



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CORRELACIÓN CLINICA, HISTOPATOLOGICA, CITOGENÉTICA Y ENDOCRINOLOGICA EN PACIENTES CON DISGENESIA GONADAL MIXTA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. LAURA LETICIA PAZ CASTILLO

TUTOR :
DR. RAÚL CALZADA LEON

CO-TUTORA :
DRA. GABRIELA BRAUN ROTH

TUTORA METODOLOGICO:
PROF. CHIHARU MURATA.



MÉXICO, D.F.



2009

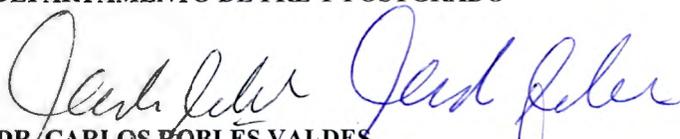
**CORRELACION CLINICA, HISTOPATOLOGICA, CITOGENETICA Y
ENDOCRINOLOGICA EN PACIENTES CON
DISGENESIA GONADAL MIXTA**



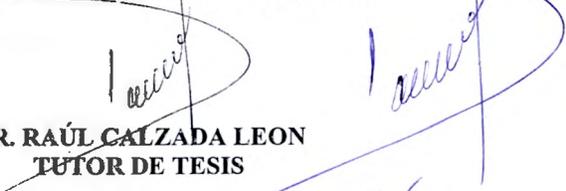
**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DR. CARLOS ROBLES VALDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**



**DR. RAÚL CALZADA LEON
TUTOR DE TESIS**



**DRA. GABRIELA BRAUN ROTH
COTUTOR DE TESIS**



**PROF. CHIHARU MURATA
TUTOR METODOLOGICO**



INDICE

CONTENIDOS	PÁGINAS
Resumen	1
Marco teórico	6
Antecedentes	6
Justificación	15
Objetivos	16
Hipótesis	16
Tipo de estudio	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Variables independientes	17
Variables dependientes	17
Definiciones operacionales	17
Material y Métodos	18
Resultados	19
Discusión	22
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Anexos	28

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por permitirme existir.

A MIS PADRES por darme la vida y apoyarme en todas mis decisiones.

A MIS HERMANOS por estar siempre presentes.

A MIS MAESTROS por compartir su sabiduría.

A AMADOR por existir, por su amor y apoyo incondicional.

A NATALIA por haber iluminado mi camino.

DR. CARLOS ROBLES VALDES por compartir sus conocimientos.

DR. RAUL CALZADA el cual es parte importante de este trabajo.

DRA. GABRIELA BRAUN ROTH por sus valiosas aportaciones.

PROFESOR CHIHARU MURATA por su apoyo valioso en la elaboración metodológica de este trabajo.

Resumen: Correlación clínica, histopatológica, citogenética y endocrinológica en pacientes con disgenesia gonadal mixta

Raúl Calzada-León, Laura L. Paz Castillo. Braun Roth, Chiharu Murata
Endocrinología Pediátrica, departamento de patología y metodología de la investigación; INP, SSA.

Antecedentes: El diagnóstico de disgenesia gonadal mixta (DGM) o disgenesia gonadal asimétrica se aplica a un grupo heterogéneo de pacientes que presentan ambigüedad de los genitales externos y cuyas gónadas, asimétricas, consisten en un testículo con grados variables de disgenesia en un lado y una gónada fibrosa, indiferenciada, en el otro. La gónada diferenciada en testículo, aunque sea disgenética, es capaz de producir testosterona durante la vida fetal y por lo tanto contribuye a la virilización parcial de los genitales. Sin embargo la producción de la hormona inhibidora de las estructuras müllerianas (MIF) es frecuentemente incompleta y unilateral, por lo que se quedan restos müllerianos uni o bilaterales consistentes en una trompa en el lado de la gónada fibrosa y a veces también en el lado del testículo disgenético y criptorquídico, así como un útero o hemiútero normal o rudimentario. El grado de ambigüedad de los genitales externos, la presencia o no de estructuras wolffianas (epidídimo y deferente) y müllerianas en uno u ambos lados dependen del grado de secreción de las células de Leyding y de Sertoli presentes en estas gónadas durante la vida fetal. Muchos presentan anomalías cromosómicas, predominando el cariotipo 45 X0/46 XY, pero el cariotipo puede ser 45, X0 y 46 XY. Algunos pacientes, y más los mosaicos 45, X0/46 XY pueden presentar características fenotípicas similares a las del síndrome de Turner, incluidos talla baja y, con mucha menor frecuencia malformaciones renales y cardíacas. Estos pacientes desarrollan tumores, principalmente gonadoblastoma y disgerminoma. El estudio bioquímico de la capacidad secretora de las gónadas proporciona resultados muy variables, que pueden ir desde respuestas mínimas de la testosterona a la estimulación con hCG hasta respuestas en el límite de la normalidad.

Justificación: los estudios reportados en relación a la evaluación endocrinológica son escasos, y no son decisivos, para determinar si es necesario realizar orquiectomía en caso de criptorquidia o cuando la gónada se encuentre en el escroto. Por ello se debe realizar una detallada evaluación hormonal en los pacientes con DGM para evaluar la funcionalidad de la gónada existente y determinar su preservación.

Objetivos:

- 1 Contar con un parámetro adicional para decidir la gonadectomía profiláctica ó la preservación de la gónada criptorquídica
- 2 Analizar los hallazgos clínicos, citogenéticos, endocrinológicos y morfológicos en pacientes de la clínica de trastornos de la diferenciación sexual, con el diagnóstico de Disgenesia Gonadal Mixta.

Hipótesis: ¿El porcentaje de elevación de Testosterona en respuesta a la prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana muestra una relación inversamente proporcional con el grado de afección histopatológica y directamente proporcional con la cantidad de tejido normal de arriba de gónadas?

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, y descriptivo.

Material y Métodos: Los casos se obtendrán de los archivos del departamento de Endocrinología y Patología pacientes con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría a los que se les realizó prueba de reserva testicular 10,000 unidades internacionales administradas en cuatro dosis fraccionadas durante cuatro días consecutivos, determinando concentraciones de testosterona , dehidrotestosterona y biopsia de gónadas o que fueron gonadectomizados con el diagnóstico de Disgenesia Gonadal Mixta a partir de 1978 hasta 2004. Los datos clínicos que se incluirán son: edad al diagnóstico, talla, la presencia de estigmas de Ullrich- Turner, características de genitales

externos, e internos, somatometría genital, cariotipo, que serán obtenidos de los expedientes clínicos. El material de patología será revisado por un patólogo, utilizando como base los criterios de Robboy pero modificándolos para poder establecer límites más precisos a las diferentes formas de afección histológica de las gónadas:

- *Estría:* Cuando el tejido conectivo sea denso, no se encuentre características de estroma gonadal
- *Estroma gonadal indiferenciado:* Cuando no sea posible distinguir túbulos ni folículos.
- *Dsgenesia severa:* Cuando no se pueda identificar un tejido testicular normal pero estén presentes algunos túbulos anormales.
- *Disgenesia moderada:* Cuando el tejido testicular sea claramente identificable pero anormal.
- *Disgenesia segmentaria:* Cuando el tejido testicular sea básicamente normal pero exista áreas con desarrollo tubular anormal.
- *Testículo normal.*

Se correlacionaran los resultados de la prueba de reserva testicular, con las características histopatológicas, hallazgos clínicos y citogenéticos.

Resultados y Discusión: Las edades de los pacientes estuvieron en el rango de entre 1 mes y 14 años 10 meses (13 pacientes estaban asignados con el sexo masculino y 7 de ellos femenino). En 13 casos (1,2,3,4,5,6,7,8,15,17,18,19,20) se observó ambigüedad genital.

La longitud del falo en los pacientes prepuberales estuvo entre 0.5 y 3 cm. de largo y en los pacientes puberales entre 5.3 y 9.3 cm. de longitud, la hipospadias se presentó en todos los casos. La criptorquidia unilateral en 11 casos y criptorquidia bilateral fue encontrada en 9 casos. En 11 pacientes la talla estuvo por debajo de la centila 3 poblacional para su edad comparada con las gráficas publicadas por la CDC. Los estigmas de Ullrich Turner, se observaron en 9 pacientes. Las alteraciones renales encontradas fueron hipoplasia renal bilateral

en un caso (15), e insuficiencia renal asociada a Síndrome de Denish Drash que amerito transplante renal (caso 20).

