

Tipos de gónadas en pacientes DSD y su relación con el desarrollo de tumores



Pilar González-Peramato

Servicio Anatomía Patológica.
Hospital Universitario La Paz. UAM





Anatomía Patológica

Índice

1. Desarrollo de gónadas humanas
2. Tipos de gónadas en DSD
3. Tumores en gónadas de DSD
4. Riesgo de tumores en DSD

Desarrollo gónadas humanas

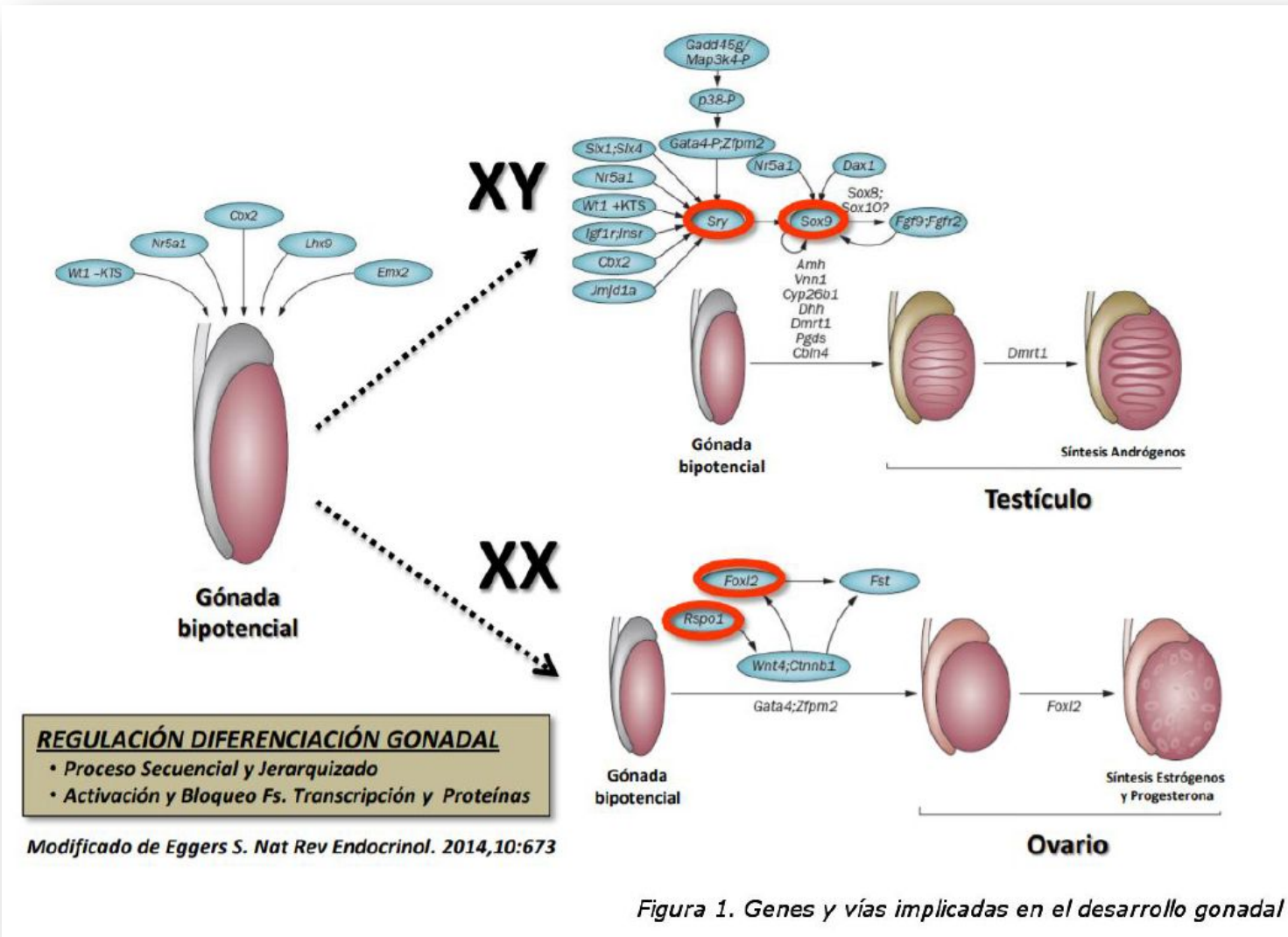


Figura 1. Genes y vías implicadas en el desarrollo gonadal

- Estrechamente regulado
- Genes y vías moleculares
- En cascada específica
- Sincronización esencial
- Gónada bipotencial: hasta semana 6
- Semana 5: Llegan células germinales
- A partir semana 7: diferenciación gonadal
- Esbozo de conductos de Wolff y de Müller

Desarrollo gónadas humanas

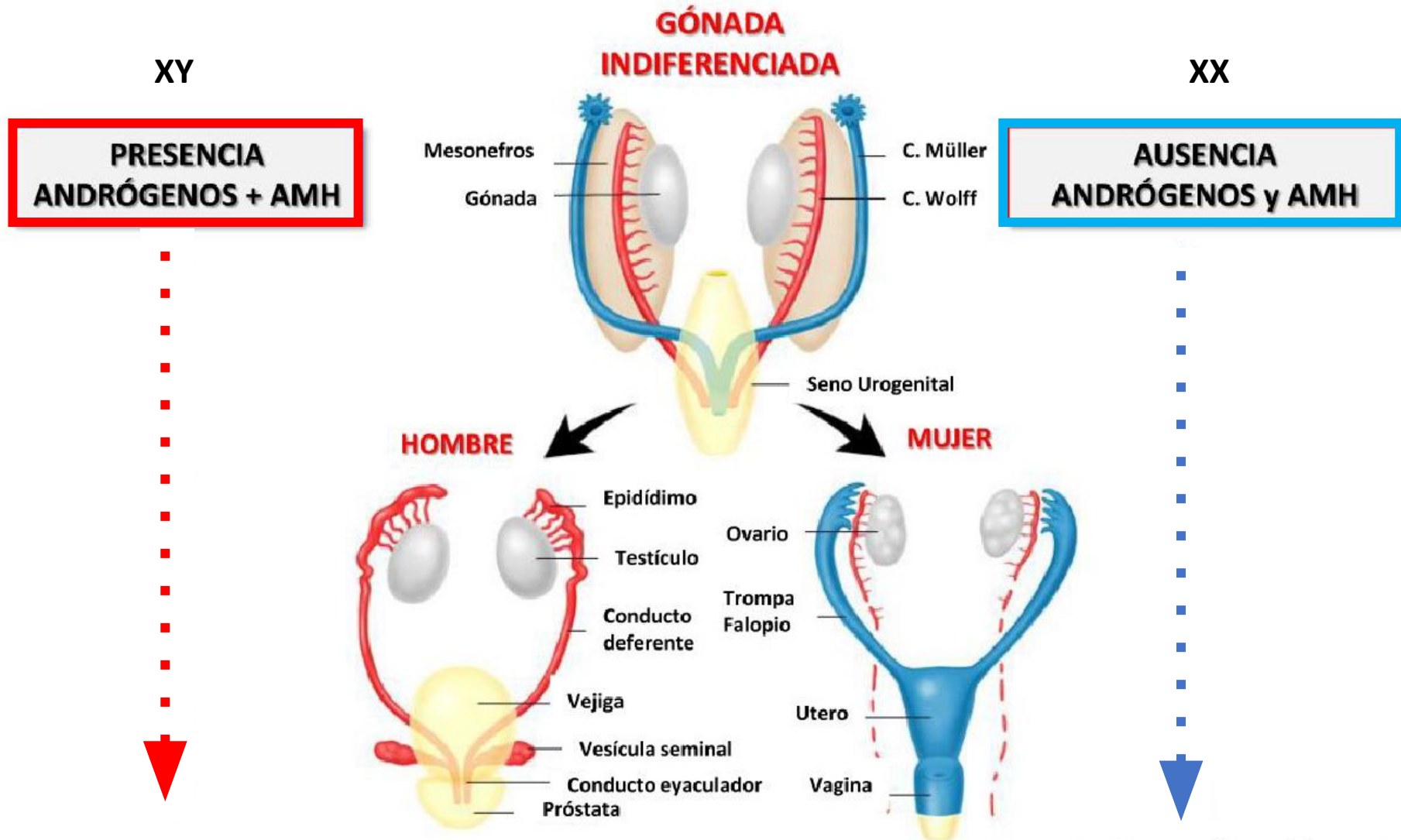
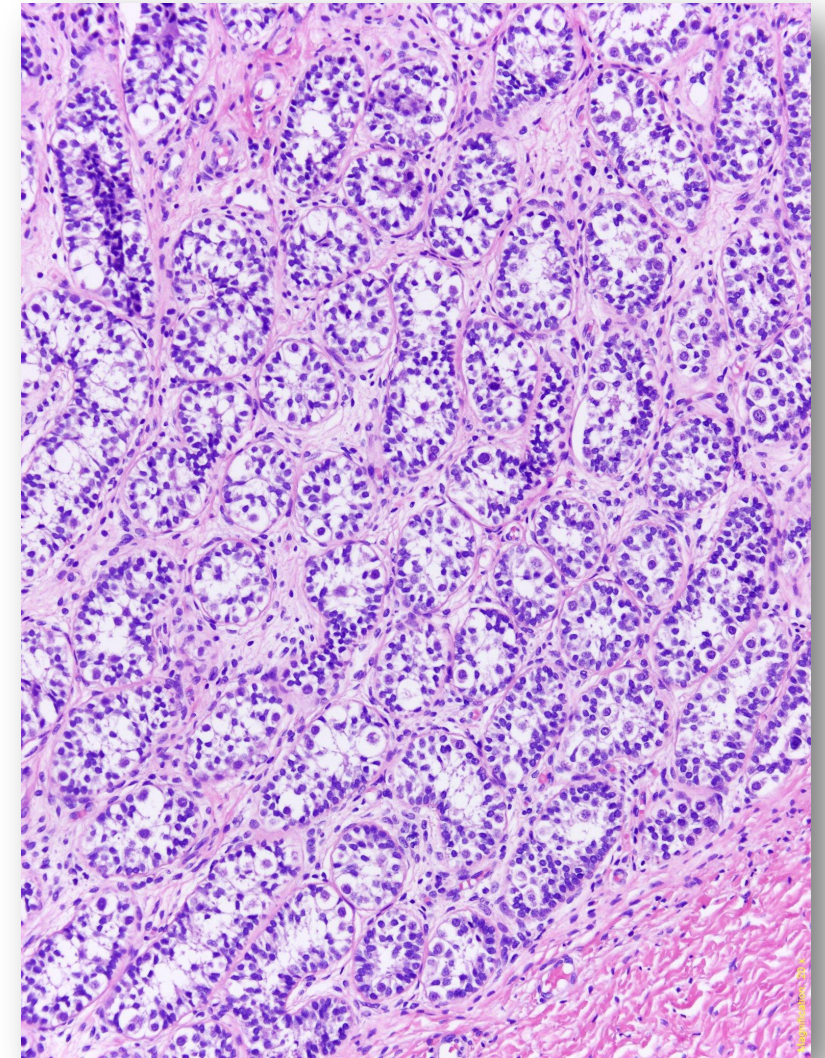
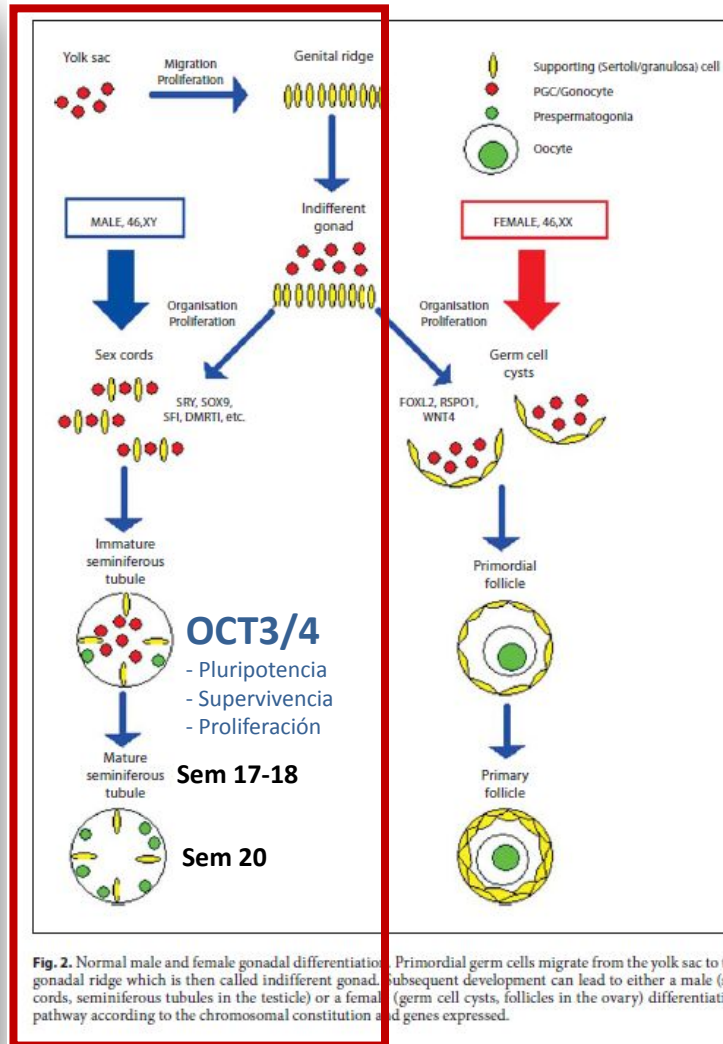
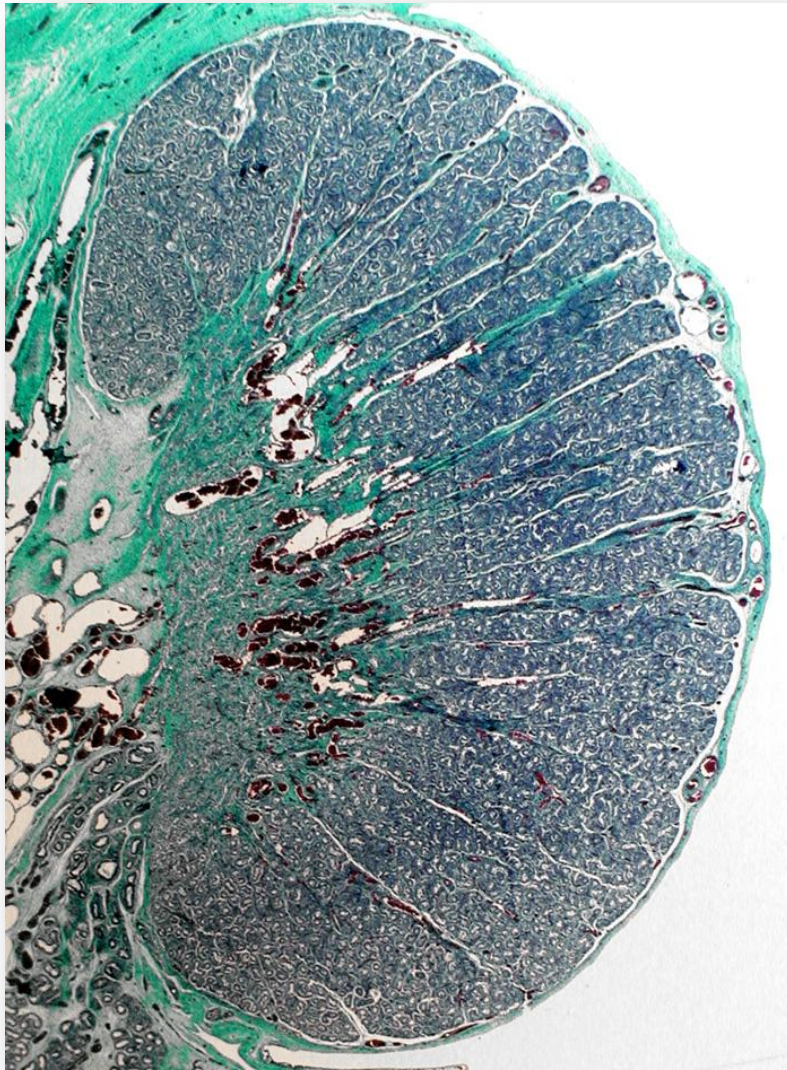


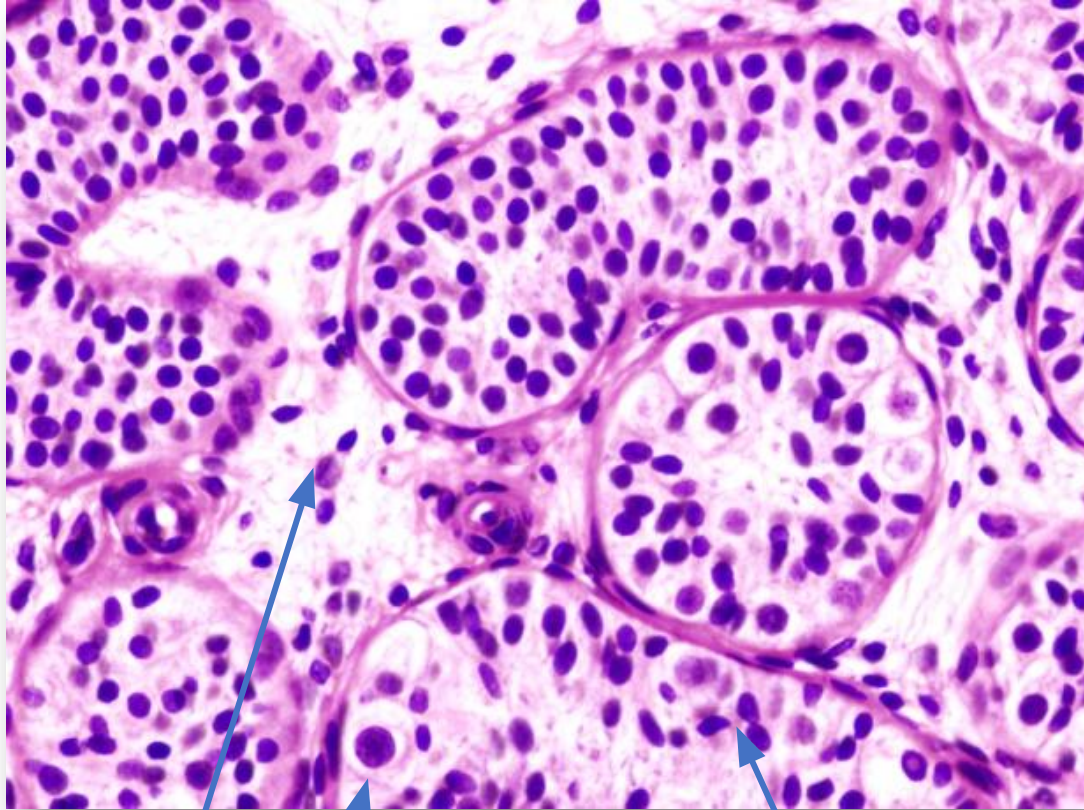
Figura 2. Desarrollo y diferenciación de genitales internos

Testículo



Pleskacova J et al. Risk in Disorders of Sex Development. Sex. Dev. 2010, 4, 259–269

Testículo infantil

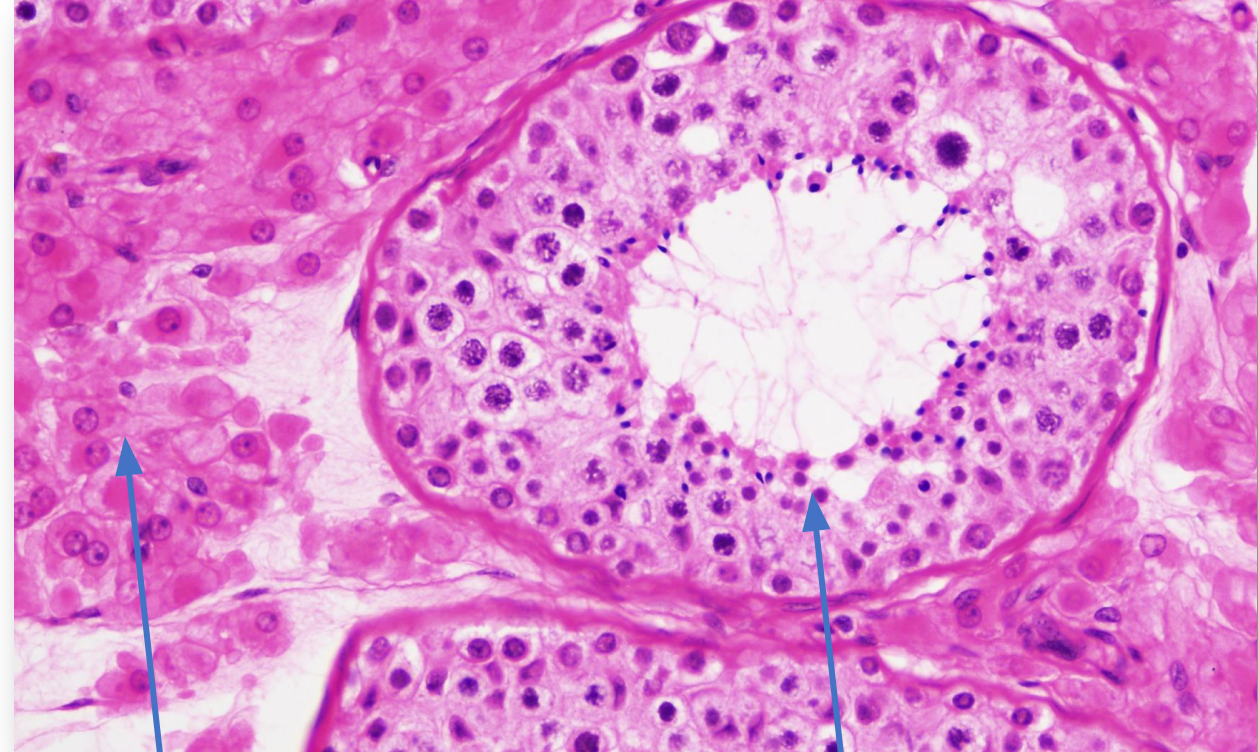


Células de Leydig

Células germinales
(espermatozonias)

