

DOCUMENTO DE CONSENSO

Guía de consenso sobre la gonadectomía profiláctica en el desarrollo sexual diferente



Julio Guerrero-Fernández^{a,b,*}, Pilar González-Peramato^c, Amaia Rodríguez Estévez^d,
 María José Alcázar Villar^{a,e}, Laura Audí Parera^{a,f},
 María Cristina Azcona San Julián^{a,g}, Atilano Carcavilla Urquí^{a,b},
 Luis Antonio Castaño González^{a,h}, José María Martos Tello^{a,i},
 Cristina Mora Palma^{a,b}, María Francisca Moreno Macián^{a,j}, Diego Yeste Fernández^{a,k}
 y Manuel Nistal^l

^a Grupo de Trabajo sobre ADS/DSD de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

^b Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

^c Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Servicio de Pediatría - Endocrinología, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

^e Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España

^f Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^g Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^h Instituto BioCruces - Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

ⁱ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca, Murcia, España

^j Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital La Fe, Valencia, España

^k Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), EndoERN, Barcelona, España

^l Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencias, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 6 de mayo de 2021; aceptado el 6 de noviembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Desarrollo sexual diferente;
 Anomalías de la diferenciación sexual;
 Intersexo;
 Gonadectomía;
 Tumor de células germinales;
 Gonadoblastoma;
 Neoplasia in situ de células germinales

Resumen El riesgo de padecer tumores gonadales de células germinales (TCG) se encuentra incrementado en algunos pacientes con desarrollo sexual diferente (DSD), fundamentalmente en aquellos que presentan material de cromosoma Y. Dicho riesgo, sin embargo, varía considerablemente en función de multitud de factores que dificultan enormemente la decisión de una gonadectomía profiláctica. Con el fin de hacer recomendaciones fundamentadas sobre la conveniencia de este procedimiento en los casos donde existe potencial de malignización, esta guía de consenso evalúa la última evidencia clínica existente, en general escasa, y actualiza los conocimientos en este terreno.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jguerrerofernandez@gmail.com (J. Guerrero-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.11.009>

2530-0164/© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Different sexual development;
Disorders of sex development;
Intersex;
Gonadectomy;
Germ cell tumor;
Gonadoblastoma;
Germ cell neoplasia in situ

Consensus guide on prophylactic gonadectomy in different sex development

Abstract The risk of suffering from gonadal germ cell tumors (GCT) is increased in some patients with different sexual development (DSD), mainly in those with Y chromosome material. This risk, however, varies considerably depending on a multitude of factors that make the decision for prophylactic gonadectomy extremely difficult. In order to make informed recommendations on the convenience of this procedure in cases where there is potential for malignancy, this consensus guide evaluates the latest clinical evidence, which is generally low, and updates the existing knowledge in this field.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La declaración de consenso de las anomalías de la diferenciación sexual del año 2006 estableció el término DSD, del inglés *disorders of sex development* (*anomalías de la diferenciación sexual* o, ahora más usado, *desarrollo sexual diferente* [DSD]), y reorganizó los diagnósticos en tres grupos amplios divididos por sexo cromosómico y, en segundo lugar, por etiología hormonal y genética¹.

Las entidades incluidas dentro de los DSD presentan etiologías y expresiones fenotípicas ampliamente variables, si bien, solo un grupo determinado de ellas, especialmente las que presentan material de cromosoma Y, tienen predisposición a desarrollar neoplasias. Estas son, fundamentalmente, los tumores gonadales de células germinales (TCG) ($\approx 14,9\%$ de la totalidad de entidades DSD; 0,8 a 40% según edad y diagnóstico) y, con mucha menor prevalencia (0,9%) y solamente en algunos subtipos de DSD, los tumores del estroma gonadal y los leiomiomas/hamartomas de músculo liso^{2,3}.

Con los avances en la tecnología de diagnóstico molecular se está ampliando de forma considerable el número de genes causantes de DSD, hecho que está permitiendo una taxonomía más precisa. Sin embargo, determinar el riesgo personalizado de neoplasia gonadal (fundamentalmente TCG) en una persona con DSD sigue siendo una tarea desalentadora si tenemos en cuenta que éste varía considerablemente en función de multitud de otros factores no genéticos.

Con el fin de hacer recomendaciones fundamentadas sobre la conveniencia de gonadectomía profiláctica en casos en los que el potencial de malignización no sea desdeñable, este artículo actualiza los conocimientos en este aspecto y evalúa la última evidencia clínica existente, en general escasa, sobre dicho potencial en cada uno de los grupos o entidades incluidos dentro de los DSD.

Todo lo que se expondrá a continuación hará referencia exclusivamente al riesgo de TCG, ya que constituyen las estirpes malignas más frecuentes que pueden asentar en gónadas de pacientes DSD, y en las que los estudios histopatológicos pueden predecir el riesgo de padecerlos.

Ontogenia de las células germinales

El desarrollo de las células germinales es un proceso muy complejo que está estrictamente organizado en el tiempo

y en el espacio sobre una base genética no del todo bien conocida. Tiene su comienzo en la semana 2 a partir de células somáticas que, a través de un proceso de especificación impulsado por *BLIMP1* y *SOX17*, se transforman en *células germinales primordiales* (CGP). Guiadas por la señalización de *KIT/KITLG*, tiene lugar la migración de las mismas en grupos a lo largo de la línea media desde el epiblasto proximal hasta el ribete gonadal, proceso que transcurre entre las semanas 5 y 6, y momento en que pasan a denominarse gonocitos (testículo) u oogonias (ovario), todavía indistinguibles morfológicamente de las CGP. Durante este periodo tiene lugar una reprogramación epigenética que les confiere la capacidad de transferir la característica de pluripotencialidad a la siguiente generación, fenómeno que es debido, entre otros factores, a genes de origen parental sometidos a impronta genómica que suponen la expresión, entre otros, de los marcadores PLAP (fosfatasa alcalina placentaria), c-KIT y OCT3/4 (factor de transcripción 3/4 de unión al octámero)⁴⁻⁶.

Conformada la gónada indiferenciada (ribete gonadal y células germinales), la puesta en marcha de una vía de señalización hacia la 7.^a semana determinará la diferenciación de la misma como testículo u ovario. En concreto, los genes *SRY* y *SOX9* serán los principales promotores de la diferenciación testicular, trabajando a través de múltiples factores de transcripción como NR5A1 y ZFPM2 para la formación de las células de Sertoli, mientras que el desarrollo del ovario requerirá de la ausencia de la expresión de *SRY*, a la vez que la puesta en marcha de vías de señalización de *WNT4* / β -catenina, *FOXL2* y *RSPO1*, dando lugar a la diferenciación de las células estromales en células de la granulosa. En el testículo, debido a la interacción con las células pre-Sertoli, los gonocitos se diferenciarán en pre-espermatogonias que, como parte de su proceso de maduración, se desplazarán del centro a la lámina basal del tubo seminífero, perdiendo la expresión de los marcadores embrionarios OCT3/4 y c-KIT para, posteriormente, madurar a espermatogonias, adquiriendo expresión de *DDX4* y *TSPY*. Con todo ello, el fin de la diferenciación testicular tendrá lugar en la semana 9, cuando las células de Leydig ya sean capaces de producir testosterona (T) y el factor insulinoide 3 (INSL3), y las células de Sertoli hormona antimülleriana (AMH), mientras que, en el caso del ovario, su diferenciación completa terminará hacia la semana 11 con las células de la teca y la granulosa.

En último lugar, será la presencia de hormonas testiculares (T y AMH) la que determinará la diferenciación genital (interna y externa) masculina y, su ausencia, la femenina^{5,7}.

Patogénesis de las lesiones precursoras de tumor de células germinales en el desarrollo sexual diferente

Por definición, las células germinales primordiales son las células más pluripotentes del organismo tras la embriogénesis, en las que la hipometilación y expresión génica son similares a las de las células madre embrionarias. En la mayoría de los pacientes con DSD las células germinales desaparecen conforme el organismo va creciendo mediante un proceso de apoptosis. Algunas pueden persistir en un estado de inmadurez y, en general, se considera que éstas son las células susceptibles de transformación maligna, pasando a ser una lesión premaligna o precursora de TCG.

Los pacientes DSD que corren riesgo de TCG son aquellos que, en presencia de células germinales, contienen material de cromosoma Y en su cariotipo gonadal, situación que sucede con independencia de que exista, o no, algún grado de diferenciación testicular. Este contenido de material Y incluye a determinados genes implicados en la diferenciación gonadal masculina que se encuentran en la región alrededor del centrómero del cromosoma Y (región GBY): *TSPY* (gen que codifica la «proteína específica del testículo en el cromosoma Y», localizado en Yp11.2) y otros genes candidatos entre los que destacan *SRY* y *DYZ3*⁸.

