas para el diagnóstico de testículo evanescente son: un nódulo fibroso vascularizado con calcificación o hemosiderina o un nódulo fibroso con elementos cordonales⁷⁶.

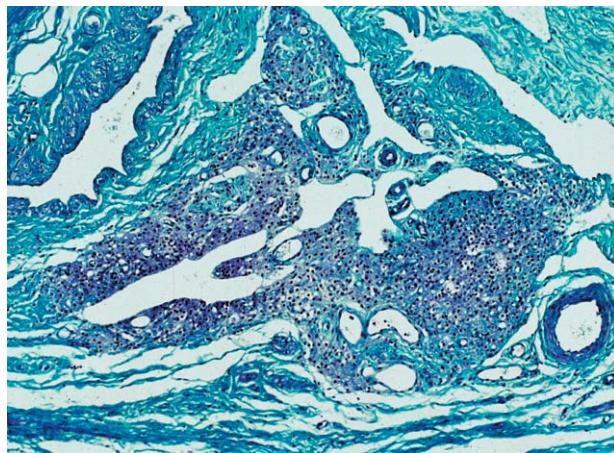


FIGURA 2. Síndrome de regresión testicular. Células de Leydig a nivel del cordón espermático.

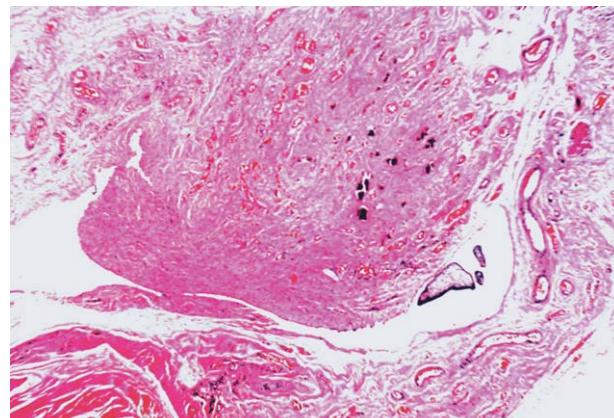


FIGURA 3. Síndrome de regresión testicular. Tejido conjuntivo marcadamente colagenizado con calcificación distrófica. El resto del testículo está rodeado por la vaginal.

La extirpación del vestigio testicular en el síndrome del testículo evanescente puede no ser necesaria, ya que el porcentaje casos con tubos seminíferos es bajo y la presencia de células germinales muy rara, por lo que la posibilidad de un tumor es mínima^{71,77}. Se recomienda la exploración escrotal, reservando la laparoscopia para aquellos chicos en los que el resto atrófico no se identifica en la exploración escrotal o tienen un proceso vaginal patente⁶⁴. La ausencia de un testículo se puede asociar a varias malformaciones, como ausencia de un riñón⁷⁸ o a una vesícula seminal quística o a disgenesia renal ipsilateral^{66,79}.

Etiológicamente, dos son las hipótesis involucradas en la desaparición del testículo: a) una anomalía primaria del testículo como la ausencia congénita verdadera del testículo y b) una atrofia secundaria a un accidente vascular: torsión intrauterina o en el periodo neonatal⁸⁰, trauma⁸¹ o un hematoma escrotal neonatal⁸², situaciones que producirían un testículo evanescente. La verosímil hipótesis de torsión testicular intraútero o neonatal estaría apoyada por los siguientes hechos: la presencia de un deferente terminando en un tejido conjuntivo con macrófagos, con hemosiderina y con calcificación distrófica⁸³; mientras que, la morfología del testículo contralateral es normal. Si se tratara de un problema hormonal, el testículo contralateral, al igual que ocurre en la criotorquidia, muchas veces tendría lesiones⁸⁴.

Cintilla fibrosa

Son las gónadas características de las cuatro variantes más frecuentes de disgenesias gonadales: disgenesia gonadal pura 46XY, disgenesia gonadal pura 46XX, disgenesia gonadal 45X0 y disgenesia gonadal mixta. Esquemáticamente se pueden distinguir tres patrones de cintillas fibrosas que se relacionan preferentemente con un determinado tipo de disgenesia gonadal: cintilla fibrosa clásica, cintilla fibrosa con ocasionales folículos ováricos y cintilla fibrosa con formaciones cordonales o tubulares anastomosadas.

La cintilla fibrosa clásica es una estructura blanquecina, alargada y fina, constituida únicamente por un estroma parecido al del ovario (Fig. 4). La mayoría de las veces el patólogo no

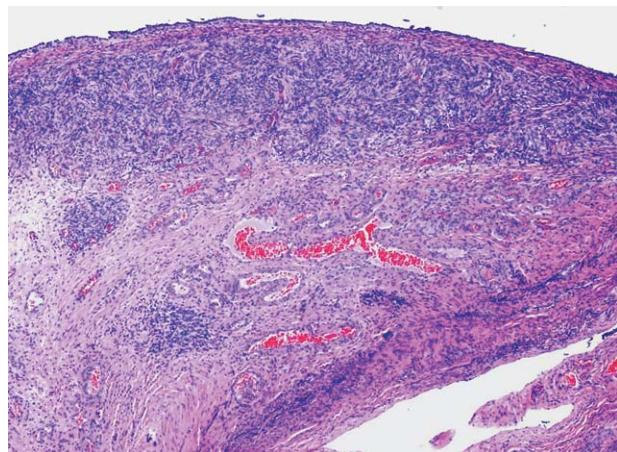


FIGURA 4. Cintilla fibrosa. Síndrome de Turner. La gónada está constituida únicamente por estroma similar a la cortical ovárica.

recibe una biopsia sino las gónadas enteras, ya que generalmente se trata de un paciente con Síndrome de Turner con cariotipo 45,X0, perfectamente diagnosticado. La cintilla fibrosa conteniendo algunos folículos ováricos es más frecuente en el síndrome de Turner y cariotipo en mosaico 45X/46XX, que presentan notables diferencias clínicas con los Turner 45,X0. Los pacientes con mosaicismos tienen mayor altura, el 18% alcanzan un buen desarrollo mamario (sólo el 5% de los de los 45,X0) y el 12% menstrúan frente al 3% en los pacientes 45,X0. La cintilla fibrosa también se observa en la forma completa de disgenesia gonadal pura 46,XY o síndrome de Swyer (pacientes con fenotipo femenino y ausencia de estímulos turnerianos).

La cintilla fibrosa con formaciones cordonales o tubulares anastomosadas se presenta en pacientes con dos cuadros clínicos distintos⁸⁵:

1) *Cintilla fibrosa en ambas gónadas*: la mayoría tiene una forma incompleta o parcial de disgenesia gonadal pura 46XY. Los genitales externos son ambiguos y existen estructuras wolffianas y müllerianas. Estos casos se pueden asociar a displasia campomélica, síndrome de Frasier, síndrome de Denys-Drash, síndrome de Gardner-Silengo-Wachtel, y síndrome del pterigium múltiple o retraso mental asociado o no a talla baja. La disgenesia gonadal pura 46,XY se considera una forma de regresión testicular embrionaria, producida en las primeras semanas de vida fetal e inducida por mutaciones en el gen SRY⁸⁶.

2) *Cintilla fibrosa en un lado y gónada contralateral* con lesiones de disgenesia testicular: son pacientes portadores de una diferenciación gonal asimétrica -disgenesia gonadal mixta-. Las cintillas de estos pacientes, a las que también se han llamado disgenesia ovárica, pueden ser aún más complejas y mostrando en los cordones epiteliales células germinales que no han alcanzado el estado de maduración de ovocitos. La mayoría de estos pacientes tienen una dotación cromosómica 45,X/46XY⁸⁷.

Disgenesia testicular

La disgenesia testicular se define por la presencia de los siguientes cambios: una albugínea de grosor variable y escasamente colagenizada, con haces de células arremolinadas parecidas al estroma ovárico, mala delimitación del parénquima testicular con la albugínea por la ausencia de una auténtica túnica vasculosa; presencia de tubos seminíferos ramificados rodeados por un amplio estroma que, incluso, se abren en la superficie gonadal. La zona profunda de los testículos está más conservada, pero los tubos seminíferos presentan una marcada disminución del diámetro, del índice de fertilidad tubular y del número de espermatogonias.

Los pacientes con disgenesia testicular son incapaces de inhibir el desarrollo de las estructuras müllerianas, debido a la disminución o ausencia de AMH, pero tienen una diferenciación completa de los derivados wolffianos, una adecuada masculinización de los genitales externos, y en la mayoría de los casos un mal descenso testicular. Excepcionalmente, casos con disgenesia testicular tienen cifras de AMH normales y una regresión normal de los conductos müllerianos⁸⁸. Son pacientes infériles, ya que no hay espermatogénesis o ésta es muy deficiente; sin embargo, las células de Leydig tienen un desarrollo variable y producen andrógenos suficientes para asegurar una marcada virilización postpuberal y alargamiento del falo⁸⁹.