Células de Sertoli

Testículo postpuberal



Células de Leydig

Tubo seminífero con
espermatozonésis
completa

Ovario

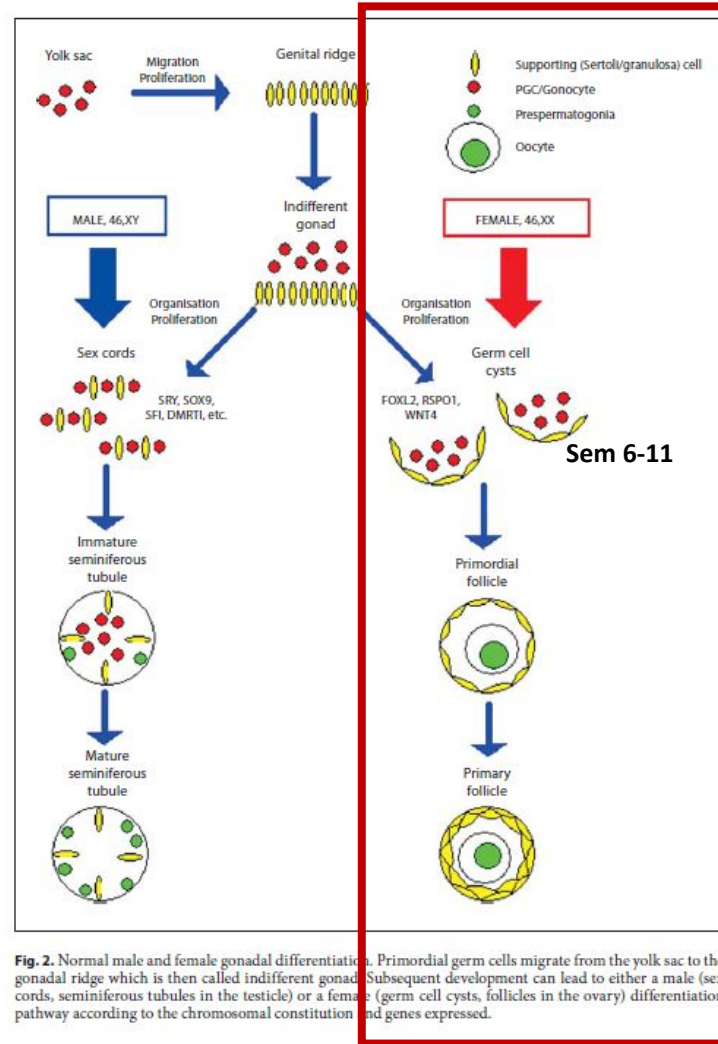
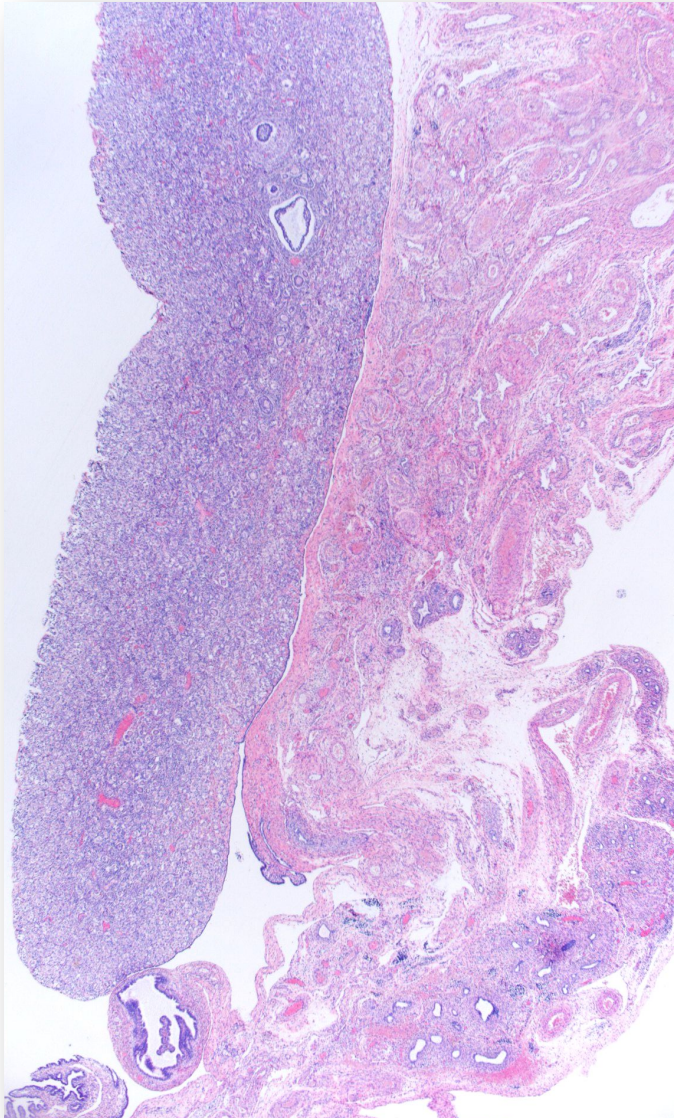
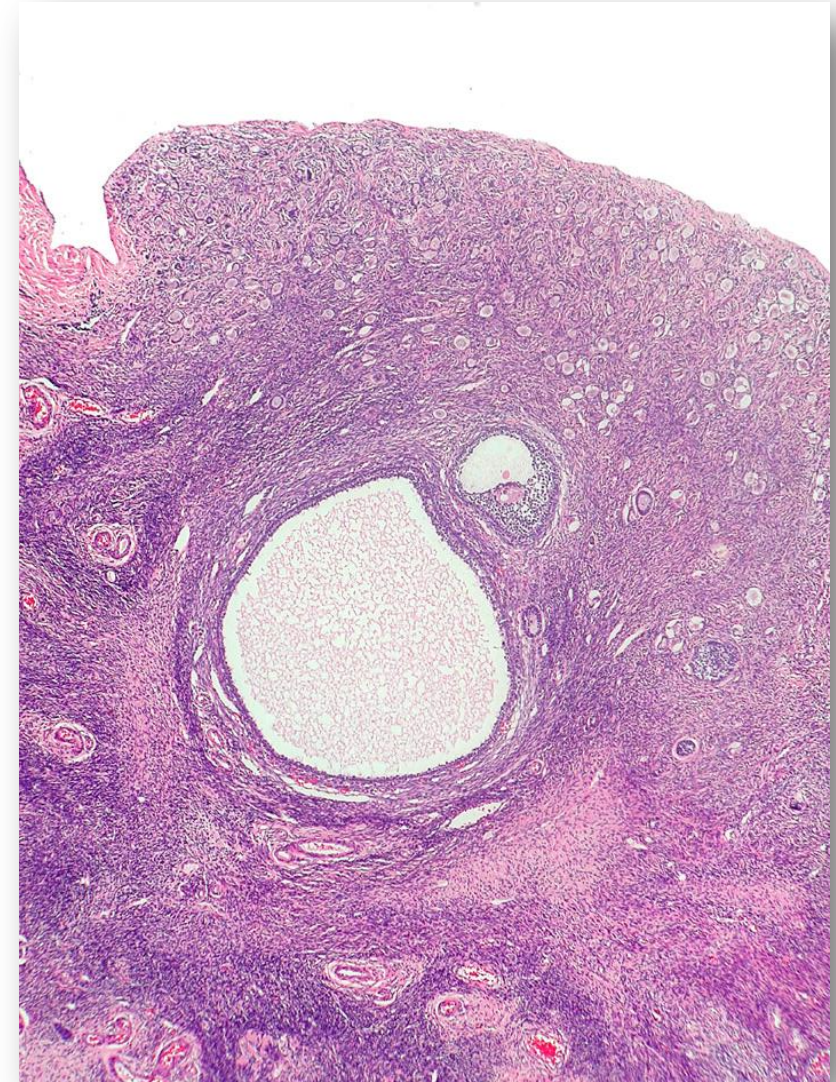
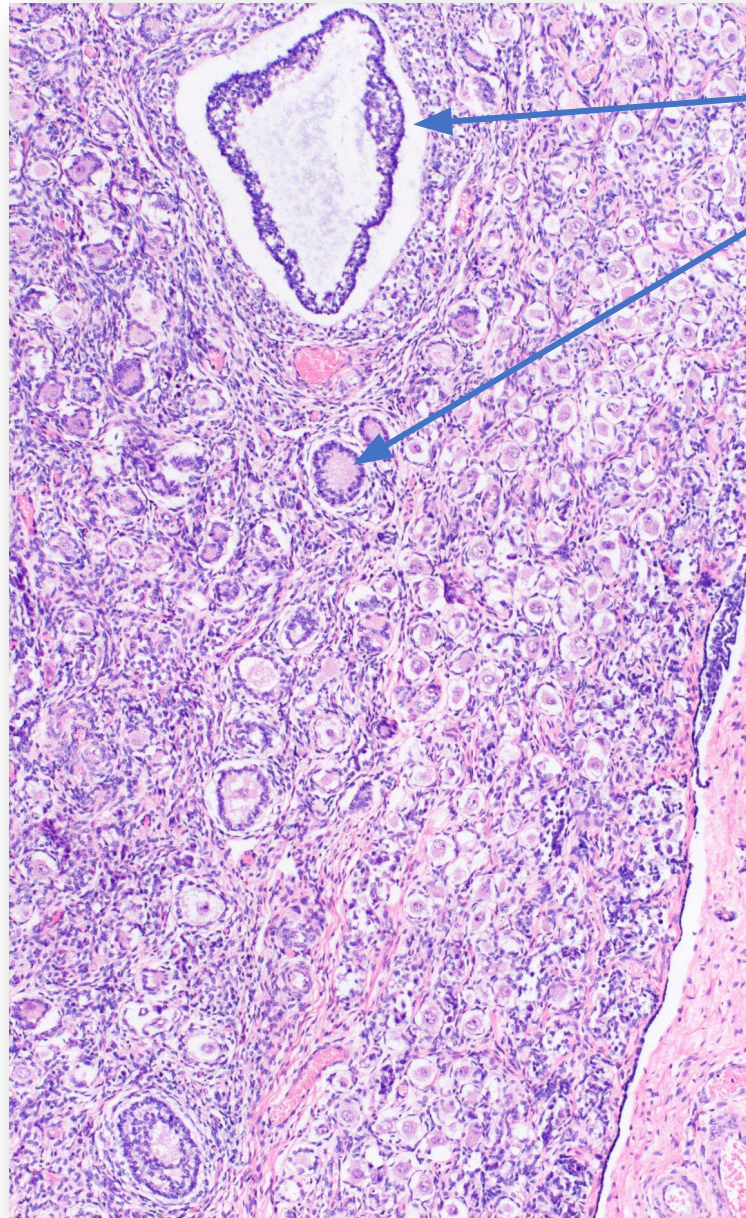


Fig. 2. Normal male and female gonadal differentiation. Primordial germ cells migrate from the yolk sac to the gonadal ridge which is then called indifferent gonad. Subsequent development can lead to either a male (sex cords, seminiferous tubules in the testicle) or a female (germ cell cysts, follicles in the ovary) differentiation pathway according to the chromosomal constitution and genes expressed.



Pleskacova J et al. Risk in Disorders of Sex Development. Sex. Dev. 2010, 4, 259–269

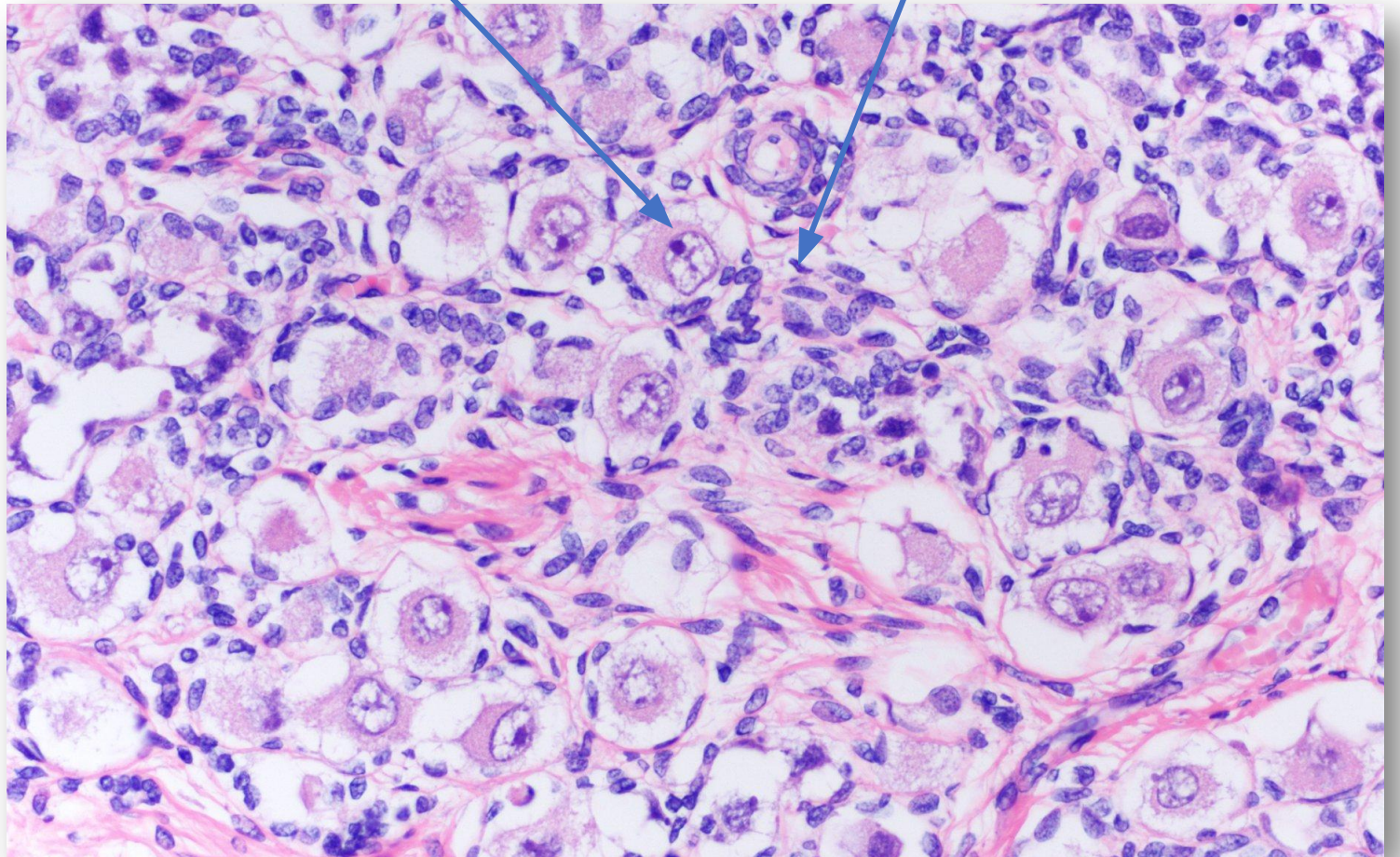
Ovario



Folículos (Células de la granulosa)

Células germinales

Células estromales



Índice

1. Desarrollo de gónadas humanas
- 2. Tipos de gónadas en DSD**
3. Tumores en gónadas de DSD
4. Riesgo de tumores en DSD

Clasificación DSD Chicago 2006

- No da ninguna información sobre las gónadas

| Sex Chromosome DSD | 46,XY DSD | | 46,XX DSD | | |
|--|---|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - 45,X Turner and variants - 47,XXY Klinefelter and variants - 45,X/46,XY MGD - Chromosomal ovotesticular DSD | Disorders of Testicular Development <ul style="list-style-type: none"> - Complete gonadal dysgenesis - Partial gonadal dysgenesis - Gonadal regression - Ovotesticular DSD | Disorders of Androgen Synthesis / Action <ul style="list-style-type: none"> - Androgen synthesis defect - LH-receptor defect - Androgen insensitivity - 5α-reductase deficiency - Disorders AMH - Timing defect - Endocrine disrupters - Cloacal extrophy | Disorders of Ovarian Development <ul style="list-style-type: none"> - Ovotesticular DSD - Testicular DSD - Gonadal dysgenesis | Fetal Androgen Excess | |
| | | | | CAH <ul style="list-style-type: none"> - 21-OH deficiency - 11-OH deficiency | Non CAH <ul style="list-style-type: none"> - Aromatase deficiency - POR gene defect - Maternal luteoma - Iatrogenic |

MGD: Mixed Gonadal Dysgenesis, AMH: anti-Müllerian hormone, CAH: Congenital adrenal hyperplasia

- Con un mismo cariotipo puede haber diferentes gónadas con diferente riesgo de desarrollar un tumor
- Más de una línea celular (cariotipos complejos: mosaicos)
- Cariotipo en sangre vs cariotipo gonadal

Gónadas en DSD

- Diferenciación incompleta como resultado de alteración en la migración de las células germinales y/o en la adecuada organización de las células germinales en la cresta gonadal.
- Varios grados de diferenciación parcial hacia ovario, testículo o ambos hasta que la arquitectura del ovario o del testículo esté completamente desarrollada
- Amplio espectro de gónadas

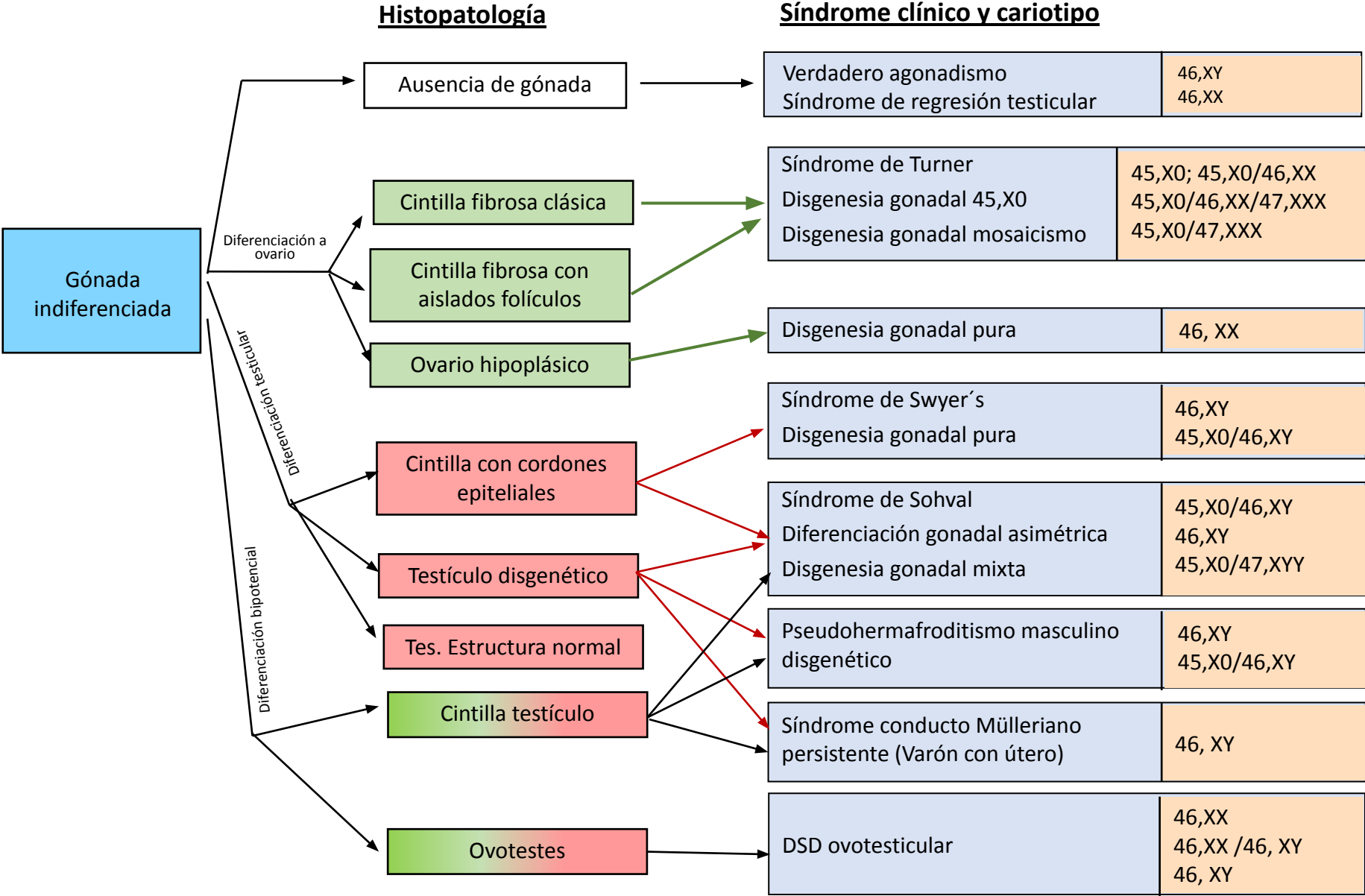
Interés del estudio AP de las gónadas en DSD

- Conocer los diferentes tipos de gónadas que llevan a diferentes fenotipos.
- Conocer la capacidad funcional de la gónada.
 - Hormonal
 - Fertilidad
- **Evaluar el riesgo de desarrollar un tumor.**

Tipos de gónadas que ve el patólogo en DSD

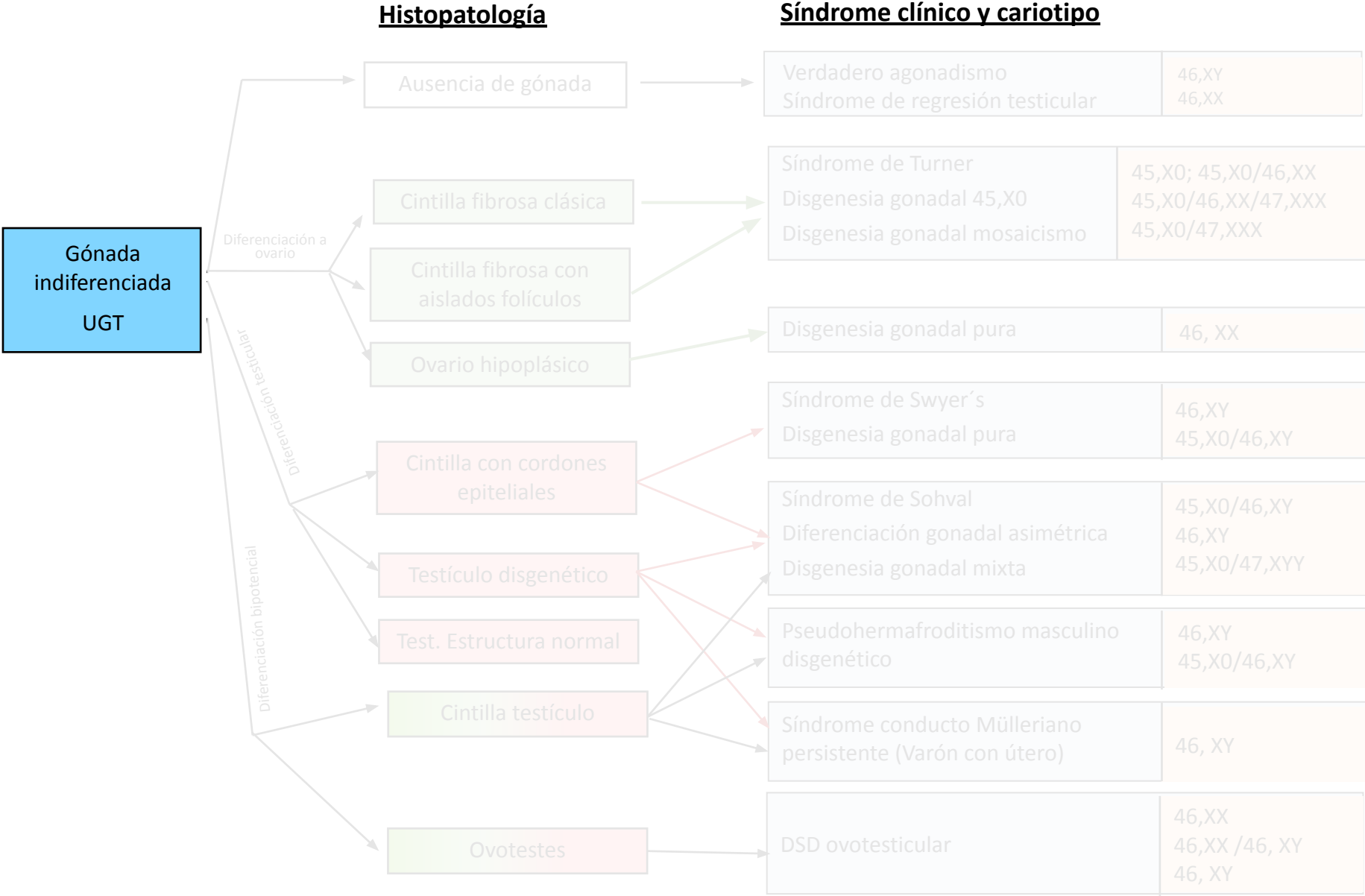
- **Ausencia de gónadas**
- **Gónada indiferenciada**
 - Tejido gonadal indiferenciado (UGT)
- **Diferenciación hacia ovario**
 - Cintilla fibrosa clásica: solo estroma ovárico
 - Cintilla fibrosa con aislados folículos ováricos
 - Ovario hipoplásico
- **Diferenciación hacia testículo**
 - Cintilla con cordones epiteliales
 - Testículo disgenético (Disgenesia testicular)
 - Testículos estructuralmente normales
- **Diferenciación hacia testículo y ovario**
 - Cintilla testículo (incompleta)
 - Ovotestes (completa)