Partiendo de estas premisas, el problema parece residir en que, en ausencia de células de Sertoli debidamente desarrolladas, las células germinales primordiales que migran a la gónada en desarrollo retienen su fenotipo fetal. En estas condiciones de inmadurez biológica, las células germinales pueden malignizarse por acción de los genes mencionados de la región GBY cuya expresión aumentada promueve la proliferación celular, así como una expresión prolongada de *OCT3/4*^{2,4,6-12}. Otro requisito indispensable es que cualquier alteración que pueda suceder a lo largo del desarrollo gonadal tenga un impacto suficiente en la ubicación o entorno de estas células germinales, pero sin llegar a afectar a su supervivencia; en caso contrario, el riesgo de TCG se considerará nulo si dicho entorno es lo suficientemente hostil para inducir su muerte^{4,12}.

Puede concluirse, pues, que el riesgo oncogénico de estas células germinales en presencia de material Y gonadal depende más de las células de sostén (Sertoli) y del microambiente en que se encuentren las propias células germinales; o, lo que es lo mismo, que está relacionado con el grado de diferenciación gonadal, siendo más alto cuanto mayor sea la inmadurez de la gónada.

Con todo ello, se ha estimado que el riesgo de que tales alteraciones se mantengan postnatalmente y terminen en una lesión precursora de TCG infiltrante (con o sin evolución ulterior a este último) es del 14,9% de media en pacientes DSD con material Y. Esto sucede, fundamentalmente, en aquellos pacientes en los que el defecto genético subyacente conduce a un bloqueo precoz del desarrollo gonadal (v.g., mutaciones o deleciones de *SRY* o *WT1*). Este riesgo, aunque algo menor, también está presente en el mosaicismo 45X0/46XY (cariotipo gonadal), mientras que

resulta significativamente inferior cuando se trata de un DSD que no interfiere con el desarrollo gonadal normal, sino que afecta a la maduración de las células germinales (por ejemplo, las alteraciones en la acción androgénica)^{2,13}.

A estos factores de riesgo de tipo intrínseco deben añadirse otros como el posible papel de las gonadotropinas (especialmente la hormona estimulante del folículo [FSH]), de los estrógenos y, sobre todo, de los andrógenos, lo cual explica el mayor riesgo de desarrollo oncogénico en dos momentos concretos de la vida, la minipubertad y, fundamentalmente, la pubertad/juventud (reinicio de mitosis previamente detenida). También son factores de riesgo la edad del paciente (a mayor edad, mayor riesgo) y la localización gonadal (mayor riesgo en gónadas intraabdominales)^{2,7,14}.

Diagnóstico histopatológico de las lesiones precursoras en pacientes con desarrollo sexual diferente y evolución del riesgo de tumor de células germinales a partir de éstas

El estudio histológico de las gónadas en pacientes DSD permite una clasificación del grado de desarrollo y madurez de las mismas que las agrupan en: (1) cintilla clásica y ovario hipoplásico en gónadas con diferenciación ovárica, (2) cintilla con cordones epiteliales, testículo disgenético y testículo estructuralmente normal en gónadas con diferenciación progresiva hacia testículo, y finalmente, (3) cintilla-testículo y ovotestis en gónadas con diferenciación bipotencial (fig. 1)¹⁵. Son este grado de desarrollo, en combinación con alguna de las circunstancias mencionadas, los factores que pueden contribuir en determinados pacientes DSD a que sus gónadas desarrollen lesiones precursoras (menos frecuente en gónadas completamente desarrolladas como testículo, ovario u ovoteste) y que, en última instancia, puedan progresar tarde o temprano a un TCG infiltrante. Estas lesiones precursoras suelen denominarse genéricamente como GCNIS/GB (de *Neoplasia in situ de células germinales/Gonadoblastoma*) y su diagnóstico está basado en ciertos hallazgos histopatológicos (morfología) combinados, para los casos de DSD con presencia de tejido testicular, con la expresión de determinados marcadores inmunohistoquímicos de pluripotencialidad.

Marcadores de pluripotencialidad en el diagnóstico de lesión precursora de origen testicular: retraso madurativo versus lesión precursora de tumor de células germinales

Como se ha referido, las células germinales en fases iniciales de su ontogénesis expresan determinados marcadores inmunohistoquímicos como *OCT3/4* codificado por *POU5F1*, el Stem Cell Factor (SCF), también conocido como c-KIT ligando (codificado por *KITLG*) y la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP). Tras el nacimiento, aquellas células que mantienen una «maduración retrasada», fundamentalmente las de origen testicular, tienden a conservar la positividad para estos marcadores de pluripotencialidad hasta que entran en apoptosis. Esto explica la no conveniencia de utilizarlos de forma exclusiva en el diagnóstico histológico de

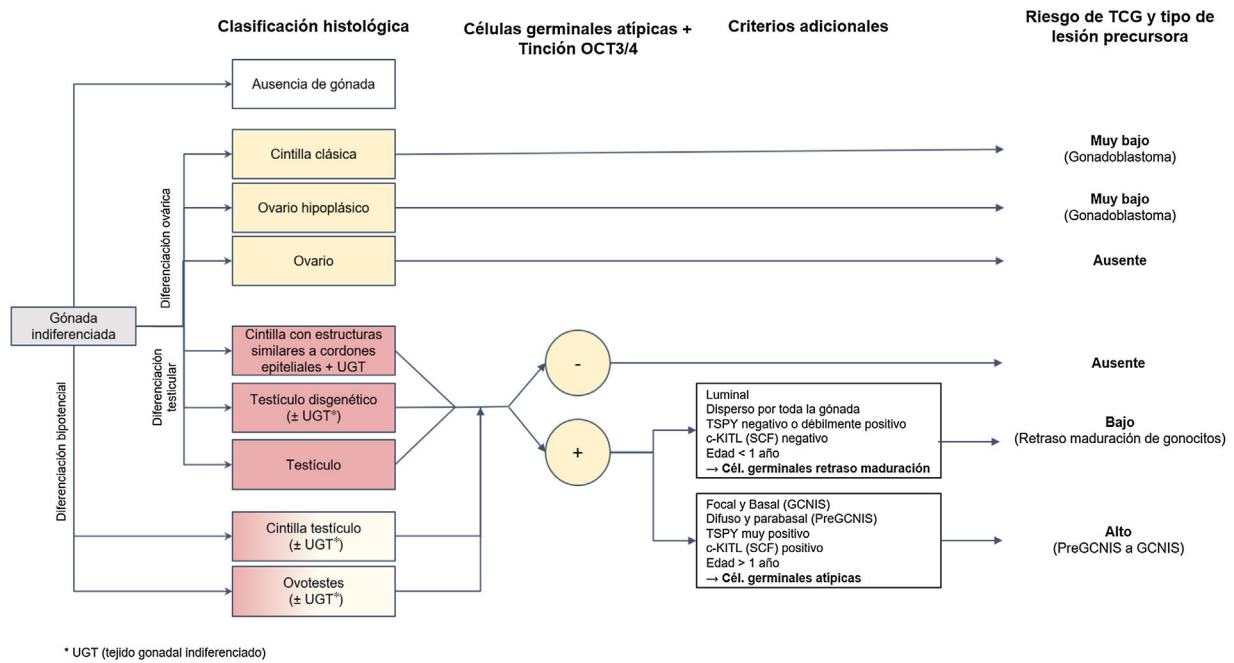


Figura 1 Clasificación histológica de la gónada y riesgo de TCG asociado. Modificado a partir de dos fuentes: Pleskacova et al., 2010²¹ y Nistal et al., 2017²².

GCNIS: *neoplasia in situ de células germinales*; TCG: tumores gonadales de células germinales; UGT: tejido gonadal indiferenciado.

lesión precursora de TCG de origen testicular, al menos en los primeros 6-12 meses de vida, y evitar así el sobrediagnóstico durante el periodo postnatal. Para ello es crucial tener en cuenta otros criterios histológicos diferenciadores propios de tales lesiones como son la distribución de las células OCT3/4 positivas en la gónada, la localización de estas células germinales en el túbulo seminífero, la presencia de atipia celular y la expresión del *KITLG*. En concreto, las células germinales con retraso en la maduración no expresan este último marcador (*c-KITLG* o *SCF*), tienden a localizarse en la porción central y suprabasal de los túbulos seminíferos y se distribuyen difusamente por la gónada, mientras que en las lesiones precursoras de TCG (*neoplasia in situ de células germinales* o GCNIS, como se verá más adelante), sus células expresarán tal factor, tendrán atipia característica, se situarán en situación basal dentro de los túbulos seminíferos en el denominado nicho de la espermatogonia, y tendrán una distribución parcheada^{5,13}.

Precisamente, las gónadas disgenéticas que incluyen parénquima testicular (testículos disgenéticos, cintilla-testículo, cintillas con cordones epiteliales y ovotestes) poseen una mayor incidencia de retraso en la maduración de las células germinales, persistiendo excepcionalmente más allá del primer año de vida^{5,13,16}. Por ello, esta distinción basada no exclusivamente en el marcador OCT3/4 resulta de capital importancia para evitar identificar erróneamente como lesiones precursoras a células inmaduras en gónadas disgenéticas que antaño explicaban frecuencias incorrectas de riesgo de malignización y, por tanto, de evolución a TCG^{6,7,10,13,17}.