Cuando este cuadro histológico es el único hallazgo en una biopsia testicular, el patólogo ha de pensar en estas tres entidades: 1) disgenesia gonadal mixta, 2) pseudohermafrodita masculino por defecto en la regresión de estructuras müllerianas (pseudohermafrotitismo masculino disge-

nético y síndrome del conducto mülleriano persistente) y 3) hermafrodita verdadero (ovotestes).

Disgenesia gonadal mixta

Esta variedad de pseudohermafrotitismo masculino (15% de los estados intersexuales), conocida por los términos de diferenciación gonadal asimétrica⁹⁰ o de disgenesia gonadal mixta⁹¹, se caracteriza por la presencia de testículo en un lado y cintilla fibrosa en el otro. Unos pocos pacientes crecen como varones, aunque sus genitales las más de las veces son ambiguos: tienen un pene clitoriforme y la uretra se abre en la región perineal. La mayoría crecen como niñas, presentando criotorquidia y desarrollando en la pubertad una masculinización importante. El diagnóstico no siempre se hace en la infancia, e incluso se puede retrasar hasta los 66 años⁹².

La etiología de la disgenesia gonadal mixta es heterogénea. Un tercio presentan estigmas turnerianos⁹³, dado que el mosaico 45X0/46XY es frecuente (55,6%)⁹⁴ y también se han descrito casos 46XY (13,6%) y 45X0/47XYY⁹⁵; más del 80% de los pacientes son portadores de un cromosoma Y⁹⁶, pero no se han observado mutaciones en el gen SRY⁹⁷.

Los pacientes con disgenesia gonadal mixta tienen, en un lado, testículo, epidídimo y deferente, y en el lado opuesto, cintilla gonadal o ausencia de gonada y presencia de trompa de Fallopio. Un útero hipoplásico suele comunicar con una vagina pobremente desarrollada. Si las gónadas son intrabdominales, que es la situación más frecuente, los pliegues labio-escrotales pueden aparecer como labios normales o sacos escrotales vacíos. Cuando los genitales externos son femeninos, no se puede reconocer el síndrome en el recién nacido, a no ser que la presencia de un clítoris peniforme haga sospechar un estado intersexual. Si ha descendido una gónada, casi siempre es un testículo y se acompaña de hernia. Los derivados müllerianos, como las trompas uterinas, están en relación con las cintillas fibrosas (95%) o con el testículo (74%).

Pseudohermafrotitismo masculino disgenético

Es un desorden en la diferenciación sexual descrito por Ferderman⁹⁸. Los pacientes presentan disgenesia testicular bilateral, persistencia de

estructuras müllerianas, criotorquidismo y virilización incompleta. El cuadro se puede considerar una variante de la disgenesia gonadal mixta⁹⁹. El cariotipo puede ser 46XY o 45X0/46XY y los pacientes pueden presentar estigmas turnerianos. El útero y las trompas suelen ser hipoplásicos y los testículos durante la infancia, además de las lesiones características de la disgenesia testicular, tienen un diámetro tubular disminuido, un bajo índice de fertilidad tubular y un aumento del número de células de Sertoli¹⁰⁰. En los adultos, la espermatogénesis es muy pobre y el intersticio muestra una hiperplasia de células de Leydig. La cuarta parte de los pacientes tienen gonadoblastomas¹⁰¹. La incidencia de tumores es muy alta y a los 40 años el 46% desarrollarían un tumor germinal¹⁰².

Síndrome del conducto mülleriano persistente (PMDS)

Se conoce también con los nombres de varón con útero, pseudohermafroditismo masculino interno, hermafroditismo tubular, síndrome del oviducto persistente, hernia uteri inguinalis. Se han descrito más de 150 casos. Es una forma de pseudohermafroditismo en la que están presentes estructuras müllerianas (trompa de Falopio, útero y parte superior de vagina) en un sujeto genética y fenotípicamente varón (Fig. 5). La vagina se abre en la uretra posterior a nivel del verumontanum. Es el ejemplo más típico de defecto aislado de hormona antimülleriana. Las estruc-

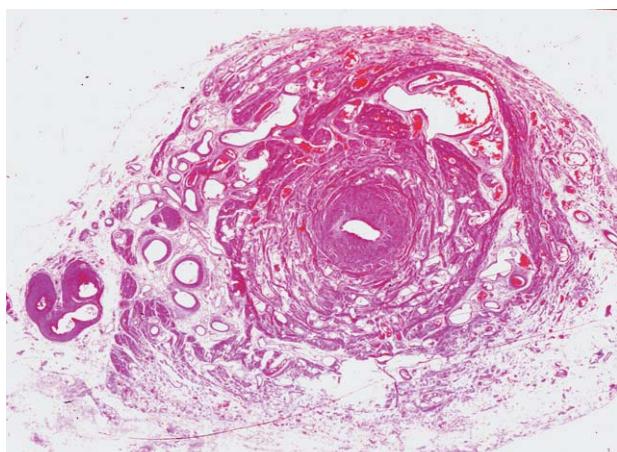


FIGURA 5. Síndrome del conducto mülleriano persistente. Varón con útero. Sección transversal de derivados müllerianos y wolffianos con presencia de útero hipoplásico y conducto deferente.

turas andrógeno dependientes están bien desarrolladas. La testosterona sérica y una respuesta al estímulo con hCG son normales. Los niveles de AMH circulante son variables, dependiendo de la base molecular del síndrome, y su determinación en pacientes prepuberales es la mejor manera de aproximarse al diagnóstico¹⁰³. La base molecular del síndrome del conducto mülleriano persistente es heterogénea¹⁰⁴ y se han propuesto las siguientes hipótesis:

- 1) Defecto en la síntesis de AMH por varias mutaciones del gen AMH^{105,106}, localizado en el brazo corto del cromosoma 19¹⁰⁷. Estos pacientes tienen niveles de AMH muy bajos o indetectables. Esta es la situación más frecuente (45%)¹⁰³.
- 2) Resistencia en los órganos diana de la AMH por una mutación en el receptor tipo II¹⁰⁸ (AMH-RII). Los niveles de AMH son normales o están elevados²⁹; esta anomalía se observa en el 39% de los casos.
- 3) Fallo en la AMH justo antes de la 8^a semana de vida fetal. Esta podría ser la causa de un 16% de PMDS en los que no se observan mutaciones de la AMH o del AMH-RII, aunque no se ha excluido la presencia de una mutación en las enzimas proteolíticas durante la síntesis de la AMH.

El síndrome se presenta de forma esporádica y familiar. La herencia, en unos casos, parece autosómica recesiva, y en otros está ligada al cromosoma X¹⁰⁶. El primer motivo de consulta es la hernia inguinal, siendo el síndrome un hallazgo quirúrgico¹⁰⁹, seguido de criotorquidia⁹⁹, infertilidad¹¹⁰ y tumor testicular¹¹¹. La criotorquía es muy frecuente. La anatomía de este síndrome es compleja y se pueden considerar tres grupos de pacientes:

- 1) Criotorquidia bilateral abdominal (60-70% de los casos^{107,112}), con conductos deferentes, trompa uterina y útero hipoplásico¹¹²,
- 2) Criotorquidia unilateral (20-30%¹¹³), el testículo contralateral se aloja en un saco herniario o escroto, que contiene también el útero y trompa. El testículo criotorquídico también está unido al útero por una trompa uterina (hernia *uteri-inguinalis*¹¹⁴) y
- 3) Ectopia testicular transversa (10% de los PMDS¹¹⁵), con ambos testículos localizados en la misma bolsa escrotal y desarrollados en el interior de un saco herniario, que contiene además ambas trompas y útero.

Los testículos durante la infancia tienen un bajo índice de fertilidad tubular y disminución del diámetro tubular. En el adulto, la albúmina presenta los cambios típicos de la disgenesia testicular (grosor variable de unas zonas a otras, tejido conjuntivo que recuerda al estroma ovárico y tubos seminíferos en su espesor) (Fig. 6). La mayoría de los pacientes presentan azoospermia, oligozoospermia u oligoastenozoospermia. Es excepcional la paternidad (11%)¹¹⁶.