Tipos de gónadas en DSD

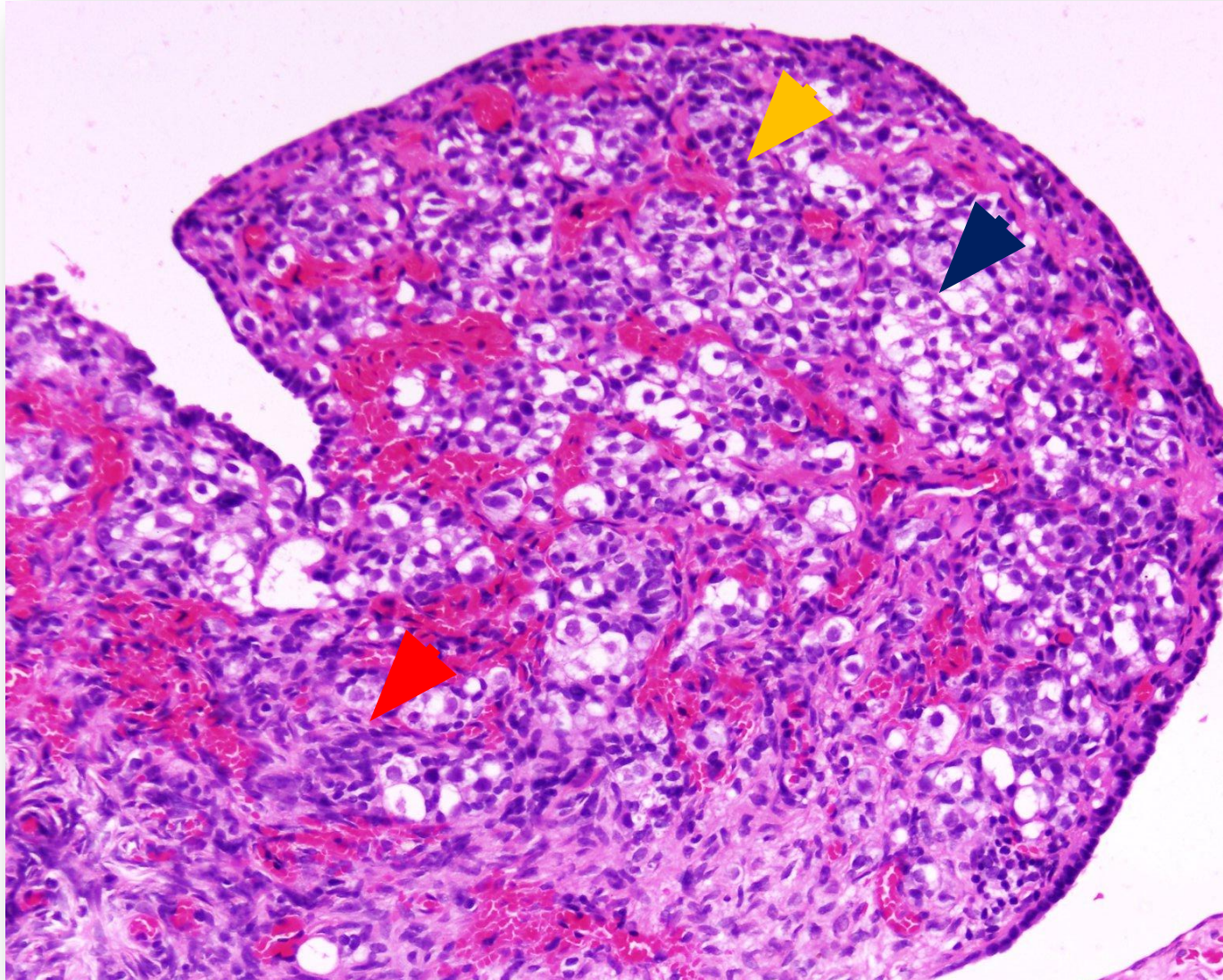


Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Tipos de gónadas en DSD



Tejido gonadal indiferenciado



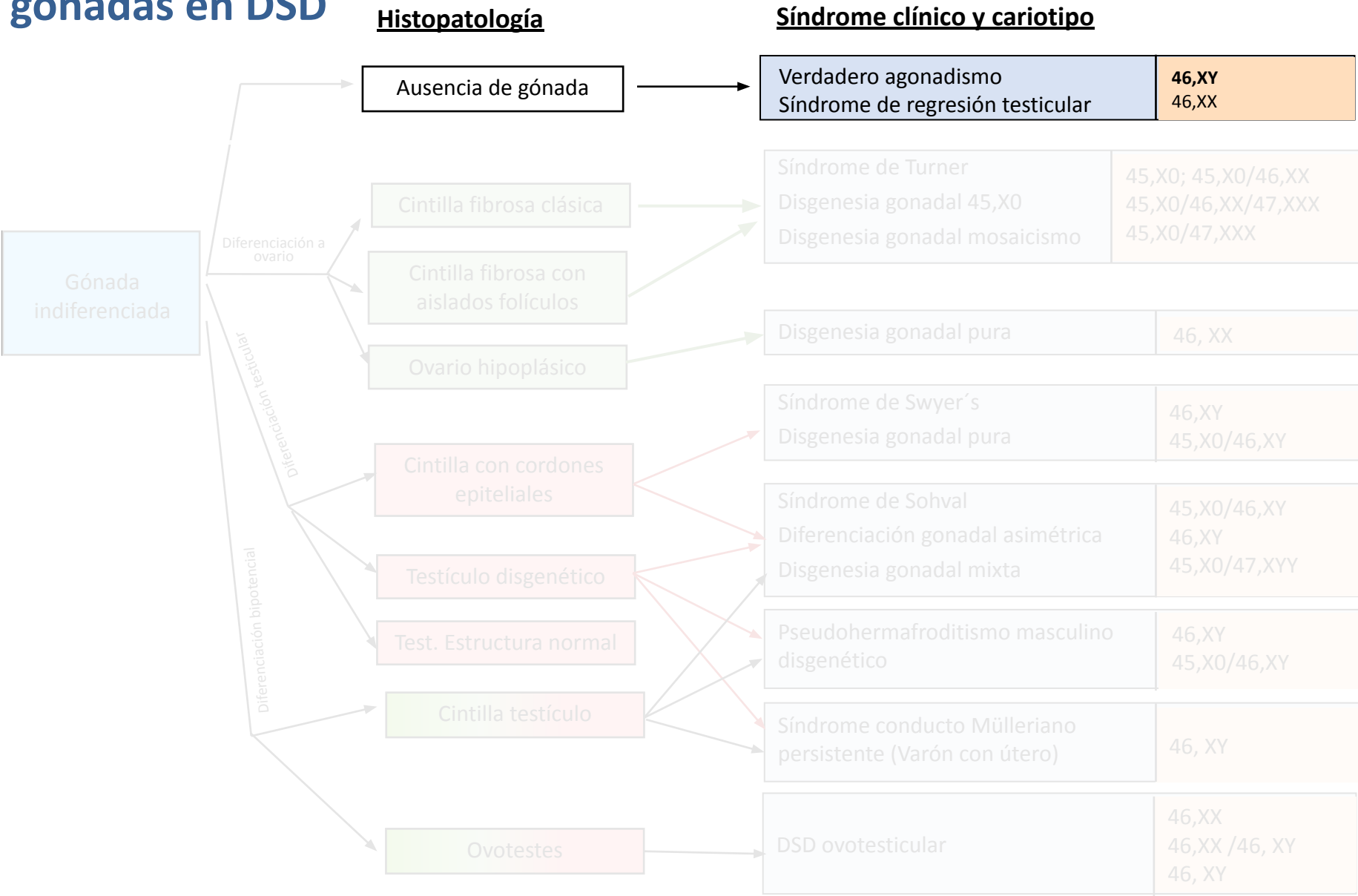
➡ **Células germinales semejantes a gonocitos**

➡ **Células del estroma gonadal:**

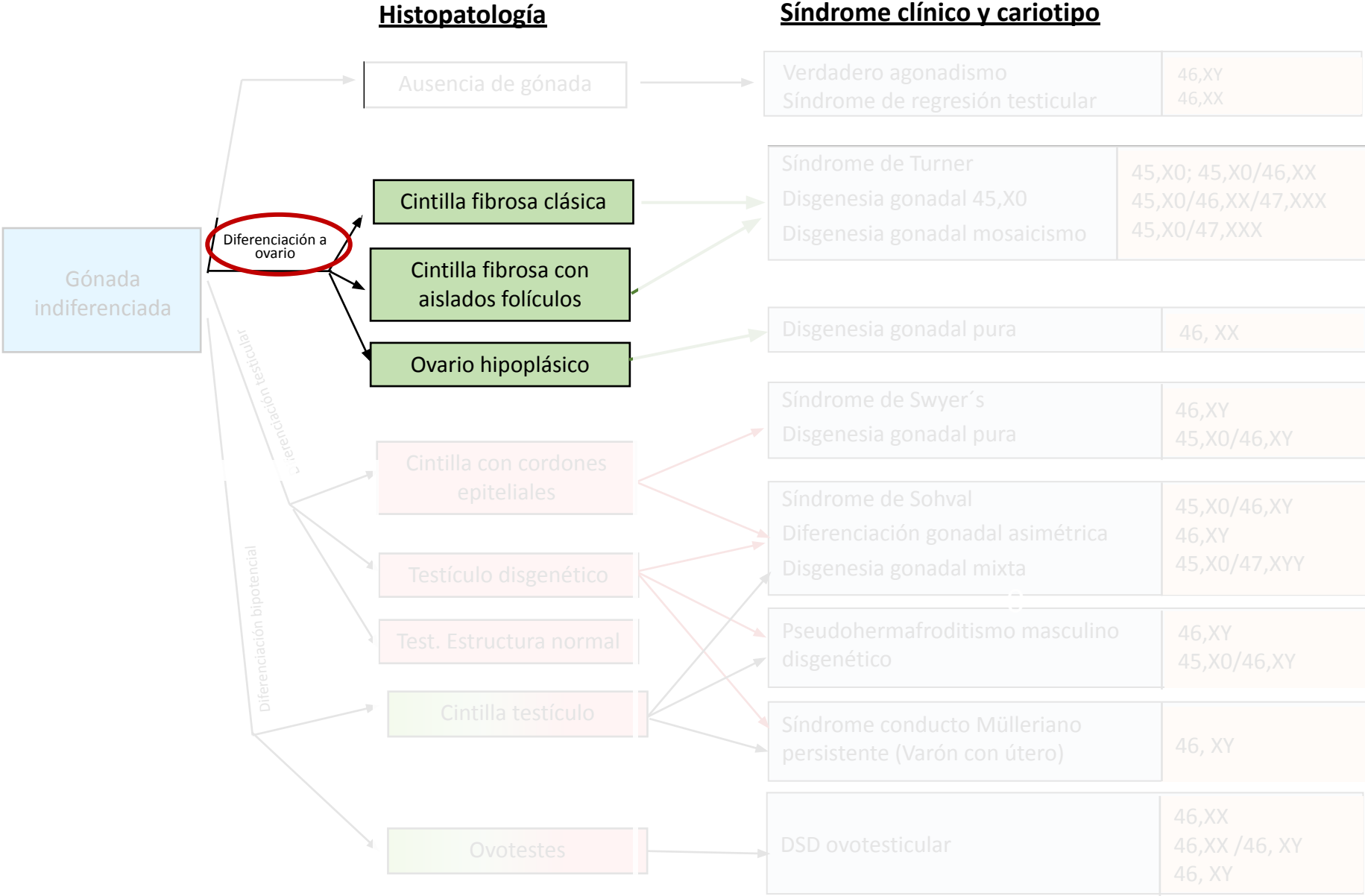
- Células de Sertoli inmaduras
- Células de la granulosa
- Estroma tipo ovárico

- Alta incidencia de transformación a tumor (GB)

Tipos de gónadas en DSD

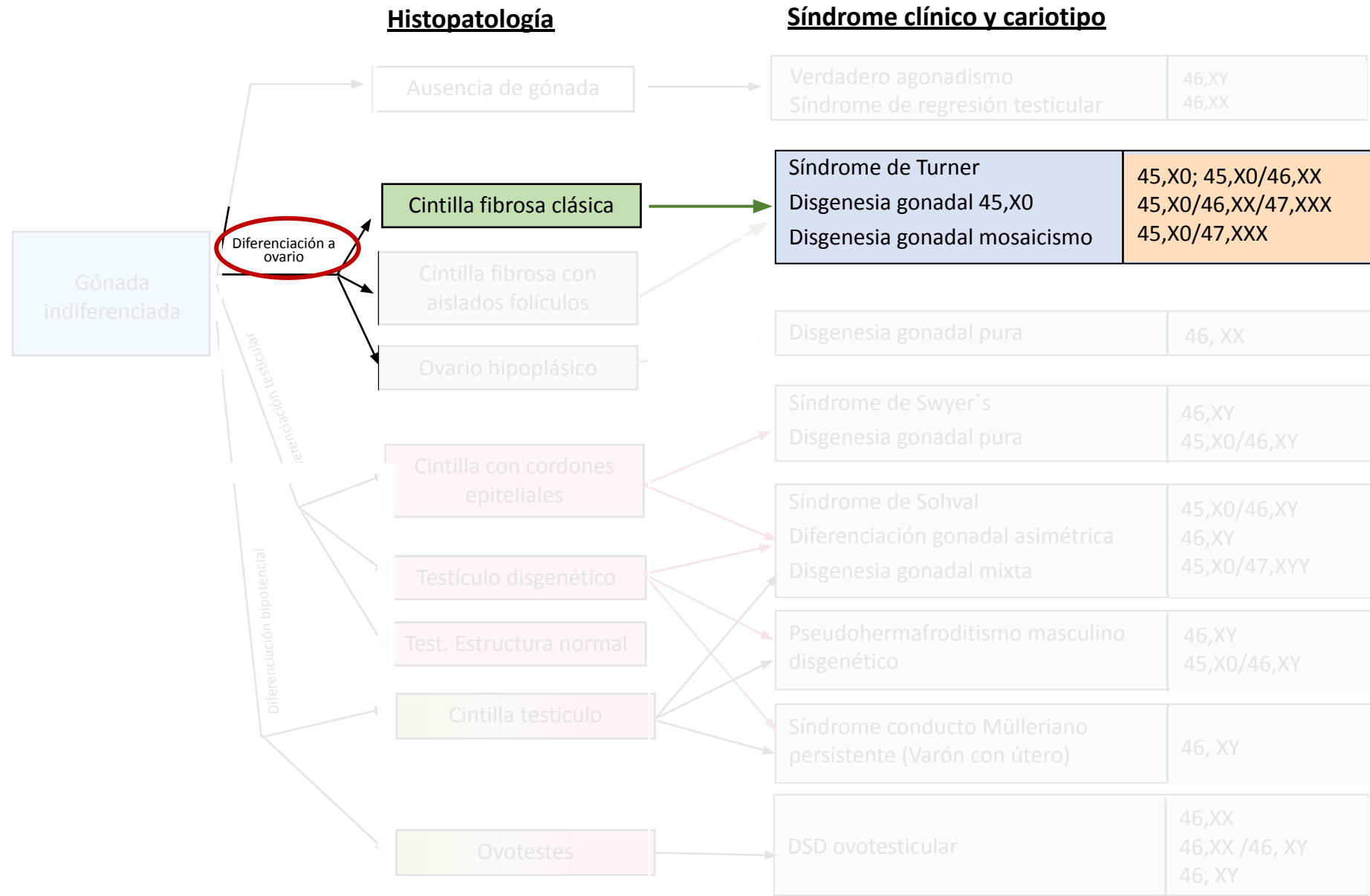


Tipos de gónadas en DSD



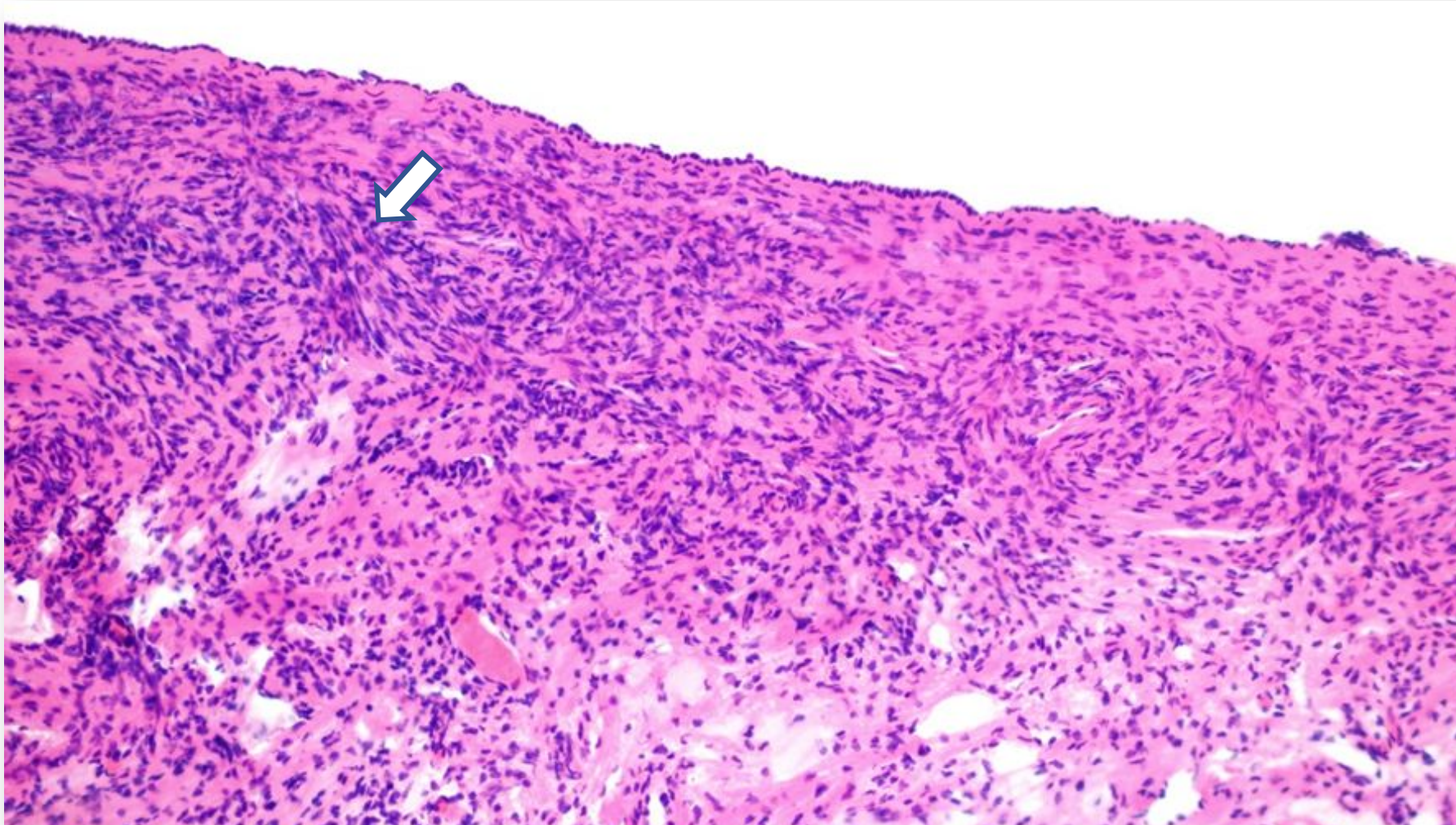
Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Tipos de gónadas en DSD



Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

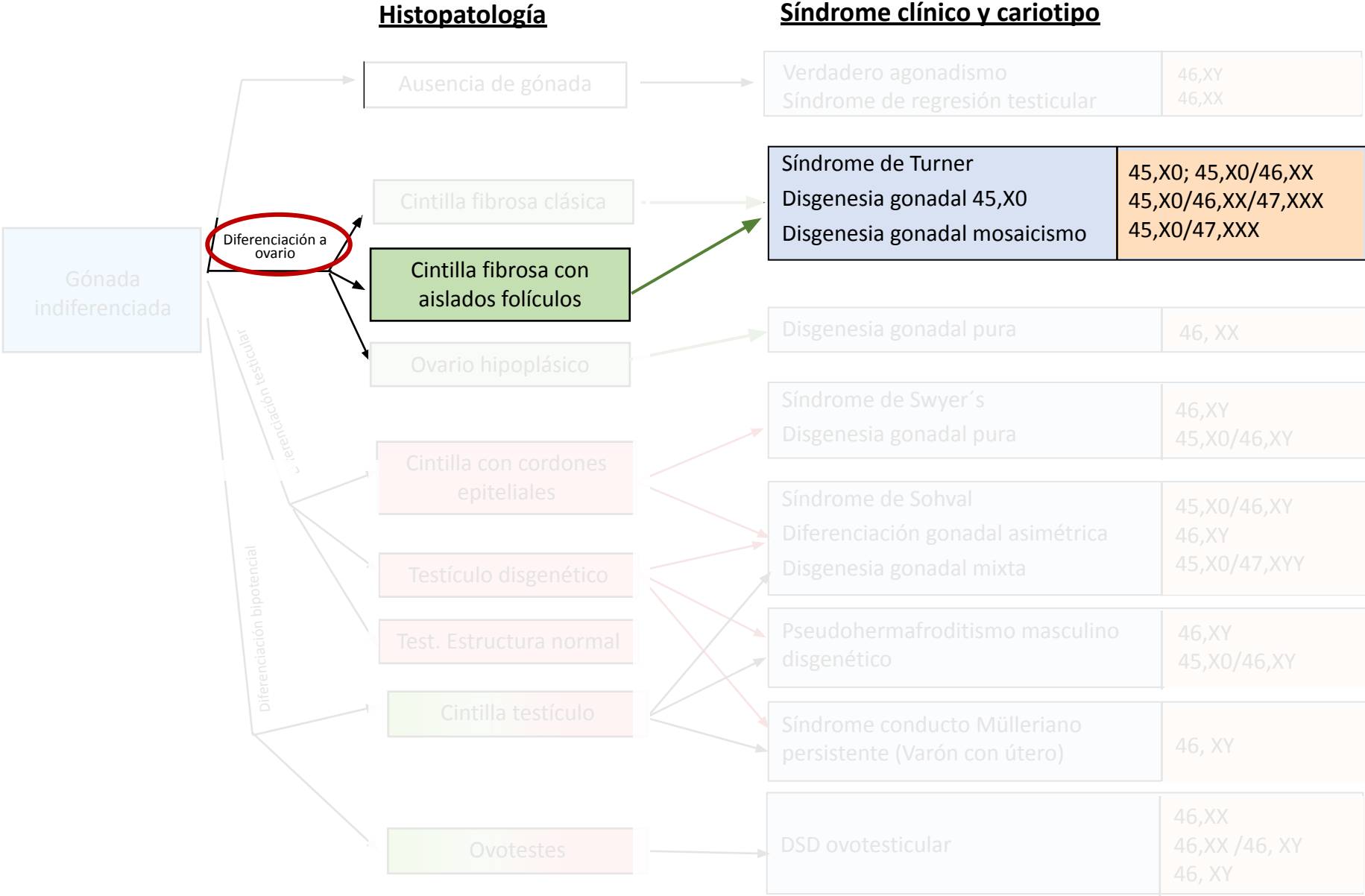
Cintilla fibrosa clásica (sólo estroma ovárico)



45,X0 (S. de Turner)