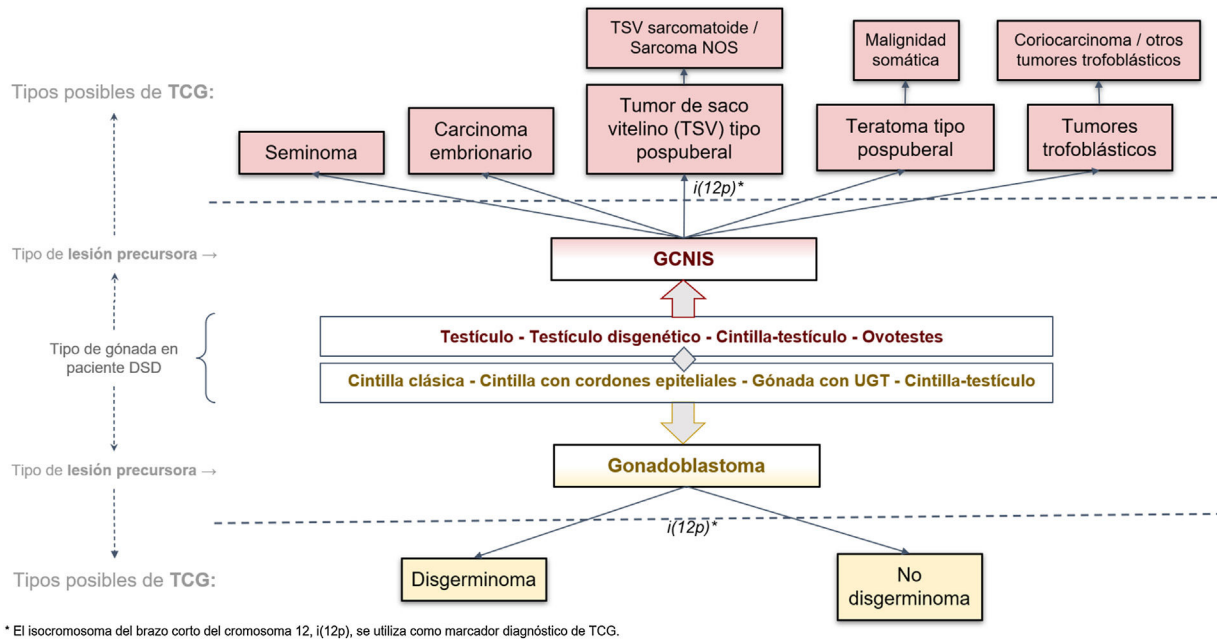
En el caso de las gónadas disgenéticas con material Y cromosómico pero que no contienen tejido testicular

(cintilla clásica y cintilla con cordones epiteliales), la morfología suele ser suficiente para el diagnóstico de lesión precursora, no siendo necesario el empleo de técnicas inmunohistoquímicas; además, no se plantearía el problema del retraso en la maduración que se ha mencionado.

Clasificación histológica de las lesiones precursoras *neoplasia in situ de células germinales/gonadoblastoma (GCNIS/GB)* y el riesgo hacia un tumor de células germinales

A partir del estudio histopatológico de la pieza de biopsia gonadal y, si procede, de los marcadores inmunohistoquímicos referidos, podrá establecerse el diagnóstico de lesión precursora de TCG (fig. 1). Estas lesiones, denominadas genéricamente GCNIS/GB, se subdividen en 2 tipos según las células de soporte (células de Sertoli o células de la granulosa)^{4,5,7,9-11,13,18-22}:

Gonadoblastoma (GB): habitualmente se produce en pacientes DSD que presentan cintillas u ovario hipoplásico; excepcionalmente aparece en tejido testicular. Son pacientes que presentan cariotipo XY (mosaico o no) pero no expresan el gen *SRY*, lo que explica que, en muchos casos, sean fenotípicamente mujeres. Su desarrollo está relacionado específicamente con la región GBY, que incluye, entre otros, al mencionado gen *TSPY*. Así, pacientes 45X0/46XY o mujeres con síndrome de Turner en presencia de material Y tienen mayor riesgo de GB. Sus células de soporte se consideran células de la granulosa (*FOXL2* positivo) y se clasifica como un tumor mixto de células germinales y del estroma gonadal. El diagnóstico es principalmente



* El isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, i(12p), se utiliza como marcador diagnóstico de TCG.

Figura 2 Clasificación histológica de los TCG según la clasificación WHO 2016²⁴ aplicada a gónadas disgenéticas. DSD: *desarrollo sexual diferente*; GCNIS: *neoplasia in situ de células germinales*; TCG: tumores gonadales de células germinales; UGT: tejido gonadal indiferenciado.

morfológico y no suele requerirse inmunohistoquímica para ello. Consiste en nidos circunscritos formados por una mezcla de células germinales en diferente grado de maduración desde muy similares a las de GCNIS (positivas para OCT3/4) hasta semejantes a espermatogonias y células de los cordones sexuales, en ocasiones rodeadas por depósitos hialinos de material de membrana basal compuestos por laminina.

La evolución de un GB a TCG infiltrante es imposible de predecir. La incidencia real de esta evolución no se conoce dada la tendencia en décadas previas a realizar gonadectomía profiláctica en estas pacientes, si bien, se ha descrito que puede estar presente al nacer o desarrollarse más adelante en la vida. Algunas series establecen que solo el 50% se convertirá en tumor maligno infiltrante a lo largo de la vida, principalmente como disgerminoma^{9,23}.

Neoplasia in situ de células germinales (GCNIS), según denominación de la última clasificación de la WHO 2016²⁴; en la literatura médica previa se han utilizado otros sinónimos como CIS (*Carcinoma In Situ*), incorrecto pues no son células epiteliales, o IGCNU (*Intratubular Germ Cell Neoplasia, Unclassified type*), equívoco en cuanto a la significación de inclasificable. Esta lesión es considerada lesión precursora de TCG infiltrante de origen testicular que se localiza en los túbulos seminíferos y que, por lo tanto, tiene lugar en pacientes XY, más o menos virilizados, por la presencia del gen SRY. Las células de soporte son células de Sertoli (positivas para SOX9). Las células de GCNIS son grandes y atípicas, semejantes morfológicamente a un gonocito/célula germinal primordial, situadas basalmente en el tubo seminífero, con amplio citoplasma claro y núcleo angulado hiper cromático con nucléolo prominente. Para su diagnóstico, además de esta morfología, pueden ser necesarios marcadores inmunohistoquímicos (OCT3/4, c-KIT y PLAP).

La posibilidad de desarrollo de GCNIS está ya presente al nacimiento por tratarse de un defecto fetal de la

maduración de los gonocitos, y casi el 100% está predestinado (algunos autores lo sitúan en el 70%) a desarrollarse como un tumor maligno (TCG) con una edad media de aparición entre los 14 y 44 años de edad (más frecuente entre los 20 y 35 años)^{9,10,13,23}.

Recientemente se ha propuesto el término *pre-GCNIS* o *GCNIS infantil* como una lesión intermedia entre el retraso de maduración y el GCNIS que, aunque se sugiere como precursora de esta última, no siempre evoluciona a ella²⁵.

Cuando una de estas lesiones precursoras (GCNIS o GB) progresa hacia un tumor invasivo, lo hace solo hacia estirpes TCG de tipo II (fig. 2). Según la última clasificación WHO 2016²³, estas estirpes incluyen, en el testículo con GCNIS, al seminoma y los tumores no seminomatosos (carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino de tipo postpuberal, teratoma de tipo postpuberal y tumores trofoblásticos de los cuales el más frecuente es el coriocarcinoma), y, en las gónadas disgenéticas tipo cintilla u ovario con GB, al disgerminoma (equivalente al seminoma testicular)^{9,13,23}.

La cronología de esta evolución desde un tejido gonadal inicial hasta un TCG, pasando previamente por lesiones precursoras GCNIS/GB, se muestra en la figura 3.

