

Síndrome de los testículos rudimentarios

Por los Dres.:

JULIO GONZALEZ HERNANDEZ,* MIRTHA PRIETO VALDES,*
VALENTINA DE ARMAS EGUINO,** AGUSTIN PARAMIO RUIBAL,*** MANJEL VERA****
y RICARDO GÜEL GONZALEZ*****

González Hernández, J. y otros. *Síndrome de los testículos rudimentarios*. Rev Cub Ped 50: 4, 1978.

Se presentan las características clínicas de 8 pacientes con fenotipo masculino y diagnóstico de testículo rudimentario, en edades comprendidas entre 56 días y 14 años. En todos los niños la talla se encontraba afectada y 4 de ellos tenían alteraciones del cráneo. Todos los niños tenían genitales externos extremadamente pequeños. El volumen testicular era menos de 1 cm en 6 niños, en los restantes ambos testículos eran intrabdominales, no se obtuvo respuesta hormonal después de la estimulación con gonadotropina coriónica humana en ninguno de los 5 niños a quienes se practicó esta prueba, se descubrió la imagen histica del testículo de 4 pacientes. Se comentan las posibilidades de diagnóstico y tratamiento en estos pacientes.

INTRODUCCION

En 1962 *Bergadá y colaboradores*¹ describieron cuatro pacientes con fenotipo masculino y desarrollo somático aparentemente normal, en los cuales, tanto el pene, como los testículos, tenían un ta-

maño extremadamente pequeño, independientemente de la poca edad de los pacientes, y caracterizaron esta entidad, según el término propuesto por *Wilkins*:² "síndrome de los testículos rudimentarios". Desde entonces, y aunque muy pocos pacientes han sido identificados, la entidad aparece citada en todos los libros y tratados de diferenciación sexual.³⁻⁵

Con nuestro trabajo queremos presentar las características de 8 pacientes que, después de haber sido estudiados en nuestro servicio, consideramos que cumplen los requisitos diagnósticos de este síndrome.

MATERIAL Y METODO

Se presenta el estudio de 8 pacientes con fenotipo masculino, en edades comprendidas entre 56 días y 14 años. A todos se les confeccionó historia clínica,

* Especialista de I grado en endocrinología del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, La Habana.

** Especialista de I grado en pediatría del IEEM.

*** Especialista de I grado en anatomía patológica. Jefe del departamento de anatomía patológica del hospital docente "Comde. Manuel Fajardo", La Habana.

**** Residente de 3er. año de endocrinología.

***** Especialista de I grado en endocrinología del IEEM. Jefe del Dpto. de endocrinología infantil en el hospital infantil docente "Pedro Borrás", Vedado, Ciudad de La Habana.

en la que se insistió en la búsqueda de antecedentes familiares de anomalías similares, administración de preparados hormonales u otros fármacos, traumatismo, radiaciones, u otros factores durante el período prenatal. En el examen físico se precisaron las características de los genitales externos y, la detección de malformaciones somáticas. Para la evaluación del tamaño testicular se utilizó el orquidómetro de Prader.⁷ A cada paciente se le realizó examen de cromatina sexual⁸ y se determinó su fórmula cromosómica.⁹ Se midieron los 17 cetosteroides (17-Ks),¹⁰ pregnandioliol, (P'dioliol)¹¹ y pregnantrioliol (P'trioliol);¹¹ 2 días antes y, 2, 4 y 6 días después de la administración de una dosis única de gonadotropina coriónica humana (HCG) por vía IM: 5 000 U/m² superficie corporal.¹² Se realizó radiografía de cráneo y edad ósea, que se comparó con los patrones de *Greulich* y *Pyle*.¹³ Las curvas de crecimiento corporal y peso se compararon con los patrones de *Tanner* y *colaboradores*.¹⁴

RESULTADOS

Entre las características que se deben señalar en nuestros pacientes, están las

tempranas edades en que fueron diagnosticados la mayoría de ellos. En 4 pacientes, el diagnóstico se hizo antes de los 2 años (cuadro I). Sólo 2 niños tenían antecedentes de consanguinidad (los padres eran primos hermanos). La talla estaba afectada en todos los niños; en 3 de ellos la estatura era inferior al tercer percentil. En casi todos, el peso se correspondía con la talla; sin embargo, la maduración ósea, era normal y estaba retrasada sólo en un niño cuya talla estaba por debajo del tercer percentil (cuadro II). En 4 niños se encontraron alteraciones del cráneo (cuadro III). Tanto el pene como los testículos eran extremadamente pequeños. Esto pudo comprobarse durante el acto quirúrgico, también en los niños con testículos retenidos. El tamaño de las bolsas se correspondía con el de los testículos y llama la atención que 2 niños tenían hipospadias graves (cuadro IV) (figuras 1, 2, 3, 4). Todos los pacientes eran cromatin-negativos, con fórmula cromosómica 46,XY normal. Se realizó la estimulación gonadal a 5 niños; en ninguno de los cuales pudo detectarse actividad hormonal testicular antes, durante o después de la administración de la HCG (cuadro