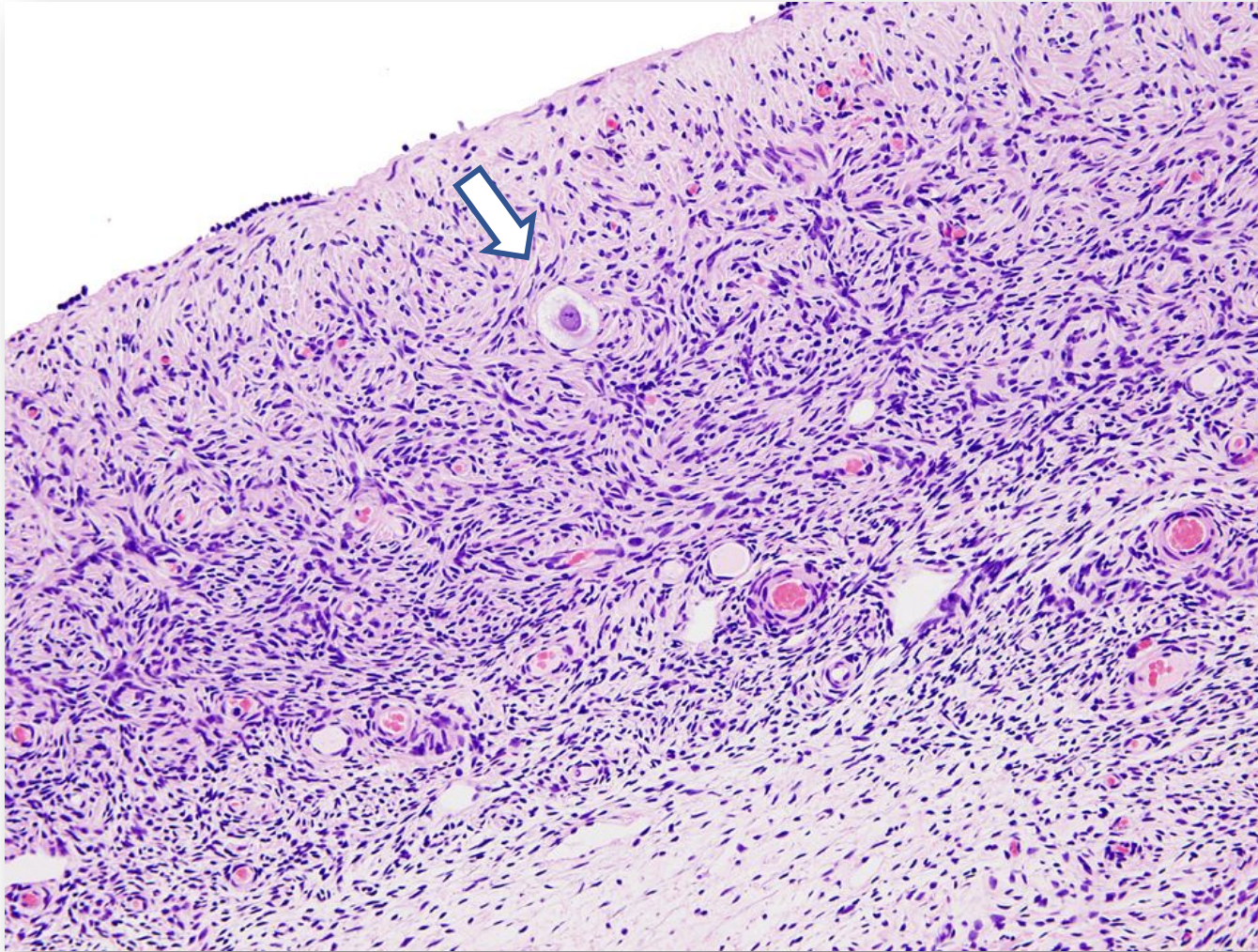
- Estroma tipo ovárico
- Tejido fibroso
- Ausencia de folículos ováricos

Tipos de gónadas en DSD



Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Cintilla con aislados folículos ováricos



DSD

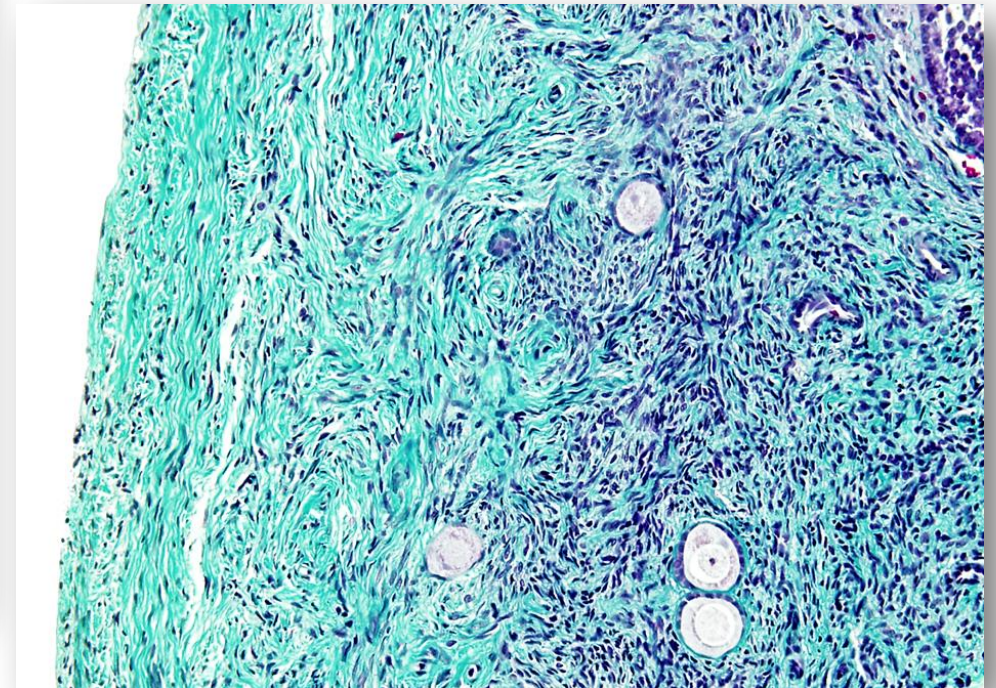
DG pura 46,XX

S. Turner 45,X0/46XX

45,X0/46,XX/47,XXX

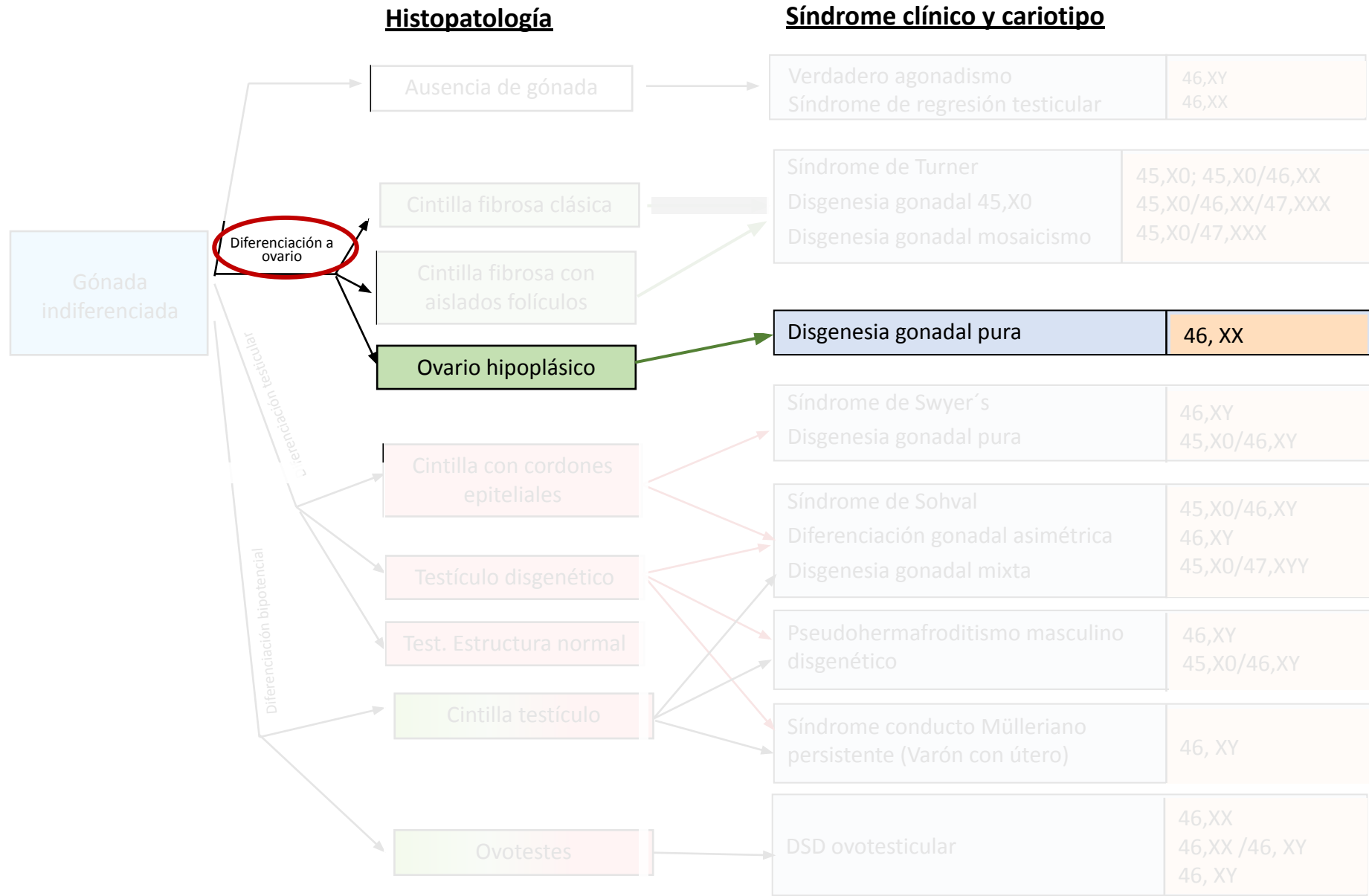
45,X0/46XY

45,X0/47,XXX

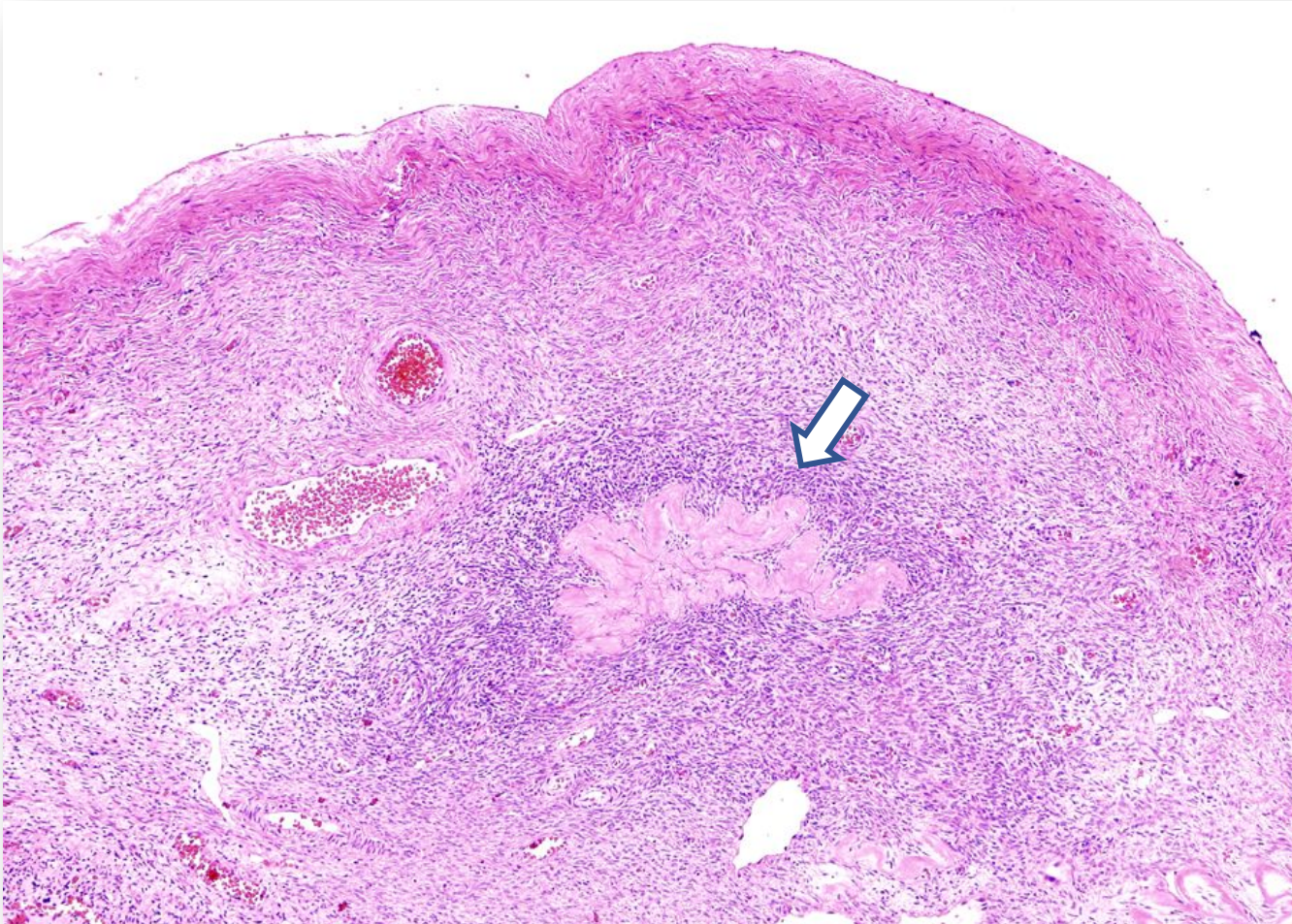


Tomada de: Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. *Perspectives in Pediatric Pathology, Chapter 5. Gonadal Dysgenesis. Pediatric and Developmental Pathology* 2015; 18; 259–278.

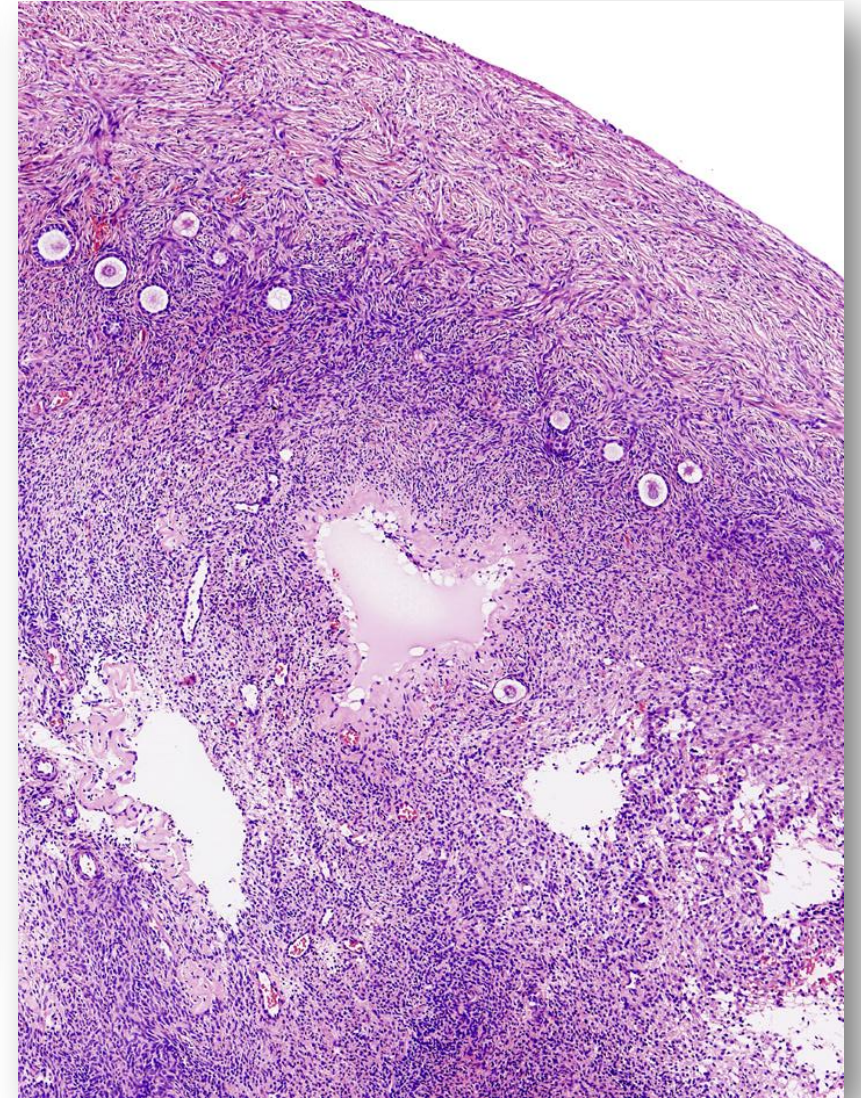
Tipos de gónadas en DSD



Ovario hipoplásico

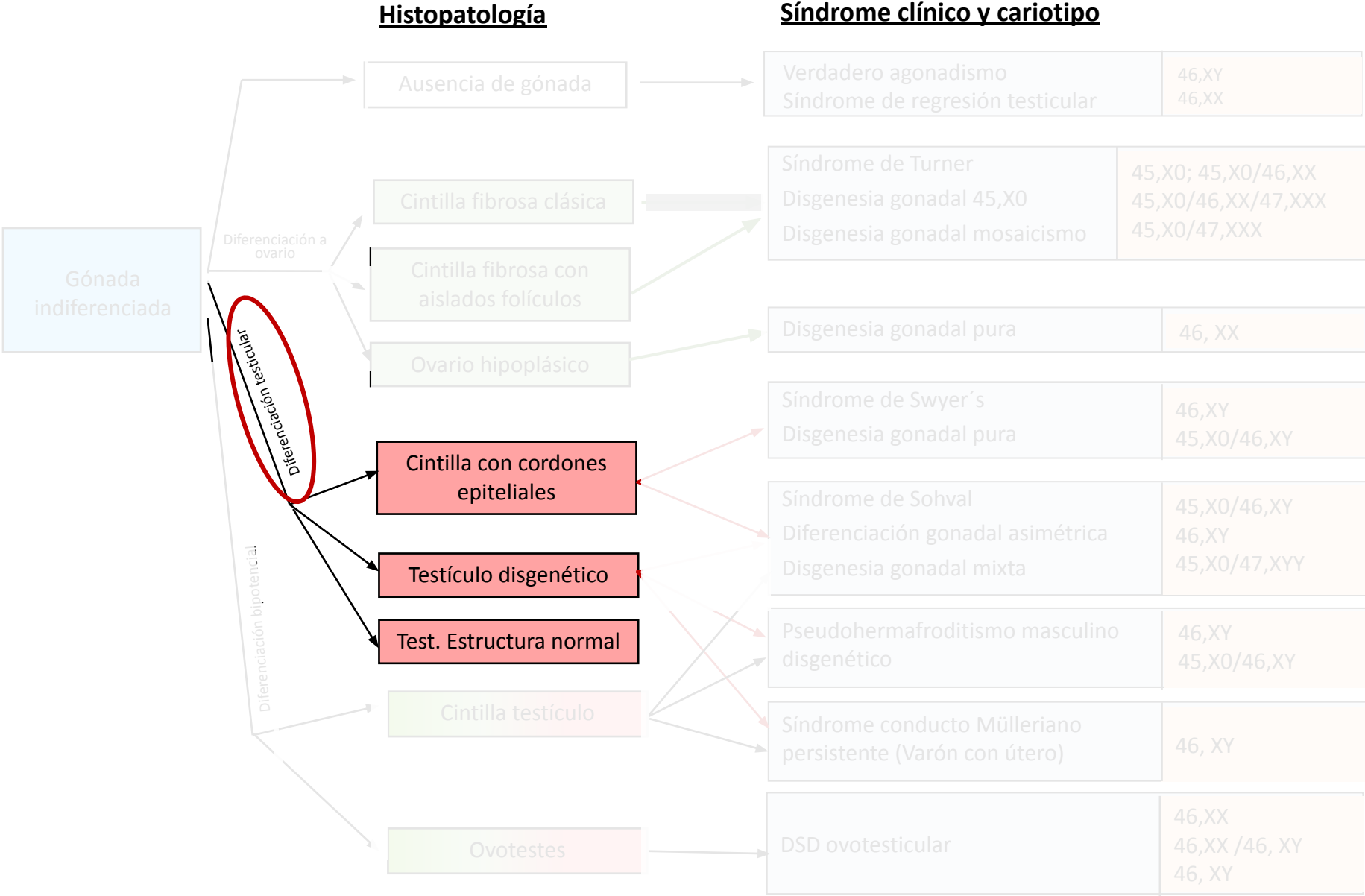


DG pura 46,XX
DSD Ovotesticular



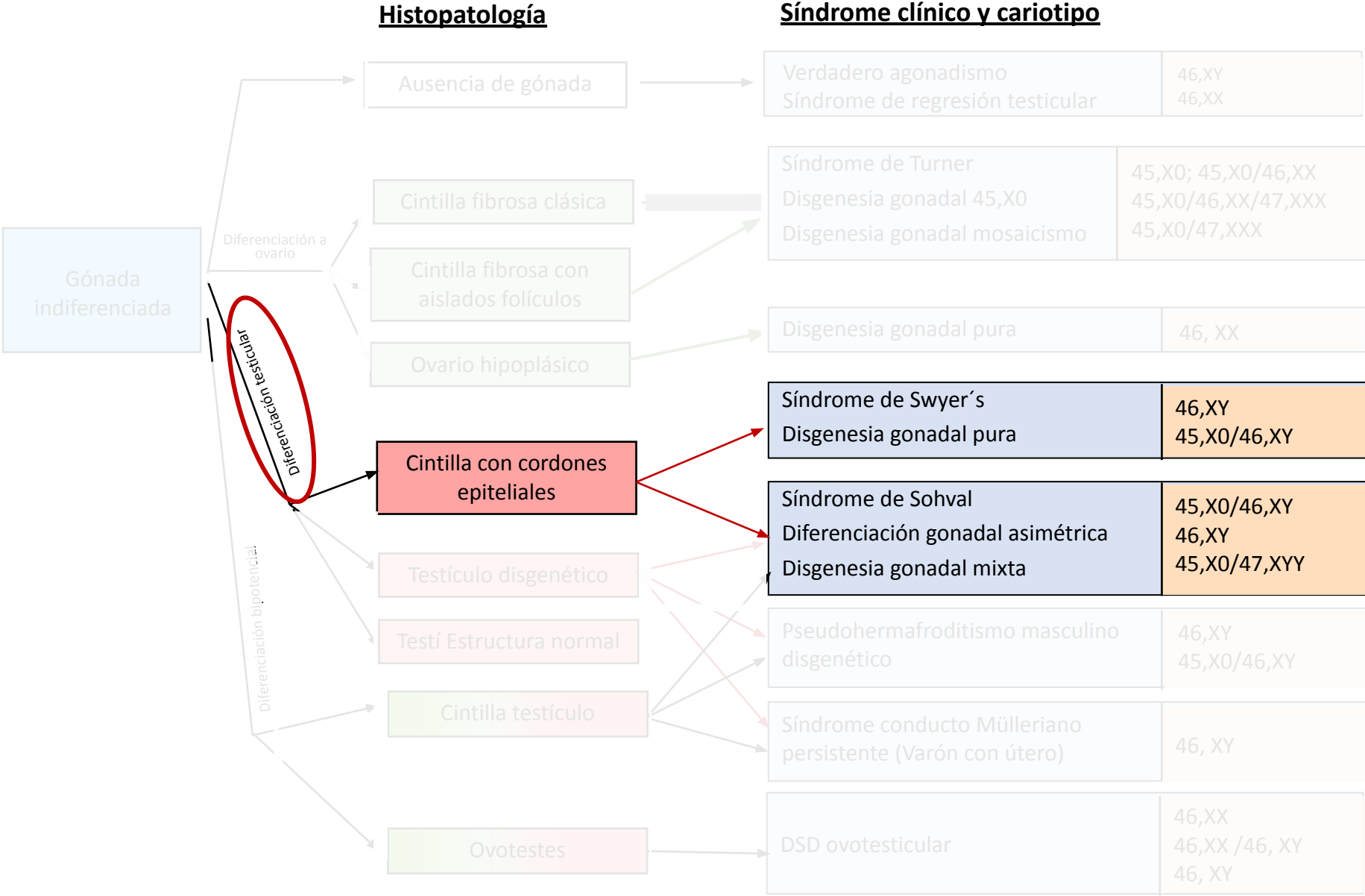
Tomada de: Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. *Perspectives in Pediatric Pathology*, Chapter 5. Gonadal Dysgenesis. *Pediatric and Developmental Pathology* 2015; 18; 259–278.