La testosterona basal fue en todos los casos prepuberal excepto en un paciente con cifras de 159.8. La respuesta al estímulo con HCG fue adecuada en 14 casos (>2.5 veces). Mientras que 6 presentaron pobre respuesta. En el análisis del cariotipo realizado en linfocitos periféricos analizando 50 metafases en cada paciente. En todos los pacientes fue encontrado un cromosoma Y incluyendo los 17 con mosacismos, excepto en un caso, el cariotipo (paciente no.6) mostró 45, X solo una línea celular, por lo que se realizo cariotipo en gónadas y en piel genital encontrando un complejo mosaicismo que contiene cromosoma Y. Dos pacientes con cariotipo 46, XY aparentemente normal.

En todos los pacientes los restos mullerianos estuvieron presentes. En tres pacientes (9, 10,17) se encontró neoplasia germinal intratubular (gonadoblastoma in situ, unilateral).

En relación al análisis estadístico, al analizar la relación de las variables siendo, la variable dependiente el nivel máximo de respuesta en la prueba de reserva testicular con transformación de Box- Cox y la variable independiente, el puntaje de la suma de las gónadas (suma de la gónada derecha e izquierda en relación al grado histopatológico de disgenesia gonadal), y el nivel basal de la función testicular. (Covariable) se obtuvo un modelo de regresión lineal múltiple estadísticamente significativo ($p=0.0052$) con el efecto de "suma de puntaje de lesión gonadal" con una significancia estadística de $p= 0.0321$, el cual se puede interpretar que siendo constante las condiciones al aumentar un punto de nivel de lesión gonadal (osea, mayor cantidad de tejidos normales) aumenta 0.39 unidades de respuesta en función testicular.

Sin embargo, con respecto a la predicción de la respuesta considerando mala si el aumento de la testosterona es menor de 2.5 veces en relación a la basal, el

modelo de regresión logística no alcanzo la significancia estadística $p= 0.1996$ a pesar de que se observo la tendencia de que a mayor cantidad de tejido normal, mayor probabilidad de tener buena respuesta.

Conclusiones:

En conclusión, nosotros estamos de acuerdo con otros autores en dejar al testículo que se encuentre en la bolsa escrotal durante la infancia y a lo largo de la pubertad, si la prueba de reserva testicular prepuberal tiene buena respuesta. La evaluación endocrinológica puede repetirse durante o al terminar la pubertad. Con un seguimiento periódico para identificar malignización como se ha mencionado previamente.

Es importante considerar que la gónada disgénetica puede ser funcional ya que muestra diferentes grados de afección, va desde tejido conectivo denso hasta disgenesia grave. Por el contrario una gónada aparentemente normal puede ser anormal en algunos casos (1,17,20,10,14,18,19) y presentar disgenesia de moderada a grave. Con la nueva clasificación histológica solo tres pacientes (6,11,12) se relacionaron con la descripción clásica de un testículo normal y estría gonadal en el lado contralateral.

Al realizar el análisis estadístico encontramos que existe una correlación en los valores de la testosterona post estímulo y el grado de disgenesia de las gónadas, lo que apoya nuestra hipótesis que a mayor daño gonadal menor respuesta en la prueba de reserva testicular, y que si la respuesta a la prueba de reserva testicular es adecuada se puede realizar solo orquidopexia para así preservar la gónada, debiendo revalorar la función testicular en la adolescencia

CORRELACION CLINICA, HISTOPATOLÓGICA, CITOGÉNÉTICA, Y ENDOCRINOLOGICA EN PACIENTES CON DISGENESIA GONADAL MIXTA

Raúl Calzada-León, Laura L. Paz Castillo*. Gabriela Braun Roth**, Chiharu Murata***

*Servicio de Endocrinología

**Servicio de Patología.

*** Metodología de la investigación

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

La determinación del sexo es un proceso por el cual el fenotipo masculino ó femenino se desarrolla. Las gónadas, las estructuras internas y externas se derivan de un tejido embriológico bipotencial. La diferenciación de estos tejidos depende de la regulación, interacción y expresión de genes. El sexo cromosómico es el que tiene principal influencia sobre la diferenciación sexual. La región determinante se encuentra en el cromosoma Y (SRY) que actúa como detonador para el inicio de la diferenciación de las células de Sertoli, las cuales inician el proceso de la diferenciación sexual masculina. Así los cariotipos de las gónadas 46, XY o 46, XX, son los que determinan la diferenciación hacia testículo u ovario respectivamente. Los factores locales como la secreción hormonal por la gonadal diferenciada o factores de transcripción secretados por tejidos específicos, influyen en la diferenciación de tejidos externos e internos. La divergencia de la secuencia normal origina los desordenes de la diferenciación sexual que pueden manifestarse como anomalías en las gónadas, malformación de los genitales internos o ambigüedad de los genitales externos^{1,2}.

DESARROLLO DEL SISTEMA REPRODUCTOR

Diferenciación gonadal

Las gónadas se derivan del epitelio celómico al igual que el sistema urogenital. El contacto con el mesonefros parece ser importante para la diferenciación gonadal. Los conductos de Wolff dan lugar a la formación del epidídimo, los vasos deferentes, el conducto eyaculador, y las vesículas seminales. Los conductos mullerianos o paramesonéfricos originados de una invaginación del epitelio celómico dan lugar al desarrollo de las trompas de Falopio, útero, y la porción superior de la vagina.

El origen de los ovarios y testículos es apartir del sistema urogenital por lo que inicialmente se localizan en la porción superior del abdomen cerca de los riñones. Se encuentran 3 líneas celulares:

- *Las células germinales* migran desde la alantoides a la cresta gonadal, mientras que las células de sostén se desarrollan dentro de las células de Sertoli en el testículo y en las células de la granulosa en el ovario.
- *Las células esteroideas* se desarrollan dentro de las células de Leyding en el testículo y en las células de la teca en el ovario.
- *El tejido conectivo* incluye los fibroblastos, las células endoteliales y las células peritubulares, siendo estas últimas específicas del testículo, se localizan entre las células de Sertoli y Leyding. Las células peritubulares interactúan con las células pre Sertoli, lo que es crucial para la diferenciación celular. La diferenciación gonadal depende de un medio ambiente específico, interacción célula-célula, proliferación celular y apoptosis.

En los humanos, en la semana 4 a 6 de gestación, las células de la cresta urogenital se organizan, seguidas por la migración de células primordiales de la cloaca a lo que será la cresta urogenital; la primera evidencia de la diferenciación gonadal es el desarrollo de las células de Sertoli primitivas a las 6 ó 7 semanas de gestación en el testículo fetal. La diferenciación testicular ocurre más temprano que el desarrollo ovárico, las células de Sertoli secretan la

hormona antimulleriana (AMH); también conocida como hormona inhibidora de los mullerianos (MIH) la cual promueve la regresión de los conductos antimullerianos en los fetos 46, XY. AMH es activada por el factor de crecimiento B (TGF -B), posteriormente induce la degeneración y la pérdida de la membrana basal del epitelio y células mullerianas, ocasionando la regresión de los conductos mullerianos. En los fetos 46,XY, la expresión de AMH puede ser identificada a la semana 7 de gestación, estos cambios no tienen que ver con la presencia de células germinales en el testículo, el gen SRY y muchas otras proteínas se necesitan para una diferenciación sexual normal. El factor esteroideogénico-1 (SF-1) y SOX 9 se encontraron en tejidos testiculares por métodos de inmunohistoquímica. El tubérculo genital, los pliegues ureterales, y los pliegues labioescrotales dan los genitales externos. La influencia de los andrógenos circulantes que son convertidos a dehidrotestosterona, los pliegues uretrales se fusionan formando el cuerpo esponjoso y la uretra peneana, el tubérculo genital da lugar al cuerpo cavernoso del pene y la fusión de los pliegues labioescrotales forman el escroto. En el feto 46 XY normal a las 9 semanas de gestación está formado un falo de 2mm y en la semana 14 los genitales externos son claramente masculinos, los testículos aun no han descendido

La expresión de la AMH está regulada, ya que una expresión inadecuada en un feto 46, XX ocasionaría una agenesia de conductos mullerianos si es expuesto inadecuadamente habría una regresión de los conductos mullerianos ocasionando una masculinización ovárica.

A partir del cordón testicular, se desarrollan los precursores de los túbulos seminíferos que son los que contienen células de Sertoli y células germinales. Las células peritubulares rodean a las células de Sertoli separándolas de las células de Leyding, las cuales son secuestradas en el intersticio. El número de células de Leyding fetales está relacionado con la estimulación gonadotrópica es por eso que el número de células está disminuido en los fetos con anencefalia, y

aumentado en los fetos 46, XY con concentraciones elevadas de gonadotropinas secundaria a una completa insensibilidad a los andrógenos.

