

La biopsia en el diagnóstico de la enfermedad pediátrica

Biopsia gonadal en ambigüedad de genitales

Dra. Gabriela Braun-Roth

El estudio histológico de los genitales internos para fines diagnósticos en los casos de ambigüedad de genitales se hace a través de una biopsia excisional, es decir, con la extirpación de la gónada anormal.

La designación, ambigüedad de genitales se emplea en pacientes que tienen órganos sexuales externos mal definidos y cuyas características anatómicas no permiten determinar el sexo del paciente. Generalmente se trata de recién nacidos con alteraciones que suelen interpretarse como hipospadias extremo con escroto bífido y criptorquidia bilateral o por el contrario, fusión de labios e hiperplasia del clítoris.

El abordaje diagnóstico de estos pacientes requiere la participación de varios especialistas: pediatras, genetistas, endocrinólogos, cirujanos plásticos, urólogos, etc. con apoyo de estudios de laboratorio y gabinete.

La determinación del sexo gonadal y del sexo cromosómico sirven para hacer el diagnóstico integral de la alteración para la diferenciación genital de que se trata y por tanto, la conducta a seguir.

Algunas enfermedades que incluyen ambigüedad de genitales no requieren biopsia gonadal, como ocurre en casos de masculinización por hiperplasia suprarrenal congénita, ya que los estudios endocrinológicos y hormonales son suficientes para el diagnóstico. La biopsia es un estudio complementario que debe hacerse una vez que se cuenta con una historia clínica completa, exploración genitourinaria minuciosa, niveles séricos de hormonas

sexuales, la respuesta al estímulo con gonadotropinas y la determinación de enzimas que participan en el metabolismo de las hormonas.

Los estudios de imagen ayudan a localizar las gónadas, pero la impresión del cirujano durante una laparotomía es la que permite decidir qué material se requiere para el análisis histológico. Las estructuras muestreadas pueden ser gónadas, restos müllerianos o tejido conectivo.

INDICACIONES

La biopsia debe realizarse cuando el propósito es determinar el sexo gonadal, generalmente en recién nacidos o niños pequeños con ambigüedad de genitales, para el diagnóstico de la alteración en diferenciación gonadal. Sin embargo, también debe hacerse en niños mayores para el diagnóstico de neoplasias germinales intratubulares y gonadoblastomas que son muy frecuentes en gónadas disgenéticas.

CONTRAINDICACIONES

El procedimiento se hace a través de una laparotomía exploradora que sirve para examinar los órganos sexuales internos. Sus contraindicaciones son las relacionadas a la cirugía. Además de los estudios complementarios mencionados es necesario que la exploración quirúrgica se realice por personal con experiencia, ya que se corre el riesgo de no tomar el tejido adecuado por la dificultad de reconocer macroscópicamente las gónadas intraabdominales.

MANEJO DEL TEJIDO

Para llegar a una conclusión final con todos los datos, es muy importante, identificar correctamente los tejidos en cuanto a lateralidad y situación anatómica y mantener dicha identificación al incluir las muestras. Hay que incluir todo el tejido y con frecuencia es necesario hacer secciones múltiples a varios niveles, ya que el tejido gonadal es

Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Gabriela Braun-Roth. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.
Recibido: agosto, 2009. Aceptado: septiembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Braun RG. Biopsia gonadal en ambigüedad de genitales. Acta Pediatr Mex. 2009;30(6):327-30.

escaso y está inmerso en tejido conectivo. El diagnóstico es sólo morfológico y depende de la identificación de células germinales en los túbulos o en los folículos primarios y la presencia de estroma gonadal indiferenciado (mal llamado ovárico).

Las tinciones rutinarias de HE son suficientes, pero se recomienda la tinción de PAS (ácido periódico de Schiff) que ayuda a identificar las células germinales y la membrana basal tubular y el tricómico de Masson que revela las características del estroma y del tejido fibroso (estría gonadal).

Puede ser utilizada la inmunohistoquímica con PLAP, para fines diagnósticos aunque su valor es discutible. La fosfatasa alcalina placentaria (PLAP = placental-like alkaline phosphatase), normalmente es sintetizada por el sincitiotrofoblasto de la placenta, pero muchas neoplasias malignas germinales o no germinales también la producen. Se la puede detectar tanto en suero como en los tejidos. El testículo normal sólo contiene huellas de esta enzima y por lo tanto no puede demostrarse por técnicas de inmunohistoquímica. En biopsias de gónadas disgenéticas o de testículo en adultos infértiles, suele ser negativa aunque algunos túbulos malformados pueden ser positivos, sin que necesariamente signifique la transformación neoplásica. La utilidad de la PLAP es definitiva en la biopsia de gónadas disgenéticas en etapas postpuberales y de adultos jóvenes por su positividad en neoplasia germinal intratubular y en gonadoblastoma.