Tipos de gónadas en DSD



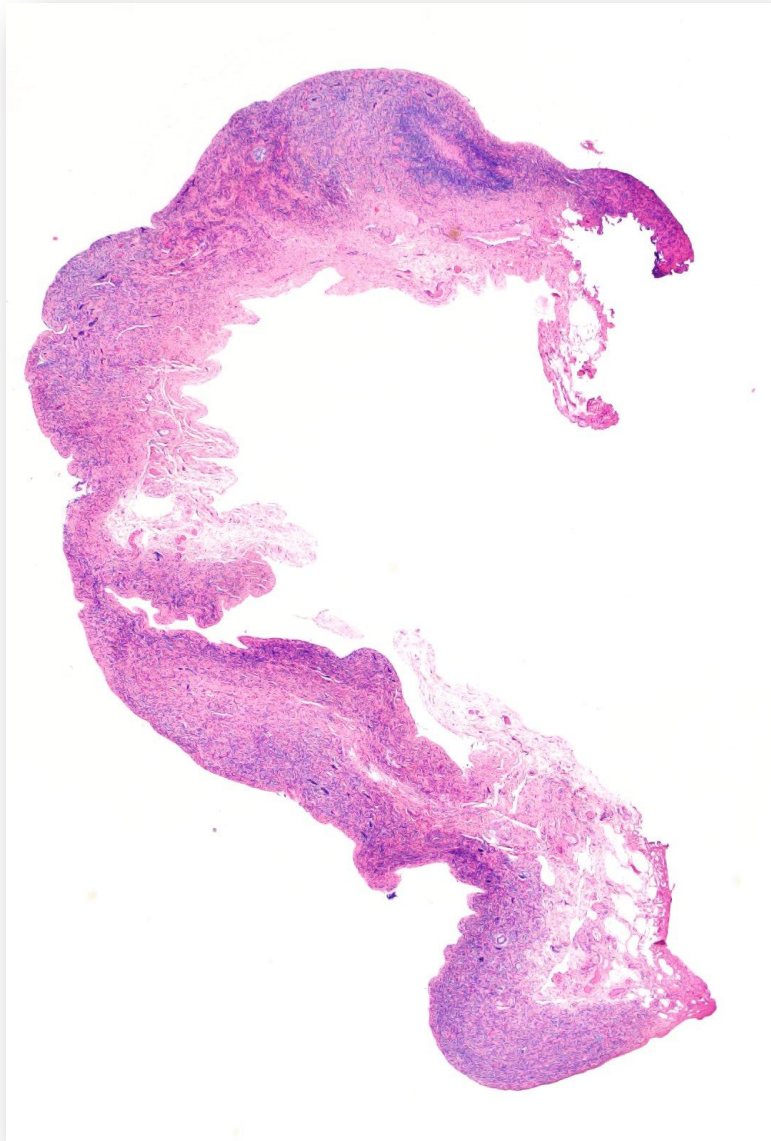
Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Tipos de gónadas en DSD

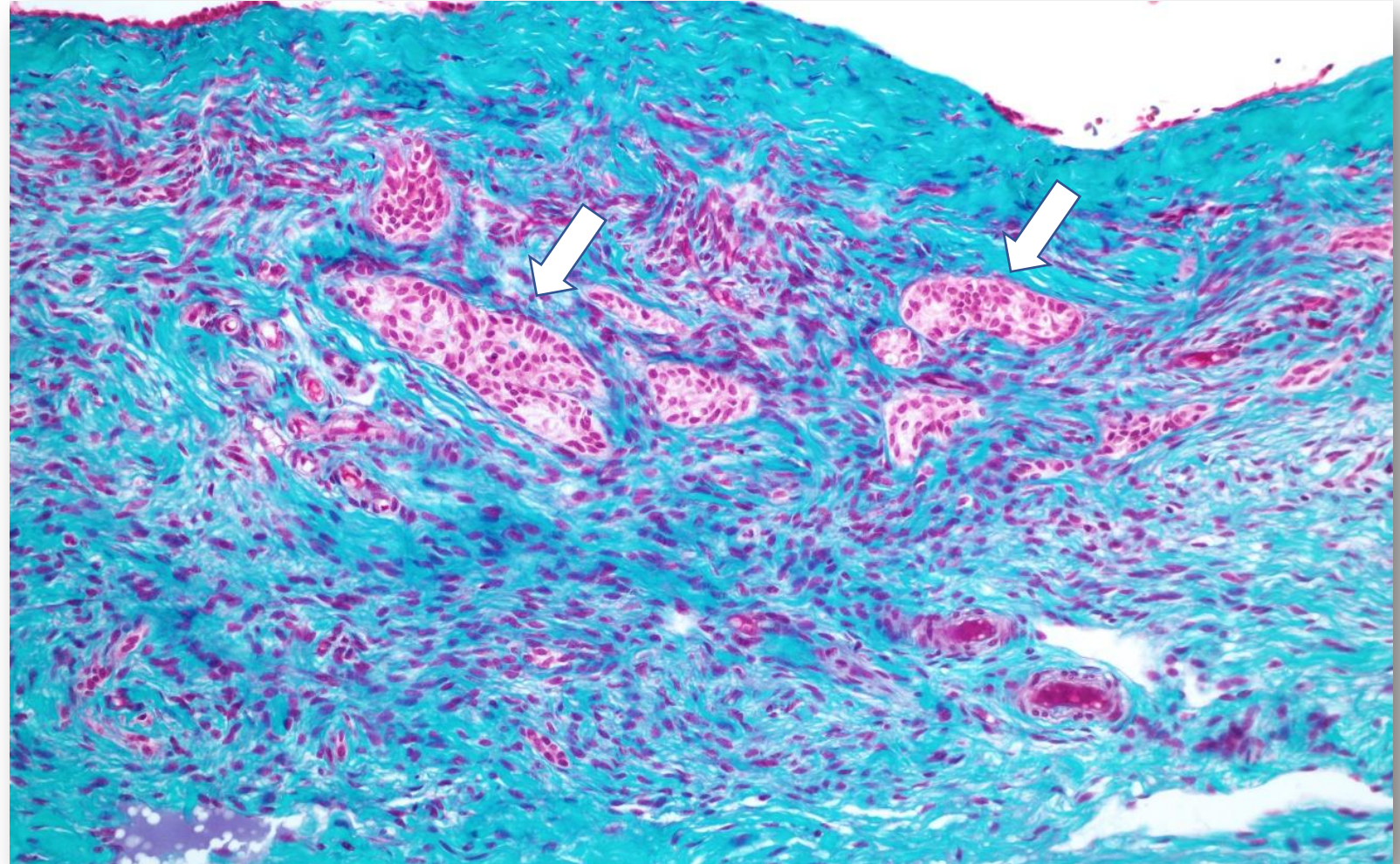


Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Cintilla con cordones epiteliales

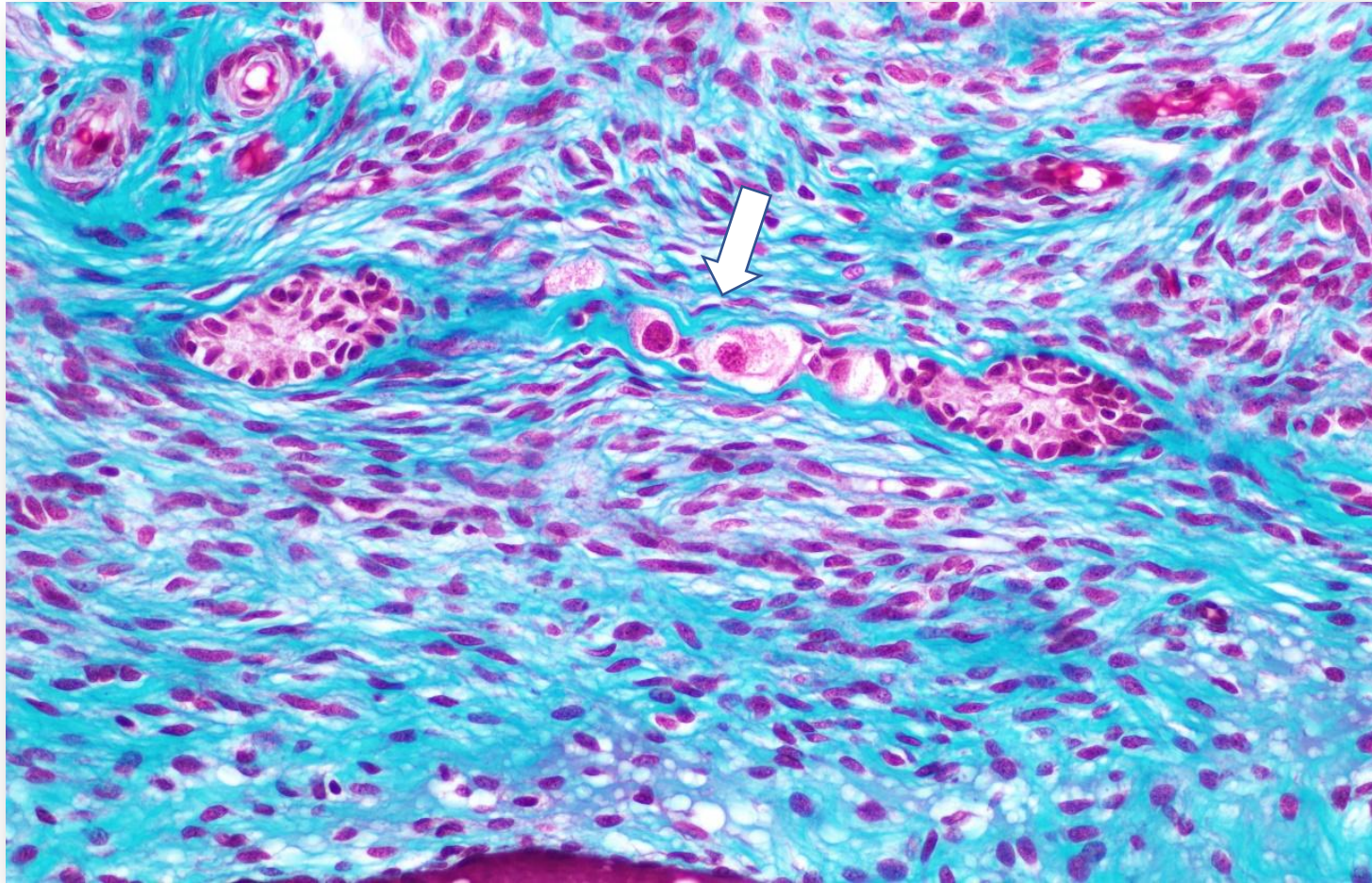


⇒ Células pre-Sertoli



Cintilla con cordones epiteliales

→ Células germinales semejantes a gonocitos



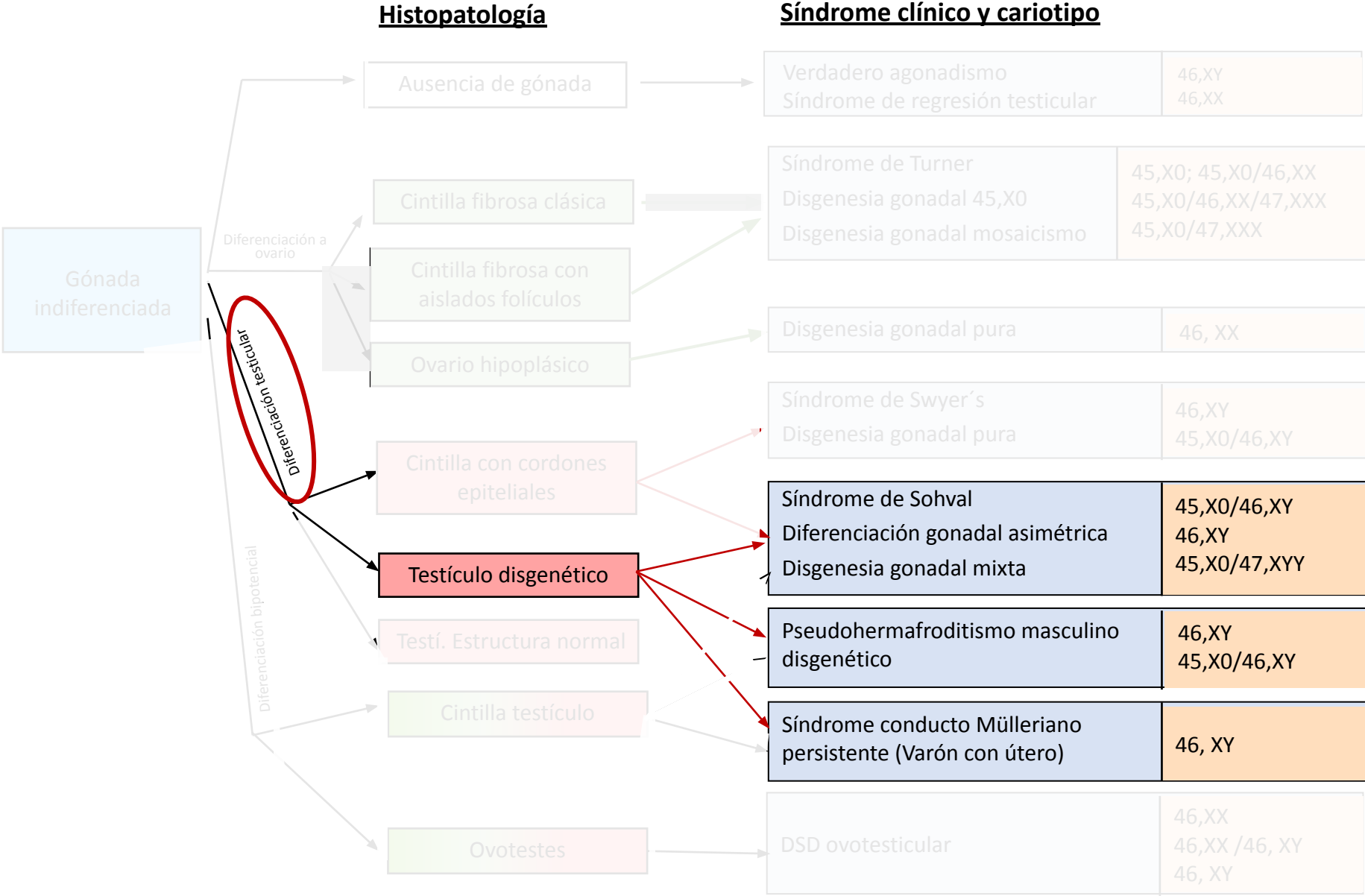
Disgenesia gonadal pura 46,XY o S. de Swyer

Ambas gónadas son cintillas con CE

Disgenesia gonadal mixta 46,XY o 45,X0/46,XY o S. de Sohval o diferenciación gonadal asimétrica

Cintilla con CE y testículo disgenético contralateral

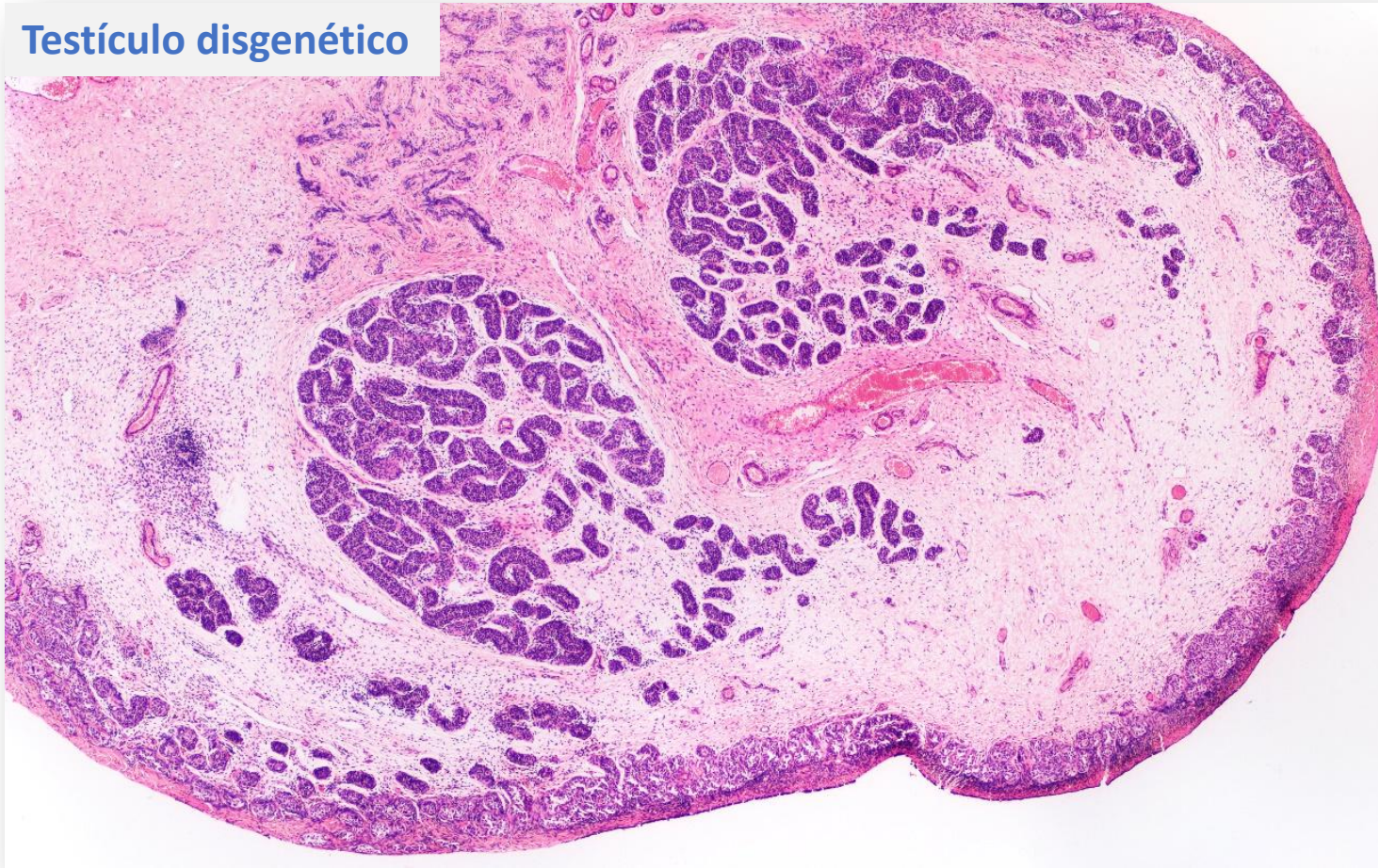
Tipos de gónadas en DSD



Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Testículo disgenético

Testículo disgenético



En el parénquima

- Mejor organización en áreas profundas
- Tubos ramificados o en anillo

Testículo completamente desarrollado

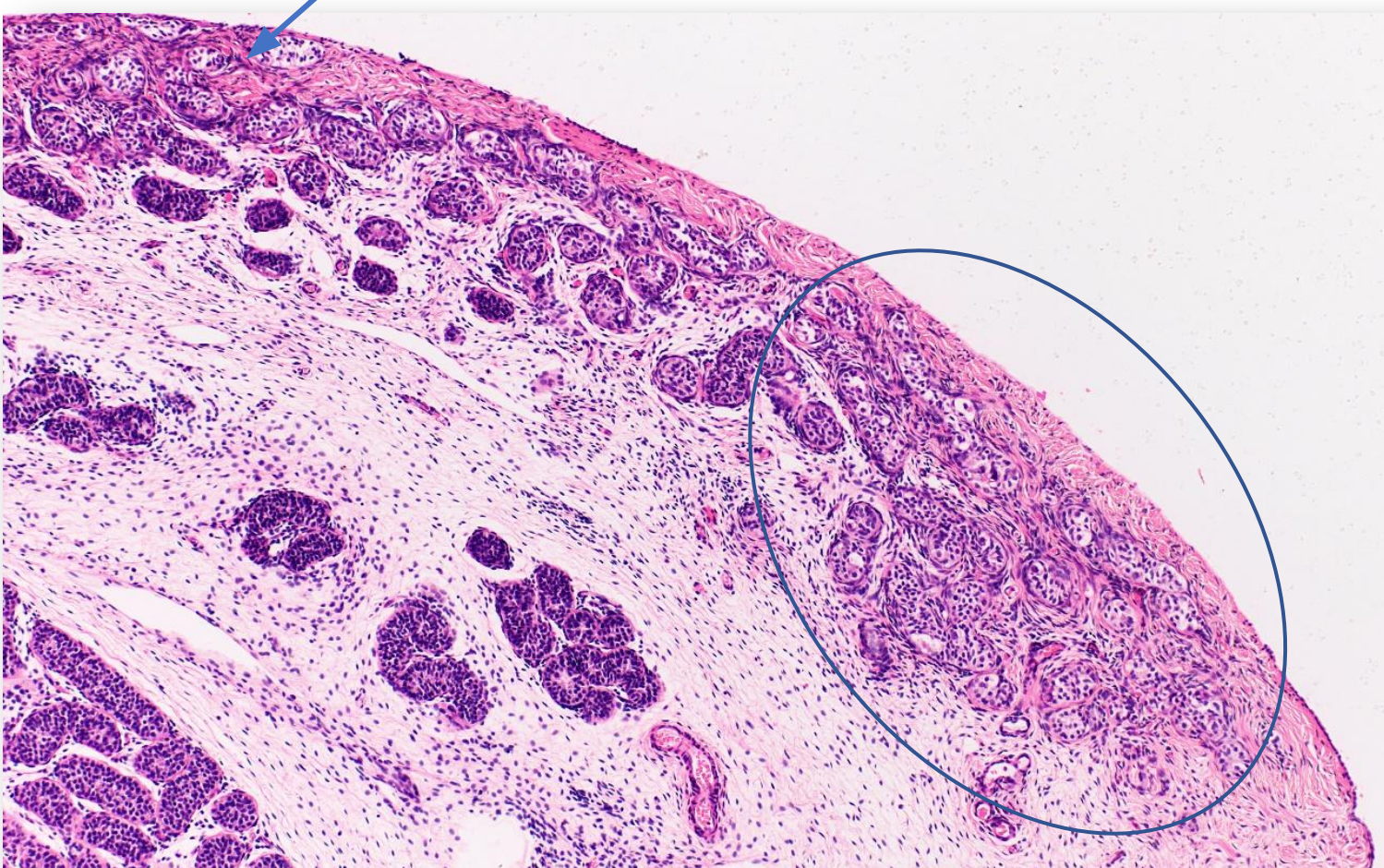


Tomada de: Nistal M, et al. *Perspectives in Pediatric Pathology, Chapter 3. Testicular Development from Birth to Puberty: Systematic Evaluation of the Prepubertal Testis. Ped Dev Pathol*2015; 18:, 173–186.