El binomio riesgo/beneficio de la gonadectomía profiláctica y la toma de decisiones en pacientes con desarrollo sexual diferente con riesgo de tumor de células germinales

La gonadectomía profiláctica solamente es planteable en pacientes DSD con riesgo para TCG. El riesgo de padecer otras estirpes neoplásicas como los tumores del estroma gonadal (referido a los hamartomas de Sertoli-Leydig, adenomas de células de Sertoli y los leiomiomas/hamartomas de

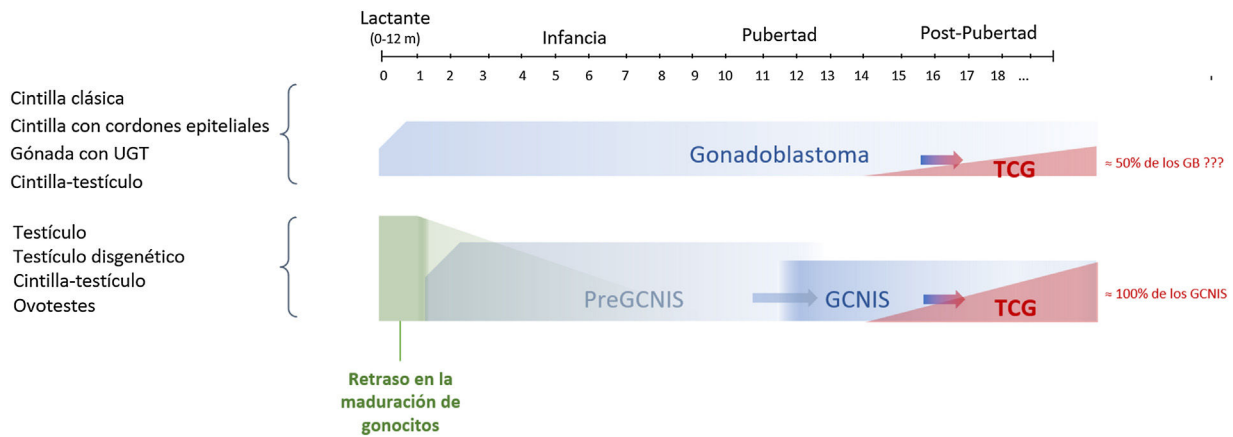


Figura 3 Evolución de los riesgos preneoplásicos (GCNIS/GB) y neoplásicos (TCG) en gónadas DSD con material Y. GCNIS: *neoplasia in situ de células germinales*; TCG: tumores gonadales de células germinales; UGT: tejido gonadal indiferenciado.

Tabla 1 Indicaciones para la biopsia gonadal en pacientes DSD*

- En *prepubertad*, a partir del año de edad (sin haber una clara recomendación, se propone entre 1 y 2 años):
 - Pacientes DSD 46XY con sospecha clínico-hormonal de disgenesia gonadal
 - Pacientes DSD 45X0/46XY
 - Pacientes DSD 46XX con hipervirilización de origen gonadal (46XX ovotesticular y 46XX testicular)
- En *pubertad o pospubertad*, a valorar en las siguientes situaciones:
 - Los pacientes DSD previamente mencionados tras primera biopsia (repetir en pubertad o tres finalizarse ésta)
 - Pacientes DSD 46XX/46XY (en pubertad a la par que la exéresis de parte del tejido gonadal no deseado, o en pospubertad)
 - A valorar si no hay deseo de gonadectomía en pacientes DSD 46XY por anomalías del receptor de andrógenos (en pospubertad)

* El objetivo de la biopsia es el estudio histopatológico para clasificar la gónada y, en caso de tejido testicular y según morfología, valorar estudio inmunohistoquímico (retraso en la maduración de gonocitos [0-12 meses de edad] versus preGCNIS [a partir del año de edad y antes de la pubertad] y GCNIS [habitualmente a partir de la pubertad]).

músculo liso, característicos del síndrome de insensibilidad completa a andrógenos), no justifica *per se* la gonadectomía profiláctica por su baja frecuencia y su carácter casi siempre benigno.

Clásicamente, en la toma de decisiones para la realización de la gonadectomía en los pacientes con verdadero riesgo de TCG se han tenido en cuenta 3 factores: el diagnóstico subyacente, el sexo de crianza y la edad de presentación, añadiéndose recientemente los hallazgos moleculares, histopatológicos e inmunohistoquímicos^{3,8,19}. Pese a los últimos avances en estos campos, los riesgos mencionados de malignización (fundamentalmente en los GB) son meras especulaciones teóricas, desconociéndose la historia natural real de los mismos, tanto en tasas de malignización como en los tiempos de desarrollarlos^{4,5,7,17}. Estas limitaciones obligan a tener en cuenta que una gonadectomía implica infertilidad, la necesidad de suplementación hormonal y la parte subjetiva referida por algunos pacientes de una peor adquisición de caracteres sexuales secundarios, así como un empeoramiento de la calidad de vida pese a una adecuada terapia sustitutiva. Por otro lado, de no optarse por ella, pese a que la tasa de supervivencia de un TCG maligno es elevada (95% a los 5 años), las terapias quimioterápicas de estos entrañan efectos secundarios de por vida como el riesgo de síndrome metabólico y cardiovascular⁵.

Dicho esto, a día de hoy, en los pacientes DSD con actividad gonadal (habitualmente testículos) hay una tendencia creciente a posponer, e incluso evitar, la gonadectomía, equilibrando cuidadosamente el riesgo de desarrollar un TCG por un lado, con el mantenimiento de la función endocrina y del potencial de fertilidad por el otro. En este empeño, la biopsia gonadal sigue siendo el estándar de oro para la evaluación de este riesgo en determinados DSD (tabla 1) y, como pauta general de actuación, se recomienda que la muestra de biopsia sea de un tamaño de 3 × 3 × 2 mm al objeto de disponer de una cantidad suficiente de tejido para el examen anatomopatológico, a la par que requiere de patólogos experimentados en esta área para garantizar una interpretación adecuada de las lesiones. No podemos olvidar, no obstante, que la biopsia no representa necesariamente toda la gónada y que puede escaparse el diagnóstico de una lesión precursora por lo que, en las gónadas con aspecto macroscópico heterogéneo, como por ejemplo los ovotestes, debe procederse a la toma de muestras de diferentes áreas. Además, algunos autores recomiendan que la práctica de la biopsia se combine con otros procedimientos como la orquidopexia o la extracción de esperma en el caso de DSD testicular^{7,8,10}.

De igual manera, a excepción del síndrome de Turner 45X0/46XX o 45X0 sin material de cromosoma Y (demostrado mediante cariotipo convencional, FISH y/u otras técnicas

Tabla 2 Criterios que aconsejan la gonadectomía en pacientes DSD

- Diagnóstico histopatológico de **GCNIS*/GB** (obligado en TCG):
 - En caso de GCNIS, se debe informar a los padres que la presencia de dicha lesión en la biopsia es precursora de un TCG infiltrante en prácticamente el 100% de los casos (menos para algunos autores), en un tiempo de aparición variable (de 5 a 10 años) y con posibilidad de evolución a ser metastásico.
 - En el caso de GB, aunque existe riesgo de TCG, éste se considera menor (se desconoce la cifra exacta).
- Diagnóstico histopatológico de **tejido gonadal indiferenciado** (UGT). Considerado precursor de GB por algunos autores.
- Detección sanguínea de **material Y** mediante cariotipo/FISH o estudio molecular para genes de la región GBY (*TSPY*, *SRY* y *DYZ3*, entre otros) **en pacientes con síndrome de Turner**. Aunque no se realiza habitualmente, podría plantearse FISH en busca de material de cromosoma Y en la gónada.
- A valorar cuando el género sentido es diferente al sexo gonadal o la gónada no es funcionante.

* El GCNIS suele diagnosticarse en pubertad (debe realizarse gonadectomía). El Pre-GCNIS suele ser un hallazgo descrito antes de la pubertad (repetir biopsia en pubertad para comprobar evolución a GCNIS y, en tal caso, proceder a la gonadectomía)

Tabla 3 Propuesta de seguimiento en pacientes DSD con riesgo de TCG* desde el inicio puberal hasta la gonadectomía (o indefinidamente si hay deseo de preservar gónadas)

- Autoexploración gonadal de por vida, y palpación periódica por el pediatra/médico de cabecera.
- Ecografía gonadal anual a partir de la pubertad (en prepúberes si alto riesgo) en las de localización inguinal o escrotal. Se propone, en las de localización intraabdominal, orquidopexia inguinal o escrotal.
- Detección anual de alfa-fetoproteína, beta-hCG y LDH a partir de la pubertad (en prepúberes si alto riesgo) como marcadores de algunos TCG** (tumor del saco vitelino y coriocarcinoma). Alternativa que aún no tiene validez clínica: la detección de microRNA en plasma.

* En este grupo pueden incluirse aquellos pacientes en los que la biopsia no muestra riesgo histopatológico de TCG (GCNIS/GB) pero sobre la que se concluye que podría no ser representativa y donde, además, haya algún factor de riesgo como la presencia de tejido testicular, de material Y o la ubicación intraabdominal de la gónada.

** Aumentos de beta-hCG muy importantes (de varios miles) se asocian a la presencia de coriocarcinoma, mientras que aumentos leves del mismo (de cientos a 1-2 mil) se asocian a presencia de células de sincitiotrofoblasto en cualquier otro TCG. Por otro lado, niveles altos de alfa-fetoproteína son propios del tumor de saco vitelino. No hay aumento de tales marcadores en el seminoma (o disgerminoma en el ovario), el carcinoma embrionario ni el teratoma de tipo pospuberal.

moleculares), si se sospecha que las gónadas sean cintillas cuando son rudimentarias, éstas deben ser siempre examinadas histológicamente para descartar la presencia de tejido gonadal indiferenciado o UGT (lesión precursora de GB), que tiene una alta probabilidad de desarrollar un TCG con el tiempo. Por este motivo, y debido a que desde un punto de vista funcional estos tejidos no tienen ningún tipo de actividad hormonal, debería procederse siempre a su exéresis¹⁰.