La secreción de testosterona por las células de Leyding fetales estabiliza a los conductos de Wolff. El eje hipotálamo-hipófisis-gonadal es activado durante la gestación al elevarse las concentraciones de testosterona lo que ocurre a las semanas 15-16, por la semana 12 ó 14 de gestación los pliegues uretrales se fusionan para formar la uretra cavernosa y el cuerpo esponjoso; antes la secreción de hormona luteinizante (LH), y la gonadotropina coriónica placentaria estimulan al testículo fetal a producir testosterona. En ausencia de AMH y testosterona, los derivados de los conductos mullerianos persisten y hay regresión de los conductos wolffianos en los fetos 46, XY.

En el feto femenino la meiosis de las células germinales empieza en la semana 10 u 11 de gestación, el ovocito primario formado después de la primera división meiótica se une con células precursoras de la granulosa y constituyen los folículos primarios los cuales se hacen evidentes en la semana 20 de gestación, llegando a formarse 6.8 millones de ovocitos aproximadamente en el 5° mes de la gestación; al nacimiento degeneran mas del 50% quedando viables 2 millones aproximadamente. En los casos de monosomias ocurre una degeneración acelerada de los folículos ocasionando las estrías gonadales.

En el feto 46XX, por la ausencia de andrógenos, los pliegues uretrales y labioescrotales no se fusionan generando los labios menores y mayores respectivamente. El tubérculo genital forma el clítoris y la porción inferior de la vagina. A la semana 11 de gestación, el clítoris es prominente, pero tiene posteriormente un crecimiento mínimo, hay definición de los labios mayores y menores, la separación de la vagina y la uretra se realiza a la semana 20^{1,2,3}.

ROLES Y PRODUCTOS DE LOS GENES.

En circunstancias normales, la diferenciación sexual es dinámica y secuencial, de acuerdo a Jost, las tres etapas que deben de ocurrir son: la estabilización de los cromosomas sexuales en la fertilización, la cual determina el desarrollo de las gónadas indiferenciadas a testículos u ovarios, y posteriormente la diferenciación de los órganos internos y genitales externos como resultados de factores endocrinos asociado con el tipo de gónada presente. La compleja interacción genética y hormonal da como resultado el desarrollo del fenotipo sexual, la interferencia de estos procesos ocasiona las alteraciones en la diferenciación sexual.

SEXO CROMOSOMICO.

En 1921 Painter demostró histológicamente que los humanos tenemos dos cromosomas: X y Y. Estudios de *Drosophila*, demostró que el sexo estaba determinado por el cromosoma X (Bridges, 1921). Se pensó que el cromosoma Y no tenía información genética hasta que se obtuvo el cariotipo de los mamíferos, desarrollado en los años 50s, demostrando que el cromosoma Y es desarrollado específicamente en los testículos. Reportes posteriores describieron el cariotipo 47, XXY en el hombre con síndrome de Klinefelter y 45, XO en la mujer con Síndrome de Turner. Demostrando que la presencia de cromosoma Y, independiente de el número de cromosomas X, da como resultado el desarrollo de un embrión masculino, mientras que la ausencia del cromosoma Y en el embrión hace que se desarrolle femenino; el cromosoma Y parece que posee el gen o los genes que determinan el destino de la gónada bipotencial a testículo u ovario^{19,20}.

La diferenciación es un proceso complejo en el cual debe existir una coordinación en espacio y tiempo además una regulación de la expresión genética la cual es crucial para que el proceso se realice correctamente. Se despliegan un gran número de factores que intervienen como son: la hormona antimülleriana (AMH) es una hormona glucoprotéica homodímera de 145 kd es el primer producto secretado por las células de Sertoli del testículo fetal, Se

sintetiza como una pro hormona y precisa la desaparición de su fragmento C-terminal antes de empezar a desplegar su acción mediante un receptor de la membrana citoplasmática. El receptor nuclear SF-1 (factor esteroideogénico) activa su transcripción en las células de Sertoli inmaduras. Se ha clonado el gen de AMH y se ha localizado en el cromosoma 19. El gen del receptor de la AMH (clonado y localizado en el cromosoma 12) se expresa en las células de Sertoli y también en el conducto de Muller fetal y en las células de la granulosa fetal y postnatal.

La inhibina es otra hormona glucoproteica secretada por las células de Sertoli en los testículos y las células de la granulosa y de la teca de los ovarios. La inhibina A, está formada por una subunidad α unida por un puente disulfuro a la subunidad β , mientras que la inhibina B está formada por la misma subunidad α unida a la subunidad β . Las activinas son dímeros de las subunidades B ó bien homodímeros (BA/BA, BB/BB), o heterodímeros (BA/BB). Las inhibinas inhiben en forma selectiva la secreción hipofisiaria de FSH mientras que las activinas las estimulan. Mediante un inmunanálisis específico para la inhibina A o B, se ha demostrado que la inhibina A está ausente en los varones y que aparece sobre todo en la fase lútea de las mujeres. La inhibina B constituye la forma principal de la inhibina en los varones y en las mujeres durante la fase folicular.

Al igual que la inhibina y la activina, la follistatina se sintetiza en las gónadas y en los otros tejidos como el hipotálamo, el riñón, las glándulas suprarrenales y la placenta. La follistatina inhibe la secreción de FSH sobre todo uniéndose a las activinas con lo que bloquea su efecto en el ovario y en la hipófisis. Las manifestaciones de desarrollo sexual se manifiestan generalmente desde el nacimiento, por lo que representan un problema al que se debe enfrentar todo médico que maneje pacientes pediátricos⁴.

DISGENESIA GONADAL MIXTA

La disgenesia gonadal mixta fue referida en 1955 cuando aun las técnicas para cariotipo no se realizaban, se describió como una entidad especial en donde los pacientes presentaban cromatina negativa con una transición entre pseudohermafroditismo masculino y Síndrome de Turner²¹. Un testículo disgenético en un lado y un ovario rudimentario en el otro, eran las características gonadales encontradas⁵. En 1963 fue descrita claramente la entidad aplicándolo a un grupo de pacientes que podían presentar:

- gónada unilateral o una tumoración
- Estría gonadal bilateral con restos müllerianos
- gónada en un lado y tumoración en el lado contralateral²².

En 1973 presentaron también un grupo de pacientes con diferentes anomalías fenotípicas, cromosómicas, y gonadales caracterizados por la presencia de tejido testicular en un lado y una estría gonadal o ausencia de gónada en el otro lado, persistencia de estructura müllerinas con grado variable de ambigüedad genital, estigmas del síndrome de Ullrich Turner, malformaciones renales y en algunos casos tumores gonadales, como gonadoblastoma y disgerminoma, siendo los más frecuentes⁵. Posteriormente en 1975 se reportó una serie de más de 100 pacientes con un cariotipo 46, X/46, XY, 72 de ellos tuvieron disgenesia gonadal mixta con una estría gonadal en un lado y testículo en el otro lado²³. Esta entidad fue referida por Migeon como disgenesia gonadal parcial como resultado de mosaicismo que involucra al cromosoma Y^{6,7}.

Actualmente el diagnóstico de disgenesia gonadal mixta (DGM) o disgenesia gonadal asimétrica se aplica a un grupo heterogéneo de pacientes que presentan ambigüedad de los genitales externos y cuyas gónadas, asimétricas, consisten en un testículo con grados variables de disgenesia en un lado y una gónada fibrosa, indiferenciada, en el otro. La gónada diferenciada en testículo, aunque sea disgenética, es capaz de producir testosterona durante la vida fetal y por lo tanto contribuye a la virilización parcial de los genitales. Sin embargo la producción de la hormona inhibidora de las estructuras müllerianas (MIF) es

frecuentemente incompleta y unilateral, por lo que se quedan restos müllerianos uni o bilaterales consistentes en una trompa en el lado de la gónada fibrosa y a veces también en el lado del testículo disgenético y criptorquídico, así como un útero o hemiútero normal o rudimentario. El grado de ambigüedad de los genitales externos, la presencia o no de estructuras wolffianas (epidídimo y deferente) y müllerianas en uno u ambos lados dependen del grado de secreción de las células de Leyding y de Sertoli presentes en estas gónadas durante la vida fetal. Muchos presentan anomalías cromosómicas, predominando el cariotipo 46 X0/46 XY, pero el cariotipo puede ser 45 X0 y 46 XY. Algunos pacientes, y más los que tienen mosaicos 45,X0/46XY pueden presentar características fenotípicas similares a las del síndrome de Turner, incluidos talla baja y, con mucha menor frecuencia malformaciones renales y cardíacas. Estos pacientes desarrollan tumores, principalmente gonadoblastoma y disgerminoma^{8,9}.