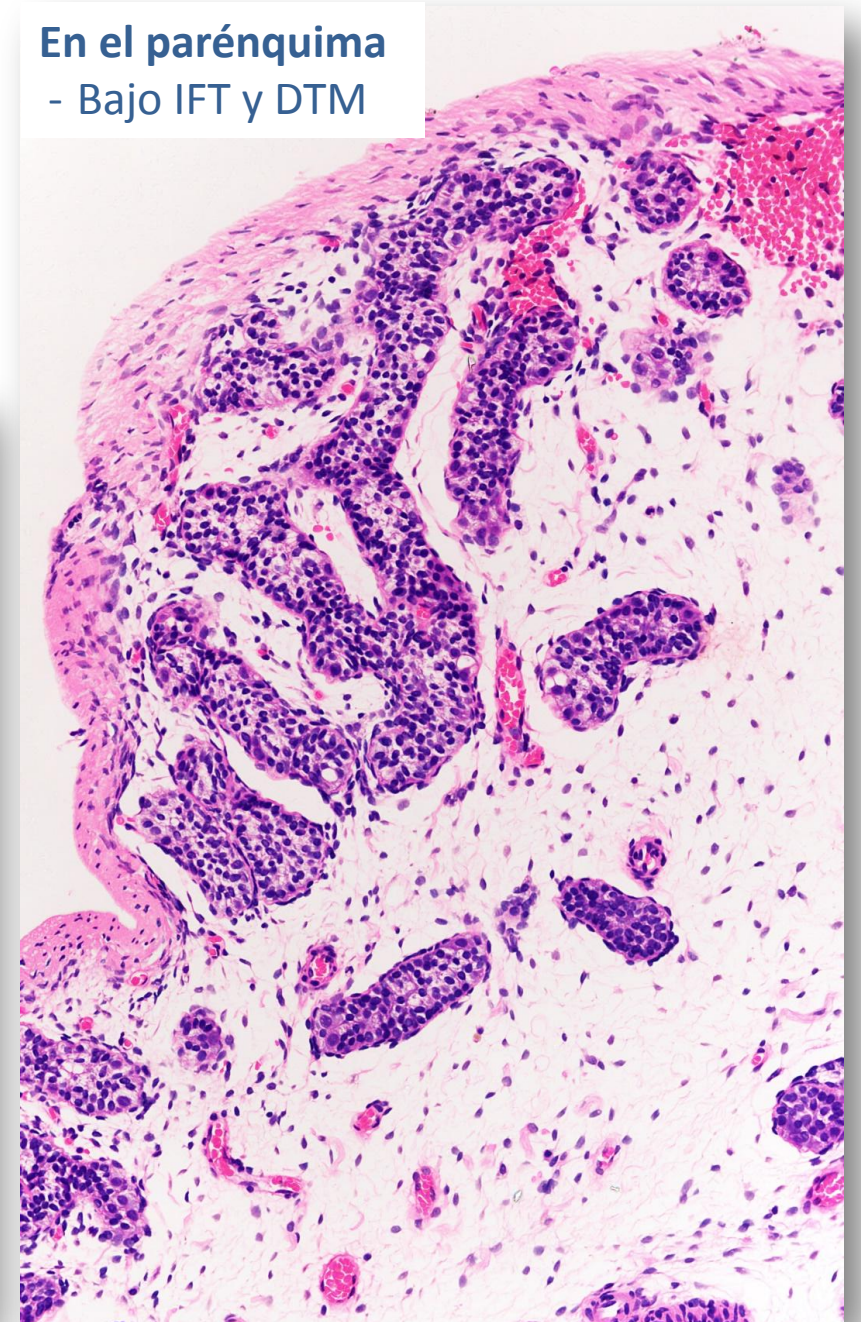
Testículo disgenético

Anomalías en la albugínea

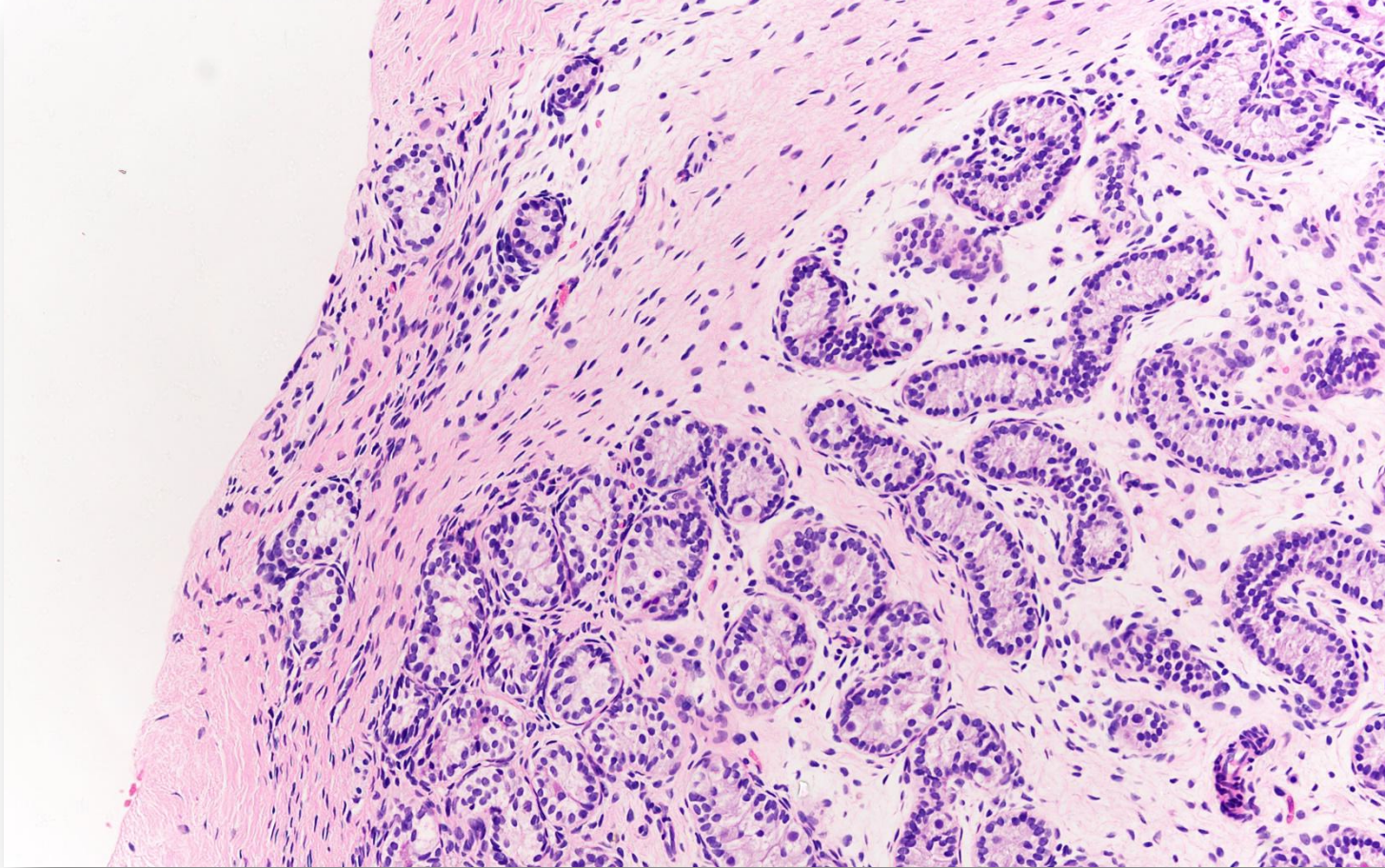
- Fina y escasamente colagenizada con estroma ovarico-like
- Mala delimitación entre albugínea y parénquima
- Tubos seminíferos en su espesor



En el parénquima
- Bajo IFT y DTM

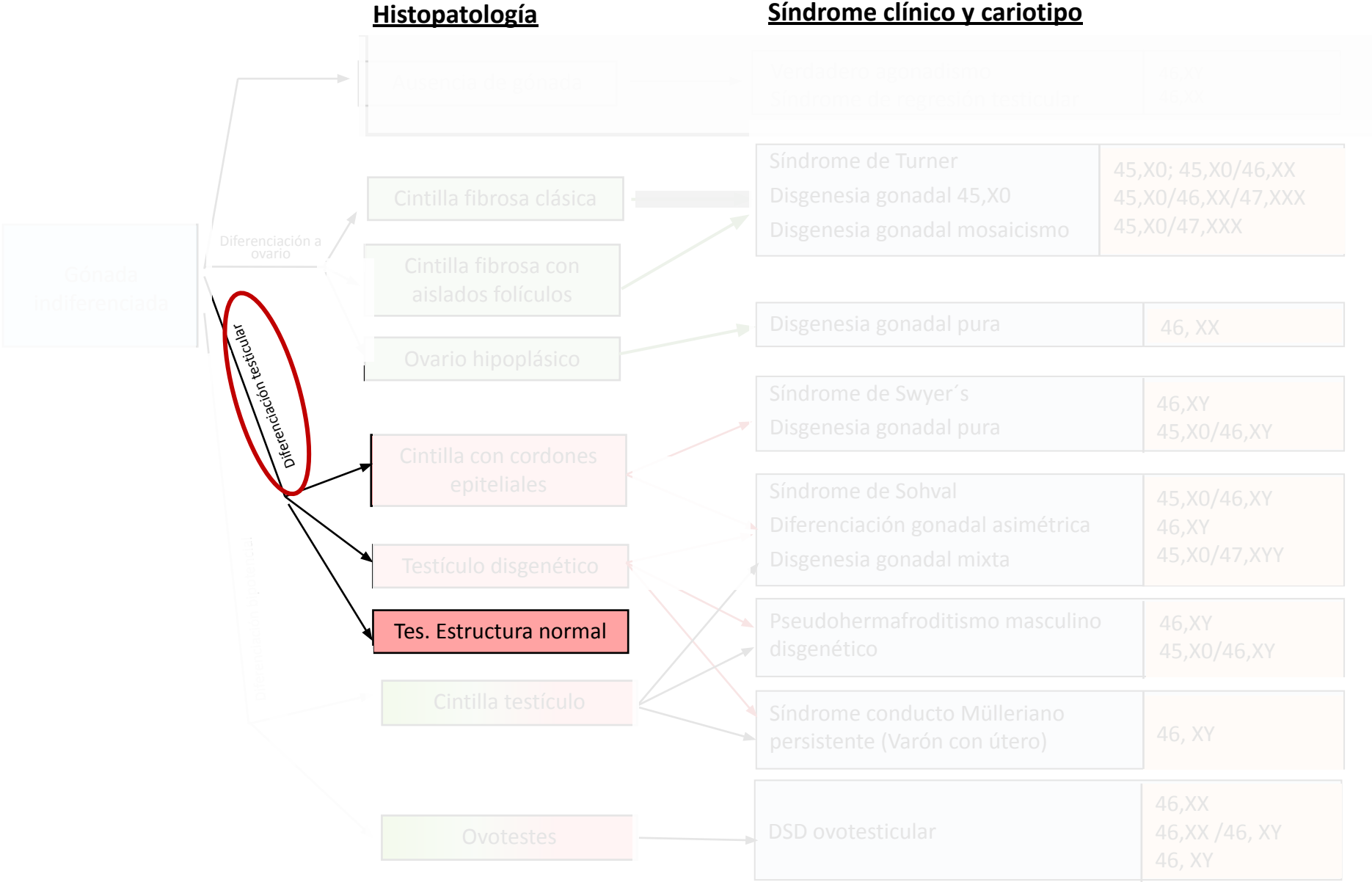


Testículo disgenético



46,XY DSD por defecto en secreción
de AMH o anomalía en su receptor

Tipos de gónadas en DSD



Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Testículo estructuralmente bien formados

- **DSD cromosómicos**
 - Síndrome de Klinefelter (47,XXY y variantes)
 - Delecciones y microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y
 - 46,XX DSD (varón 46,XX)
- **Alteraciones congénitas hormonales**
 - Disbalance estrógenos / andrógenos (Síndrome de disgenesia testicular) (Disruptores hormonales)
- **46,XY DSD por trastornos de la síntesis / acción de los andrógenos**
(infravirilización o inframasculinización de un varón XY)
 - Síndromes de insensibilidad a andrógenos
 - Defectos síntesis de andrógenos
 - Defectos receptores LH
 - Defectos en 5- α reductasa
- **Defectos en células de Leydig**
 - Testículos con xantomización de células de Leydig
 - Testículos con ausencia / hipoplasia de cels Leydig
 - Testículos con hiperplasia células de Leydig
 - Testículos con cambios inespecíficos

Testículo estructuralmente bien formados

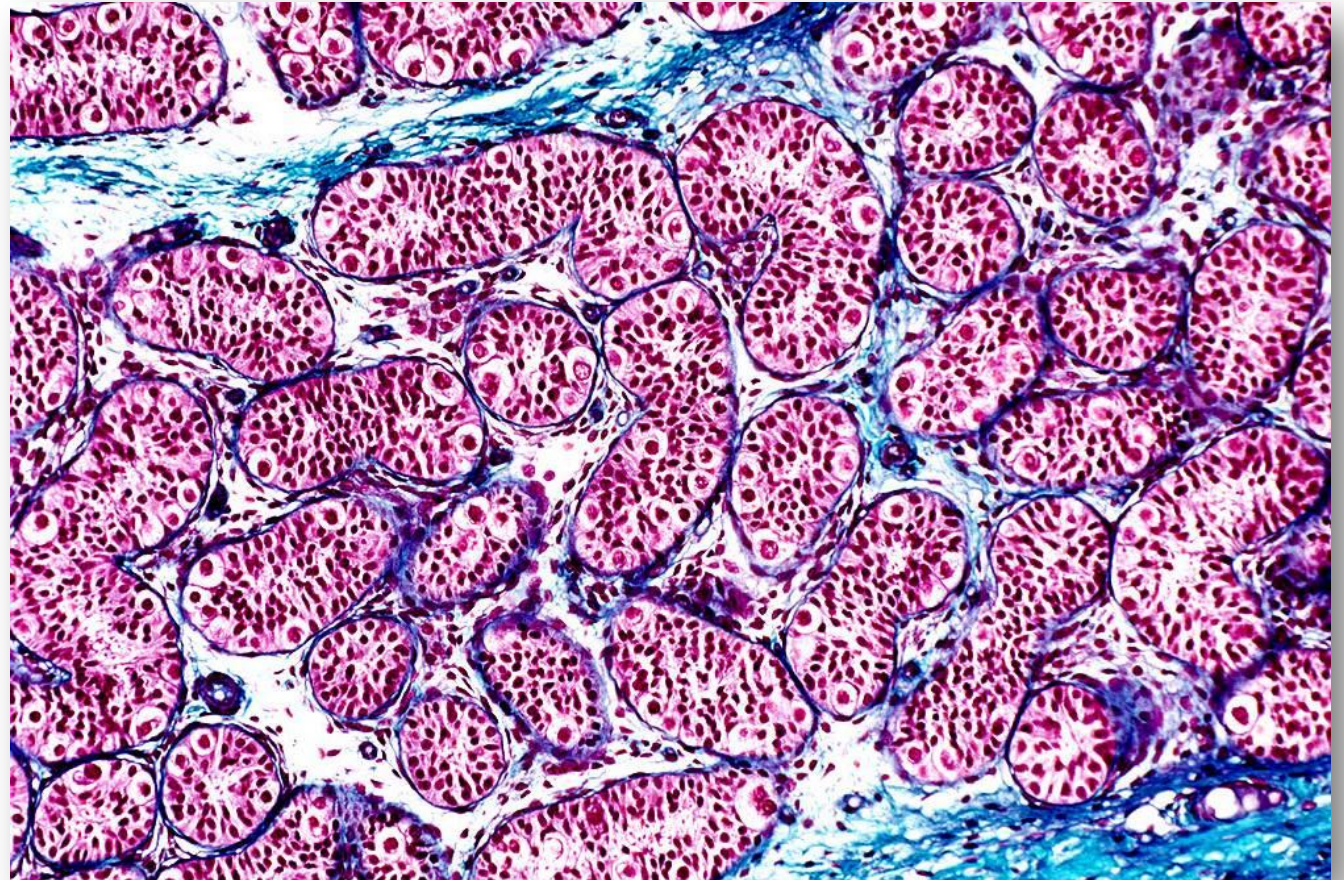
Estudio sistemático cuantitativo y cualitativo

Valoración de los tubos seminíferos

- DTM (diámetro tubular medio)
- Nº Cel Sertoli por STT
- Andrógeno receptor en Cel. Sertoli
- Células germinales: IFT, NCG/tubo, morfología CG, maduración, CGNIS

Valoración del intersticio

- Células de Leydig (calretinina)
- Tejido intersticial



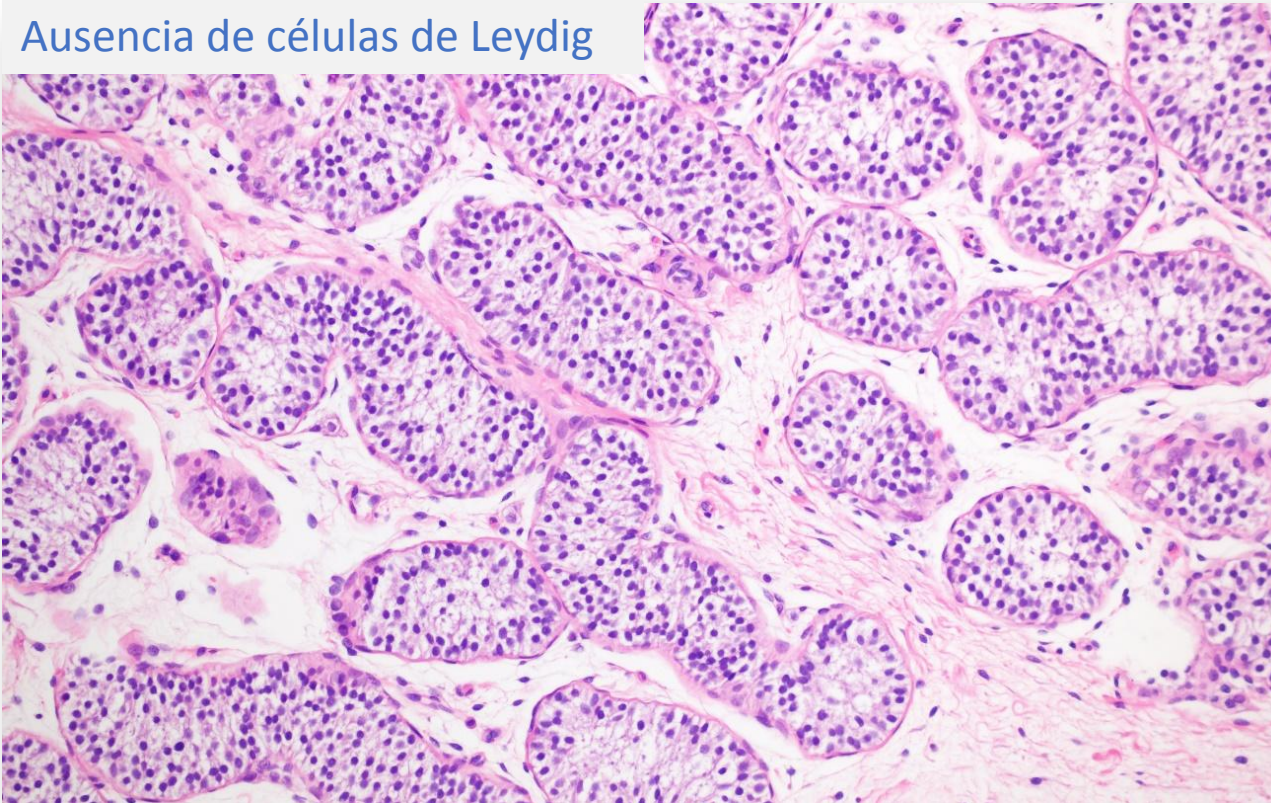
Testículo estructuralmente bien formados

Valoración del intersticio

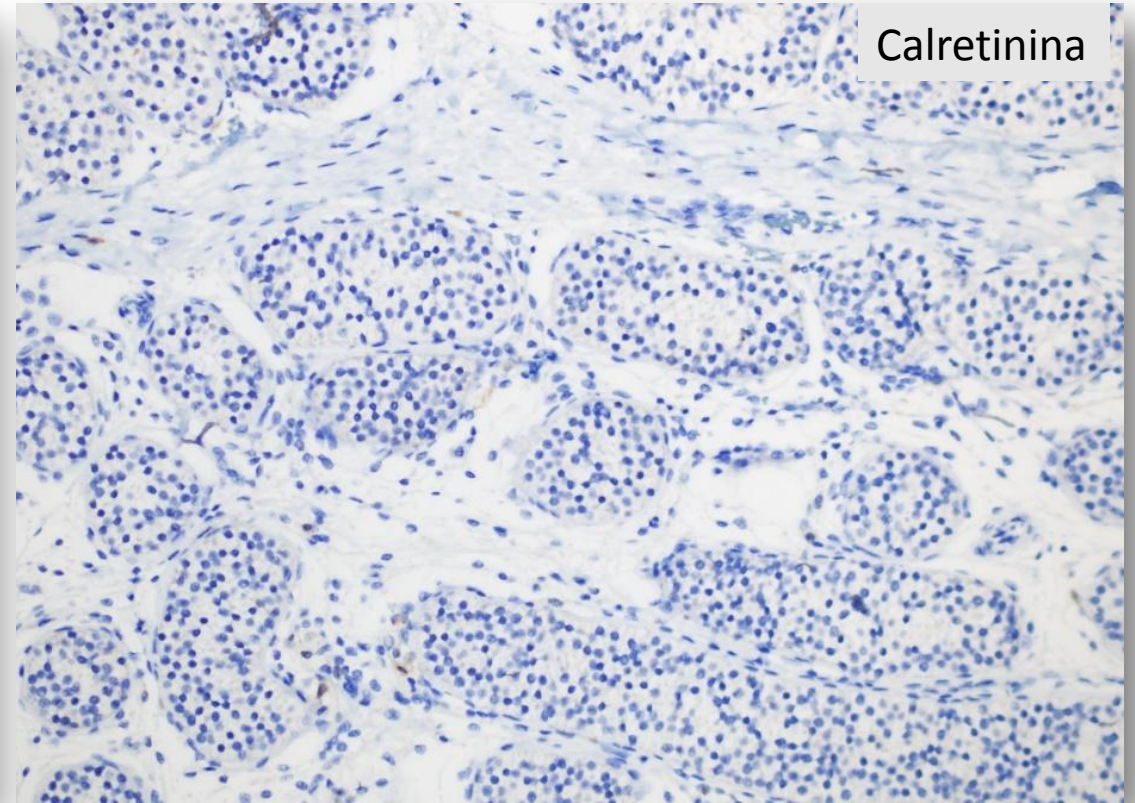
- Ausencia de células de Leydig (calretinina)
- Defectos receptores de LH