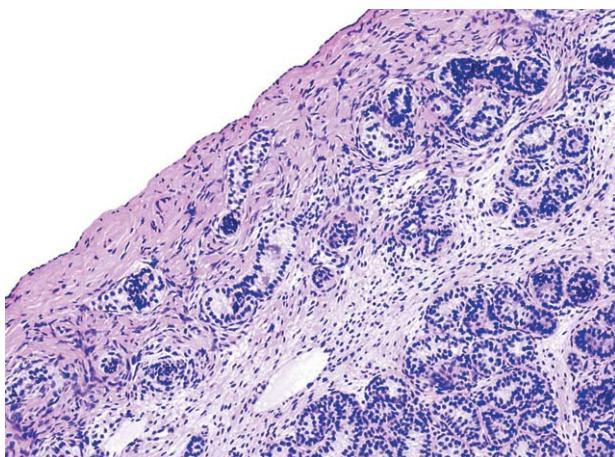


FIGURA 6. Disgenesia testicular. Tubos seminíferos en el espesor de una albúmina mal colagenizada.

Cintilla-testículo (“streak testis”)

Se observa un testículo con disgenesia testicular al que se asocia en un polo de la gónada o en continuación con la misma una cintilla fibrosa. Este tipo de gónada “cintilla-testículo” se puede observar en algunos pseudohermafroditas masculinos disgenéticos y en el síndrome del conducto mülleriano persistente. En estos casos la cintilla no contiene ovocitos; pero en los casos en los que los ovocitos están presentes, el paciente será un hermafrodita verdadero, siendo motivo de controversia donde poner el límite entre la gónada cintilla-testículo y un ovotestes¹¹⁷.

Ovotestes

Es la gónada más frecuente en los hermafroditas verdaderos (44,4%). Tiene preferencia por el lado derecho y en la mitad de los casos es de localización abdominal, en los restantes inguinal, escrotal o labial. Solo el 5% de los pacientes con ovotestes bilaterales tienen descenso completo¹¹⁸.

El ovotestes se asocia con una trompa de Falopio en el 65% de los casos y con deferente en el resto. El ovotestes puede ser bilobulado -el tejido testicular y ovárico están unidos por un pedículo- u ovoideo -el tejido ovárico se dispone en forma de casquete sobre el parénquima testicular^{119,120} (Fig. 7). En estos ovotestes el límite entre tejido ovárico y testicular es nítido en algunos casos, mientras que en otros los ovocitos se sitúan entre los tubos seminíferos vecinos o incluso se localizan en su interior. La proporción de tejido ovárico y testicular es muy variable de unos pacientes a otros. La albúmina que recubre el resto de la gónada puede mostrar cambios similares a los observados en la disgenesia testicular de los pseudohermafroditas masculinos con restos müllerianos, o a la gónada testículo-cintilla de algunos pacientes con disgenesia gonadal mixta, situaciones que el patólogo no puede precisar en algunas biopsias gonadales.

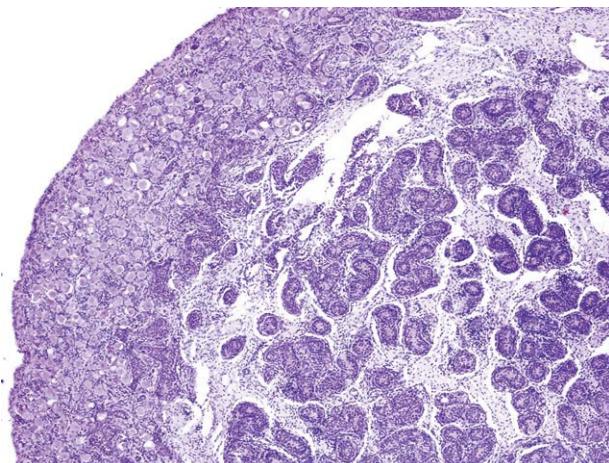


FIGURA 7. Ovotestes. El componente ovárico forma una corona alrededor del parénquima testicular.

El desarrollo del útero es completo si el paciente tiene ovotestes/ovario, pero cuando hay un ovotestes bilateral no es infrecuente (13%) la agenesia uterina¹²¹. En el adulto, se pueden observar folículos en diferentes grados de maduración, cuerpos lúteos y albícanos.

Testículos macroscópicamente “normales”

Es preciso hacer una valoración cuantitativa e inmunohistoquímica (inhibina, calretinina y testosterona) de los tubos seminíferos y del intersticio.

Testículos con ausencia de células de Leydig

Durante la infancia el número de células de Leydig es muy bajo, se observa escasa inmunoreacción para testosterona, inhibina o calretinina. La ausencia de células de Leydig o su hipoplasia (Fig. 8) se debe a un defecto hereditario de los receptores de gonadotropinas. El fenotipo de los pacientes va desde un pseudohermafrodita masculino con genitales externos femeninos (hipoplasia de células de Leydig tipo I), al de pacientes con fenotipo masculino, micropene, hipospadias, retraso puberal e hipogonadismo primario (hipoplasia de células de Leydig tipo II). Tanto el fenotipo, como los hallazgos histológicos están en relación con la gravedad o tipo de fallo de los receptores¹²².

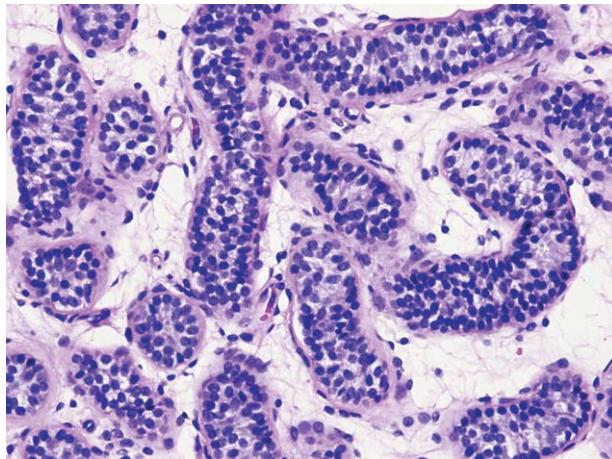


FIGURA 8. Pseudohermafrodita masculino con ausencia de células de Leydig.

Testículos con hiperplasia de células de Leydig

Esta lesión durante la infancia puede ser primaria o secundaria. Se incluyen: 1) la testotoxicosis familiar es una hiperplasia primaria debida a una mutación activadora del receptor LH, y no conlleva una situación intersexual, 2) la hiperplasia congénita de células de Leydig se observa en recién nacidos con placenta edematosa (diabetes, isoinmunización Rh, fetos triploides). El edema placentario permite un paso de altos niveles de beta-hCG a la sangre fetal; por ello, tampoco se asocia a un estado intersexual¹²³. Hay al menos tres formas de hiperplasia asociadas a estados intersexuales: 1) la hiperplasia de células de Leydig secundaria a un excesivo estímulo de LH en los pacientes defecto en la síntesis de

andrógenos, 2) secundaria a una insensibilidad periférica a los andrógenos¹²⁴ y 3) la hiperplasia por defecto en la síntesis de la 5 alfa reductasa. La biopsia testicular puede dar una importante información en muchos casos.

En los pseudohermafroditas masculinos por defecto en la síntesis de andrógenos, las abundantes células de Leydig tienen citoplasma xantomizado (Fig. 9). Estas células de Leydig son capaces de acumular colesterol y grasas neutras pero fallan parcialmente en la síntesis de hormonas androgénicas y por ello el inmnomarcaje de testosterona es escaso. Esta imagen se puede observar también en algunos testículos criptorquídicos o en pacientes con hipospadias.

En los pseudohermafroditas por defecto en la síntesis de andrógenos el cuadro más estudiado es el déficit de 17 beta hidroxiesteroido dehidrogenasa. Los pacientes pueden tener criptorquidia bilateral o unilateral, y los testículos pueden alojarse en los labios mayores (Fig. 10). Se observa hipoespermatogénesis, atrofia mixta o sólo células de Sertoli¹²⁵. En niños con insensibilidad a andrógenos es frecuente observar en el intersticio haces de células fusiformes de características parecidas al estroma ovárico, que no están presentes en los pacientes con defectos en la enzima 5 alfa reductasa¹²⁶; además, la ausencia de estructuras andrógeno dependientes apoya también el diagnóstico de insensibilidad andrógenos. En el

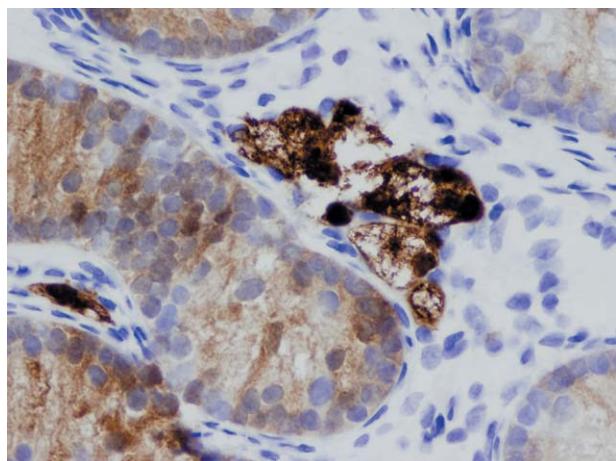


FIGURA 9. Pseudohermafrodita masculino por defecto en la síntesis de andrógenos. Nidos de células de Leydig con citoplasma vacuolado. Calretinina.



