

## **Estados intersexuales. Diagnóstico anatomo-patológico.**

Núria Torán Fuentes

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Entendemos por intersexos las discrepancias entre los parámetros que definen el sexo, es decir los cromosomas, las gonadas, el fenotipo y el sexo mental.

Las anomalías de la diferenciación sexual que son subsidiarias de diagnóstico anatomo-patológico se agrupan en cuatro estados intersexuales: el pseudohermafroditismo femenino, el pseudohermafroditismo masculino, la disgenesia gonadal y el hermafroditismo verdadero. En todos ellos los genitales externos son ambiguos siendo el fenotipo femenino o masculino, las gonadas ovarios, testículos, ovotestes o gonadas fibrosas, mientras que el cariotipo es 46XX, 46XY, o mosaicos.

Este espectro de anomalías se traducen en una variada morfología que el patólogo debe conocer para colaborar en la clasificación final de los pacientes. Actualmente, el reconocimiento de mutaciones específicas para algunos de estos desórdenes son diagnósticas, pero previa a la determinación molecular, el diagnóstico pasa por la caracterización clínica, genética, hormonal e histológica de cada caso.

### **Clasificación:**

#### **Pseudohermafroditismo femenino**

- Aumento de andrógenos fetales (tumores congénitos: adrenales, ováricos)
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hiperandrogenismo materno
- Administración de andrógenos

#### **Pseudohermafroditismo masculino**

- Defecto de secreción de testosterona
  - Anomalías de las células de Leydig
  - Defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona
- Anomalías de acción de los andrógenos
  - Déficit de 5 alfa-reductasa
  - Insensibilidad a los andrógenos
- Persistencia del conducto de Müller

#### **Disgenesia gonadal:** pura o combinada

**Hermafroditismo verdadero:** presencia de teste y ovario contralateral. Ovoteste combinado con testículo u ovario contralateral. Dos ovotestes. Ovoteste y gonadoblastoma contralateral.

En el **pseudohermafroditismo femenino** encontramos como patología más frecuente la hiperplasia suprarrenal congénita o el adenoma cortical adrenal que conducen a la virilización de las pacientes.

El **pseudohermafroditismo masculino** representa el grupo más importante de desórdenes de diferenciación sexual en los que es necesaria la orientación histológica para colaborar al diagnóstico final. Los pacientes con déficit enzimáticos muestran una histología gonadal testicular en los límites de la normalidad. Tanto en la prepubertad como en pacientes post-púberes, únicamente se evidencia una reducción del número total de espermatogonias basales o de células germinales en distintos estadios madurativos.

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos en su forma completa muestra en ambas gonadas tejido testicular embrionario con escasas espermatogonias basales en edad prepuberal. Los pacientes estudiados después de la pubertad presentan túbulos

seminíferos de diámetro reducido ocupados casi exclusivamente por células de Sertoli, aunque esporádicamente pueden observarse espermatogonias que no han iniciado la meiosis. En el intersticio son evidentes los nidos hiperplásicos de células de Leydig maduras. Así mismo es frecuente la fibrosis intersticial que rodea pequeños grupos tubulares, los característicos microadenomas. La forma incompleta en período prepuberal muestra un testículo semejante al de una criptorquidia y en fase postpuberal los túbulos muestran una reducción en su diámetro con presencia de algunas formas madurativas germinales aunque con ausencia de espermatozoides. La hiperplasia de células de Leydig no es tan importante y la fibrosis inexistente.

En la persistencia de conducto de Müller la gonada corresponde microscópicamente a un testículo como el descrito en la resistencia a los andrógenos forma completa, pero muestra de forma específica la presencia de túbulos seminíferos en el seno de la túnica albugínea.

Por lo que respecta a la **disgenesia gonadal** si es pura presenta a ambos lados una gonada fibrosa constituida por un tejido conectivo que recuerda vagamente al estroma ovárico, mientras que en la disgenesia mixta o combinada una gonada es también fibrosa y la contralateral tiene la morfología de un testículo inmaduro con diámetro tubular reducido e hipoplasia de espermatogonias basales que nunca llegarán a madurar.

El **hermafroditismo verdadero** puede combinar gonada ovárica y testicular en cada uno de los lados, siendo su morfología similar a la de unas gonadas embrionarias que difícilmente adquirirán una histología esperada para la edad cronológica del paciente. Pero el interés está en el estudio microscópico del llamado ovoteste, gonada que combina una estructura ovárica generalmente periférica con oogonias y algún folículo primordial y unas estructuras testiculares perfectamente definidas con o sin espermatogonias. Puede también darse la combinación de ovoteste con tumor de los cordones sexuales (gonadoblastoma) En el hermafroditismo es importante estudiar los tejidos vecinos a las gonadas ya que corresponderán a trompas de Falopio del lado ovárico y a deferente y epidídimo del lado testicular, incluso cuando estamos estudiando un ovoteste ayudándonos en casos de difícil identificación.

Debemos recordar que cualquier gonada disgenética tiene un mayor riesgo de malignización, siendo los pacientes con síndrome de resistencia a los andrógenos o con disgenesia gonadal los que presentan una mayor incidencia de gonadoblastomas. En el diagnóstico definitivo de los estados intersexuales la clonación durante los últimos diez años de muchos genes implicados ha permitido la caracterización de varias mutaciones. En un total de 64 pacientes de nuestra casuística propia y de otros centros se han estudiado las mutaciones recurrentes del gen de la 5 alfa reductasa y la dominante del receptor de andrógenos AR. Hay que resaltar que en un 26% no ha sido posible el diagnóstico molecular a pesar de que la morfología orientaba hacia un déficit enzimático o a un síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Torán N. : General histologic diagnosis of intersexual disorders. In "Intersexual States" J. Martinez-Mora. Ed. Doyma. Barcelona 1994:153
- Regadera J.,Martinez-García F., Paniagua R, Nistal M.: Androgen insensitivity síndrome. An immunohistochemical, ultrastructural and morphometric study. Arch Pathol Lab Med 1999; 123:225
- Hull Cl.: How sexually disomorphic are we?. Review and synthesis. Am J Hum Biol 2000; 15:112