Estudio sistemático cuantitativo y cualitativo

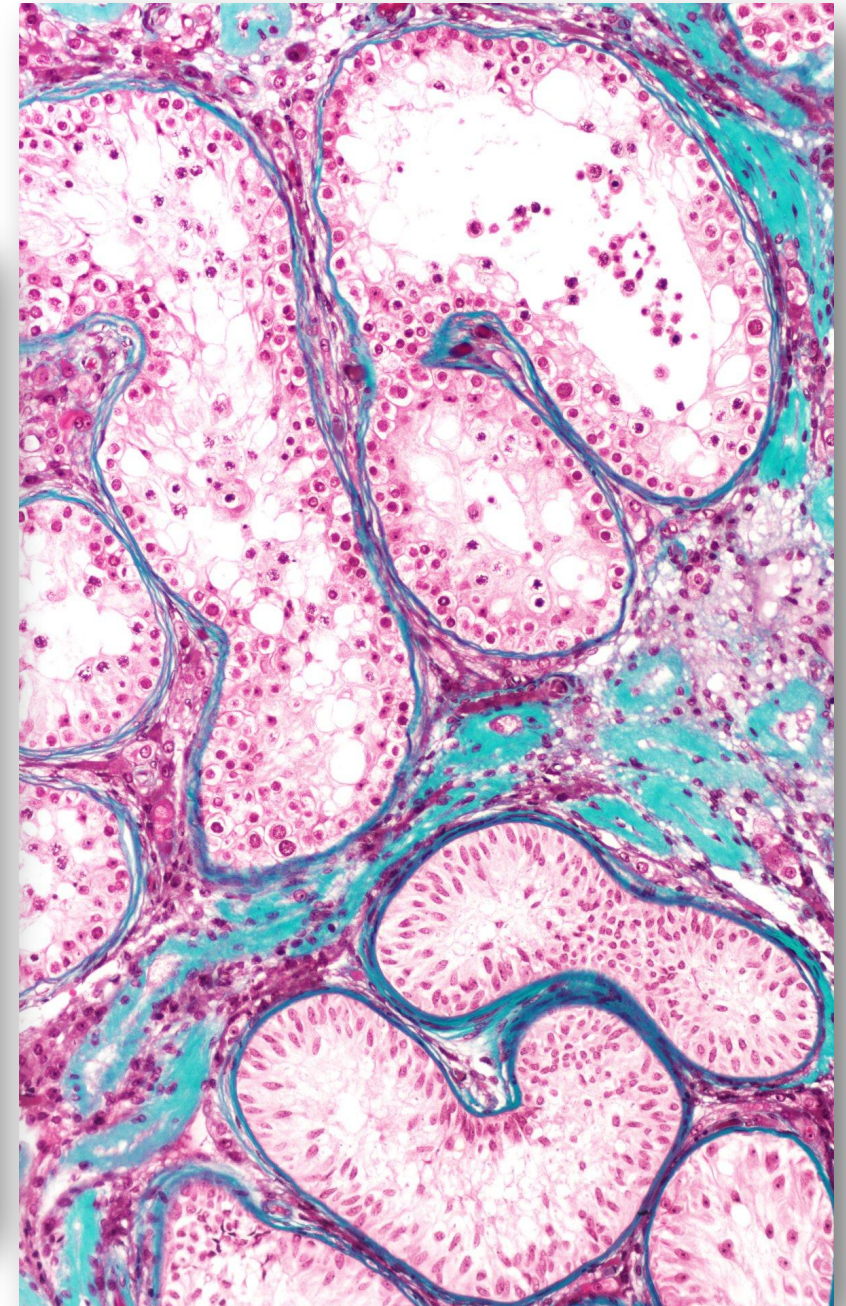
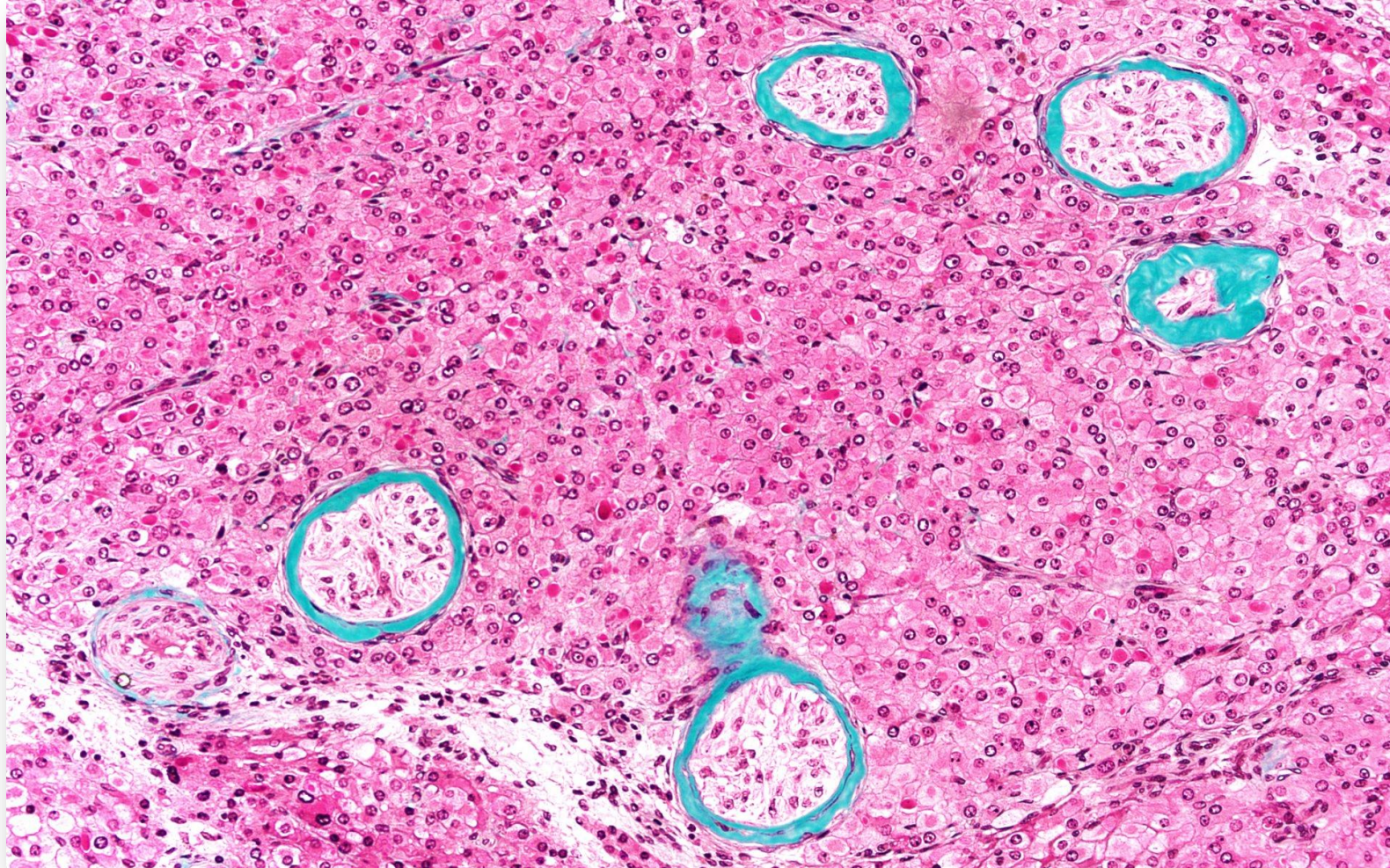
Ausencia de células de Leydig



Calretinina



Síndrome de Klinefelter

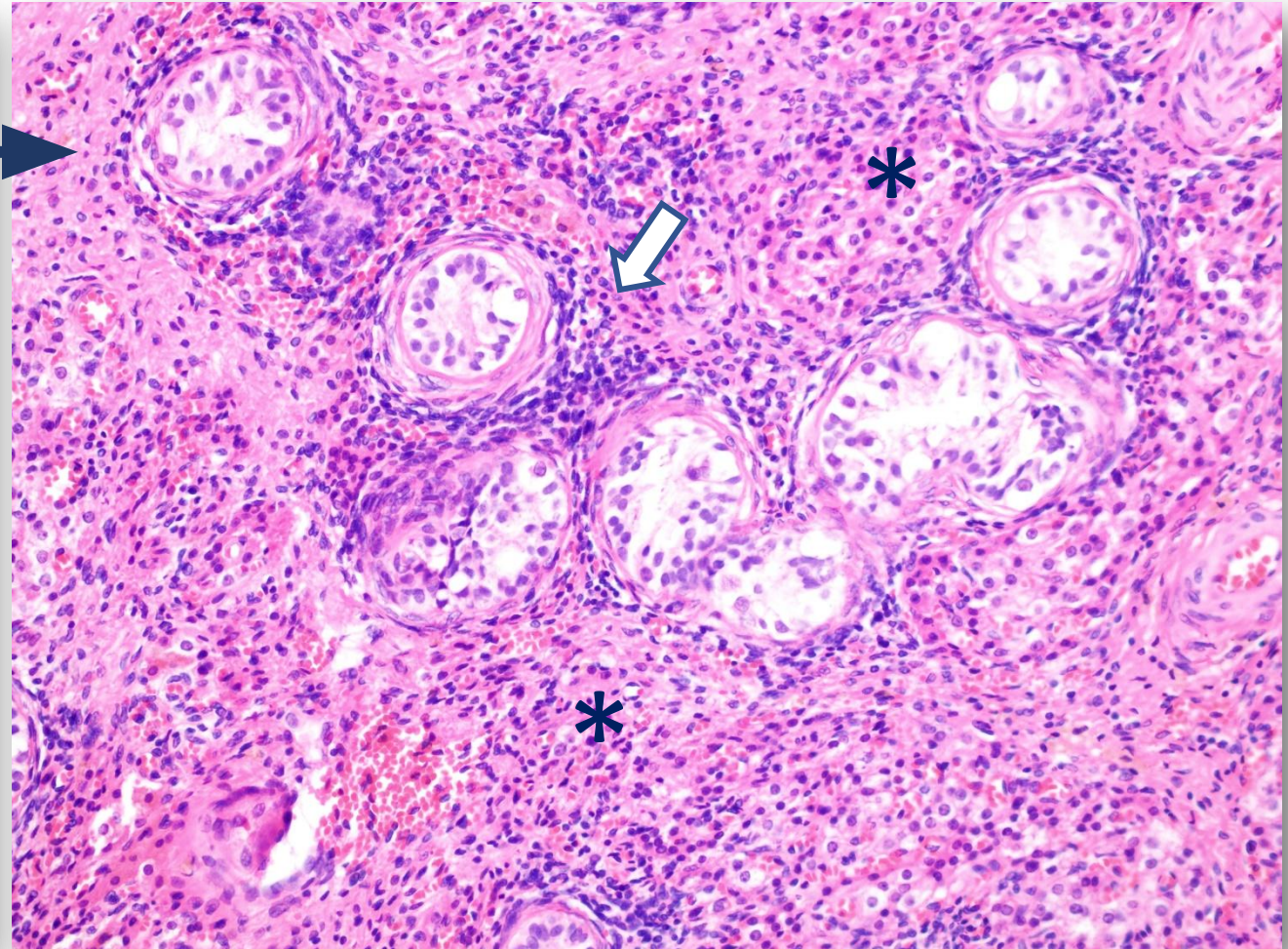
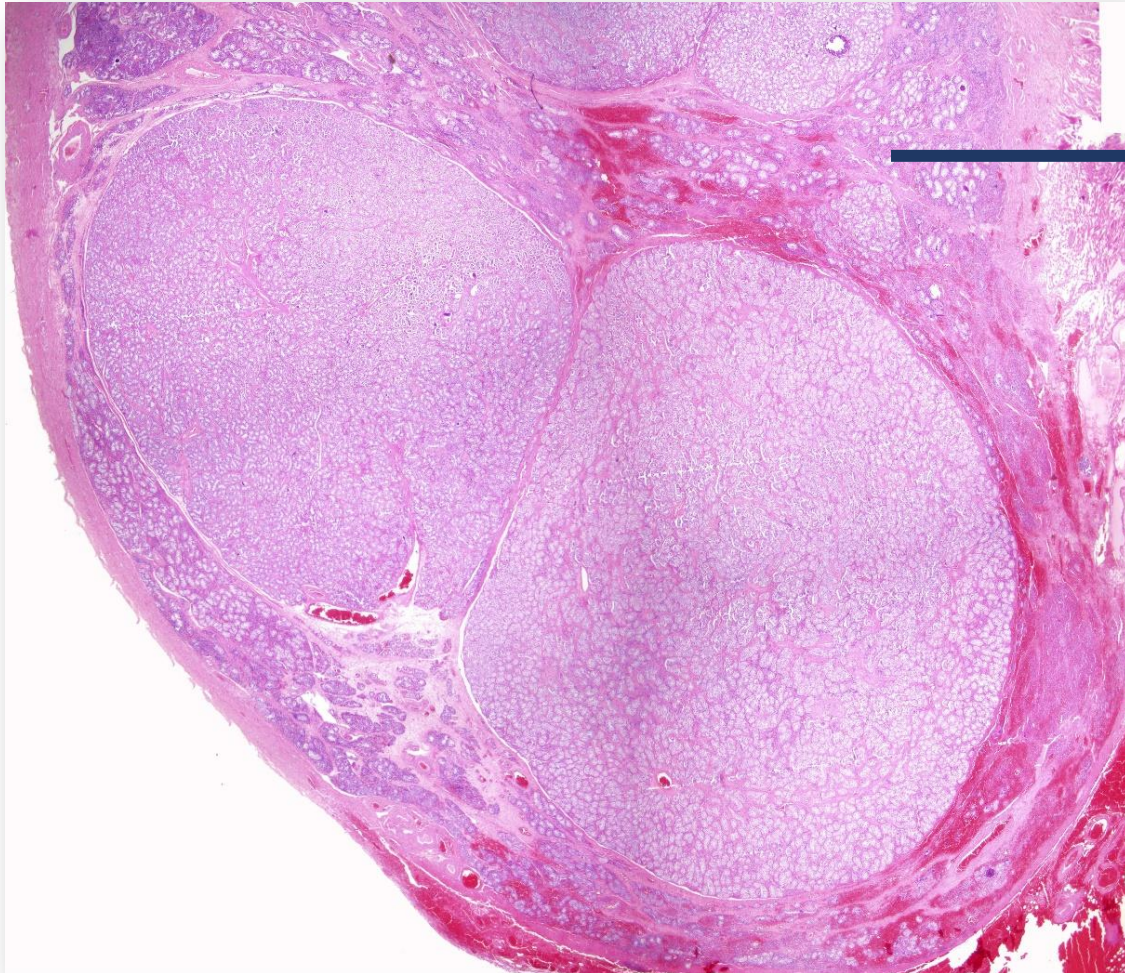


Síndrome de insensibilidad a andrógenos (CAIS)

Hamartomas Sertoli-Leydig (NO TUMORAL)
Adenomas de células de Sertoli (BENIGNO)

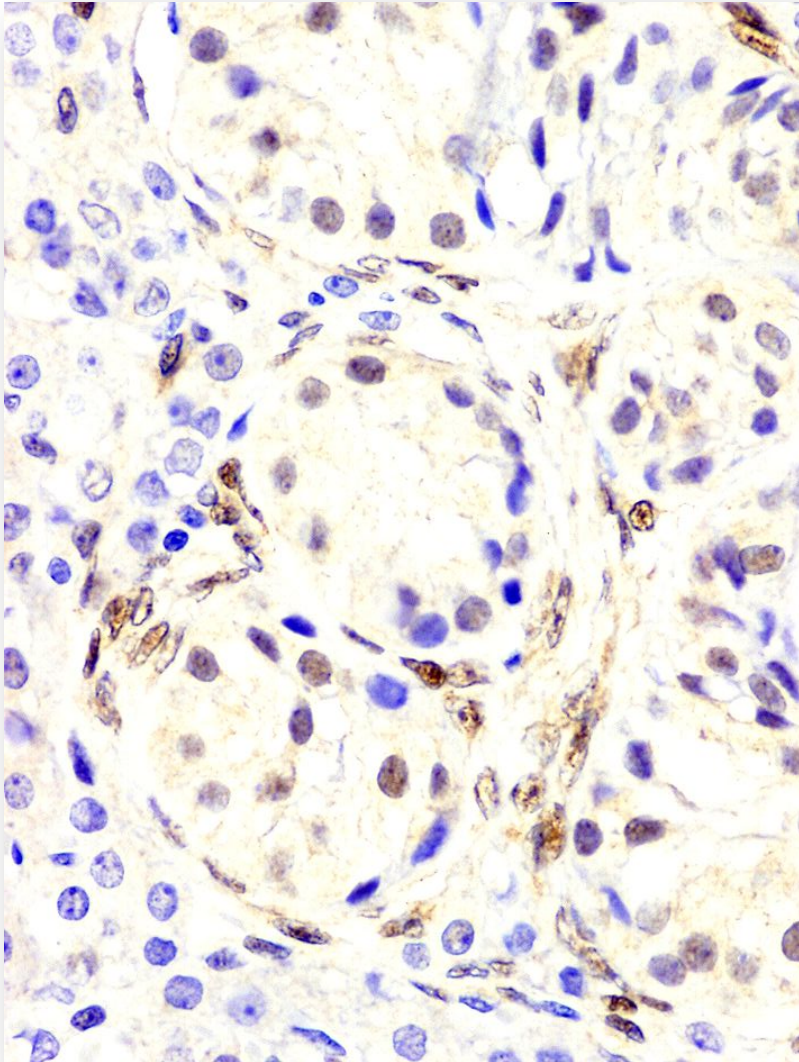
Parénquima testicular

* C. Leydig

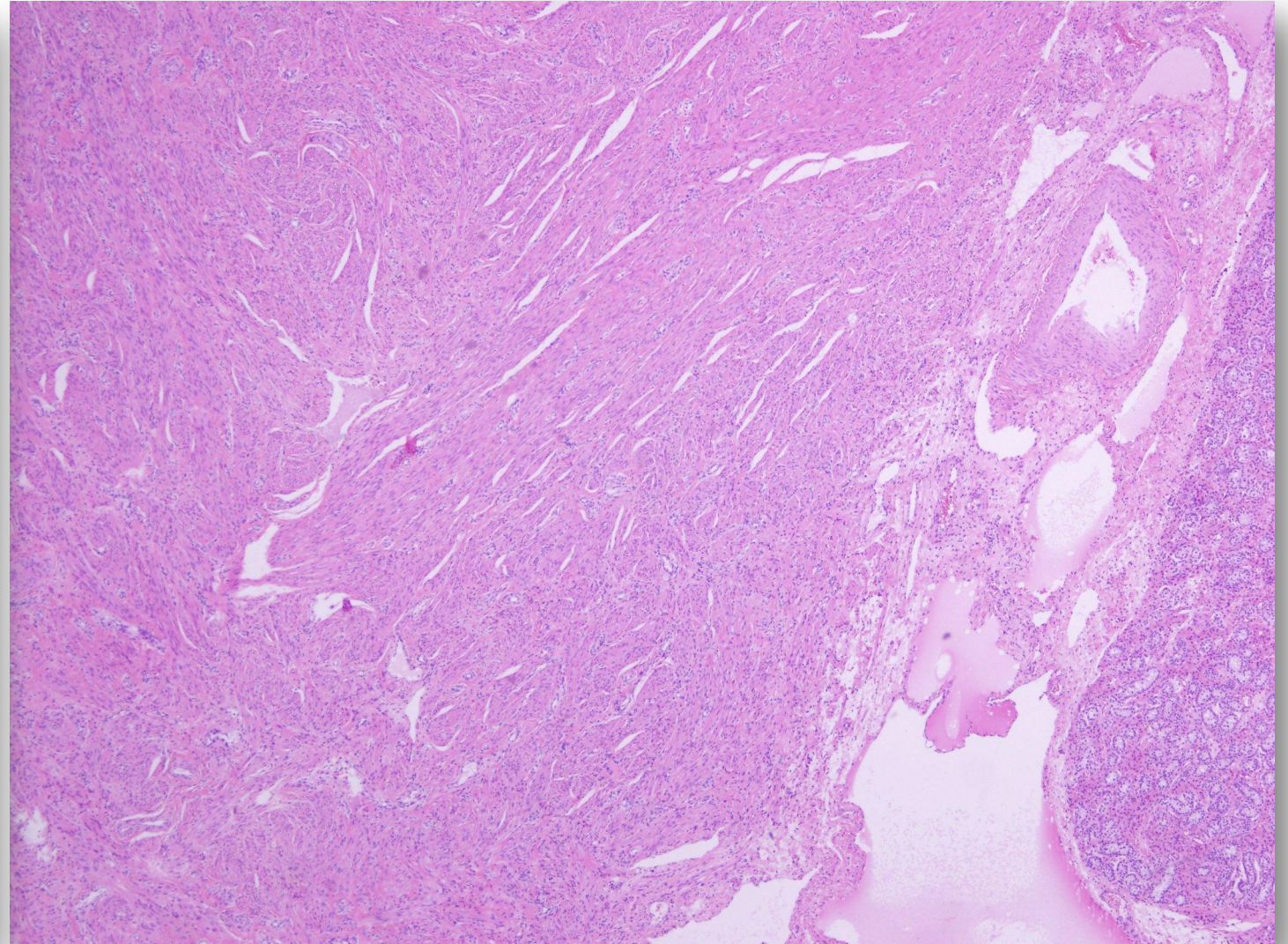


Síndrome de insensibilidad a andrógenos (CAIS)

Expresión negativa para
receptores de andrógenos

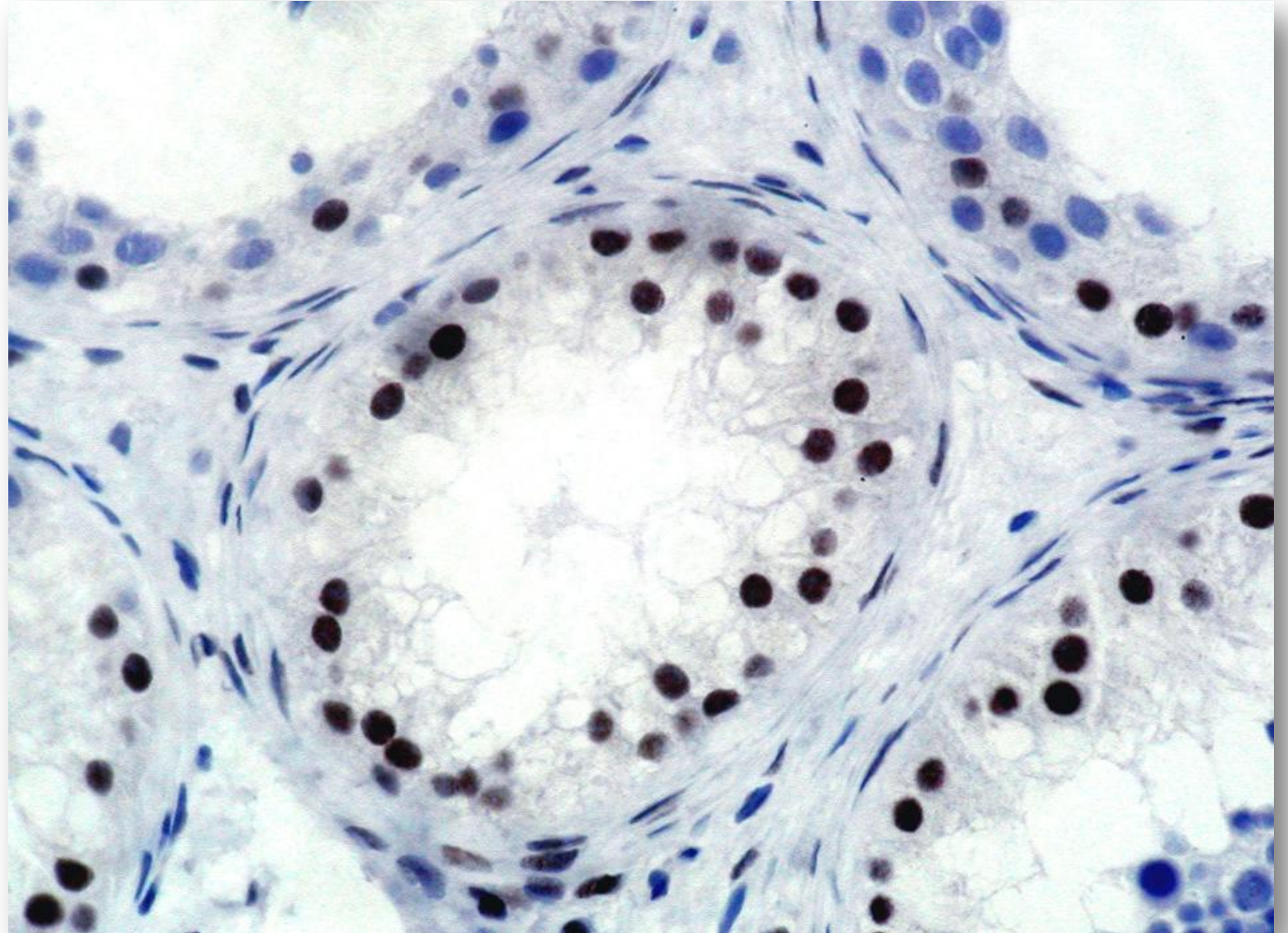


Hamartomas de músculo liso (NO TUMORAL)