FIGURA 10. Pseudohermafrodita masculino por defecto en la síntesis de andrógenos. Clítoris hipertrófico. Las gónadas estaban alojadas en los labios mayores.

adulto, los testículos pueden ser pequeños o voluminosos; los tubos seminíferos permanecen de tamaño infantil, contrastando con la hiperplasia de células de Leydig. La tercera parte presentan adenomas de células de Sertoli y también se han descrito transformaciones quísticas paratesticulares. Algunos pacientes con mayor sensibilidad androgénica tienen un mejor desarrollo tubular y cierta espermatogénesis.

En aproximadamente el 70% de los casos feminización testicular, los testículos tienen nódulos bilaterales, amarillos, bien delimitados y formados por tubos seminíferos de pequeño tamaño, con pared hialinizada y carencia de fibras elásticas. Las células de Sertoli son inmaduras y contienen abundantes células de Leydig. Otros hallazgos incluyen quistes paratesticulares en el 60% de los casos y en el 80% hamartomas musculares paratesticulares que sugieren la presencia de un útero bicornio que incluso puede presentar cavidad uterina¹²⁷ e, incluso, un útero hipoplásico en un paciente sometido a tratamiento estrogénico durante varios años¹²⁸. En la tercera parte de los casos hay trompas uterinas hipoplásicas, y si se reconoce epidídimo, éste es rudimentario.

Los pacientes con insensibilidad a andrógenos constituyen un síndrome de varones 46,XY, cuyo fenotipo varía desde femenino -síndrome de feminización testicular- a masculino. Las diferentes formas clínicas son secundarias a mutaciones en el gen del receptor de andróge-

nos, localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq11-q12). Los pacientes con defecto en 5-alfa reductasa tienen un cariotipo 46,XY y crecen generalmente como niñas pero hay casos con fenotipo masculino o pacientes con solo hipospadias. La biopsia testicular en el adulto contiene tubos seminíferos con diámetro reducido y sin luz central. El único componente del epitelio seminífero es un elevado número de células de Sertoli¹²⁹, y excepcionalmente se ha observado espermatogénesis focal. Las células de Leydig son morfológicamente normales pero su número está elevado (Fig. 11).

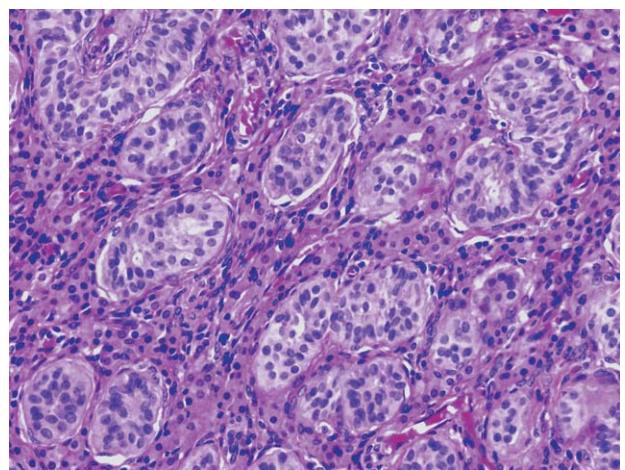


FIGURA 11. Síndrome de insensibilidad a andrógenos. Hiperplasia de células de Leydig asociada a tubos seminíferos con maduración prepuberal.

Ovario

La presencia de tejido ovárico puede observarse en tres situaciones: disgenesia gonadal pura 46,XX, hermafroditas verdaderos y pseudohermafroditas femeninos. En la disgenesia gonadal pura 46,XX, las gónadas se describen unas veces como cintillas y otras como ovarios hipoplásicos con unos pocos ovocitos¹³⁰ (Fig. 12) y se descubren en mujeres adultas con amenorrea primaria o infertilidad. Hay casos esporádicos y familiares y es frecuente el antecedente de consanguinidad, siendo la herencia autonómica recesiva. La biopsia de una cuña ovárica en un pseudohermafrodita femenino es excepcional. Los ovarios observados en los hermafroditas verdaderos son unas veces hipoplásicos y otras normales y funcionantes.

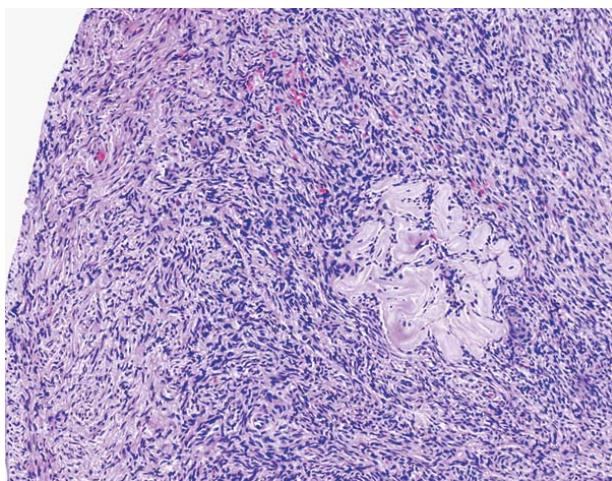


FIGURA 12. Disgenesia gonadal 46 XX. Hipoplasia ovárica.

INCIDENCIA DE TUMORES EN LOS ESTADOS INTERSEXUALES

Tumores en la disgenesia gonadal

La incidencia de tumores depende del tipo de disgenesia gonadal. En la disgenesia gonadal pura 46XX, la incidencia es muy baja, siendo los disgerminomas los más frecuentes^{131,132}. En la disgenesia gonadal 45X0, la incidencia de tumores es también baja, excepto en pacientes con diferentes secuencias Y específicas¹³³, en los que la alta incidencia de gonadoblastomas podrían asociarse a otro tumor germinal, cuando las gónadas no se extirpan durante la infancia¹³⁴ (Fig. 13). La prolongada administración de estrógenos en pacientes con disgenesia gonadal facilita el desarrollo de carcinoma endometrial¹³⁵.

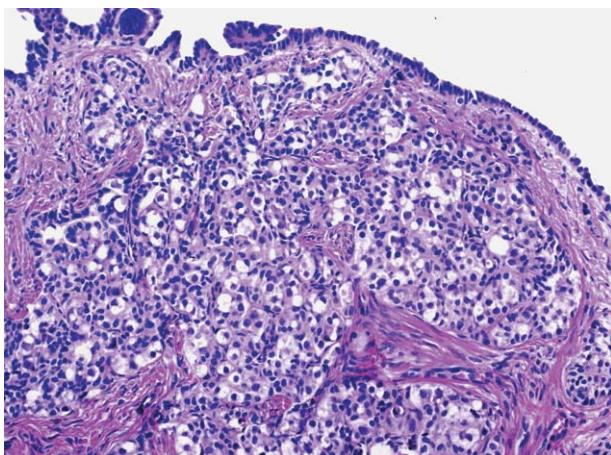


FIGURA 13. Gonadoblastoma en disgenesia gonadal 46 XX, forma incompleta. Formaciones nodulares constituidas por células de citoplasma pálido que corresponden a gonocitos atípicos y células de Sertoli-granulosa.

Los pacientes con disgenesia gonadal 46,XY, no solo son infériles, sino que tienen un alto riesgo para desarrollar tumores germinales. Los gonadoblastomas, disgerminomas, teratomas y coriocarcinomas son los tumores más frecuentes^{136,137}; Si no se extirpan las gónadas, un 25-30% desarrollarán tumores germinales a lo largo de la vida¹³⁸, por lo que se recomienda una gondectomía profiláctica¹³⁹.

El 25% de las gónadas con disgenesia gonadal mixta desarrollan tumores¹⁴⁰, con un importante aumento después de la pubertad, siendo asimismo el gonadoblastoma el más frecuente.

Tumores en los pseudohermafroditas masculinos

En los casos con defecto en la función de las células de Leydig, la incidencia de tumores es muy baja. En los síndromes por insensibilidad a andrógenos (Fig. 14), la frecuencia de tumores en adultos es alta (33%), siendo la mayoría tumores germinales¹⁴¹⁻¹⁴³. En el 25% de los pacientes hay adenomas de células de Sertoli¹⁴⁴ (Fig. 15).