El testículo disgenético presenta unos túbulos seminíferos de diámetro disminuido, con ausencia o disminución del número de las células germinales y separadas en un intersticio fibroso. La gónada indiferenciada y fibrosa puede presentar estructuras de tipo tubular. La incidencia de desarrollo de gonadoblastomas y de disgerminomas en estas gónadas disgenéticas es elevada, por lo que es obligatoria su extirpación precoz.

La disgenesia gonadal mixta es un abanico de anomalías de la diferenciación gonadal provocada por la ausencia de la doble dotación cromosómica XX, que impide la normal diferenciación ovárica y la presencia de genes del cromosoma Y, virilizante de la gónada primitiva, pero que no llegan a conseguir la diferenciación completa al testículo. En pacientes con el Síndrome de Turner, la detección del cromosoma Y o mediante amplificación por PCR del gen SRY es demostrado que un cierto porcentaje de estas enfermas presenta este material genético, a pesar de no tener ningún grado de virilización, por lo que se aconseja la extirpación de sus restos gonadales⁹.

El diagnóstico diferencial con la disgenesia gonadal pura 46 XY se realiza porque en esta no presenta, en sus restos gonadales, ningún tipo de diferenciación testicular ni ningún grado de virilización de los genitales externos ; con el pseudohermafroditismo masculino disgénético 46,XY, porque en este ambas gónadas presentan diferenciación de tipo testicular, aunque sea disgenética; y con el hermafroditismo verdadero de la forma más difícil, porque en este deben de existir estructuras gonadales de ambos tipos y con un grado de diferenciación casi normal, por lo que la gónada ovárica debe presentar folículos primordiales. La distinción entre DGM y HV debería de ser anatomopatológica y funcional, implicando el diagnóstico de HV que la diferenciación y la función de los dos tipos de gónada es normal¹⁰. Esta distinción puede depender también de la edad del paciente cuando se estudia la morfología gonadal, puesto que, con la tendencia del tejido ovario de las gónadas disgénéticas a degenerar, es posible haber diagnosticado un HV en la infancia y una DGM en edades posteriores. En la práctica, el cariotipo 45, X0/46, XY orienta hacia el diagnóstico de DGM, mientras que pueden haber más dificultades diagnósticas ante un cariotipo 46, XY. Aunque el cariotipo y, sobre todo el diagnóstico diferencial es anatomopatológico se debe permitir clasificar a los pacientes con ambigüedad de los genitales externos entre la DGM, el HV y el PSHM disgénético, la etiología de estos síndromes es común en muchos casos, en los que se han detectado pacientes con anomalías estructurales del cromosoma Y o con mutaciones en el gen SRY. Se han descrito casos familiares con pacientes 46, XY diagnosticados de DGM y de disgenesia gonadal pura en la misma familia, incluso en gemelos monocigóticos con cariotipo 46, XY y sin mutaciones del gen SRY, uno con disgenesia gonadal mixta e hipospadias^{7,11,12,13}.

El estudio bioquímico de la capacidad secretora de las gónadas proporciona resultados muy variables, que pueden ir desde respuestas mínimas de la testosterona a la estimulación con hCG hasta respuestas en el límite de la

normalidad. La secreción de gonadotropinas puede estar aumentada en el lactante, normalizarse hasta aproximadamente los 7-8 años, para elevarse siempre a partir de la edad puberal. El grado de virilización conseguido durante la pubertad, en caso de no extirparse las gónadas, es también muy variable, pero las gónadas deben de ser extirpadas lo más precozmente posible por el potencial de malignización que presentan. En todo caso el estudio hormonal de estos pacientes no ha permitido establecer relaciones con los datos clínicos, ni citogenéticos ni anatomopatológicos, dado que no hay estudios realizados. El sexo a asignar precozmente a estos pacientes es el femenino, debiéndose extirpar las gónadas, femeninas y realizar plastia a los genitales externos (vulvovaginoplastia en uno o dos tiempos) e instaurar el tratamiento hormonal sustitutivo en la edad puberal. Los pacientes no diagnosticados precozmente con sexo civil asignado masculino deben de ser quirúrgicamente corregidos (corrección de la hipoaspidias, descenso a la bolsa escrotal del testículo, en caso de que no se extirpe, y extirpación de los restos gonadales) y deben recibir tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona a partir de la edad puberal^{14,15}.

JUSTIFICACIÓN

Los estudios reportados en relación con la evaluación endocrinológica son escasos, y no son decisivos, para determinar si es necesario realizar orquiectomía en caso de criptorquidia o cuando la gónada se encuentre en el escroto. Por ello se debe realizar una detallada evaluación hormonal en los pacientes con DGM para evaluar la funcionalidad de la gónada existente y determinar su preservación.

OBJETIVOS

1. Contar con un parámetro adicional para decidir la gonadectomía profiláctica o la preservación de la gónada criptorquídica.

2. Analizar los hallazgos clínicos, citogenéticos, endocrinológicos y morfológicos en pacientes de la clínica de trastornos de la diferenciación sexual, con el diagnóstico de Disgenesia Gonadal Mixta.

HIPÓTESIS

El porcentaje de elevación de Testosterona en respuesta a la prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana muestra una relación inversamente proporcional con el grado de afección histopatológica y directamente proporcional con la cantidad de tejido normal de ambas de gónadas

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, y descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de disgenesia gonadal mixta de quienes se cuente con muestras de tejido gonadal en el archivo de patología, resultados de prueba de estimulación con hCG, cariotipo, características genitales externos e internos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Aquellos pacientes de los que no se cuente, mínimo con el 80% de los datos.

VARIABLES INDEPENDIENTES

➤ Registro, Edad, talla al diagnóstico, cariotipo.

- Características de genitales externos que incluye: Somatometría genital, presencia o no de hipospadias, criptorquidia unilaterial o bilateral.
- Características de genitales internos: Presencia de remanentes müllerianos y wolffianos.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Prueba de estimulación con hCG.
- Grado de diferenciación gonadal.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Disgenesia Gonadal Mixta

Se aplica a un grupo heterogéneo de pacientes que presentan ambigüedad de los genitales externos y cuyas gónadas asimétricas contienen un testículo con grados variables de disgenesia en un lado y una gónada fibrosa indiferenciada en el otro. La gónada diferenciada en testículo aunque sea disgénética ha producido testosterona durante la vida fetal y ha virilizado parcialmente los genitales. Muchos presentan anomalías cromosómicas, predominando el cariotipo 45,X0/46,xy, pero el cariotipo puede ser 46,XY.

Prueba de estimulación con HCG

Prueba dinámica, para valorar función testicular, se aplican 10,000 UI totales de hCG en dosis divididas de 2,500 UI por vía intramuscular cada 24 horas

durante 4 días. La testosterona sérica es cuantificada cada 24 horas iniciando el día de la primera aplicación y concluyendo un día después de la última aplicación. Considerando respuesta adecuada un incremento de los niveles de testosterona >2.5 veces en relación con el valor basal.

MATERIAL Y METODOS

Se obtuvieron de los registros de los pacientes del Servicio de Endocrinología, del Instituto Nacional de Pediatría de 1978 al 2004, se seleccionaron los casos con el diagnóstico de Disgenesia Gonadal Mixta. Los datos clínicos que se consignaron son: edad al diagnóstico, talla, la presencia de estigmas de Ulrich- Turner, características de genitales externos, e internos, somatometría genital de la primera visita.

En estos años se encontraron 20 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El material de patología fue revisado por un patólogo, utilizando como base los criterios de Robboy 1982 y reclasificando los resultados para poder establecer límites más precisos a las diferentes formas de afección histológica de las gónadas.

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON HCG

Se aplicaron 10,000 UI de HCG (Choragon 5000 UI, Ferring AB, Suecia) dosis divididas de 2,500 UI por vía intramuscular cada 24 horas durante 4 días. La testosterona sérica fue cuantificada cada 24 horas iniciando el día de la primera aplicación y concluyendo un día después de la última aplicación. Considerando respuesta adecuada un incremento de los niveles de testosterona ≥ 2.5 veces con relación al valor basal.

RESULTADOS

Las características clínicas de cada paciente se muestran en la tabla 1. Las edades de los pacientes estuvieron en el rango de entre 1 mes y 14 años 10

meses (13 pacientes estaban asignados con el sexo masculino y 7 de ellos femenino). En 13 casos (1,2,3,4,5,6,7,8,15,17,18,19,20) se observó ambigüedad genital.

La longitud del falo en los pacientes prepuberales estuvo entre 0.5 y 3 cm. de largo y en los pacientes puberales entre 5.3 y 9.3 cm. de longitud, la hipospadias se presentó en todos los casos, siendo la localización: glandular en un paciente, penoescrotal en 12 pacientes, perineal en 6 casos, y subglandular en 1 caso. La criptorquidia unilateral en 11 casos y criptorquidia bilateral fue encontrada en 9 casos.