CUADRO I

CARACTERISTICAS GENERALES

Paciente	1ª consulta (edad en años)	Antecedentes de consanguinidad	Color de la piel
1	6	—	M
2	1,9	—	B
3	0,2	—	B
4	7,8	+	B
5	6	—	M
6	1,5	—	B
7	14	—	M
8	1,2	+	B

B: blanca.
M: mestiza

CUADRO II

MADURACION SOMATICA

Paciente	Talla (percentil)	Peso (percentil)	Edad ósea (en años)
1	3	— 3	N
2	50	75	N
3	— 3	50	N
4	— 3	— 3	— 5
5	50	25	N
6	50	50	N
7	50	25	— 1
8	— 3	— 3	N

N: normal.

V). La imagen hística obtenida en la biopsia de testículo de 4 pacientes era muy similar en todos ellos (cuadro VI). En ninguno había indicio de maduración puberal, a pesar de haberse tomado la muestra algunos días después de la estimulación con HCG.

COMENTARIOS

La característica fundamental de estos pacientes es el tamaño extremadamente pequeño de los genitales evidente desde el nacimiento, aun cuando tienen un desarrollo somático que se corresponde con su edad cronológica. En uno de nuestros pacientes este hecho fue notado desde los 56 días de nacido, en tanto que, de los pacientes descritos por Bergadá, 3 tenían menos de un mes de vida.¹

Los testículos pueden situarse en cualquier punto del trayecto de descenso, desde el abdomen hasta las bolsas escrotales, pero frecuentemente se encuentran en situación intrabdominal. La consistencia de los testículos no está bien precisada en los distintos informes; algunos autores los han encontrado duros, otros, suaves, y no parece haber unidad de criterio respecto a esto. Muchas veces, los testes se palpan como estructuras fibrosas, de forma irregular, indistinguibles, en ocasiones, de los elementos del cordón espermático. Aunque su pequeño tamaño es algo evidente, la mejor forma de valorar esto es, comparándolos con los patrones que existen para tales fines. En nuestro servicio uti-

CUADRO III

MANIFESTACIONES RADIOGRAFICAS

<i>Cráneo</i>	
Normal	4
Pequeño	3
Calcificaciones petroclinoideas	1
Calcificaciones interclinoideas	1
Porosis del dorso selar	1
Hidrocefalia compensada	1
<i>Otras</i>	
Pelvineumografía normal (n = 2)	2
Rotación de pelvis y cálices derechos	1

CUADRO IV

CARACTERISTICAS DE LOS GENITALES EXTERNOS

Paciente	Pene longitud (cm)	Volumen testicular (ml)		Bolsas escrotales
		Derecho	Izquierdo	
1	1,5	—	—	pequeñas, hipoplásicas
2	1,5	1	—	hipoplásicas
3	Fetal	—	—	hipoplásicas
4	Fetal	— 1	— 1	hipospadias penoescrotal
5	Fetal	— 1	— 1	poco desarrolladas
6	1,5	— 1	— 1	pequeñas
7	1,5	1	1	poco desarrolladas
8	Fetal	— 1	— 1	hipospadias penoescrotal

lizamos el orquidómetro de Prader,⁷ y de acuerdo con este patrón consideramos como anormales aquellos testes que midan menos de 1 ml durante la infancia, o menos de 7 ml en el adulto. En 5 de nuestros pacientes el pene se había referido como "pene fetal", para hacer notar el tamaño extremadamente pequeño de éste.

Aun cuando la mayoría de los pacientes descritos tienen una diferenciación sexual completamente masculina^{1,15} se han informado pacientes aislados con grados variables de ambigüedad de los genitales externos.¹⁶⁻²⁰ En 2 de nuestros pacientes había hipospadia penoescrotal; uno de ellos tenía estructuras de menos de 1 ml, situados en sus respectivas bolsas; el otro, tenía testículos migratorios, de menos de 1 ml de volumen.

El total de pacientes presentados hasta el momento actual es pequeño, y en ninguno de ellos se han encontrado malformaciones somáticas. Entre nuestros pacientes encontramos una frecuencia de malformaciones somáticas que consideramos es superior a la que corresponde a la población general. Llamaban la atención, en especial, 2 niños, por el pequeño tamaño de la cara y el cráneo. Otro hecho significativo entre nuestros pacientes fue que, en todos, la talla se encontraba por debajo del 50 percentil.