En los pseudohermafroditas masculinos por defecto en la regresión de las estructuras müllerianas, la incidencia de tumores testiculares es muy alta; de otra parte, la cuarta parte de los casos disgenéticos tienen gonadoblastomas¹⁰¹ y el 46%, si no son tratados, desarrollarán un tumor germinal¹⁰².

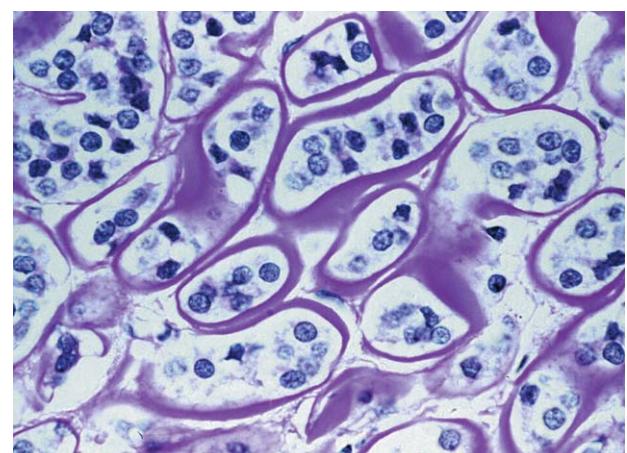


FIGURA 14. Síndrome de insensibilidad a andrógenos. Formaciones tubulares que contienen células parecidas a las de Sertoli, y que carecen de fibroblastos mioídes. Nótese la ausencia de células de Leydig.



FIGURA 15. Adenoma de células de Sertoli en síndrome de insensibilidad a andrógenos. Tumoración de 12 cm con pequeñas formaciones quísticas en la zona periférica.

Los pacientes con síndrome del conducto mülleriano persistente también tienen un riesgo alto de tumor germinal testicular (18%)¹⁴⁵, sobretodo en el testículo no descendido^{146,147}. En estos casos otros tumores descritos son: adenocarcinoma de colon, carcinoma medular de tiroides¹⁴⁸, carcinoma de células claras del conducto mülleriano persistente¹⁴⁹ y carcinoma de próstata¹⁵⁰. La orquitectomía no debe realizarse durante la infancia, dado el fenotipo masculino, además, los testículos deben ser descendidos adecuadamente y la trompa uterina y el útero rudimentario se pueden conservar, ya que raras veces producen sintomatología y su extirpación puede lesionar los conductos deferentes¹⁵¹. Con todo, se ha de tener en cuenta que los tumores testiculares pueden aparecer muchos años después de la orquidopexia y ésta, como ocurre en la criotorquidia, no impide el desarrollo de un tumor testicular¹⁵².

Tumores en los hermafroditas verdaderos

La incidencia de tumores en estos pacientes es del 4,6%¹⁵³, siendo los más frecuentes el gonadoblastoma, los disgerminoma/seminoma¹⁵⁴, seguido del tumor del saco vitelino, del teratoma maduro y del tumor carcinoide¹⁵⁵. Estos tumores pueden alcanzar gran tamaño. Se debe extirpar el testículo y vigilar la gónada residual mediante una ultrasonografía periódica, sobretodo si el paciente tiene un mosaico cromosómico.

LIMITACIONES DE LA BIOPSIA GONADAL

El valor de la biopsia gonadal está limitado por tres hechos: el tamaño de la muestra, la pericia del cirujano para elegir la zona a biopsiar y el grado de consenso en cuanto a la valoración de las lesiones histológicas.

La biopsia testicular, generalmente una cuña periférica, incluye un pequeño sector de la albúginea y la zona más superficial del parénquima gonadal adyacente. La elección de la zona de la biopsia es de importancia crucial, dado que las gónadas de algunos pacientes con situación intersexual presentan variaciones en la coloración de la albúginea, en la consistencia del parénquima o en la regularidad de la superficie. Así pues, cuando el patólogo hace el diagnóstico de disgenesia testicular, se han de considerar estas tres entidades: una disgenesia gonadal mixta, un pseudohermafrodita masculino por defecto en la regresión de estructuras müllerianas (pseudohermafroditismo masculino disgenético y síndrome del conducto mülleriano persistente), o un hermafrodita verdadero (ovotestes). En estas tres situaciones un diagnóstico correcto podrá requerir la valoración del estado de la gónada contralateral (diferenciación gonadal asimétrica), el estudio macroscópico más detallado y, ante la duda, la toma de una segunda biopsia. Para el diagnóstico de cintilla-testículo, cuando la cintilla contiene algunos ovocitos, la literatura consultada no establece un consenso en los criterios diagnósticos. En este sentido, es problemático el diagnóstico de hermafrodita verdadero o de disgenesia gonadal mixta, ante la presencia de aislados folículos ováricos en una cintilla cuando la gónada contralateral es un testículo; además, algunos datos clínicos -el aspecto de los genitales externos- que podían ser útiles para el diagnóstico, carecen de valor, ya que en ambas situaciones se puede observar una asimetría. Así mismo, el valor del cariotipo también es limitado. Además, tampoco parece concluyente el considerar al paciente como portador de una disgenesia gonadal mixta, cuando estos folículos ováricos sean de tipo primordial, y, por el contrario, hermafrodita verdadero, cuando presenten algún folículo en desarrollo. En definitiva, es un criterio demasiado restrictivo el considerar un ovotestes, y por

lo tanto un hermafroditismo verdadero, cuando macroscópicamente se puedan identificar en la misma gónada ambos parénquimas testicular y ovárico.

REFERENCIAS

1. Bidarkar SS, Hutson JM. Evaluation and management of the abnormal gonad. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14(2):118-123.
2. Hiort O, Holterhus PM. The molecular basis of male sexual differentiation. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(2):101-110.
3. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell.* 1993;74(4):679-691.
4. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell.* 1991;67(2):437-447.
5. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttenn F, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet.* 1997;17(4):467-470.
6. Hanley NA, Ball SG, Clement-Jones M, Hagan DM, Strachan T, Lindsay S, et al. Expression of steroidogenic factor 1 and Wilms' tumour 1 during early human gonadal development and sex determination. *Mech Dev.* 1999;87(1-2):175-180.
7. Lim HN, Hawkins JR. Genetic control of gonadal differentiation. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;12(1):1-16.
8. Kim Y, Capel B. Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: A new perspective on an old problem. *Dev Dyn.* 2006 Sep;235(9):2292-300.
9. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature.* 1990;348(6300):448-450.
10. Salas-Cortes L, Jaubert F, Barbaux S, Nessmann C, Bono MR, Fellous M, et al. The human SRY protein is present in fetal and adult Sertoli cells and germ cells. *Int J Dev Biol.* 1999;43(2):135-140.
11. Haqq CM, King CY, Ukiyama E, Falsafi S, Haqq TN, Donahoe PK, et al. Molecular basis of mammalian sexual determination: activation of Mullerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science.* 1994;266(5190):1494-500.
12. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kowk G, Weller PA, Stevanovic M, et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature.* 1994;372(6506):525-530.
13. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. *Am J Med Genet.* 1999;87(4):349-353.
14. Koopman P. Sex determination: a tale of two Sox genes. *Trends Genet.* 2005;21(7):367-370.
15. Wolf U. The molecular genetics of human sex determination. *J Mol Med.* 1995;73(7):325-331.
16. Baumstark A, Barbi G, Djalali M, Geerkens C, Mitulla B, Mattfeldt T, et al. X-p duplications with and without sex reversal. *Hum Genet.* 1996;97(1):79-86.
17. Bennett CP, Docherty Z, Robb SA, Ramani P, Hawkins JR, Grant D. Deletion 9p and sex reversal. *J Med Genet.* 1993;30(6):518-520.
18. Wilkie AOM, Campbell FM, Daubene P, Grant DB, Daniels RJ, Mularkey M, et al. Complete and partial XY sex reversal associated with terminal deletion of 10q: report of 2 cases and literature review. *Am J Med Genet.* 1993;46(5):597-600.
19. Merchant-Larios H, Moreno-Mendoza N, Buehr M. The role of the mesonephros in cell differentiation and morphogenesis of the mouse fetal testis. *Int J Dev Biol.* 1993;37(3):407-415.
20. Capel B, Albrecht K, Washburn LL, Eicher EM. Migration of mesonephric cells into the mammalian gonad depends on Sry. *Mechanisms Develop.* 1999;84(1-2):127-131.
21. Witschi E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal fold. *Carnegie Inst Wash Contrib Embryol.* 1948;209:67-80.
22. Fujimoto T, Miyayama V, Fuyuta M. The origin, migration and fine morphology of human primordial germ cells. *Anat Rec.* 1977;188(3):315-329.
23. Satoh M. Histogenesis and organogenesis of the gonad in human embryos. *J Anat.* 1991;177:85-107.
24. Merchant-Larios H, Moreno-Mendoza N. Mesonephric stromal cells differentiate into Leydig cells in the mouse fetal testis. *Exp Cell Res.* 1998;244(1):230-238.
25. Taketo T. Production of Müllerian-inhibiting substance (MIS) and sulfated glycoprotein-2 (SGP-2) associated with testicular differentiation in the XX mouse gonadal graft. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;637:74-89.
26. Byskov AG. Differentiation of the mammalian embryonic gonad. *Physiol Rev.* 1986;66(1):71-117.
27. Kremer H, Kraaij R, Toledo SPA, Post M, Fridman JB, Hayashida CY, et al. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nat Genet.* 1995;9(2):160-164.
28. Laue L, Wu SM, Kudo M, Hsueh AJW, Cutler GB Jr, Griffin JE, et al. A nonsense mutation of the human luteinizing hormone receptor gene in Leydig cell hypoplasia. *Hum Mol Genet.* 1995;4(8):1429-1433.
29. Migeon CJ, Berkovitz GD, Brown TR, Wilkins L. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. 4th ed. Springfield: C.C. Thomas. 1994.
30. Larsen WJ. Human Embryology. London: Churchill Livingstone, 1993.
31. Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev.* 1993;14(2):152-164.
32. Josso N, Picard JY. Anti-müllerian hormone. *Physiol Rev.* 1986 Oct;66(4):1038-1090.
33. Cohen-Haugenauer O, Picard JY, Mattei MG, Serero S, Neguyen VC, de Tand MF, et al. Mapping of the gene for anti-müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet.* 1987;44(1):2-6.
34. Tran D, Muesy-Dessole N, Josso N. Anti-Müllerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature.* 1977;269(5627):411-412.
35. Schwindt B, Doyle LW, Hutson JM. Serum levels of müllerian inhibiting substance in preterm and term male neonates. *J Urol.* 1997;158(2):610-612.
36. Rey R, Schleicher G, Josso N. Anti-müllerian hormone secretion during fetal and postnatal human testicular development. *Frontiers Endocrinol.* 1995;10:37-47.
37. Shen WH, Moore CC, Ikeda Y, Parker KL, Ingraham HA. Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the müllerian inhibiting substance gene: a link to the sex determination cascade. *Cell.* 1994;77(5):651-661.