INTERPRETACIÓN

El conocimiento del desarrollo embriológico de las gónadas es útil para entender la morfología de la gónada mal diferenciada.

A. EMBRIOLOGÍA. Durante la quinta semana de gestación, en la porción posterior de la pared abdominal, medial al mesonefros, hay un engrosamiento (reborde genital) y el epitelio mesodérmico se invagina en el mesénquima subyacente, formando la gónada indiferenciada. Esta gónada indiferenciada tiene una corteza externa y médula interna. El aspecto histológico de esta gónada indiferenciada es de tejido conectivo muy celular, con fibras cortas y poca colágena que corresponde al estroma de la gónada indiferenciada. Morfológicamente, este estroma se parece mucho al estroma ovárico, lo que no significa que se trate de una gónada femenina.

Cuando los cromosomas sexuales son XX, la médula desaparece y las células germinales de los primordios, provenientes del epitelio mesodérmico del reborde genital que penetraron durante la sexta semana de gestación, migran a la corteza. Si la fórmula cromosómica es XY, la corteza desaparece y la médula se desarrolla para formar el testículo.

La diferenciación de la gónada indiferenciada a testículo depende de un factor que depende del cromosoma Y. Los conductos sexuales masculinos, que se desarrollan a partir de los conductos mesonéfricos, dependen de hormonas (testosterona) también dependientes del cromosoma Y. El cromosoma Y también determina la producción junto con testosterona, de una hormona mülleriana inhibidora que causa reabsorción de los conductos paramesonéfricos de los cuales derivan el útero y las trompas. A falta de este cromosoma, la gónada se diferencia hacia ovario y los conductos hacia útero, cuya diferenciación no depende de hormonas. En ocasiones hay ausencia de la hormona antimülleriana exclusivamente y entonces ocurre una diferenciación testicular normal y completa, pero con desarrollo simultáneo de estructuras müllerianas.

B. PATOLOGÍA

Las patologías más frecuentes de los estados intersexuales son:

- I. Disgenesia gonadal mixta.
- II. Hermafroditismo verdadero.
- III. Deficiencias enzimáticas que dan por resultado una falta de respuesta de los tejidos a la testosterona.
- IV. Tumores.

Disgenesia gonadal mixta

En la disgenesia gonadal mixta los pacientes tienen un cariotipo XY o mosaico, genitales externos ambigüos por hipospadias de severidad variable, testículos intraabdominales y escroto bífido. Tienen dos testículos con diversos grados de malformación y generalmente restos müllerianos de los conductos sexuales femeninos de los que se derivan el útero y oviducto; pueden inclusive formar un útero rudimentario reconocible macroscópicamente. Aunque la patología de esta entidad se describe en los libros de texto como un testículo normal o casi normal y una estría gonadal, originalmente considerada sólo como tejido conectivo, hemos encontrado que ciertamente un testículo está mucho más afectado que otro, pero la alteración en ambos puede variar.

Para fines de este estudio clasificamos las alteraciones focales del testículo en varios grados: 0 = testículo normal; 1 = testículo con alteraciones focales consistentes en túbulos pequeños, escasos, malformados o que invaden la albugínea; 2 = testículos fácilmente reconocibles como tales pero totalmente alterados en la cantidad, distribución, tamaño y forma de los túbulos; 3 = tejido mesenquimatoso con algunos túbulos malformados y pequeños difícilmente reconocibles como tales; 4 = estroma gonadal indiferenciado (mal llamado estroma ovárico); 5 = tejido conectivo denso igual al de cualquier otro sitio, sólo microscópicamente identificado como **“probable gónada”** (estría gonadal).