En 11 pacientes la talla estuvo por debajo de la centila 3 poblacional para su edad comparada con las gráficas publicadas por la CDC. Los estigmas de Ulrich Turner, como son asimetría facial, paladar alto, implantación baja de cabello, cuello corto, acortamiento de metacarpianos, múltiples nevos se observaron en 9 pacientes. Las alteraciones renales encontradas fueron hipoplasia renal bilateral en un caso (15), e insuficiencia renal asociada a Síndrome de Denish Drash que amerita trasplante renal (caso 20).

La testosterona basal fue en todos los casos prepuberal excepto en un paciente con cifras de 159.8. La respuesta al estímulo con hCG fue adecuada en 14 casos (≥ 2.5 veces). Mientras que 6 presentaron pobre respuesta (tabla 2).

En el análisis del cariotipo realizado en linfocitos periféricos analizando 50 metafases en cada paciente. En todos los pacientes fue encontrado un cromosoma Y incluyendo los 17 con mosacismos, excepto en un caso, el cariotipo (paciente no.6) mostró 45, X 0, solo una línea celular, por lo que se realizó cariotipo en gónadas y en piel genital encontrando un complejo mosaicismo que contiene cromosoma Y. Dos pacientes con cariotipo 46, XY aparentemente normal.



Los hallazgos histopatológicos se muestran en la tabla 3. La clasificación inicial fue establecida según los criterios de Roboy, sin embargo los pacientes presentan una amplia gama de variaciones histológicas por lo que el propósito de este estudio fue reclasificarlos.

1. ESTRIA: Cuando el tejido conectivo sea denso, no se encuentre características de estroma gonadal
2. ESTROMA GONADAL INDIFERENCIADO: Cuando no sea posible distinguir túbulos ni folículos
3. DISGENESIA SEVERA: Cuando no se pueda identificar un tejido testicular normal pero estén presentes algunos túbulos anormales.
4. MODERADA: Cuando el tejido testicular sea claramente identificable pero anormal.
5. DISGENESIA SEGMENTARIA: Cuando el tejido testicular sea básicamente normal pero existan áreas con desarrollo tubular anormal.
6. TESTICULO NORMAL.

En todos los pacientes los restos müllerianos estuvieron presentes, se observó útero y trompa de Falopio normal o infantil y en otros rudimentarios. La estría gonadal siempre estuvo acompañada de trompa uterina, excepto en un paciente que se encontró acompañada de epidídimo y vasos deferentes (caso 7), en todos los casos que se identificó epidídimo estuvo acompañado de testículo macroscópicamente normal. En 8 pacientes con criptorquidia y disgenesia testicular moderada o severa, se encontró trompa uterina adyacente a la gónada (casos 1,2,7,9,10,15,16,18) Curiosamente encontramos que en cinco pacientes con criptorquidia, adyacente al testículo había una trompa de Falopio (2,7,10,15,16); y en 2 de estos cinco casos además se localizó epidídimo ipsilateral (2,7). En un caso (10) se encontró estría gonadal y junto a ella epidídimo y vasos deferentes. En tres pacientes (9,10,17) se encontró neoplasia germinal intratubular (gonadoblastoma in situ, unilateral).

Para evaluar la relación entre el nivel de lesión gonadal y la función gonadal construimos un modelo de regresión lineal múltiple. El modelo construido es:

$$Y = -0.7438 + 0.3913 \cdot X_1 + 1.3459 \cdot X_2$$

Donde,

Y: Función gonadal máxima basada en el nivel de testosterona (ng/mL) post estímulo con hCG,

X₁: Suma de puntaje histológico gonadal. (Puntos en la escala de reclasificación histológica)

X₂: Nivel basal de testosterona (ng/mL)

Al aplicar el diagnóstico del modelo, la distribución del residual estandarizado no presentó la normalidad, por lo que llevamos a cabo transformación de Box-Cox con la variable dependiente hasta que se obtuvo la compatibilidad con el supuesto de normalidad del residual del modelo. El modelo obtenido con la transformación de Box-Cox fue significativo ($p=0.0052$) con Coeficiente de Determinación de 46% y sin indicio de la falta de ajuste ($p=0.59$). Con este modelo mientras que los estimadores de intercepto y coeficiente de regresión de la covariable "Nivel basal de testosterona" no fueron significativos y su valor es compatible con 0 ($p=0.7256$, $p=0.0694$, respectivamente), el coeficiente de regresión de la variable "Suma de puntaje histológico gonadal" presentó la significancia estadística ($p=0.0321$). Para la interpretación del modelo utilizamos el modelo original sin transformación.

DISCUSIÓN

Antes de que las técnicas para la realización del cariotipo fueran posibles, Grumbach y colaboradores en 1955, describieron un grupo de pacientes con

cromatina negativa y fenotípicamente con una transición entre Síndrome de Turner y pseudohermafroditismo masculino. Un testículo disgenético en un lado y una estría ovárica en el otro lado son los hallazgos gonadales más frecuentes. En los reportes realizados por Sohval y Bergada los mosaicismos fueron demostrados en solo la mitad de los pacientes por lo que en estas series se incluyeron otras patologías. En las series de Davidoff y Federman se reportaron que la mayoría de pacientes con DGM presentaban el cariotipo de 45X/46XY mosaicismos, Haciendo énfasis que este cariotipo pueden presentarlo otros trastornos de la diferenciación sexual, por lo que el diagnóstico preciso de DGM puede realizarse solamente con laparotomía y /o biopsia gonadal.

El déficit funcional de la gónada anormal en la DGM es expresado como una producción y/o acción incompleta de la hormona inhibidora de mullerianos (AMH) y de testosterona, consecuentemente una inhibición incompleta de los restos mullerianos y una inadecuada diferenciación de los conductos de Wolf y sus derivados, así como una incompleta virilización de los genitales externos, lo que resulta una asimetría externa e interna de los genitales. En todos los casos que presentamos se encontraron derivados de restos mullerianos, epidídimo y vasos deferentes en algunos pacientes lo que coincide con las series reportadas previamente^{5,6,7,9,10}. El efecto hormonal es evidente, ya que siempre se encontró adyacente al tejido testicular, epidídimo y vasos deferentes, solo en 4 casos se encontraron trompas de Falopio y fue en los casos donde había mayor lesión histológica (pacientes 9,14,16,18).

La ambigüedad genital y el fenotipo son muy variables, en nuestra serie el 65% de los pacientes presentó genitales externos virilizados por lo que fueron educados como masculinos, en todos los casos se encontró hipospadía^{16,17}.

Junto con la ambigüedad genital 9 pacientes presentaron manifestaciones del Síndrome de Ullrich Turner, y el 55% presentaron talla baja⁹ la proporción es similar a lo reportado en la literatura. El cariotipo más frecuentes es de

45,X/46,XY y los mosaicismos^{5,6,7,8}. No se encontró correlación clínica con la proporción de células que contienen cariotipo Y, y los datos clínicos e histológicos.

Algunos pacientes reportados previamente tuvieron una virilización inadecuada durante la vida fetal, pero desarrollaron una pubertad normal, lo que nos sugiere que estos pacientes con disgenesia gonadal mixta quizás tienen una producción hormonal desigual, pero alcanzan una esteroidogénesis normal o casi normal durante la infancia y en ocasiones en la pubertad. Sin embargo, aunque la síntesis de testosterona podría ser considerada como un parámetro para la decisión terapéutica, no hay estudios donde se considere la función endocrinológica como ayuda para determinar el manejo. Las guías terapéuticas no han sido determinantes sobre los criterios para realizar o no orquidopexia u orquiectomía por el riesgo de malignización del testículo criptorquídico por lo que en estos pacientes debe de realizarse un detallado examen sobre la función esteroidogénica para valorar la funcionalidad de la gónada existente y así poder determinar su preservación.

En todos nuestros pacientes la concentración de testosterona basal se cuantificó en valores dentro del rango normal, y la correlación entre concentración de testosterona basal y el grado de lesión histopatológica de las gónadas no presento la significancia estadística. Lo que sugiere que estos valores no nos ayudan a tomar una decisión terapéutica. Al representar los datos del análisis de correlación entre estas dos variables, sin embargo, se observo dos grupos de datos que muestran el comportamiento muy diferente. Hay posibilidad de que esta agrupación este asociada con alguna variable, aunque por el momento no identificamos ninguna variable asociada (grafica 3).