38. Barbara PS, Moniot B, Poulat F, Boizet B, Berta P. Steroidogenic factor-1 regulates transcription of the human anti-mullerian hormone receptor. *J Biol Chem.* 1998;273(45):29654-29660.
39. Rey R, Josso N. Regulation of testicular anti-Müllerian hormone secretion. *Eur J Endocrinol.* 1996;135(2):144-152.
40. Musnsterberg A, Lovell-Badge R. Expression of the mouse anti-müllerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Development.* 1991;113(2):613-624.
41. Cunha GR, Alarid ET, Turner T, Donjacour AA, Boutin EL, Foster BA. Normal and abnormal development of the male urogenital tract. Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl.* 1992;13(6):465-475.
42. Eskola V, Nikula H, Huhtaniemi I. Age-related variation of follicle-stimulating hormone stimulated cAMP production, protein kinase C activity and their interactions on the rat testis. *Mol Cell Endocrinol.* 1993;93(2):143-148.
43. Ketola I, Pentikainen V, Vaskivuo T, Iivesmaki V, Herva R, Dunkel L, et al. Expression of transcription factor GATA-4 during human testicular development and disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3925-3931.
44. Josso N, Briard ML. Embryonic testicular regression syndrome. Variable phenotypic expression in siblings. *J Pediatr.* 1980;97(2):200-204.
45. Maciel-Guerra AT, Farah SB, Garmes HM, Pinto Junior W, Bustorff da Silva JM, Baptista MT, et al. True agonadism: report of a case analyzed with Y-specific DNA probes. *Am J Med Genet.* 1991;41(4):444-445.
46. Devriendt K, Deloof E, Moerman P, Legius E, Vanhole C, De Zegher F, et al. Diaphragmatic hernia in Denys-Drash syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;57(1):97-101.
47. Manouvrier-Hanu S, Besson R, Cousin L, Jeampierre C, Kacet N, Cartigny M, et al. Sex reversal and diaphragmatic hernia in phenotypically female sibs with normal XY chromosomes. *J Med Genet.* 2000;37(4):315-318.
48. Zenteno JC, Jimenez AL, Canto P, Valdez H, Mendez JP, Kofman-Alfaro S. Clinical expression and SRY gene analysis in XY subjects lacking gonadal tissue. *Am J Med Genet.* 2001;99(3):244-247.
49. Macayran JF, Doroshow RW, Phillips J, Sinow RM, Furst BA, Smith LM, et al. PAGOD syndrome: eighth case and comparison to animal models of congenital vitamin A deficiency. *Am J Med Genet.* 2002;108(3):229-234.
50. Kennerknecht I, Sorgo W, Oberhoffer R, Teller WM, Mattfeldt T, Negri G, et al. Familial occurrence of agonadism and multiple internal malformations in phenotypically normal girls with 46,XY and 46,XX karyotypes, respectively: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;47(8):1166-1170.
51. Silengo M, Del Monaco A, Linari A, Lala R. Low birth-weight, microcephalic malformation syndrome in a 46,XX girl and her 46,XY sister with agonadism: third report of the Kennerknecht syndrome or autosomal recessive Seckel-like syndrome with previously undescribed genital anomalies. *Am J Med Genet.* 2001;101(3):275-278.
52. Kushnick T, Wiley JE, Palmer SM. Agonadism in a 46,XY patient with CHARGE association. *Am J Med Genet.* 1992;42(1):96-99.
53. Bergada C, Cleveland WW, Jones HW Jr, Wilkins L. Variants of embryonic testicular dysgenesis: bilateral anorchia and the syndrome of rudimentary testes. *Acta Endocrinol.* 1962;40:521-536.
54. Najjar SS, Takla RJ, Nassar VH. The syndrome of rudimentary testes: occurrence in five siblings. *J Pediatr.* 1974;84(1):119-122.
55. Acquafredda A, Vassal J, Job JC. Rudimentary testes syndrome revisited. *Pediatrics.* 1987;80(2):209-214.
56. Gracia R, Nistal M, Jara P, LLedó G, Jover P. Dos casos de Síndrome de Hanhart. Uno de ellos con anorquía. *An Esp Pediatr.* 1973;6:333-339.
57. Kirschner MA, Jacobs JB, Fraley EE. Bilateral anorchia with persistent testosterone production. *N Engl J Med.* 1970;282(5):240-244.
58. De Rosa M, Lupoli G, Mennitti M, Zarrilli S, Mirone V, Lombardi G. Congenital bilateral anorchia: clinical, hormonal and imaging study in 12 cases. *Andrologia.* 1996;28(5):281-285.
59. Lobaccaro JM, Medlej R, Berta P, Belon C, Galifer RB, Guthmann JP, et al. PCR analysis and sequencing of the SRY sex determining gene in four patients with bilateral congenital anorchia. *Clin Endocrinol.* 1993;88(2):197-201.
60. Parigi GB, Bardoni B, Avoltini V, Caputo MA, Bragheri R. Is bilateral congenital anorchia genetically determined? *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9(5):312-315.
61. Abeyaratne MR, Aherne WA, Scott JE. The vanishing testis. *Lancet.* 1969;2(7625):822-824.
62. Tosi SE, Morin LJ. The vanishing testis syndrome. Indications for conservative therapy. *J Urol.* 1976;115(6):758-759.
63. Sparnon A, Guiney EJ, Puri P. The vanishing testis. *Pediatr Surg Int.* 1986;1:227-228.
64. Belman AB, Rushton HG. Is the vanished testis always a scrotal event? *BJU Int.* 2001;87(6):480-483.
65. Vinci G, Anjot MN, Trivin C, Lottmann H, Brauner R, McElreavey K. An analysis of the genetic factors involved in testicular descent in a cohort of 14 male patients with anorchia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6282-6285.
66. Amelar RD. Anorchism without eunuchism. *J Urol.* 1956;76(2):174-178.
67. Honore LH. Unilateral anorchism. Report of 11 cases with discussion of etiology and pathogenesis. *Urology.* 1978;11(3):251-254.
68. Wright JE. The "atrophic" testicular remnant. *Pediatr Surg Int.* 1986;1:229-231.
69. Schned AR, Cendron M. Pathologic findings in the vanishing testis syndrome. *J Urol Pathol.* 1997;6:95-107.
70. Kogan SJ. Cryptorchidism. In Kelalis PP, King LR, Belman AB, editors. *Clinical Pediatric Urology.* 2th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1985, p 864.
71. Cendron M, Schned AR, Ellsworth PL. Histological evaluation of the testicular nubbin in the vanishing testis syndrome. *J Urol.* 1998;160(3Pt2):1161-1163.
72. Turek PJ, Ewalt DH, Snyder HM III, Stampfers D, Blyth B, Huff DS, et al. The absent cryptorchid testis: surgical findings and their implications for diagnosis and etiology. *J Urol.* 1994;151(3):718-720.
73. Rozanski TA, Wojno KJ, Bloom DA. The remnant orchiectomy. *J Urol.* 1996;155(2):712-714.
74. Merry C, Sweeney B, Puri P. The vanishing testis: anatomical and histological findings. *Eur Urol.* 1997;31(1):65-67.
75. Nistal M, Paniagua R, Regadera J, Queizan A. Hyperplasia of spermatic cord nerves: A sign of testicular absence. *Urology.* 1987;29(4):411-415.
76. Spires SE, Woolums CS, Pulito AR, Spires SM. Testicular regression syndrome: a clinical and pathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(5):694-698.

