

## Micropene y criptorquidia bilateral secundarios a síndrome de regresión testicular

### Micropenis and bilateral cryptorchidism secondary to vanishing testes syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de regresión testicular o anorquia bilateral se define como la ausencia de tejido testicular en sujetos con genitales externos de aspecto masculino y cariotipo 46XY. Tiene una incidencia aproximada de uno de cada 20.000 recién nacidos 46XY, de manera que afecta a menos del 5% de los varones con criptorquidia<sup>1,2</sup>. Dada la infrecuencia de esta entidad nosológica, a continuación se presenta el siguiente caso clínico:

Recién nacido a término, con un peso adecuado para la edad gestacional y una longitud de 49 cm (percentil 25), con micropene (0,7 × 0,2 cm), criptorquidia bilateral e hipoplasia escrotal (fig. 1), con padres consanguíneos de 2.º grado y sin otros antecedentes de interés. A las 48 horas de vida se inició el estudio etiológico solicitando un cariotipo que fue 46 XY. La ecografía abdominal mostró 2 estructuras hipocogénicas mal definidas en los conductos inguinales, sin evidencia de restos mulerianos. Durante la primera semana de vida se le realizó un estudio hormonal del que se obtuvieron los siguientes datos: hormona foliculoestimulante, 12 U/l (valores normales [VN]: 0,2–3,5); luteinizante, 17,5 U/l (VN: 0,5–6,5); testosterona, 0,3 ng/ml (VN: 0,3–2,9); 17-hidroxiprogesterona, 3,09 ng/ml (VN: 0,4–10), y hormona antimuleriana (HAM), 0,1 ng/ml (VN: 10–43). Por otro lado, se obtuvieron resultados normales tanto de la gasometría venosa como del ionograma. Posteriormente, se realizó un test de estimulación con gonadotropina coriónica humana a dosis de 1.000 U/día por vía intramuscular cada 48 h<sup>3</sup>, en 3 dosis en total. La concentración de testosterona se determinó 24 h después de la última inyección y fue de 0,45 ng/ml (respuesta anómala). Esta falta de síntesis de testosterona podría estar motivada por una alteración enzimática o por un trastorno del desarrollo gonadal. En este punto, la concentración casi indetectable de la hormona antimuleriana (0,1 ng/ml) sugirió un trastorno del desarrollo gonadal, cuyo diagnóstico definitivo es la biopsia testicular. Finalmente, se practicó una laparotomía suprapúbica exploradora en la que se realizó la biopsia de los



Figura 1 Recién nacido con micropene y criptorquidia bilateral.

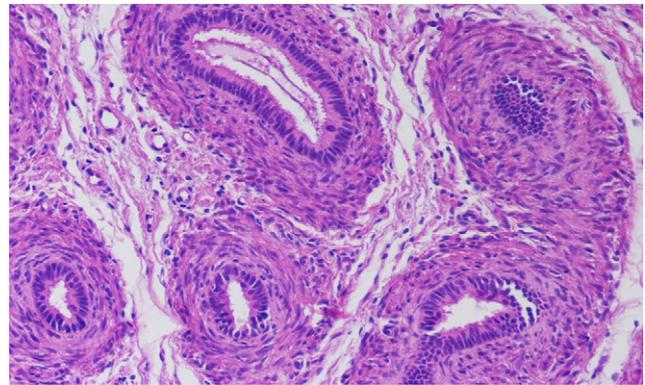


Figura 2 Estudio anatomopatológico de gónada izquierda (estroma fibromuscular sugerente de epidídimo).

supuestos testículos, localizados en los canales inguinales. En el estudio histológico se identificaron estructuras tubulares con estroma fibromuscular, compatibles con epidídimo (fig. 2).

Hoy en día se especula con 2 teorías que pueden explicar este trastorno. Por un lado, los factores genéticos que contribuyen a una degeneración precoz del tejido testicular. Se sabe la importancia de los genes *SRY* y *SF-1* para la adecuada diferenciación testicular, y que el descenso testicular tiene 2 fases, a saber: a) fase intraabdominal, en la que la participación del factor similar a la insulina tipo 3 es primordial para el desarrollo del gubernáculum, y b) fase inguinal, que depende de los andrógenos<sup>4,5</sup>. Así, se han estudiado los genes *SRY*, *INSL3* y *SF1* en sujetos afectados de anorquia bilateral y se encontró sólo un sujeto con mutación en heterocigosis del gen *SF1*<sup>6,7</sup>. Por tanto, los argumentos a favor de esta hipótesis incluyen que es una degeneración testicular bilateral, como si se tratara de un proceso apoptótico, y que hay una mayor incidencia familiar. En el sujeto del caso que se presenta, hay un antecedente de consanguinidad, que orienta hacia un trastorno de origen genético; sin embargo, se investigó el gen *SRY* con resultados negativos.

Por otro lado, la hipótesis mecánica sostiene que cualquier fenómeno obstructivo que altere el descenso testicular normal puede contribuir al desarrollo de la anorquia bilateral. En contra de esta teoría se explica que es un fenómeno bilateral y que, en la mayoría de las exploraciones quirúrgicas, no suele encontrarse ninguna anomalía estructural<sup>1,2</sup>.