Según el resultado del examen histológico, y antes de decidir la realización de la gonadectomía (tabla 2), se debe hacer una estratificación del riesgo de desarrollar un TCG y considerar otros factores, algunos ya mencionados, como la dotación cromosómica y el diagnóstico subyacente, la edad del paciente (mayor riesgo a mayor edad), la raza (riesgo incrementado en la caucásica), la situación anatómica de la gónada (mayor en la intraabdominal), el fenotipo genital, la fertilidad potencial, la calidad de la actividad endocrina de la gónada, la posibilidad de efectuar un autoexamen, los riesgos inherentes de la cirugía y los posibles efectos secundarios del tratamiento hormonal sustitutivo^{3,8,10,14}. A estos factores deben añadirse otros de índole psicológica, no menos importantes, como el grado de entendimiento del riesgo y de cooperación por parte del paciente, así como la congruencia con su identidad de género. Todos ellos en conjunto, y sobre la base fundamental de una evaluación del grado de desarrollo de esta identidad, deben tenerse

en cuenta a la hora de establecer estrategias de actuación y seguimiento. Es por ello que, desde los inicios del abordaje médico de un DSD y, fundamentalmente durante la adolescencia, deba explorarse la identidad de género de estos pacientes y trabajar sobre ella para que cualquier decisión quirúrgica pueda tomarse con mayores garantías de éxito²⁶. Téngase en cuenta, no obstante, que estudios recientes muestran que la mayoría de los individuos adultos con DSD se identifican con el género asignado al nacer, cercano al de la población general, si bien, cuando no existe tal congruencia, la tasa y el grado de disforia de género que existe se han constatado como muy elevados²⁷.

Cuando el paciente con DSD, o sus padres, desean finalmente retener las gónadas pese a que el genotipo y/o el análisis histopatológico e inmunohistoquímico muestren un potencial de malignización no desdeñable, se les puede ofrecer una estrategia basada en la detección proactiva precoz de lesiones localizadas sugerentes de TCG mediante imagen ecográfica periódica a nivel inguinal o escrotal, y/o mediante la autoexploración si las gónadas son fácilmente palpables (localización escrotal). Si, por el contrario, la localización de las gónadas es intraabdominal, dado que las imágenes se han demostrado insuficientes a este nivel, se han propuesto opciones alternativas como la reubicación de las mismas a nivel de canal inguinal para una mejor visualización. Sean estos, u otros, los motivos para retener las gónadas, se aconseja un seguimiento de las mismas a partir

Tabla 4 Propuesta de consenso para la realización de gonadectomía según tipo de DSD

Grupo	Entidad	Riesgo	Recomendación de gonadectomía y seguimiento
DSD con anomalías en el cariotipo	45X0/46XY (Disgenesia gonadal mixta)	Intermedio- Alto para TCG (15-35%)	<p>Se recomienda la gonadectomía, aunque se puede valorar diferir según grado de virilización, identidad de género y deseo genésico (si se constata potencial de fertilidad) ^{2,8,26,27}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infravirilización leve: <ul style="list-style-type: none"> ○ Se requiere biopsia prepuberal bilateral para clasificar la gónada. Orquidopexia en caso de gónadas no palpables (intra-abdominales) entre los 6 meses y 1 año: <ul style="list-style-type: none"> ■ En caso de cintilla u ovario hipoplásico, deberá excluirse la presencia de GB para decidir gonadectomía bilateral precoz. ■ En caso de tejido testicular, valorar presencia y madurez de células germinales (retraso madurativo versus preGCNIS) y plantear seguimiento a partir de la pubertad: <ul style="list-style-type: none"> • Autoexploración cada 3 meses y ecografía anual desde el inicio de la pubertad. • Valorar el seguimiento analítico anual o bianual de marcadores de TCG (beta-hCG, LDH y alfa-fetoproteína) durante la pubertad (véase tabla 3). • Repetir biopsia tras la pubertad (ver a continuación). ○ Repetir biopsia después de la pubertad (17-25 años) en los casos no gonadectomizados precozmente. En este momento es posible evaluar el riesgo de TCG con inmunohistoquímica específica → En caso de GCNIS realizar gonadectomía (como alternativa se puede plantear radioterapia gonadal para preservar la función hormonal de las células de Leydig, más resistentes que las células germinales). • Escasa virilización (genitales ambiguos). <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudio funcional de la gónada (analítica basal durante la minipubertad o test de beta-hCG posteriormente) seguido de... ○ Biopsia prepuberal bilateral para clasificar la gónada ± orquidopexia si procede (véase pauta anterior): valorar gonadectomía bilateral antes o durante la pubertad si (1) producción insuficiente de hormona que obligue a tratamiento hormonal sustitutivo, (2) imposibilidad de llevar la gónada a una posición escrotal estable, (3) sospecha de malignización en la exploración física o ecográfica, (4) anomalías morfológicas o inmunohistoquímicas relacionadas con pre-GCNIS. • Fenotipo femenino: considerar gonadectomía bilateral precoz, esto es, antes de la pubertad (en caso de signos de virilización deberá realizarse en el momento del diagnóstico). Si el paciente o sus padres son reacios a la gonadectomía considerar dejar las gónadas en su sitio y analizar los posibles efectos de la producción de hormonas durante la pubertad. No está indicada la criopreservación.

Tabla 4 (continuación)

Grupo	Entidad	Riesgo	Recomendación de gonadectomía y seguimiento
	46XY/46XX (quimera ovotesticular: cintilla-testículo u ovotestes)	Bajo o muy bajo para TCG (2,6-3%)	<p>La gonadectomía se indicará en la pubertad, y solo de la gónada discordante (teste u ovario) con el género asignado ^{5,8,28-31}:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si se trata de tejidos separados este procedimiento quirúrgico será factible. 2. En los ovotestes (ambos tejidos en una misma gónada) el procedimiento quirúrgico separador sería posible sólo si hay dos zonas diferenciadas (forma bilobulada) de ovario y testículo. Hay quienes preconizan el uso de la ecografía intraoperatoria gonadal durante la exteriorización laparoscópica de las mismas para identificar tejido ovárico y testicular de forma segura^{28,31}: <ul style="list-style-type: none"> - La gonadectomía del ovario se hará en pacientes en quienes se asignó sexo masculino para evitar ginecomastia y formaciones quísticas por estímulo de la FSH durante la pubertad, así como, la extirpación de las estructuras müllerianas. Alternativa temporal al inicio de la pubertad: análogos de GnRh que frenaría tanto el componente testicular como ovárico. - La gonadectomía del testículo se hará en pacientes con asignación femenina para evitar la virilización durante la pubertad. Posteriormente se puede realizar estudio funcional (hormonas basales y test de β-hCG) para valorar la eficacia del procedimiento. Alternativa temporal al inicio de la pubertad: análogos de GnRh que frenaría tanto el componente testicular como ovárico. <p>Si el ovoteste es un tejido mixto indiferenciable macroscópicamente, se requerirá el empleo de análogos de GnRH al inicio de la pubertad y deberá valorarse iniciar la terapia hormonal sustitutiva. La gonadectomía bilateral podrá valorarse realizar tras la pubertad, y la criopreservación podría plantearse según el contenido de células germinales en la gónada.</p>
	45X0/46XX (Sd. Turner)	Casi nulo o Intermedio para TCG (GB) según se detecte material de cromosoma Y o no (0-1% y 12-40% respectivamente)	<p>Todo síndrome de Turner, fundamentalmente el 45X0 no mosaico, requiere de la detección de material Y a nivel sanguíneo (cariotipo/FISH seguido de estudio molecular de genes de región GBY como <i>TSPY</i>, <i>SRY</i> y <i>DYZ3</i>, entre otros) ³²⁻³⁷:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No requerirá gonadectomía ni seguimiento en ausencia de material Y. Téngase en cuenta, no obstante, que si sólo se hizo estudio en sangre mediante cariotipo, este resultado no excluye que pueda haber cromosoma Y en gónadas, situación que ocurre hasta en un 6-11% de los casos, con el consiguiente riesgo de GB. - En caso de detectarse dicho material, estaría recomendada la gonadectomía bilateral al inicio de la pubertad, si bien, hay quien propone biopsia con estudio histopatológico e inmunohistoquímico para tomar esta decisión.