77. Grady RW, Mitchell ME, Carr MC. Laparoscopic and histologic evaluation of the inguinal vanishing testis. *Urology*. 1998;52(5):866-869.
78. Matsuoka LY, Wortsman J, McConnachie P. Renal and testicular agenesis in a patient with Darier's disease. *Am J Med*. 1985;78:873-877.
79. Das S, Amar AD. Ureteral ectopia into cystic seminal vesicle with ipsilateral renal dysgenesis and monorchia. *J Urol*. 1980;124(4):574-575.
80. Pierson M, Vidaihet M, Wuilbercq L, Wendremaire-Palandri Y, Comesure B. Le syndrome du regression testiculaire totale ou anorchidie. *Arch Fr Pediatr*. 1983;40(10):767-773.
81. Mathews R, Sheridan ME, Patil U. Neonatal testicular loss secondary to perinatal trauma in breech presentation. *BJU Int*. 1999;83(9):1069-1070.
82. Nowakowski H. Bilateral testicular atrophy as a result of scrotal hematoma in the newborn. *Acta Endocrinol*. 1955;18(4):501-505.
83. Bernasconi S, Ghizzoni L, Panza C, Volta C, Caselli G. Congenital anorchia: natural history and treatment. *Horm Res*. 1992;37 (suppl 3):50-54.
84. Huff DS, Wu HY, Snyder HM III., Hadziselimovic F, Blythe B, Duckett JW. Evidence in favor of the mechanical (intrauterine torsion) theory over the endocrinopathy (cryptorchidism) theory in the pathogenesis of testicular agenesis. *J Urol*. 1991;146 (2 (Pt 2)):630-631.
85. Marrakchi A, Belhaj L, Boussouf H, Chraibi A, Kadiri A. Pure gonadal dysgenesis XX and XY: observations in fifteen patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2005;66(6):553-556.
86. Kellermayer R, Halvax L, Czako M, Shahid M, Dhillon VS, Husain SA, et al. A novel frame shift mutation in the HMG box of the SRY gene in a patient with complete 46,XY pure gonadal dysgenesis. *Diagn Mol Pathol*. 2005;14(3):159-163.
87. Mizuno K, Kojima Y, Tozawa K, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. Molecular evaluation of the SRY gene for gonads of patients with mixed gonadal dysgenesis. *Int J Urol*. 2005;12(7):673-676.
88. Rey R, Al-Attar L, Louis F, Jaubert F, Barbet P, Nihoul-Fékété C, et al. Testicular dysgenesis does not affect expression of anti-müllerian hormone by Sertoli cells in premeiotic seminiferous tubules. *Am J Pathol*. 1996;148(5):1689-1698.
89. Borer JG, Nitti VW, Glassberg KI. Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism. *J Urol*. 1995;153(4):1267-1273.
90. Bergada C, Cleveland WW, Jones HW, Wilkins L. Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis: relation to theories of sex differentiation. *Acta Endocrinol*. 1962;40:493-520.
91. Sohval AR. Hermaphroditism with "atypical" or "mixed" gonadal dysgenesis. *Am J Med*. 1964;36:281-292.
92. Smith YR, Stetten G, Charity L, Isacson C, Gearhart JP. Namnoum, AB. Ambiguous genitalia in an elderly woman with a mosaic 45,X/46,X,dic(Y)(Q11.2) karyotype. *Urology*. 1996;47(2):259-262.
93. Konrad D, Sossay R, Winklehner HL, Binkert F, Artan S, Scharli AF. Penoscrotal hypospadias and coarctation of the aorta with mixed gonadal dysgenesis. *Pediatr Surg Int*. 2000;16(3):226-228.
94. Knudtzon J, Aarskog D. 45,X/46,XY mosaicism. A clinical review and report of ten cases. *Eur J Pediatr*. 1987;146(3):266-271.
95. Ragg S, Härle M, Scherthan H. Analysis of sex chromosome distribution in the gonadal tissue of a 45,X/47,XXX mosaic by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol*. 1995;8(3):295-298.
96. Nonomura N, Nakamura M, Namiki M, Kiyohara H, Mizutani S, Okuyama A, et al. Mixed gonadal dysgenesis: case reports and a review of 65 Japanese cases. *Arch Androl*. 1991;26(1):15-19.
97. Alvarez-Nava F, Soto M, Borjas L, Ortiz R, Rojas A, Martinez S, et al. Molecular analysis of SRY gene in patients with mixed gonadal dysgenesis. *Ann Genet*. 2001;44(3):155-159.
98. Federman DD. Abnormal Sexual development. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1967.
99. Josso N, Fekete C, Cachin O, Nezelof C, Rappaport R. Persistence of müllerian ducts in male pseudohermaphroditism and its relationship to cryptorchidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;19(2):247-258.
100. Ribeiro Scolfaro M, Aparecida Cardinalli L, Gabas Stuchi-Perez E, Palandi de Mello M, de Godoy Assumpcao J, Matias Baptista MT, et al. Morphometry and histology of gonads from 13 children with dysgenetic male pseudohermaphroditism. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(5): 652-656.
101. Slowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Kula K. Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism: an approach to pathogenesis of testis cancer. *J Androl*. 2001;22(5):781-792.
102. Mandell J, Stevens PS, Fried FA. Childhood gonadoblastoma and seminoma in a dysgenetic cryptorchid gonad. *J Urol*. 1977;117(5):674-675.
103. Belville C, Josso N, Picard J-Y. Persistence of müllerian derivatives in males. *Am J Med Genet*. 1999;89(4):218-223.
104. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):351-356.
105. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, et al. Isolation of the bovine and human genes for müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*. 1986;45(5):685-698.
106. Carré-Eusèbe D, Imbeaud S, Harbison M, New MI, Josso N, Picard JY. Variants of the anti-Müllerian hormone gene in a compound heterozygote with the persistent Müllerian duct syndrome and his family. *Hum Genet*. 1992;90(4):389-394.
107. Cohen-Haguenauer O, Picard JY, Mattei MG, Serero S, Nguyen VC, De Tand MF, et al. Mapping of the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet*. 1987;44(1):2-6.
108. Imbeaud S, Belville C, Messika-Zeitoun L, Rey R, di Clemente N, Josso N, et al. A 27 base-pair deletion of the anti-müllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent müllerian duct syndrome. *Hum Mol Genet*. 1996;5(9):1269-1277.
109. Pappas C, Constantinides C, Chiotis D, Dacou-Voutetakis C. Persistent müllerian duct structures in cryptorchid male infants. surgical dilemmas. *J Pediatr Surg*. 1979; 14(2):128-131.
110. Hershlag A, Spitz IM, Hochner-Celnikier D, Haskel Y, Lernau DZ, Nissan S, et al. Persistent müllerian structures in infertile male. *Urology*. 1986;28(2):138-141.
111. Malayaman D, Armiger G, D'Arcangues C, Lawrence GD. Male pseudohermaphroditism with persistent müllerian and wolffian structures complicated by intra-abdominal seminoma. *Urology*. 1984;24(1):67-69.