Se han informado pocos estudios hormonales dinámicos en estos pacientes. Najjar¹⁵ encontró liberación defectuosa de testosterona como respuesta a la estimulación con HCG. Nosotros encontramos, en forma indirecta, resultados similares en los 5 pacientes a los cuales se realizó esta estimulación. La eliminación urinaria de 17 cetosteroides, pregnandiol y pregnantriol no se modificó después de la administración de HCG, en la forma descrita en niños normales.^{12,21,22} Esto hace pensar que en estos pacientes, la función testicular se mantiene afectada de por vida y hace sospechar que en la pubertad, sea incapaz de garantizar una buena virilización. A pesar de esto, se han encontrado niveles plasmáticos de gonadotropinas (FSH y LH) en el rango prepuberal normal, que

respondían bien a la estimulación con LHRH, en 4 niños estudiados.¹⁵ Para Najjar, esto pudiera explicarse por la corta edad de los pacientes en el momento de su estudio y, sugiere que, en el transcurso de la vida, se instala progresivamente, el hipergonadotropinismo, principalmente a expensas de FSH, hecho característico del hipogonadismo por daño gonadal primario.



Figura 1. Paciente de 10 años con baja talla y microgenitalismo.



Figura 2. Acercamiento al área genital. Poco desarrollo del pene y las bolsas.

El origen de esta entidad es desconocido. *Wilkins*² y *Bergadá*^{1,2,3} consideraron que el síndrome era producido por un fallo en la producción de andrógenos, por el testículo fetal, en el momento necesario, que aunque le permitió completar la diferenciación sexual de los genitales externos, fue insuficiente para lograr el tamaño adecuado de los mismos. La sustancia inhibidora de los conductos de Müller no parece estar afectada y es probable que tampoco, al menos inicialmente, la estimuladora de los conductos de Wolff, ya que la diferenciación de los genitales internos se completa en forma masculina. Todo esto sugiere un defecto parcial o posterior en tiempo, o que este sistema hormonal se agotara en algún momento.

*Wilkins*² situó, arbitrariamente, la entidad dentro del grupo de las disgenesias gonadales; posteriormente, *Federman*,³ en 1970, la sitúa como un estadio intermedio, entre la disgenesia gonadal mixta y la diferenciación testicular completa y, plantea la posibilidad de que, en estos pacientes, al igual que en la disgenesia gonadal mixta, se pueden ver grados variables de ambigüedad de los genitales, tanto externos como internos, a consecuencia del fallo gonadal durante la embriogénesis y, cita ejemplos de pacientes con útero y trompas rudimen-



Figura 3. Paciente de 6 años. Muy poco desarrollado de los genitales externos.

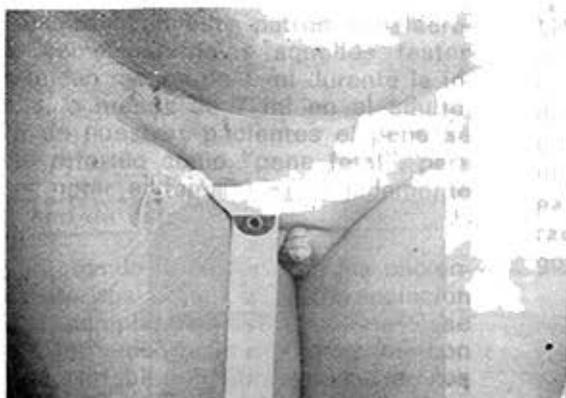


Figura 4. Acercamiento del área genital. Pene extremadamente pequeño, bolsas hipoplásicas y vacías.

CUADRO V

RESULTADO DE LAS INVESTIGACIONES

a) Cromatina sexual negativa (n = 8)	8
b) Cariotipo 46,XY (n = 8)	8
c) Estimulación con HCG (n = 5)	
17 Ks: no respuesta	5
P'diol: no respuesta	5
P'triol: no respuesta	5
Urocitograma: No respuesta	5

tarias, coincidiendo con testículos rudimentarios o atróficos. Según este autor, el daño embrionario sería precoz incluso al periodo de diferenciación gonadal, lo que coincidiría con la fórmula cromosómica XO/XY, encontrada en algunos de estos pacientes. Sin embargo, al igual que en nuestra serie, la mayoría de los pacientes reconocidos tenían fórmula 46,XY, indistinguible de la del varón normal.²⁴