Esta entidad tiene un espectro clínico muy variable y puede manifestarse como criptorquidia bilateral aislada o relacionada con micropene, con hipoplasia escrotal o con ausencia de fusión labioescrotal, dependiendo del momento del desarrollo fetal en el que desaparecieron los testículos<sup>1,4</sup>.

Tras la sospecha clínica inicial, los datos de laboratorio que orientan al diagnóstico de anorquia son elevación de las gonadotropinas, disminución de la síntesis de testosterona basal y tras estímulo, y la reducción de la concentración de HAM<sup>3,8</sup>. La determinación de HAM brinda información sobre la funcionalidad de la célula de Sertoli. Así, la concentración indetectable de la hormona en el contexto de la disminución de la síntesis de testosterona, sugiere un trastorno del

desarrollo gonadal (anorquia bilateral frente a disgenesia gonadal), cuyo diagnóstico definitivo es la biopsia gonadal<sup>9</sup>.

El tratamiento depende de la clínica acompañante. En el caso de la presencia de micropene, se recomienda la administración de 3 inyecciones intramusculares de testosterona, a la dosis de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas<sup>1,8</sup>. Por otro lado, hay controversia en cuanto a la implantación precoz o tardía de prótesis testiculares. La actitud más extendida es la colocación de éstas entre los 4 y los 6 años, con el objeto de favorecer el desarrollo escrotal y evitar repercusiones psicológicas. Posteriormente, se implantarán las prótesis definitivas en la época puberal junto con una terapia hormonal sustitutiva<sup>10</sup>.

## Bibliografía

- Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, Nicolino M, et al. Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr*. 2006;149:687–91.
- Rouso I, Iliopoulos D, Athanasiadou F, Zavapoulou L, Vassiliou G, Voyiatzis N. Congenital bilateral anorchia: hormonal, molecular and imaging study of a case. *Genet Mol Res*. 2006;5:638–42.
- Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child*. 2004;89:401–7.
- MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004;350:367–78.
- Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Ritzén EM, Nordenskjöld A, Skakkebaek NE, et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr*. 2007;96:622–7.
- 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;89:6282–5.
- Philibert P, Zenaty D, Lin L, Soskin S, Audran F, Léger J, et al. Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Hum Reprod*. 2007;22:3255–61.
- Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21:351–65.
- Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM. Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3598–602.
- Bodiwala D, Summerton DJ, Terry TR. Testicular prostheses: development and modern usage. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89:349–53.

M. Velázquez de Cuéllar Paracchi<sup>a</sup>, A. Leal Orozco<sup>b</sup>, C. Ruiz Serrano<sup>b</sup>, P. Aguado Roncero<sup>c</sup>, G. Pérez Tejerizo<sup>c</sup> y L. Soriano Guillén<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>b</sup>Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>d</sup>Unidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lsoriano@fjd.es, leansor@hotmail.com (L. Soriano Guillén)

doi:10.1016/j.anpedi.2008.09.004

## Pubertad y menarquia espontáneas en niña con síndrome de Turner y monosomía 45X

### Spontaneous puberty and menarche in a patient with Turner syndrome and 45X monosomy

Sr. Editor

El síndrome de Turner (ST) se caracteriza por la asociación de determinados hallazgos clínicos y la ausencia total o parcial de un cromosoma X<sup>1</sup>. Entre el 50 y el 60% de los casos demuestra una monosomía o ausencia completa de un cromosoma X (45X). Un 20% de los casos presenta alteraciones estructurales de un cromosoma X (monosomía parcial). En el 20% restante se encuentran 2 o más líneas celulares, con alteraciones numéricas o estructurales de un cromosoma X en al menos una de ellas (mosaicismo)<sup>2</sup>. La disgenesia gonadal del ST se relaciona con la haploinsuficiencia de determinados genes en el cromosoma X. La intensidad de la disgenesia ovárica se relaciona con la alteración cromosómica subyacente: puede ser mínima en

sujetos con mosaicismo 46XX/45X o 47XXX/45X, y suele ser máxima en monosomía regular 45X<sup>3</sup>. La insuficiencia ovárica provoca elevación de las gonadotropinas en la primera infancia y, a partir de la edad puberal, produce amenorrea primaria e infertilidad<sup>4</sup>. En la mayoría de los casos, la disgenesia gonadal es prácticamente completa. Sin embargo, en un 20% de los casos, la disgenesia no es completa e inician espontáneamente la pubertad, con una incidencia de menarquia de entre el 16 y el 17%<sup>3,5</sup>. La presencia del segundo cromosoma X tiene una influencia primordial en la aparición de pubertad espontánea, de tal forma que las mujeres con mosaicos que contienen líneas celulares 46XX desarrollan pubertad espontánea en un porcentaje significativamente mayor que aquéllas con monosomía 45X<sup>3,6</sup>. Entre el 2 y el 5% de los sujetos con ST puede presentar fertilidad espontánea, aunque las irregularidades menstruales y la amenorrea precoz secundaria<sup>3</sup> son frecuentes.

A continuación se presenta el caso de una niña de 12 años y 4 meses con hipocrecimiento en el último año (velocidad de crecimiento [VC]: 4,2 cm [menor que percentil 3 {P3}]; desviación estándar {DE} de -2,51). Sus tallas previas