112. Souto CAV, Olivera MD, Telöken C, Paskulin G, Hoffmann K. Persistence of müllerian duct derivative syndrome in 2 male patients with bilateral cryptorchidism. *J Urol.* 1995;153(5):1637-1638.
113. Imbeaud S, Faure E, Lamarre L, Mattei MG, Di Clemente N, Tizard R, et al. Insensitivity to anti-müllerian hormone due to a mutation in the human anti-müllerian hormone receptor. *Nat Genet.* 1995;11(4):382-388.
114. Nilson O. Hernia uteri inguinalis beim Manne. *Acta Chir Scand.* 1939;83:231-249.
115. Mouli K, McCarthy P, Ray P, Ray V, Rosenthal I.M. Persistent müllerian duct syndrome in a man with transverse testicular ectopia. *J Urol.* 1988;139(2):373-375.
116. Farag TI. Familial persistent müllerian duct syndrome in Kuwait and neighboring populations. *Am J Med Genet.* 1993;47(3):432-434.
117. Chemes H, Muzulin PM, Venara MC, Mulhmann M del C, Martinez M, Gamboni M. Early manifestations of testicular dysgenesis in children: pathological phenotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. *APMIS.* 2003;111(1):12-23.
118. Kropp BP, Keating MA, Moshang T, Duckett JW. True hermaphroditism and normal male genitalia: an unusual presentation. *Urology.* 1995;46(5):736-739.
119. Nistal M, Paniagua R. Testicular and Epididymal Pathology. New York, Thiemes-Verlag. 1984.
120. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. In Bostwick DG, Eble JN, editors. Urologic Surgical Pathology. St. Louis, Mosby-Year Book Inc. 1997, pp 457-565.
121. Van Niekerk WA, Retief AE. The gonads of human true hermaphrodites. *Hum Genet.* 1981;58(1):117-122.
122. Pals-Rylaarsdam R, Liu G, Brickman W, Duranteau L, Monroe J, El-Awady MK, et al. A novel double mutation in the luteinizing hormone receptor in a kindred with familial Leydig cell hypoplasia and male pseudohermaphroditism. *Endocr Res.* 2005;31:307-323.
123. Nistal M, Gonzalez-Peramato P, Paniagua R. Congenital Leydig cell hyperplasia. *Histopathology.* 1988;12(3):307-317.
124. Regadera J, Martinez-Garcia F, Paniagua R, Nistal M. Androgen insensitivity syndrome: an immunohistochemical, ultrastructural, and morphometric study. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(3):225-234.
125. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Stoller R, Goodwin WE. Male pseudohermaphroditism secondary to 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: gender role change with puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(3):391-395.
126. Nistal M, Paniagua R. Testicular biopsy. Contemporary interpretation. *Urol Clin North Am.* 1999;26(3):555-593.
127. Oka M, Katabuchi H, Munemura M, Mizumoto J, Maeyama M. An unusual case of male pseudohermaphroditism: complete testicular feminization associated with incomplete differentiation of the Mullerian duct. *Fertil Steril.* 1984;41(1):154-156.
128. Chryssikopoulos A, Antoniou A, Loghis C. Development of a hypoplastic uterus in a patient with testicular feminization syndrome 21 years after gonadectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8(4):283-286.
129. Okon E, Livni N, Rosler A, Yorkoni S, Segal S, Kohn G, et al. Male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase deficiency. Ultrastructure of the gonads. *Arch Pathol Lab Med.* 1980;104(7):363-367.
130. Tullu MS, Arora P, Parmar RC, Muranjan MN, Bharucha BA. Ovarian dysgenesis with balanced autosomal translocation. *J Postgrad Med.* 2001;47(2):113-115.
131. Letterie GS, Page DC. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis in a 46,XX female with no evidence of Y chromosomal DNA. *Gynecol Oncol.* 1995;57(3):423-425.
132. Morimura Y, Nishiyama H, Yanagida K, Sato A. Dysgerminoma with syncytiotrophoblastic giant cells arising from 46,XX pure gonadal dysgenesis. *Obstet Gynecol.* 1998;92(4 Pt 2):654-656.
133. Hanson L, Bryman I, Janson PO, Jakobsen AM, Hanson C. Fluorescence in situ hybridisation analysis and ovarian histology of women with Turner syndrome presenting with Y-chromosomal material: a correlation between oral epithelial cells, lymphocytes and ovarian tissue. *Hereditas.* 2002;137(1):1-6.
134. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet A.* 2005;135(2):150-154.
135. Kocova M, Basheska N, Papzovska A, Jankova R, Toncheda D, Popovska S. Girls with Turner's syndrome with spontaneous menarche have an increased risk of endometrial carcinoma: a case report and review from the literature. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):840-845.
136. Le Caignec C, Baron S, McElreavey K, Joubert M, Rival JM, Mechinaud F, et al. 46,XY gonadal dysgenesis: evidence for autosomal dominant transmission in a large kindred. *Am J Med Genet A.* 2003;116(1):37-43.
137. Hoepffner W, Horn LC, Simon E, Sauerbrei G, Schroeder H, Thamm-Muscke B, et al. Gonadoblastomas in 5 patients with 46,XY gonadal dysgenesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(4):231-235.
138. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SSM. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(11):1124-1133.
139. Portuondo JA, Neyro JL, Barral A, Gonzalez-Garope F, Benito JA. Management of phenotypic female patients with an XY karyotype. *J Reprod Med.* 1986;31(7):611-615.
140. Haddad NG, Walvoord EC, Cain MP, Davis MM. Seminoma and a gonadoblastoma in an infant with mixed gonadal dysgenesis. *J Pediatr.* 2003;143(1):136.
141. Rutgers JL. Advances in the pathology of intersex conditions. *Hum Pathol.* 1991;22(9):884-891.
142. Nogales FF Jr, Toro M, Ortega I, Fulwood HR. Bilateral incipient germ cell tumours of the testis in the incomplete testicular feminization syndrome. *Histopathology.* 1981;5(5):511-515.
143. Kocak M, Yalva CS, Pata O, Turan H, Haberal A. A seminoma case which occurred in a patient with familial testicular feminization syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(10):890-891.
144. Baksu A, Kabukcuoglu F, Baksu B, Goker N. Bilateral Sertoli cell adenoma and serous cyst in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114(1):104-107.
145. Buchholz NP, Biyabani R, Herzog MJU, Ali A, Nazir Z, Sulaiman MN, et al. Persistent müllerian duct syndrome. *Eur Urol.* 1998;34(3):230-232.
146. Nistal M, Paniagua R, Isorna S, Mancebo J. Diffuse intratubular undifferentiated germ cell tumor in both testes of a male subject with a uterus and ipsilateral testicular dysgenesis. *J Urol.* 1980;124(2):286-289.

147. Dueñas A, Saldivar C, Castillero C, Flores G, Martinez P, Jimenez M. A case of bilateral seminoma in the setting of persistent müllerian duct syndrome. *Rev Invest Clin.* 2001;53(2):193-196.
148. Imbeaud S, Belville C, Messika-Zeitoun L, Rey R, Di Clemente N, Josso N, et al. A 27 base-pair deletion of the anti-Müllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Mol Genet.* 1996;5(9):1269-1277.
149. Shinmura Y, Yokoi T, Tsutsui Y. A case of clear cell adenocarcinoma of the müllerian duct in persistent müllerian duct syndrome: the first reported case. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1231-1234.
150. Mitre AI, Castilho LN, Avarese de Figueiredo A, Arap S. Persistent müllerian duct syndrome and prostate cancer. *Urology.* 2002;60(4):698.
151. Vandersteen DR, Chaumeton AK, Ireland K, Tank ES. Surgical management of persistent müllerian duct syndrome. *Urology.* 1997;49(6):941-945.
152. Kazim E. Intra-abdominal seminomas in persistent müllerian duct syndrome. *Urology.* 1985;26(3):290-292.
153. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr.* 1994;153(1):2-10.
154. Malavaud B, Mazerolles C, Bieth E, Chevreau C, Le Frere M-A, Alric L. Pure seminoma in a male phenotype 46,XX true hermaphrodite. *J Urol.* 2000;164(1):125-126.
155. Esen T, Erdogan T, Müslümanoglu M, Kılıçaslan I, Kaiserili H. Laparoscopic removal of uterus, seminal vesicle and bilateral ovaries harboring mature teratoma and carcinoid tumor in an intersex patient. *J Urol.* 1996;155(6):2032-2033.

Correspondencia autor: Dr. M. Nistal.

Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencias.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Arzobispo Morcillo 2 - 28029 Madrid

e-mail autor: mnistal.hulp@salud.madrid.org

Información artículo: Original - Testículo