Tabla 4 (continuación)

Grupo	Entidad	Riesgo	Recomendación de gonadectomía y seguimiento
	47XXY (Sd. Klinefelter)	Nulo para TCG	No está indicada la gonadectomía , no requiere biopsia ni tampoco seguimiento específico a nivel gonadal. El riesgo de TCG está descrito exclusivamente a nivel extragonadal. Se ha descrito, de manera excepcional, tumores de células de Leydig ² .
	47XYY	Nulo para TCG	No está indicada la gonadectomía , no requiere biopsia ni tampoco seguimiento específico a nivel gonadal.
DSD XX con hipervirilización	Hipervirilización de origen NO gonadal (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores virilizantes, etc.)	Nulo o casi nulo para TCG	En términos generales no está indicada la gonadectomía , no requiere biopsia ni tampoco seguimiento específico a nivel gonadal: <ul style="list-style-type: none"> - En el caso concreto de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por mutaciones con pérdida de función de <i>CYP21A2</i> no hay riesgo aumentado de TCG (GB). La gonadectomía se realizaría de forma excepcional si se asignara el género masculino en HSC 46XX con grado extremo de virilización. - Se han publicado casos aislados de TCG en otras formas más raras de HSC por mutaciones en <i>CYP17A1</i> y <i>HSD17B3</i>^{38,39}. - En caso de nódulos de tumores de síndrome adrenogenital cuando se hacen autónomos estaría indicado la biopsia testicular de los nódulos para diagnóstico diferencial con tumores de células de Leydig.
	Hipervirilización de origen gonadal (DSD ovotesticular 46XX y DSD testicular 46XX)	En ausencia de <i>TSPY</i> (\pm <i>SRY</i>), posiblemente riesgo bajo o muy bajo (2,6-3%) para TCG. En presencia de <i>TSPY</i> posiblemente riesgo Intermedio del tejido testicular para TCG.	La biopsia gonadal suele ser necesaria para el diagnóstico definitivo en donde, además, se sugiere la realización de un cariotipo para descartar el mosaicismo gonadal, así como el estudio molecular de material de cromosoma Y para establecer riesgo de TCG (al menos <i>TSPY</i> y <i>SRY</i>). Este grupo de disgenesia gonadal 46XX suele tener una causa genética como la translocación del gen <i>SRY</i> al cromosoma X o a un autosoma (10-15% de los casos de DSD ovotesticular, u 80% de los de DSD testicular), o más ocasionalmente, a la duplicación de <i>SOX9</i> , mutaciones en <i>RSPO1</i> , <i>SOX10</i> , <i>NR5A1</i> , <i>NR2F2</i> , <i>WNT4</i> o <i>WT1</i> . Pocas veces subyace un mosaicismo gonadal 46XX/46XY en los que el riesgo de TCG parece ser igualmente bajo (véase entidad 46XY/46XX) ^{5,8,28-31} . La gonadectomía se indicará en la pubertad, y solo de la gónada discordante (teste u ovario) con el género asignado . Véase apartado previo 46XY/46XX: <ul style="list-style-type: none"> - En los casos en los que no subyace causa genética (<i>SRY</i> negativo), se procederá como en el apartado previo mencionado. - En los casos en los que subyace causa genética (<i>SRY</i> \pm <i>TSPY</i>) proponemos seguimiento con marcadores \pm ecografía gonadal durante la pubertad hasta el momento en que se decida la gonadectomía bilateral. Mientras tanto, se puede bloquear la pubertad con análogos de GnRH e iniciar la terapia hormonal sustitutiva.

Tabla 4 (continuación)

Grupo	Entidad	Riesgo	Recomendación de gonadectomía y seguimiento
DSD XY	Disgenesia testicular, completa y parcial (DGC y DGP)	Intermedio - Alto para TCG (12-60%) según alteración molecular	La mayoría de los casos precisan de biopsia gonadal para el diagnóstico definitivo. La decisión de gonadectomía en este amplio subgrupo es complicada ya que el riesgo de TCG varía ampliamente según diversos factores: (1) la presencia del gen <i>TSPY</i> (Yp.11.2) [la detección de <i>SRY</i> sólo indica que existe material del cromosoma Y, pero no es útil como marcador de predisposición tumoral] y de un gen causante (cuando se encuentra, pese a que los riesgos no suelen estar bien establecidos) y, por otro lado, (2) las características de la gónada: posición anatómica (escrotal, inguinal o abdominal) y estadio madurativo (no diferenciada o UGT, ovario, testículo u ovotestes), siendo menor el riesgo tumoral cuanto más madura es la gónada y más baja sea su localización ^{5,8,12,13,17,40} . Para más detalles, se propone lo siguiente:
	DSD XY ovotesticular	Bajo para TCG (2,6-3%)	1. Si se asigna el género femenino o el fenotipo es femenino , se aconseja gonadectomía bilateral precoz o alrededor de la pubertad según tipo de gónada y consideraciones del párrafo anterior, porque: (a) pueden desarrollar lesiones precursoras y tumores invasivos incluso en edad prepuberal, y (b), dado que la gónada es completamente disgenética (DGC), no se van a sintetizar andrógenos y estrógenos. En caso de gónada indiferenciada (UGT), la gonadectomía debe realizarse en el momento del diagnóstico.
	DSD XY ovárico	No descrito. Posiblemente bajo.	2. Cuando existe virilización genital y el género asignado es masculino o existen dudas razonables sobre el género , puede plantearse la opción de posponer la gonadectomía tras la pubertad puesto que los testes, aunque disgenéticos, pueden producir testosterona y permitir cierto grado de virilización en la pubertad de varones 46XY con DGP. Pese a todo, en estos pacientes debe considerarse el riesgo de desarrollar un tumor invasivo frente al beneficio de la posible producción hormonal. Por ello, la decisión de realizar una gonadectomía debe basarse en (1) el resultado de una biopsia prepuberal (para excluir la presencia de GCNIS/GB) y una o más biopsias postpuberales, ambas con análisis inmunohistoquímico detallado, y (2) el resultado del estudio molecular , si existe, como se expone detalladamente a continuación: a. En las mutaciones del gen <i>WT1</i> (síndrome de Frasier y síndrome de Denys-Drash) el riesgo de desarrollar GCNIS/GB oscila entre el 40 y el 60%. Se recomienda gonadectomía bilateral precoz ⁵ . b. En las mutaciones del gen <i>SRY</i> con DGC o DGP, el desarrollo de tumores gonadales varía en las distintas series del 20-52,5% de los pacientes ⁵ . En tales casos se recomienda gonadectomía bilateral precoz , aunque algunos autores proponen como alternativa realizar una biopsia gonadal en casos de virilización escasa con estudio inmunohistoquímico en etapa prepuberal, para excluir la presencia de GCNIS/GB*.

Tabla 4 (continuación)

Grupo	Entidad	Riesgo	Recomendación de gonadectomía y seguimiento
			<p>c. En las mutaciones con efecto dominante en el gen <i>MAP3K1</i>, de reciente descripción, pero prevalencia relativamente elevada entre las causas monogénicas de disgenesia gonadal XY, el riesgo de TCG podría ser elevado⁵. En tales casos se podría recomendar la gonadectomía bilateral precoz, aunque parecería adecuada la alternativa de realizar una biopsia gonadal con estudio inmunohistoquímico en etapa prepuberal para excluir la presencia de GCNIS/GB*.</p> <p>d. En dos pacientes hermanas 46XY con DGC y mutación en homocigosis en el gen <i>DHH</i> se ha descrito la presencia de seminoma a los 30 años de edad y de seminoma y GB a los 17 años⁴¹. La decisión de gonadectomía podría basarse en el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la biopsia prepuberal*.</p> <p>e. Se han descrito GB en pacientes con delección 9p que afecta el gen <i>DMRT1</i>⁴². La decisión de gonadectomía podría basarse en el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la biopsia prepuberal para excluir la presencia de GCNIS/GB*.</p> <p>f. Todos los pacientes del mismo pedigree con mutación en el gen <i>FTHL17</i> (Xp21.2) presentaron DGC y tumor gonadal (GB o disgerminoma a los 15 años)⁴³. La decisión de gonadectomía podría basarse en el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la biopsia prepuberal*.</p> <p>g. Las mutaciones dominantes en <i>SOX9</i> pueden desarrollar GB y disgerminoma⁴⁴. La decisión de gonadectomía podría basarse en el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la biopsia prepuberal*.</p> <p>h. Una mutación con efecto dominante en <i>WWOX</i> y DGP mostró a los 2 años de edad la presencia de células germinales precursoras de GB⁴⁵. La decisión de gonadectomía podría basarse en el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la biopsia prepuberal* aunque no puede hacerse una recomendación basada en la evidencia y podría valorarse, por tanto, la gonadectomía precoz.</p> <p>i. Para el resto de genes no mencionados o si se desconoce la causa, se propone estudio morfológico e inmunohistoquímico de la biopsia prepuberal*.</p> <p><i>* La exclusión en época prepuberal de GCNIS/GB permite posponer la gonadectomía o esperar a una segunda biopsia en la época puberal / postpuberal. Como alternativa a la gonadectomía algunos autores proponen la radioterapia gonadal.</i></p>
	Anomalías de la síntesis de andrógenos	No bien conocido (variable según entidad)	Aunque el riesgo, en general, parece bajo o muy bajo, determinadas entidades parecen tener riesgo de TCG. La decisión de gonadectomía dependerá, por tanto, del diagnóstico molecular y, también, del género asignado ^{5,8,46,47} :