Observando los resultados de solo 2 pacientes adultos en la cual la testosterona fue medida (pacientes 3 y 7) presentaron una testosterona basal normal lo que muestra que en la DGM en cierta proporción de pacientes tiene

una esteroidogénesis normal. El paciente 9 a su ingreso se encontraba en el brote puberal en un estadio de Tanner 3, tuvo una excelente respuesta a la estimulación con hCG, tres años después tuvo un desarrollo puberal normal con estadio de Tanner 5, y con una cuenta espermática cercana al promedio con una morfología anormal de espermatozoides del 20%.

Ha sido documentado que los pacientes que tienen gónadas disgénéticas o alteraciones en la diferenciación sexual y un cariotipo con un cromosoma Y tienen riesgo alto de que la gónada sufra malignización. Los gonadoblastomas son los tumores gonadales más frecuentes asociados al cariotipo 45, X/46, XY. La incidencia de tumores en los pacientes con disgenesia gonadal progresa con la edad, del 3% a los 10 años a 27.5% a los 30 años de edad. Se ha estimado que el riesgo en edad puberal es de 25%^{8,11,13}. En nuestra serie se encontraron tres casos con gonadoblastoma in situ, dos de ellos en edad puberal en uno de ellos la neoplasia se encontró en la estría gonadal y con un testículo contralateral normal y descendido. El tercer caso de neoplasia se presentó en un paciente de 8 meses de edad.

Recientemente se ha postulado la presencia del gen GBY (locus de gonadoblastoma en el cromosoma Y) cerca del centrómero, o múltiples loci de GBY dispersos en el cromosoma en los casos de gonadoblastoma Y⁹. Si esta fuera la causa se podría utilizar la presencia de este gen como marcador de malignización y sea un dato adicional para decidir la preservación o no del testículo funcional¹⁸

CONCLUSIONES

En conclusión, nosotros estamos de acuerdo con otros autores en dejar al testículo que se encuentre en la bolsa escrotal durante la infancia y a lo largo de la pubertad, si la prueba de reserva testicular prepuberal tiene buena respuesta. La evaluación endocrinológica puede repetirse durante o al terminar la pubertad. Con un seguimiento periódico para identificar malignización como se ha mencionado previamente.

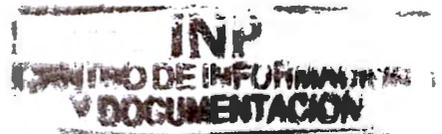
Es importante considerar que la gónada disgénica puede ser funcional ya que muestra diferentes grados de afección, va desde tejido conectivo denso hasta disgenesia grave. Por el contrario una gónada aparentemente normal puede ser anormal en algunos casos (1,17,20,10,14,18,19) y presentar disgenesia de moderada a grave. Con la nueva clasificación histológica solo tres pacientes (6,11,12) se relacionaron con la descripción clásica de un testículo normal y estría gonadal en el lado contralateral.

Al realizar el análisis estadístico encontramos que existe una correlación en los valores de la testosterona post estímulo y el grado de disgenesia de las gónadas, lo que apoya nuestra hipótesis que a mayor daño gonadal menor respuesta en la prueba de reserva testicular, por lo que sugerimos que se debe de cambiar el protocolo de la realización de orquiectomía en estos pacientes, debiendo de preservar la gónada criptorquídica si la elevación de la testosterona con estímulo prueba de respuesta testicular es adecuada para así preservar la gónada, debiendo revalorar la función testicular en la adolescencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Walsh ,Retik, Vaughan ,Wein. Campbel's Urology Eight Edition: WB Snders 2002 Vol 3:2406-2055.
- 2 Audi L, Toran N, Martínez J. Tratado de Endocrinología Pediátrica, Pombo M. 3ra. Edición: Mc Graw Hill: 835-879.
- 3 Földman.W. S.; Lee A.Pediatric Endocrinology. Sperling M.A.2a. Edition: WB Saunders: 2002:111-13.
- 4 Rapport R. Tratado de Pediatría Nelson: 17ª Edición: Mc Graw Hill interamericana: 2003:Vol. 2:1902-1903.
- 5 Davidoff F., Federman D. Mixed gonadal dysgenesis. Pediatrics, 1973, 52:725-741.
- 6 Donahuo.PK, Crawford JD, Hendren H. Mixed gonadal dysgenesis pathogénsis and management. J Pediatr Surg. 1979, 14; 287-300.
- 7 Mendez JP; Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S, Mutchinick O, Fernandez-del-Castillo C, Reyes E, Perez-Palacios G. Mixed gonadal dysgenesis: clinical, cytogenetic, endocrinological, and histopathological findings in 16 patients Am J Med Genet. 1993, 15; 46(3): 263-7.
- 8 Ying KL, Ives EJ, Stephenson OD. Gonadal dysgenesis with 45X/46, X, dic (Yp) mosaicism. Clin Genet 1977:11: 402-408.
- 9 Kriplani A; Agarwal N, Sharma M.C. Manchada R. Bilateral seminomas in 45X/46 XY mosaic with Turner's phenotype: An unusual case of mixed gonadal dysgenesis. J Obstet Gynaecol Res. 2003, 29; 2: 63-66
- 10 Kyu Rae, Youngmee Knon, Young JJ, Kun Suk K. Treu i Hermaphroditism and Mixed Gonadal Dysgenesis in Young Children: A Clinicopathologic Study of 10 Cases. Mod Pathol 2002; 15(10): 1013-1019.
- 11 Surgarman ID, Crolla JA, Malone PS. Mixed gonadal dysgenesis and cell line differentiation. Case presentation and literature review. Clin Genet 1994, 46: 313-315.
- 12 Kofman-As, Méndez JP, Ulloa-Aguirre A, Pérez-Palacios G. Estudios clínicos, Citogenéticos, endocrinológicos e histológicos en hermafroditas verdaderos. Rev Inv Clin 1992, 44: 229-34.

- 13 Mizuno K, Kojima Y, Tozawa K, Sasaki S, Hayaahi Y, Kohri K. Molecular evaluation of the SRY gene for gonads of patients with mixed gonadal dysgenesis. *Int J Urol* 2005, 12: 673-676.
- 14 Ulloa-Aguirre A, Mendez JP, Diaz-Sánchez V, Altamirano A, Pérez-Palacios G. Seif-Priming Effect of Luteinizing Hormone-Human Chorionic Gonadotropin (hCG) upon the Biphasic Testicular Response to Exogenous hCG. I Serum Testosterone Profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 61:926-933.
- 15 Davenport M, Brain C, Vandenberg C, Zappala S, Duffy P, Ransley G, Grant D. The use of the hCG stimulation test in the endocrine evaluation of cryptorchidism. *Br J Urol* 1995, 76: 790-794.
- 16 Reddy K.S., Sulcova V. Pahogenetics of 45, X/46, XY gonadal mosaicism. *Cytogenet Cell Genet* 1998, 82: 52-57.
- 17 Tsan Jung Yu. The character of variant persistent müllerian-duct structures. *Pediatr Surg Int* 2002, 18: 455-458.
- 18 Gibbons B, Tan Sy, Yu CC-W. Risk of gonadoblastoma in female patients with Y chromosome abnormalities and dysgenetic gonads. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 210-213.
- 19 Ford CE, Jones KW, Polani PE. A sex Chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. *Lancet* 1959; 1: 711-713.
- 20 Jacobs P, Ross A. Estructural abnormalities of the y chromosome in man. *Nature* 1966; 210: 352.
- 21 Grumbach MM, Van W, Wilkins L. Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): Relation-ship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex diferentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1955, 15: 1161-1193.
- 22 Sohval A. Hermaphroditism with "atypical" or "mixed" gonadal dysgenesis. *Am J Med* 1964; 36: 282-292.
- 23 Zah W, Kaleron AE, Tucci JR. Mixed gonadal Dysgenesis. *Acta Endocrinol suppl* 1975; 197: 1-39.



Anexos.