Otra posible causa que pudiera plantearse es el fallo en la respuesta por el órgano efector (en este caso el testículo y los genitales externos) a la estimulación por los andrógenos o sustancias estimuladoras del desarrollo de los genita-

CUADRO VI

CARACTERÍSTICAS HISTICAS DE LOS TESTÍCULOS EN NUESTROS PACIENTES

- 1) Tubulís pequeños, poco desarrollados, separados por tejido laxo
- 2) Presencia de células de Sertoli o presertolianas
- 3) Ausencia de espermatogonias
- 4) Ausencia de células de Leydig
- 5) Albugínea normal

CUADRO VII

ENTIDADES QUE SE PRESENTAN CON MICROGENITALISMO

- 1) Agonadismo
- 2) Anorquia
- 3) Castración prepuberal: traumatismo, orquitis posquirúrgica
- 4) Criptorquidia
- 5) Hipopituitarismo
- 6) Síndrome de Klinefelter
- 7) Síndrome de Noonan
- 8) Síndrome de Reifenstein
- 9) Síndrome de Prader-Willi
- 10) Síndrome de Frölich
- 11) Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- 12) Obesidad (seudomicrogenitalismo)

les externos. En contra de esto está el hecho de que, al llegar la pubertad, si no se presentan los caracteres sexuales secundarios espontáneamente, esto se puede conseguir con la administración de andrógenos, con una buena respuesta en general, incluyendo la maduración psicológica, como sucedió en 2 de nuestros pacientes.

Tanto *Najjar*¹⁵ que presenta el estudio de 5 hermanos, como *Boczkowski* y *Teter*²² que presentan el estudio de 3 hermanos, hacen énfasis en el posible origen hereditario de esta afección y, la atribuyen a una herencia autosómica recesiva, sin excluir la posibilidad de la herencia ligada al cromosoma X.

La imagen hística de los testículos, aunque no es característica, guarda una similitud bastante constante. Se encuentran túbulos de pequeño calibre, poco desarrollados, dispersos o no, revestidos de células de Sertoli o presertolianas. Las espermatogonias están ausentes o su número está muy reducido. Aunque *Bergadá* encontró células de Leydig, es preciso señalar que, sus pa-

cientes eran todos menores de un mes, época en la que todavía es posible encontrar células de Leydig en el testículo. Algunos autores han encontrado la túnica albugínea engrosada y, otros, han informado incluso, hialinización de ésta, tal como se ve en casos de disgenesia testicular pospuberal. El examen hístico de los testículos de 4 de nuestros pacientes coincide con lo encontrado por otros autores.

Antes de hacer el diagnóstico de testículos rudimentarios, en un paciente con microgenitalismo, es necesario haber excluido un grupo de entidades que afectan de forma similar el desarrollo de los genitales (cuadro VII). Para esto puede ser de gran utilidad, tanto las dosificaciones hormonales, como la determinación cromosómica, e incluso, el examen hístico de las gónadas.

El tratamiento de estos pacientes debe ser la adecuación de sus genitales a la función sexual asignada. Esto se puede conseguir con el tratamiento con andrógenos en forma sustitutiva y si fuera necesario, con la corrección quirúrgica de los genitales.

SUMMARY

González Hernández, J. et al. *Rudimentary testicle syndrome*. Rev Cub Ped 50: 4, 1978.

The clinical characteristics of 8 patients with a male phenotype and a diagnosis of rudimentary testicles whose ages ranged between 56 days and 14 years are presented. All of them had size changes and 4 had cranial changes. External genital organs were extremely little in all. The testicular volume was under 1cm in 6 children; the remaining children had intra-abdominal testicles. Following a stimulation with human chorionic gonadotropin a hormonal response was not obtained in 5 children. An histic image of the testicles was discovered in 4 patients. The diagnostic and therapeutic possibilities in these patients are commented.

RÉSUMÉ

González Hernández, J. et al. *Syndrôme des testicules rudimentaires*. Rev Cub Ped 50: 4, 1978.

Les caractéristiques cliniques de 8 patients avec phénotype masculin et diagnostic de testicule rudimentaire, âgés entre 56 jours et 14 ans, sont présentées. Chez tous les enfants la taille était affectée, et 4 d'entre eux présentaient des altérations du crâne. Tous les enfants avaient des génitaux externes extrêmement petits. Le volume testiculaire était de moins de 1 cm chez 6 enfants, et chez les autres, les deux testicules étaient intraabdominaux. On n'a pas obtenu de réponse hormonale après la stimulation avec gonadotrophine chorionique humaine chez aucun des 5 enfants qui ont subi cette épreuve. L'image tissulaire du testicule a été trouvée chez 4 patients. Les possibilités de diagnostic et de traitement sont commentés.