Tabla 4 (continuación)

Grupo	Entidad	Riesgo	Recomendación de gonadectomía y seguimiento
			<ol style="list-style-type: none"> 1. Si se asigna género femenino puede haber virilización en pubertad, por lo que se recomienda la gonadectomía bilateral. 2. En los asignados al género masculino, el riesgo tumoral es desconocido, probablemente bajo porque la diferenciación testicular es normal. Algunos factores como la criptorquidia, grados variables de retraso en la maduración de células germinales y otros factores desconocidos, contribuyen a un mayor riesgo y se han descrito casos de TCG invasivos en esta población. <ol style="list-style-type: none"> a. En el déficit de 17-cetoreductasa (HSD17B3) el riesgo parece intermedio (17-28%) por lo que se recomienda la gonadectomía bilateral pospuberal. En caso de conservar los testículos deben llevarse a posición escrotal, hacer biopsia y realizar un control riguroso de su evolución (tabla 3). b. En el déficit de 5α-reductasa (5αR2) y en la aplasia/hipoplasia de células de Leydig, el riesgo es desconocido aunque no nulo (posiblemente bajo). En el 5αR2, la frecuente adquisición de una identidad de género masculina, la alta posibilidad de masculinización espontánea durante la pubertad e incluso la posibilidad de preservar fertilidad, aconseja preservar las gónadas aunque exige un seguimiento (tabla 3) dado que están descritos, excepcionalmente, los TCG (seminoma en un adulto joven).
	Síndrome de insensibilidad a los andrógenos	<i>Formas completas (CAIS) sin actividad residual de receptor AR: Bajo riesgo de TCG[#]</i> (riesgo variable entre estudios: 1-3% con un riesgo acumulado de un 3,6% a los 25 años, y 33% a los 50 años ⁴⁸ , otros autores estiman un riesgo del 15% pasada la pubertad ⁴⁹ .	Al desconocerse en buena medida el riesgo de malignización en la edad adulta, las decisiones en torno a la gonadectomía en CAIS siguen envueltas en una considerable controversia. En cualquier caso, la recomendación más aceptada actualmente es la gonadectomía en pubertad tardía ya que: (1) el TCG (seminoma) se presenta después de la pubertad, y (2) si se mantienen las gónadas hasta la etapa postpuberal se producirá una feminización puberal espontánea (por aromatización de los andrógenos) sin necesidad de estrógenos exógenos, lográndose una adecuada optimización tanto del desarrollo mamario como de la mineralización ósea. Además, (3) diferir la realización de la gonadectomía permite a la paciente participar en la decisión tras haber sido adecuadamente informada ^{8,50,51} :

Tabla 4 (continuación)

Grupo	Entidad	Riesgo	Recomendación de gonadectomía y seguimiento
			<ul style="list-style-type: none"> • Si se decide la realización de una gonadectomía después de finalizar la pubertad (18-20 años de edad), la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo debe comentarse con la familia y paciente. En general, las dosis de estrógenos que se precisan para mantener la masa ósea y evitar síntomas de deficiencia de estrógenos son superiores a las utilizadas en menopausia, y deben adaptarse a cada paciente. • Por el contrario, si se decide diferir o no realizar la gonadectomía, una opción de seguimiento es la biopsia gonadal con tinción inmunohistoquímica. Con frecuencia, es necesaria la gonadopexia laparoscópica para que la gónada sea accesible. También pueden ser de utilidad marcadores tumorales como β-hCG y LDH, elevados en pacientes con seminomas (β-hCG elevada en el 15-20% de seminomas en estadio avanzados, y LDH en el 40-60% de seminomas). En el seguimiento mediante técnicas de imagen, la RM no parece ser de utilidad para detectar lesiones microscópicas premalignas⁵²; la ecografía y TAC testicular se ha utilizado para la detección de TCG en varones con maldescenso testicular con masas abdominales o inguinales⁵³, aunque este tipo de seguimiento no se ha realizado en mujeres con CAIS, y algunos autores consideran adecuado el seguimiento mediante ecografía semestral de las gónadas de CAIS tras la gonadopexia⁵⁴. Una variante a esta propuesta es la de Patel que recomienda realizar una RM inicial para localizar las gónadas⁵⁰: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Si los testes se visualizan el seguimiento debe realizarse con marcadores tumorales anuales y ecografía testicular semestral. ◦ Si los testes no se visualizan con RM, se recomienda gonadopexia por laparoscopia y biopsia gonadal con valoración de OCT3/4 al final de la pubertad (18-20 años de edad). <p># En CAIS, además del riesgo (bajo) de TCG, no debe olvidarse del riesgo a tumores del estroma gonadal y, más frecuentemente, leiomiomas/hamartomas de músculo liso.</p>
		<p><i>Formas parciales (PAIS) y CAIS con actividad residual del receptor AR: Intermedio - Alto riesgo de TCG (15-20%). Menor, si localización escrotal; estudios recientes reducen este riesgo sustancialmente.</i></p>	<p>No existen estudios de seguimiento de pacientes con PAIS en los que se difiera la gonadectomía, por lo que la actitud predominante es la gonadectomía bilateral precoz⁵¹.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En general, en mujeres se recomienda la gonadectomía prepuberal sin demasiadas reservas, para evitar la virilización y el riesgo de malignización. 2. En los varones, aunque la recomendación es la misma, en caso de deseo por diferir la gonadectomía, se debería proceder a la orquidopexia para facilitar el seguimiento. En tales casos, la estrategia puede ser similar a la recomendada en CAIS (véase más arriba).
	Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos	Bajo o muy bajo para TCG	No está indicada la gonadectomía ni requiere biopsia, si bien, los raros casos de TCG descritos podrían aconsejar un seguimiento a partir de la pubertad o más tardíamente (véase tabla 3) ³ .

beta-hCG: gonadotropina coriónica; DSD: *desarrollo sexual diferente*; FSH: hormona foliculo estimulante; GBY: región alrededor del centrómero del cromosoma Y; GCNIS/GB: *neoplasia in situ de células germinales/gonadoblastoma*; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LDH: lactato deshidrogenasa; TCG: tumores gonadales de células germinales.

del comienzo de la pubertad según se expone en la [tabla 3](#)^{5,8}.

Por último, y sea cual fuere la decisión tomada respecto a la gonadectomía, debe informarse al paciente y sus padres sobre las posibilidades de fertilidad. En primer lugar, es preciso analizar el riesgo de transmitir a la descendencia la condición DSD genéticamente determinada y, por el otro, investigar la presencia de células germinales en la biopsia del tejido gonadal, número que, en general, se reduce considerablemente con la edad, llegando a estar ausente o muy disminuido tras la pubertad en la mayoría de estos pacientes. Este dato de celularidad, no obstante, es muy dependiente de la entidad que se padezca, de modo que puede estar ausente o reducida ya desde el nacimiento en una gran proporción de las disgenesias gonadales, o ser normal o casi normal en sus inicios, pero en reducción progresiva y con predominio de formas inmaduras, en pacientes con insensibilidad completa a los andrógenos o en los defectos leves de la síntesis de andrógenos como el déficit de 5-alfa reductasa. En todo caso, aunque las técnicas de preservación de tejido germinal aplicables hoy en día son factibles (criopreservación de tejido precursor en fases tempranas de la vida o, rara vez, de espermatozoides u ovocitos en algunos casos leves de DSD con inicio puberal espontáneo), se requiere de protocolos de investigación muy estrictos para las técnicas de inducción de fertilidad futura de células germinales inmaduras (maduración in vitro), que ya están conseguidas para el tejido germinal ovárico, pero aún no disponibles en la actualidad para las de origen testicular si no es de forma experimental^{28,29}.

Propuesta para la indicación de gonadectomía profiláctica en el desarrollo sexual diferente

A modo de resumen, las recomendaciones actuales de gonadectomía profiláctica están basadas en el tipo de DSD y se detallan en la [tabla 4](#). La irradiación de las gónadas como alternativa se ha propuesto pero la experiencia es escasa⁸.
55,56,57,58,59

Bibliografía

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, in collaboration with the participants in the International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics*. 2006;118:e488–500.
2. Slowikowska-Hilczler J, Szarras-Czapnik M, Duranteau L, Rapp M, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, et al. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer Epidemiol*. 2020;69:101800.
3. Lucas-Herald AK, Bryce J, Kyriakou A, Ljubicic ML, Arlt W, Audí L, et al. Gonadectomy in conditions affecting sex development - A Registry-Based Cohort Study. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:791–801.
4. Hersmus R, de Leeuw BHCGM, Wolffenbuttel KP, Drop SLS, Oosterhuis JW, Cools M, et al. New insights into type II germ cell tumor pathogenesis based on studies of patients with various forms of disorders of sex development (DSD). *Mol Cell Endocrinol*. 2008;291:1–10.