Clasificación histológica de disgenesia testicular

- | | |
|---|--|
| 0 | Testículo normal |
| 1 | Alteraciones focales (túbulos pequeños, deformes o que invaden la albugínea) |
| 2 | Testículos totalmente alterados aunque fácilmente reconocibles como tales |
| 3 | Tejido mesenquimatoso con túbulos malformados ocasionales |
| 4 | Estroma indiferenciado (sin células germinales) |
| 5 | Tejido conectivo denso (estría gonadal) |

De acuerdo a esta clasificación se encuentra un testículo más afectado que otro en grados muy variables, no necesariamente uno normal y una estría en el lado opuesto. El grado de alteración histológica en ambos testículos está en relación con la respuesta hormonal en la mayoría de los casos: a mayor alteración morfológica en promedio de las dos gónadas, menor la respuesta a la estimulación hormonal. En pocos casos, al hacer el diagnóstico de la ambigüedad, se encuentra un gonadoblastoma. El diagnóstico de tumor intratubular es difícil debido a la malformación y al tamaño de los túbulos; la inmunohistoquímica (PLAP, C-kit) no es de gran ayuda, ya que estos túbulos malformados son positivos en un porcentaje variable y el diagnóstico depende sólo de la impresión morfológica de que se trata de una proliferación anormal de células germinales situadas en la periferia en contacto con la capa basal engrosada que expanden y llenan el túbulo y desplazan a las células de Sertoli hacia el centro.

Hermafroditismo verdadero

El diagnóstico de hermafroditismo verdadero se basa en que exista un ovotestes (lo más frecuente), es decir, una

gónada que en algún sitio muestra túbulos seminíferos malformados y en otro, francos folículos primarios. También puede basarse en que haya una gónada que es un testículo, generalmente disgenético y otra que es un ovario. Es importante tener varios niveles de los cortes, porque en ocasiones las áreas de la gónada indiferenciada son focales y pequeñas. La presencia de restos müllerianos, por bien diferenciados que sean, en presencia de testículos no permite hacer el diagnóstico de hermafroditismo verdadero. Es interesante notar que en la porción ovárica de los ovotestes, el PLAP y C-kit son positivos en casi 100% de las células germinales.

Insensibilidad a testosterona (testículo feminizante)

En esta situación los individuos tienen un fenotipo femenino y un cariotipo XY o mosaico con cromosoma Y. Los pacientes con esta patología tienen alto riesgo de desarrollar un gonadoblastoma similar a lo que ocurre en pacientes con estría gonadal como en el síndrome de Turner con mosaicismo. Por eso se recomienda la extirpación quirúrgica de las gónadas anormales.

En estos casos, ambas gónadas son testículos histológicamente normales o con mínima alteración. No se encuentran elementos ováricos. Inclusive puede no haber ambigüedad de genitales externos aunque frecuentemente existe un falo mayor al clítoris normal o fusión de lo que parecen labios.

Tumores

NEOPLASIA GERMINAL INTRATUBULAR. Esta lesión puede encontrarse en biopsias de testículos criptorquídicos, en infertilidad oligoespérmica y en testículos disgenéticos. En adultos con tumores germinales puede encontrarse en zonas sin neoplasias y aun en testículos contralaterales lo cual no ocurre en testículos prepuberales, por lo que se supone que los tumores germinales en niños tienen etiología diferente. Esta alteración no causa síntomas y suele ser un hallazgo microscópico importante de diagnosticar como marcador para la búsqueda intencional de otros tipos de tumores germinales. Los túbulos seminíferos afectados por la neoplasia intratubular no tienen espermatogénesis y la membrana basal es gruesa. Las células neoplásicas son positivas con PLAP y C-kit.

GONADOBLASTOMA. Es un tumor testicular que contiene nidos de células germinales y células que recuerdan a las células de Sertoli o células de la granulosa.

Se desarrolla en gónadas disgenéticas y en testículos no descendidos. El 80% de los individuos afectados son fenotípicamente mujeres. La mayoría son XY o mosaicos XO/XY. El gonadoblastoma es una neoplasia benigna pero se asocia a otros tumores germinales malignos por lo que se considera como un precursor de este tipo de neoplasias.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. 6ª Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
2. Al-Agha AE, Thomsett MJ, Batch JA. The child of uncertain sex: 17 years of experience. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:348-51.
3. Sinisi AA, Pasquali D, Notaro A, Bellastella A. Sexual differentiation. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(suppl):23-8.
4. Alvarez-Nava F, González S, Soto S, Pineda L, Morales-Machin A. Mixed gonadal dysgenesis: a syndrome of broad clinical, cytogenetic and histopathologic spectrum. *Genet Couns*. 1999;10:233-43.
5. Méndez JM, Schiavon R, Díaz-Cueto L, Ruiz AI, Canto P, Soderlund D, Días-Sánchez V, Ulloa-Aguirre A. A reliable endocrine test with human menopausal gonadotropins for diagnosis of true hermaphroditism in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3523-6.
6. Krasna IH, Lee L, Smilow P, y cols. Risk of malignancy in bilateral streak gonad: the role of the Y chromosome. *J Pediatr Surg*. 1992;27:1376-80.