РЕЗЮМЕ

Гонсалес Эрнандес, Х. и др.
Яичек. Rev Cub Ped 50: 4, 1978.

Синдром рудиментарных —

Представляются клинические характеристики девяти пациентов с мужским феноменом и с диагнозом рудиментарного яичка; — возраст этих пациентов колебался между 56 днями и 14 годами. У всех без исключения детей наблюдались нарушения в росте, а четыре из этих пациентов кроме того имели нарушения черепной коробки. Все дети имели очень маленькие половые органы. У шести детей яички имели объем меньше 1 см.; — у остальных трёх детей оба яичка были внутрибрюшными. Не было получено гормонального ответа после стимулирования человеком гонадотропином ни у одного из пяти детей, которым была проведена эта проба. У четырех детей была обнаружена гистическая картина яичка. Делаются комментарии о возможности диагностики и лечения этих пациентов.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergadé, C. et al. Variants of embryonic testicular dysgenesis: Bilateral anorchia and the syndrome of rudimentary testes. *Acta Endocrinol* 40: 521, 1962.
2. Wilkins, L. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 3rd. ed. Charles C. Thomas Springfield, 111, 1965.
3. Feddeeman, D. D. Abnormal sexual development. A genetic and endocrine approach to differential diagnosis. N.B. Saunders Co. Philadelphia, 1967.
4. Güell, R. Temas de Endocrinología Infantil. Cap. 10. Editorial Organismos. Inst Cub Lib. La Habana, 1974.

5. *Ferguson Smith, M. A.* Testes an intersexuality en: Hubble, D. (ed.): Paediatric endocrinology. Blackwell. Scientific Publication. Oxford, 1969.
6. *Van Wyk, J. J.; Grumbach, M. M.* Alteraciones de la diferenciación sexual en Tratado de Endocrinología. 3ra. ed. Williams, R. H. (ed). Salvat, Barcelona, 1969.
7. *Prader, A.* Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle* 7: 240, 1966.
8. *Klinger, H. P.; Ludwig, K. S.* A universal stain for the sex chromatin body. *Stain Technol* 32: 235, 1957.
9. *Moorhead, P. S. et al.* Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Expt Cell Res* 20: 613, 1960.
10. *Jayle, M. P. et al.* Le dosage des 17 ceto-steroides urinaires. *Sem. Hop. Paris. Arch Biol Med* 33: 4, 1957.
11. *Goldzicker, J. W.* A clinical method for the determination of urinary prenanediol and pregnanetriol. *Acta Endocrinol* 41: 371, 1962.
12. *Zachmann, M.* Evaluation of gonadal function in childhood and adolescence. *Helvet Paediat. Acta Suppl* 34: 53, 1974.
13. *Greulich, W. N.; Pyle, S. I.* Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd. ed. Standford University Press. Standford, California, 1959.
14. *Tanner, J. M. et al.* Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. *Arch Dis Childh* 40: 613, 1965.
15. *Najjar, S. S. et al.* The syndrome of rudimentary testes. Occurrence in five siblings.
16. *Miles, C. P.* A male pseudohermaphrodite with a probable X0/Xx/Y mosaicism. *Lancet* 2: 455, 1962.
17. *Mellmar, W. J.* X0/XY chromosome mosaicism. *J Clin Endocrinol* 23: 1090, 1963.
18. *Ferrier, P.* Abnormal sexual development associated with sex chromosome mosaicism. *Pediatrics* 29: 703, 1962.
19. *Willense, C. H.* XY/XO mosaicism. *Lancet* 1: 488, 1962.
20. *Giant, D. B.; Dillon, M. J.* Micropenis associated with testicular agenesis. *Arch Dis Childh* 50: 247, 1975.
21. *Rivarola, M. A. et al.* Stimulation test in prepuberal boys with cryptorchidism in bilateral anorchia and in male pseudohermaphroditism. *J Clin Endocrinol* 31: 526, 1972.
22. *Neto, R. S.* The testes in patients with abnormalities of sex differentiation. *Histology and endocrine function. Acta Endocrinol* 73: 179, 1973.
23. *Bergodó, C.* Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis: relation to theories of sex differentiation. *Acta Endocrinol* 40: 493, 1962.
24. *Plunket, E. R.; Barr, M. L.* Cytologic tests of sex in congenital testicular hypoplasia. *J Clin Endocrinol* 16: 6, 829, 1956.
25. *Boczkowski, K.; Teter, J.* Familial male pseudohermaphroditism. *Acta Endocrinol* 49: 497, 1965.

Recibido: diciembre 6. 1977.

Aprobado: febrero 4. 1978.