5. Pyle LC, Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175:304–14.
6. Ulbright TM, Young RH. Gonadoblastoma and selected other aspects of gonadal pathology in young patients with disorders of sex development. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31:427–40.
7. Van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LHJ. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol*. 2015;67:692–701.
8. Cools M, Looijenga LHJ, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumorigenesis in disorders of sex development patients: understanding differences and disorders of sex development (DSD). *Endocr Dev*. 2014;27:185–96.
9. Hersmus R, van Bever Y, Wolffenbuttel KP, Biermann K, Cools M, Looijenga LHJ. The biology of germ cell tumors in disorders of sex development. *Clin Genet*. 2017;91:292–301.
10. Spoor JA, Oosterhuis JW, Hersmus R, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, et al. Histological assessment of gonads in DSD: relevance for clinical management. *Sex Dev*. 2018;12:106–22.
11. Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer*. 1970;25:1340–56.
12. Cools M, Looijenga LHJ, Wolffenbuttel KP, Drop SLS. Disorders of sex development: update on the genetic background, terminology and risk for the development of germ cell tumors. *World J Pediatr*. 2009;5:93–102.
13. Cools M, Wolffenbuttel KP, Drop SLS, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination. *Sex Dev*. 2011;5:167–80.
14. Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. *Clin Endocrinol*. 2017;86:621–7.
15. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Perspectives in pediatric pathology, Chapter 5 Gonadal dysgenesis. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18:259–78.
16. Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP, Wolter Oosterhuis J, Looijenga LHJ. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*. 2006;27:468–84.
17. Cools M, van Aerde K, Kersemaekers A-M, Boter M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5295–303.
18. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR. Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:e50–9.
19. Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, Biermann K, Hoebeke P, Cools M, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol*. 2016;12:411–6.
20. Looijenga LHJ, Kao C-S, Idrees MT. Predicting gonadal germ cell cancer in people with disorders of sex development; insights from developmental biology. *Int J Mol Sci*. 2019;20:5017, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20205017>.
21. Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, et al. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev*. 2010;4:259–69.
22. Nistal M, González-Peramato P, Serrano Á. Disorders of sexual development from the pathologist's perspective. En: *Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology*. Springer; 2017. p. 9–16.

23. Looijenga LHJ, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M, Drop SLS, Wolfenbittel KP. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:480–95.
24. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs-Part A: Renal penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016;70:93–105.
25. Emerson RE, Ulbright TM. 13 - Neoplasms of the Testis. En: Cheng L, MacLennan GT, Bostwick DG, editores. *Urologic Surgical Pathology.* Elsevier; 2020. p. 731–833.
26. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:415–29.
27. Callens N, van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SLS, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. *Horm Behav.* 2016;86:8–20.
28. Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, Rosoklija I, Gosiengfiao Y, Yerkes E, et al. Presence of germ cells in disorders of sex development: implications for fertility potential and preservation. *J Urol.* 2017;197:937–43.
29. Islam R, Lane S, Williams SA, Becker CM, Conway GS, Creighton SM. Establishing reproductive potential and advances in fertility preservation techniques for XY individuals with differences in sex development. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91:237–44.
30. Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, Garvey E. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: Considerations in newborns and adolescents. *Semin Pediatr Surg.* 2019;28:150841.
31. Cools M, Pleškacova J, Stoop H, Hoebeke P, van Laecke E, Drop SLS, et al. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46 XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1171–80.
32. Grinspon RP, Rey RA. Disorders of sex development with testicular differentiation in SRY-Negative 46XX individuals: clinical and genetic aspects. *Sex Dev.* 2016;10:1–11.
33. Şimşek E, Binay Ç, Demiral M, Tokar B, Kabukçuoğlu S, Üstün M. Gonadoblastoma and papillary tubal hyperplasia in ootesticular disorder of sexual development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8:351–5.
34. Li Z, Liu J, Peng Y, Chen R, Ge P, Wang J. 46 XX Ovotesticular disorder of sex development (true hermaphroditism) with seminoma: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e22530.
35. Delforge X, Brachet C, Damry N, Segers V, Luyckx S, Heinrichs C, et al. A novel approach in the intraoperative management of ovotesticular DSD. *J Pediatr Urol.* 2020;16:768–70.
36. Shankar RK, Inge TH, Gutmark-Little I, Backeljauw PF. Oophorectomy versus salpingo-oophorectomy in Turner syndrome patients with Y-chromosome material: clinical experience and current practice patterns assessment. *J Pediatr Surg.* 2014;49:1585–8.
37. Zelaya G, López Marti JM, Marino R, de Dávila MTG, Gallego MS. Gonadoblastoma in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2015;18:117–21.
38. Kwon A, Hyun SE, Jung MK, Chae HW, Lee WJ, Kim TH, et al. Risk of gonadoblastoma development in patients with Turner syndrome with cryptic Y chromosome material. *Horm Cancer.* 2017;8:166–73.
39. Silveri M, Grossi A, Bassani F, Orazi C, Camassei FD, Zaccara A. Ullrich-Turner syndrome and tumor risk: is there another chance to early gonadectomy in positive TSPY and SRY patients? *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26:273–6.
40. Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, Assumpcao JG, De Mello MP, Maciel-Guerra AT, et al. OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Hum Reprod.* 2011;26:3450–5.
41. Oliveira RM, Verreschi IT, Lipay MV, Eça LP, Guedes AD, Bianco B. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med J.* 2009;127:373–8.
42. Brooke AM, Taylor NF, Shepherd JH, Gore ME, Ahmad T, Lin L, et al. A novel point mutation in P450c17 (CYP17) causing combined 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2428–31.
43. Deeb A, Al Suwaidi H, Attia S, Al Ameri A. 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency due to a R96Q mutation causing hypertension and poor breast development. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015;2015:150069.
44. Kersemaekers AM, Honecker F, Stoop H, Cools M, Molier M, Wolfenbittel K, et al. Identification of germ cells at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY. *Hum Pathol.* 2005;36:512–21.
45. Werner R, Merz H, Birnbaum W, Marshall L, Schröder T, Reiz B, et al. 46 XY gonadal dysgenesis due to a homozygous mutation in desert hedgehog (DHH) Identified by exome sequencing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E1022–9.
46. Fredette ME, Cusmano K, Phornphutkul C, Schwab J, Caldamone A, Topor LS. Early-onset gonadoblastoma in a 13-month-old infant with 46,XY complete gonadal dysgenesis identified with prenatal testing: a case of chromosome 9p deletion. *AACE Clin Case Rep.* 2019;5:e380–3.
47. Tang R, Liu X, Pan L, Chen R. Novel mutation in FTHL17 gene in pedigree with 46XY pure gonadal dysgenesis. *Fertil Steril.* 2019;111:1226–35, e1.
48. Bhagavath B, Layman LC, Ullmann R, Shen Y, Ha K, Rehman K, et al. Familial 46 XY sex reversal without campomelic dysplasia caused by a deletion upstream of the SOX9 gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;393:1–7.
49. White S, Hewitt J, Turbitt E, van der Zwan Y, Hersmus R, Drop S, et al. A multi-exon deletion within WWOX is associated with a 46XY disorder of sex development. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:348–51.
50. Cools M, Hoebeke P, Wolfenbittel KP, Stoop H, Hersmus R, Barbaro M, et al. Pubertal androgenization and gonadal histology in two 46 XY adolescents with NR5A1 mutations and predominantly female phenotype at birth. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:341–9.
51. Sasaki G, Nakagawa K, Hashiguchi A, Hasegawa T, Ogata T, Murai M. Giant seminoma in a patient with 5 alpha-reductase type 2 deficiency. *J Urol.* 2003;169:1080–1.
52. Abacı A, Çatlı G, Kırbıyık Ö, Şahin NM, Abalı ZY, Ünal E, et al. Genotype-phenotype correlation, gonadal malignancy risk, gender preference, and testosterone/dihydrotestosterone ratio in steroid 5-alpha-reductase type 2 deficiency: a multicenter study from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2019;42:453–70.
53. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124:293–300.
54. Cools M, Wolfenbittel KP, Hersmus R, Mendonca BB, Kaprová J, Drop SLS, et al. Malignant testicular germ cell tumors in post-pubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. *Hum Reprod.* 2017;32:2561–73.
55. Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of gonadectomy in patients with complete androgen insensitivity syndrome-current recommendations and future directions. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29:320–5.
56. Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, Hannema SE, Audi L, Köhler B, et al. Management of gonads in adults with androgen insensitivity: an international survey. *Horm Res Paediatr.* 2018;90:236–46.
57. Nakhal RS, Hall-Craggs M, Freeman A, Kirkham A, Conway GS, Arora R, et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls

- and women with complete androgen insensitivity syndrome. *Radiology*. 2013;268:153–60.
58. Muttarak M, Peh WCG, Chaiwun B. Malignant germ cell tumours of undescended testes: imaging features with pathological correlation. *Clin Radiol*. 2004;59:198–204.
59. Wunsch L, Holterhus PM, Wessel L, Hiort O. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. *BJU Int*. 2012;110:E958–65.