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES

#paciente	edad	sexo	talla	U. turner	genitales externos	localización de las gónadas	
						derecha	izquierda
1	1a 5m	M	79		pene 3.0 hipospadial subglandular	escrotal 2.4ml	intraabdominal
2	3a 1m	M	90 *	Acortamiento 4to. Metacarpiano y metatarso	pene 2.0 hipospadial perineal	intraabdominal	intraabdominal
3	1a 1m	F	62*	Implantación baja de cabello, cuello ancho.	pene 2.0 hipospadial perineal	intraabdominal	inguinal
4	6m	F	67		pene 0.5 hipospadial perineal	intraabdominal	inguinal
5	9m	F	64*		pene 2.0 hipospadial penescrotal	intraabdominal	intraabdominal
6	5m	M	62*	Asimetría facial, paladar alto.	pene 2.5 hipospadial penescrotal	intraabdominal	escrotal 1.8ml
7	1m	F	50*	Paladar alto, implantación baja de cabello	pene 2.0 hipospadial penescrotal	intraabdominal	intraabdominal
8	4m	F	47*		pene 1.5 hipospadial penescrotal	intraabdominal	intraabdominal
9	9a	M	118*	Metacarpianos cortos, manchas café con leche	pene 6	escrotal 12	inguinal
10	9a10m	M	122.3*	Fascia triangular, epicanto, cuello corto.	pene 9.3 hipospadial penescrotal	intraabdominal	escrotal 4.88
11	7a3m	M	109.6*	Cuello corto y ancho.	pene 6.5ml perineal	escrotal 5.26	
12	10a10m	M	121.2		pene 26.33 hipospadial penescrotal	escrotal 3.49	
13	14a10m	M	150		pene 47.7 hipospadial perineoescrotal	intraabdominal	escrotal 3.99

14	7a	M	106*		pene 6.88 penescrotal	hipospadias	escrotal 1.36	
15	12a7m	F		Paladar alto, múltiples nevos.		clitoromegalia menor 2		
16	13am	M	130*		pene 5.7 perineal	hipospadias		canal inguinal
17	8m	M	71.4	Paladar alto, implantación baja de cabello.	pene 2.43 penescrotal	hipospadias	escrotal 1.57	canal inguinal
18	1m	M	50.2		pene 2.2 penescrotal	hipospadias	intraabdominal	escrotal 1.03
19	2a4m	M	82		pene 2 peneescrotal	hipospadias	escrotal <1.03	intraabdominal
20*	3m	F	60.6		pene 1.2 peneescrotal	hipospadias	escrotal 1.08	

* Síndrome de Denish Drash.

Tabla 2

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE RESERVA TESTICULAR

PACIENTE	EDAD	TESTOS basal ng/dL	TESTOSpostHCG NIVEL MAXIMO ng/dL	ELEVACION	PUNTAJE GONADA DERECHA	PUNTAJE GONADA IZQUIERDA	SUMA
1	1a 5m	0.01	2.1	210	3	4	7
2	3a 1m	0.2	0.21	1.05	1	3	4
3	1a 1m	0.15	2.67	17.8	2	5	7
4	6m	1.27	1.44	1.13	1	5	6
5	9m	0.19	0.25	1.32	1	4	5
6	5m	1.6	3.8	2.37	1	6	7
7	1m	0.2	0.3	1.5	4	1	5
8	4m	0.84	2.61	3.11	1	4	5
9	9a	2.2	7.5	3.41	6	3	9
10	9a10m	0.94	5.47	5.82	4	1	5
11	7a3m	0	2.4	240	6	1	7
12	10a10m	0.2	2.12	10.6	6	1	7
13	14a10m	0.11	1.31	11.91	2	6	8
14	7a	0.1	5.5	55	4	2	6
15	12a7m	0.07	0.32	4.57	3	1	4
16	13am	1.6	4.9	3.06	3	5	8
17	8m	0.03	1.65	55	4	1	5
18	1m	1.6	2.44	1.53	5	3	8
19	2a4m	0	3.13	313	6	3	9
20	3m	0.62	1.93	3.11	5	3	8

Tabla 3.

CARIOTIPO Y HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS							
PACIENTE	EDAD	CARIOTIPO	GONADA DER.	REMANENTES DER.		GONADA IZQ.	REMANENTE IZQ.
1	1a 5m	46XY (50%) 46X+m (50%)	disgenesia grave	trompa de Falopio		disgenesia moderada	
2	3a 1m	47XYY (87%) 46XY (11%) 45X (2%)	disgenesia severa	epidídimo, vasos deferentes, trompa de Falopio	útero	estría gonadal	trompa de falopio
3	1a 1m	45X (44%) 46XY (56%)	estroma gonadal indiferenciado	epidídimo, vasos deferentes, trompas	restos mullerianos	disgenesia segmentaria	epidídimo y vasos deferentes
4	6m	45X (40%) 46XY (60%)	estría gonadal	trompa de Falopio		disgenesia segmentaria	epidídimo y vasos deferentes
5	9m	45X (80%) 46X+m (20%)	estría gonadal	trompa de Falopio	útero	disgenesia moderada	epidídimo y vasos deferentes
6	5m	45X (100%)	estría gonadal	trompa de Falopio	útero	testículo normal	epidídimo
7	1m	45X (64%) 46XY (36%)	disgenesia moderada	epidídimo, vasos deferentes, trompa de Falopio	útero	estría gonadal	trompa de falopio
8	4m	45X (60%) 46XY (40%)	estría gonadal*	trompa de Falopio	útero	disgenesia moderada	epidídimo y vasos deferentes
9	9a	46XY (100%)	testículo normal		útero	disgenesia severa**	trompa de falopio
10	9a10m	45X (24%) 46XY (76%)	estría gónada	trompa de Falopio	útero	disgenesia moderada**	epidídimo y vasos deferentes

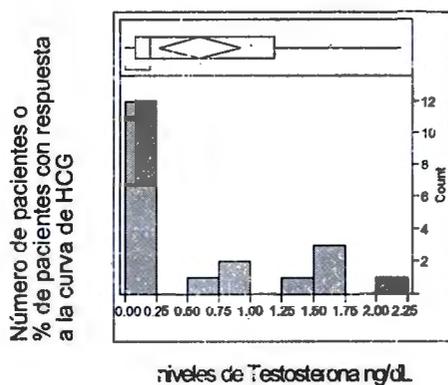
CARIOTIPO Y HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS							
PACIENTE	EDAD	CARIOTIPO	GONADA DER.	REMANENTES DER.		GONADA IZQ.	REMANENTE IZQ.
11	7a3m	46XY (77%) 45x (23%)	Testículo normal			estría gonada!	trompa de falopio
12	10a10m	46XY (64%) 45X0(36%)	Testículo normal			estría gonada!*	trompa de falopio
13	14a10m	45X0(22%), 46XY (78%)	Estroma gonadal indiferenciado	trompa de falopio		testículo normal	
14	7*	46XY (98%) 45X) (2%),	disgenesia moderada		útero	estroma gonadal indiferenciado	trompa de falopio
15	12a7m	45X0 (91%) 46XiYq (9%)	disgenesia severa	trompa de falopio		estría gonadal	
16	13am	45X0(55%) 46X +MARCADOR (47%)	disgenesia severa	trompa de falopio		disgenesia segmentaria	trompa de falopio
17	8m	46XY (90%) 45X0 (10%)	disgenesia moderada**			estría gonadal	trompa de falopio
18	1m	45X (92%) 46XY (8%)	disgenesia segmentaria		útero	disgenesia severa	trompa de falopio
19	2a4m	45X0 (52%) 46XX (48%) 46XY (84%)	Testículo normal			disgenesia severa	
20	3m	46XY	disgenesia segmentaria		útero	disgenesia severa	trompa de falopio

* No se encontró gónada quirúrgicamente identificable

** Gonadoblastoma in situ

Gráfica 1

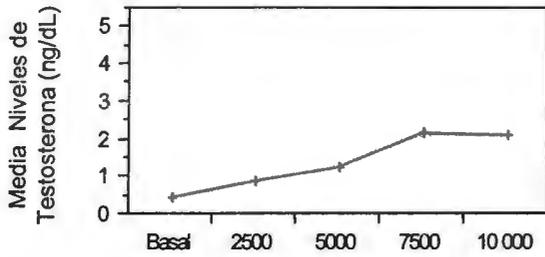
Niveles de Testosterona en pacientes con Disgenesia Gonadal Mixta en prueba de estimulación testicular con HCG post estímulo.



(*p= 0.003)

Gráfica 2

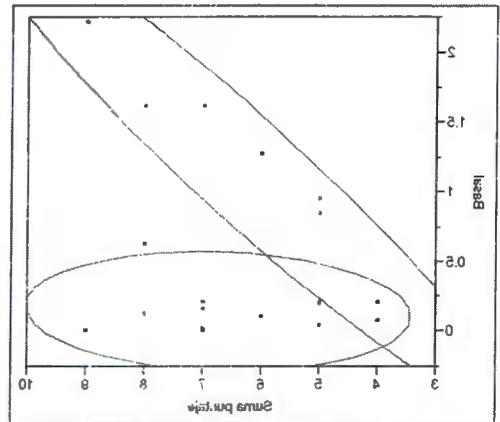
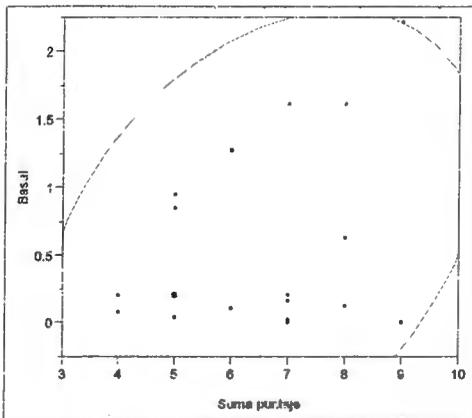
Prueba de Estimulación con 10,000 Unidades de hCG
Niveles de Respuesta de Testosterona (ng/dL) por día



Respuesta a Prueba de Estimulación con HGC con
2,500 Unidades por día

Gráfica 3

Correlación entre la suma del puntaje de la lesión gonadal y el nivel de testosterona.



Correlación

Variable	Mean	Std Dev
Suma puntaje	6.5	1.572795
Basal	0.5965	0.595733

Correlation	Signif. Prob	Number
0.37108	0.1072	20

Correlación Casos relación suma de puntaje y testosterona basal signif==0

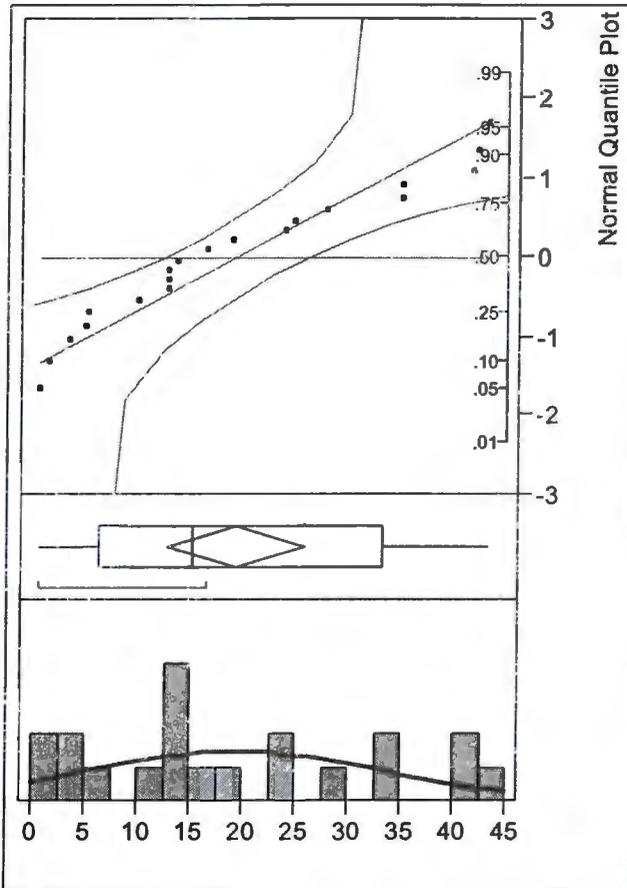
Variable	Mean	Std Dev	Correlation	Signif. Prob	Number
Suma puntaje	6.727273	1.3484	0.096425	0.7779	11
Basal	0.146364	0.176197			

Correlación Casos relación suma de puntaje y testosterona basal signif==1

Variable	Mean	Std Dev	Correlation	Signif. Prob	Number
Suma puntaje	6.222222	1.855921	0.95925	<.0001	9
Basal	1.146667	0.701195			

Gráfica 4

Curva de distribución de los valores de testosterona máxima / basal en la prueba de reserva testicular



Goodness-of-Fit Test

Shapiro-Wilk W Test

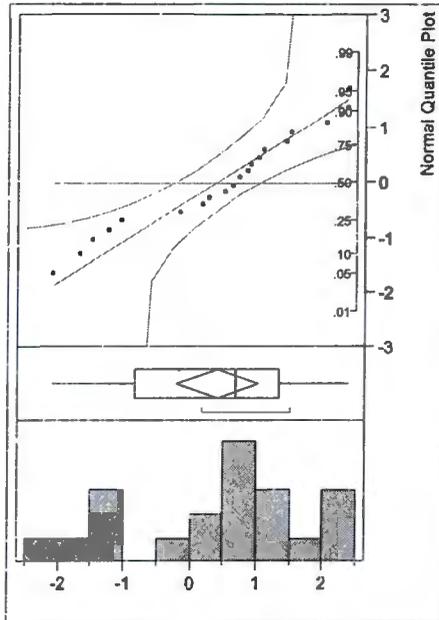
W	Prob<W
0.919837	0.0984

Note: Ho = The data is from the Normal distribution. Small p-values reject Ho.

B XNKI

Gráfica 5

Curva de Distribución de los valores de Testosterona Máxima – Testosterona Basal en la prueba de reserva testicular.



Goodness-of-Fit Test

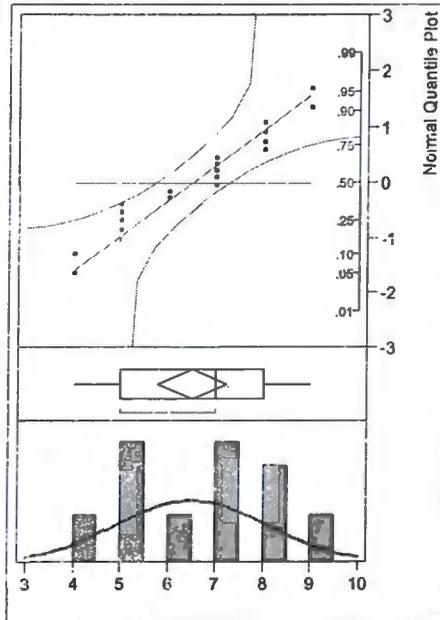
Shapiro-Wilk W Test

W	Prob<W
0.942453	0.2667

Note: H_0 = The data is from the Normal distribution. Small p -values reject H_0 .

Gráfica 6

Curva de Distribución de los datos obtenidos de la suma de las gónadas y la respuesta a la prueba de reserva testicular



Goodness-of-Fit Test

Shapiro-Wilk W Test

W	Prob<W
0.924190	0.1193

Note: H_0 = The data is from the Normal distribution. Small p-values reject H_0 .

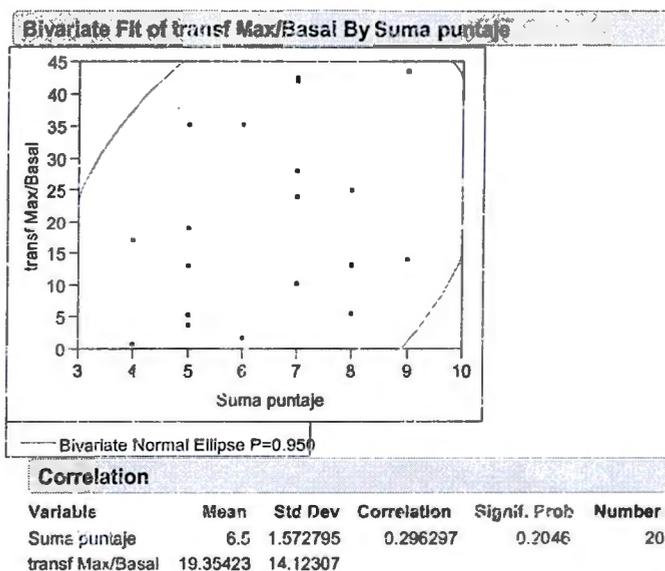
Gráfica 7

Gráfica de respuesta a la curva de estimulación con HCG

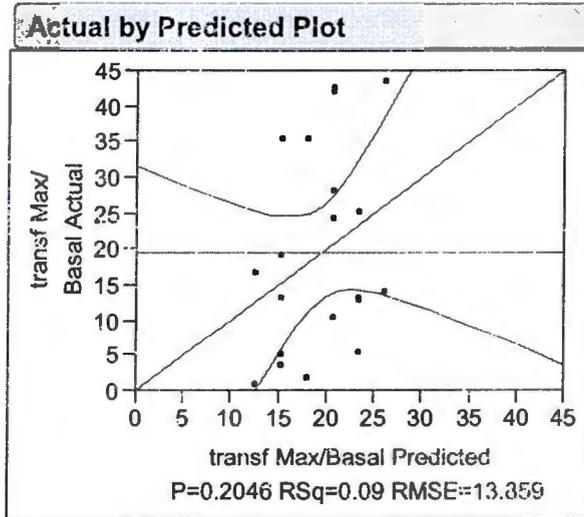


Gráfica 8

Correlación entre diagnóstico histopatológico y respuesta de testosterona a la prueba de estimulación con hCG



Análisis de Varianza entre el nivel máximo de testosterona post-estímulo y el puntaje de la suma de las gónadas.



Power

z	s	d	Number	Power
0.0500	13.85851	4.078661	20	0.2365

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of		F Ratio	Prob > F
		Squares	Mean Square		
Model	1	332.7096	332.710	1.7323	
Error	18	3457.0503	192.058		0.2046
C. Total	19	3789.7599			