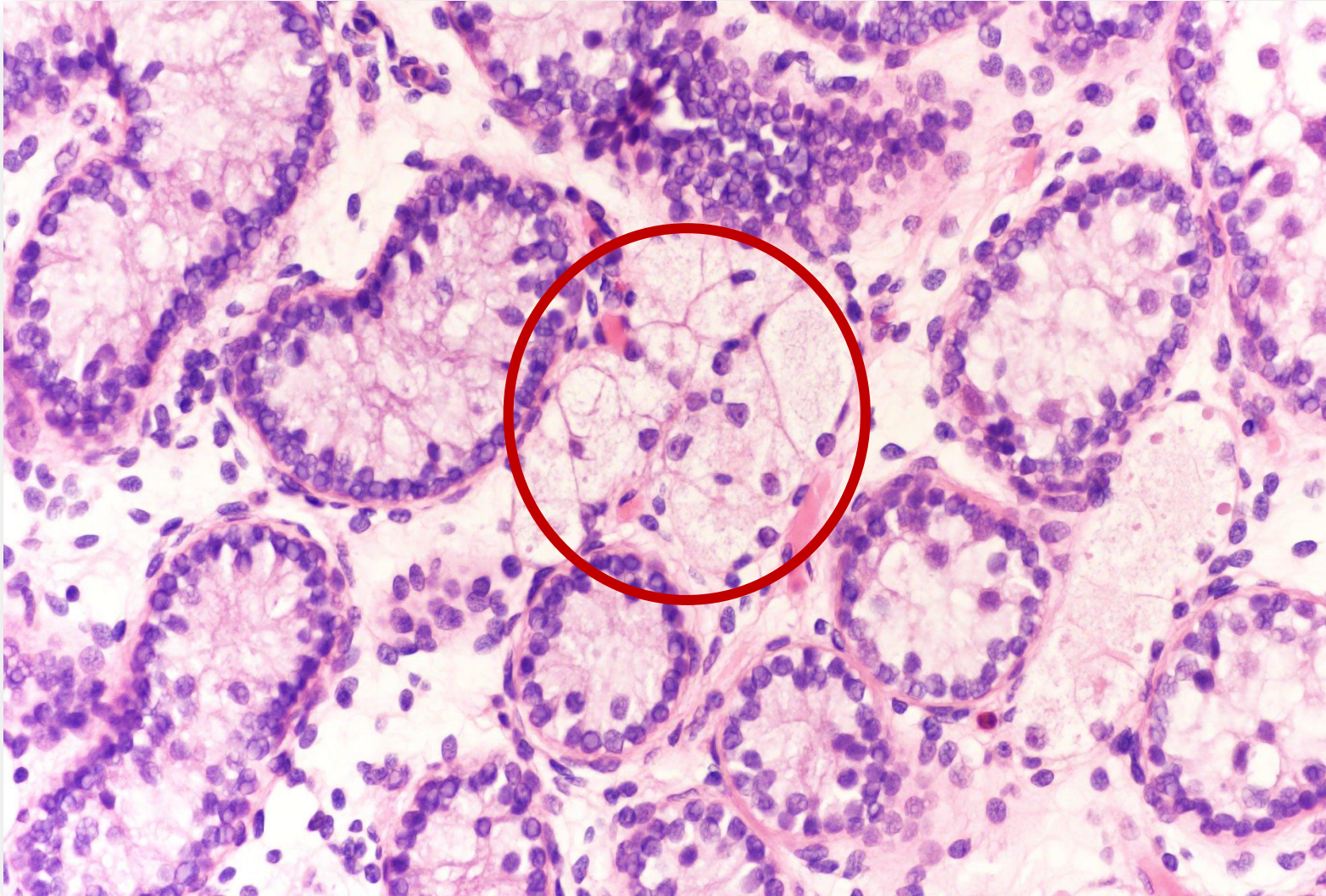


Déficit de 5- α reductasa

Expresión positiva para
receptores de andrógenos

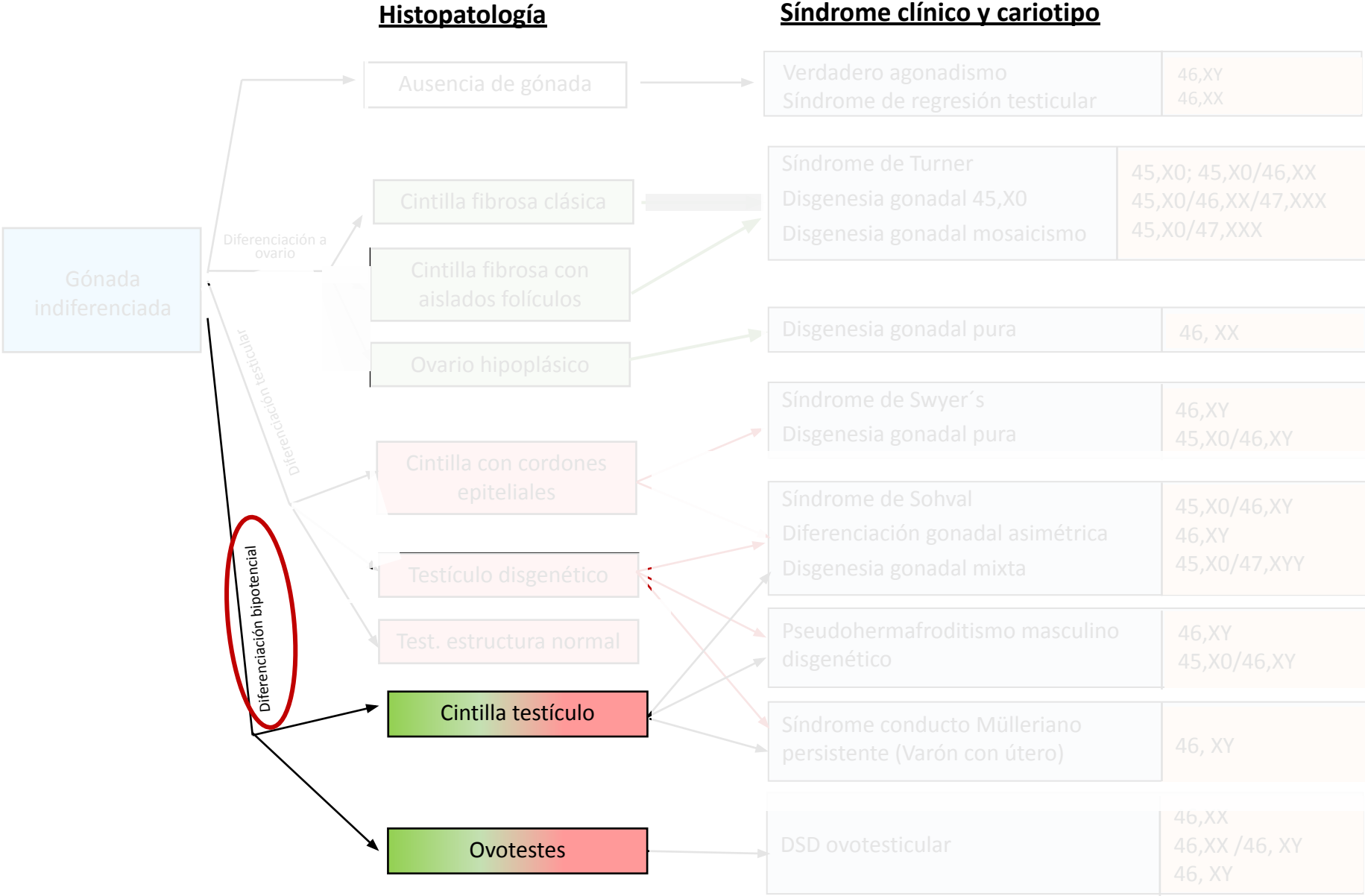


Mutación NR5A1 / déficit 5- α reductasa



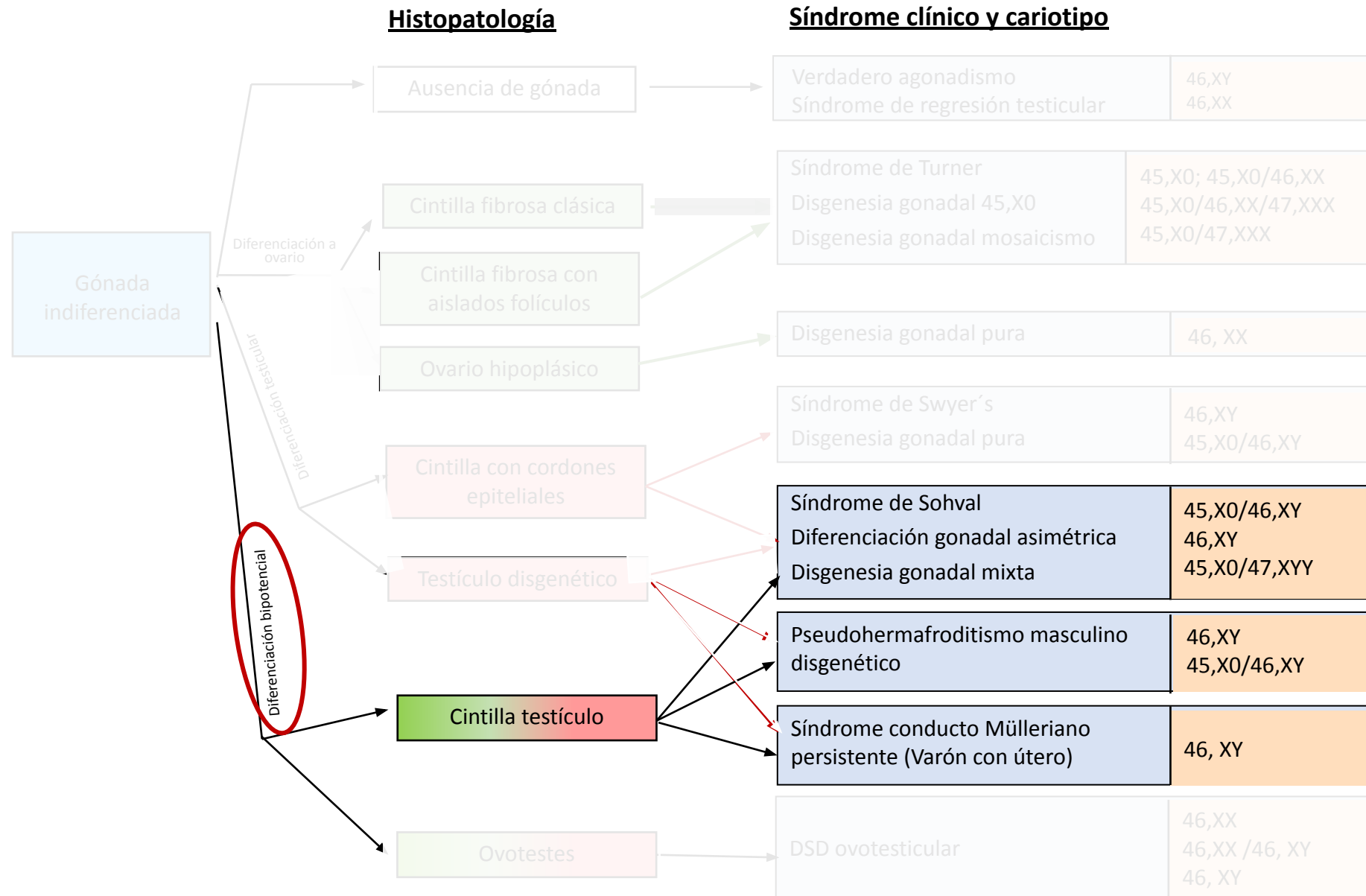
Células de Leydig xantomizadas

Tipos de gónadas en DSD

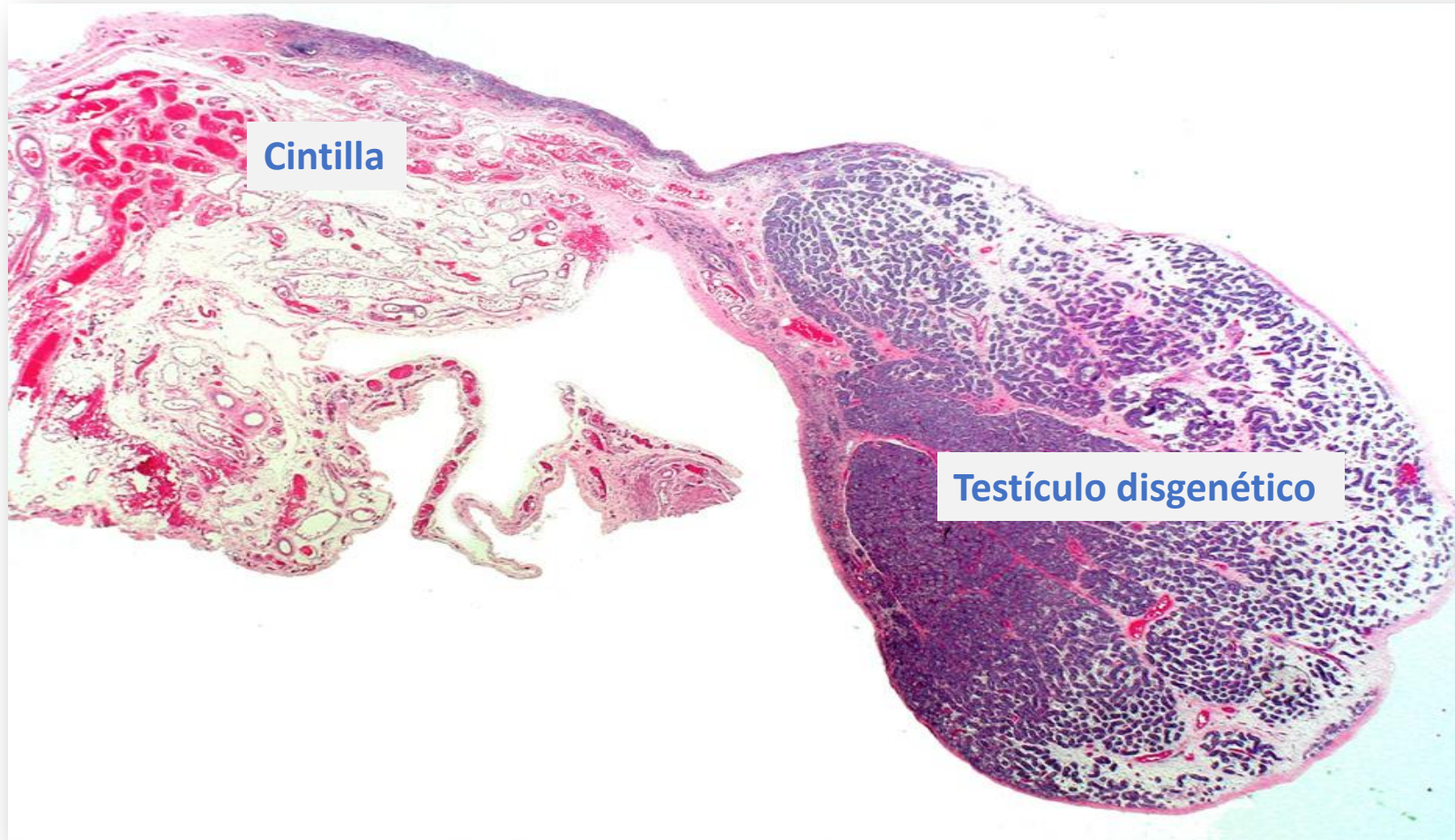


Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Tipos de gónadas en DSD

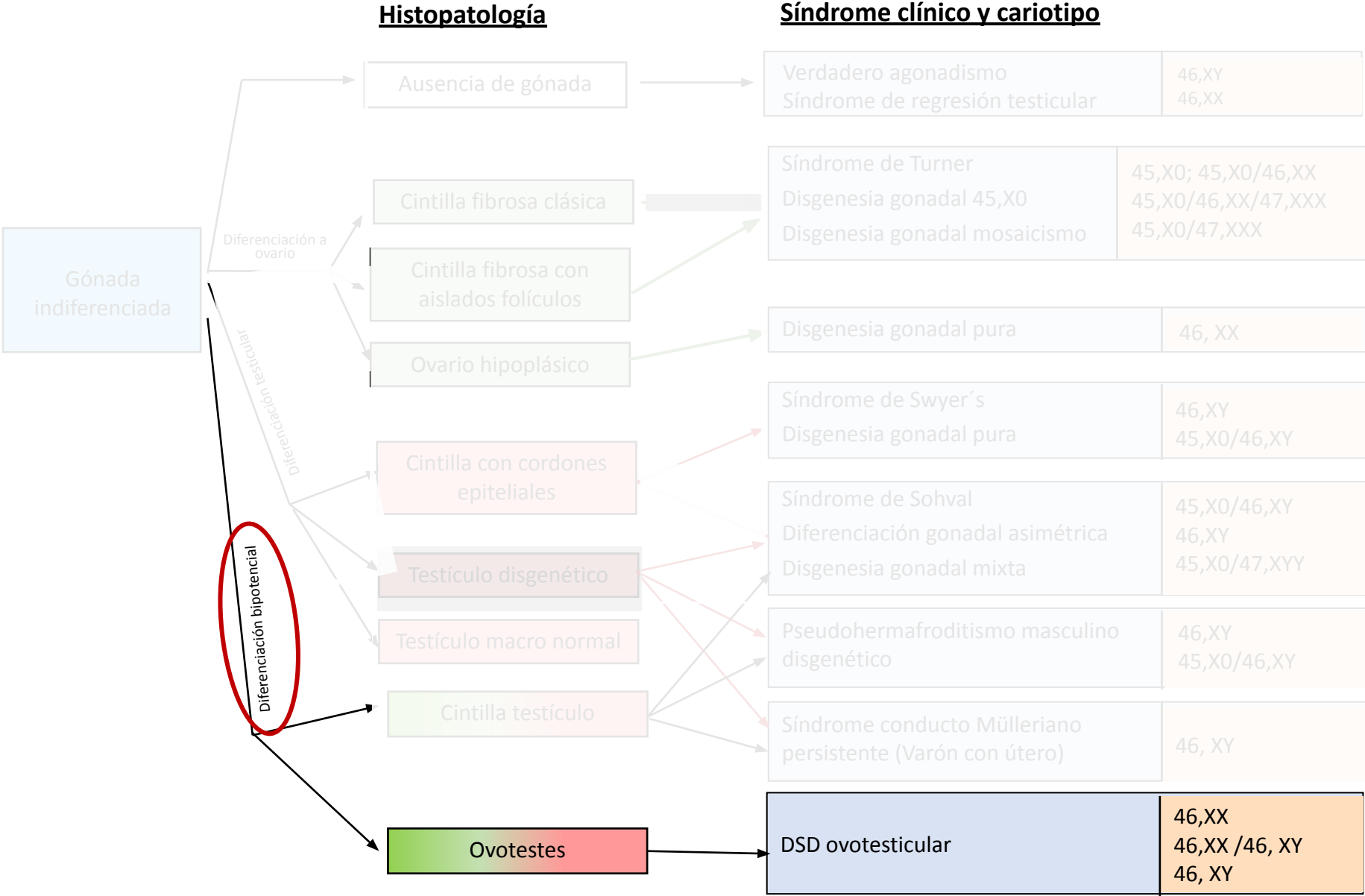


Cintilla-testículo



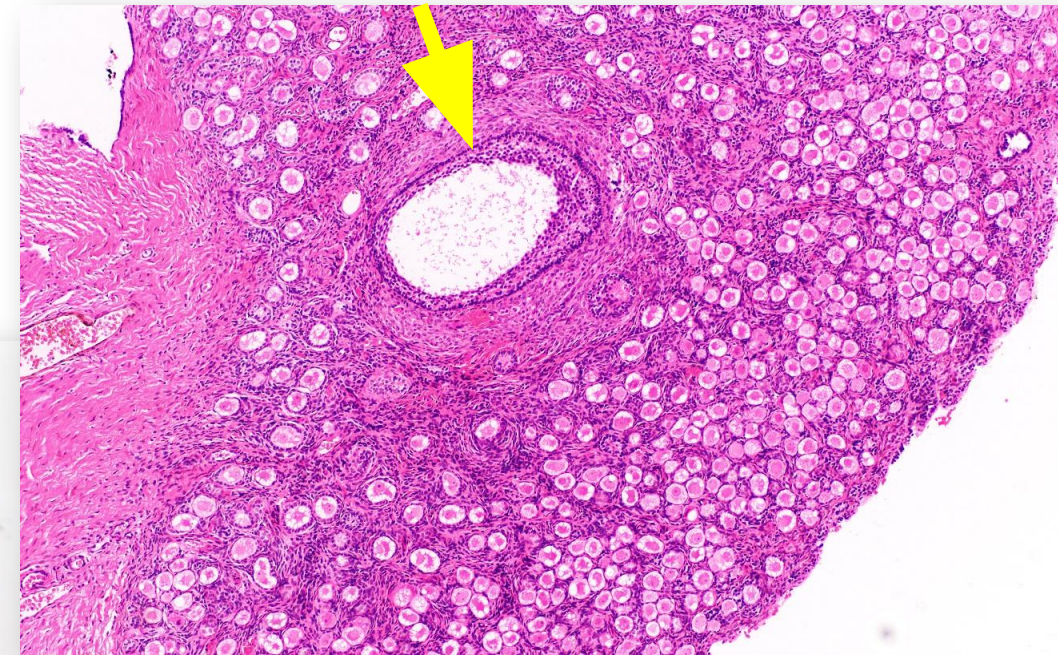
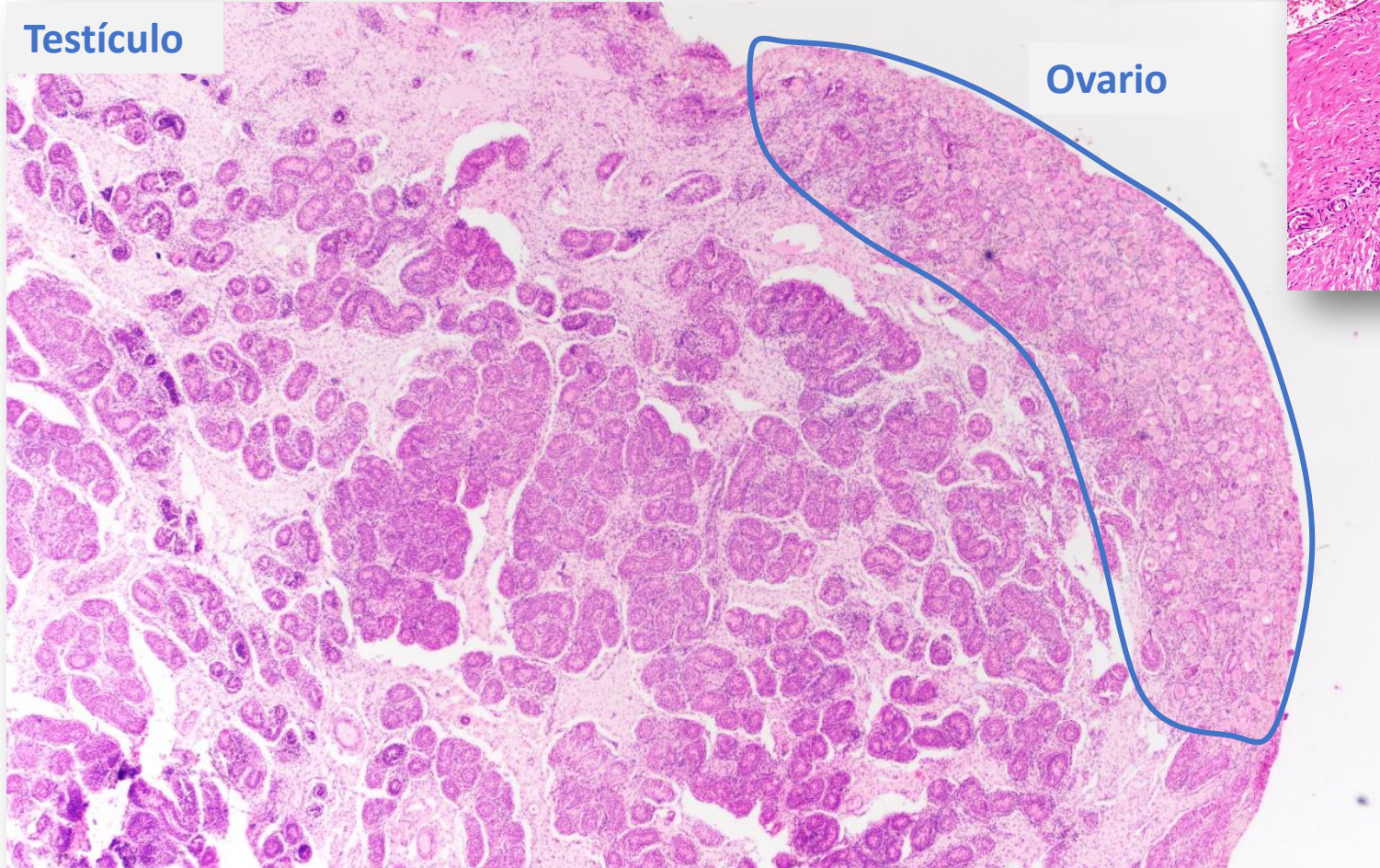
Cedida por Manuel Nistal.

Tipos de gónadas en DSD



Tomada de: Nistal M, González-Peramato P, Serrano A. Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology. Springer 2017. ISBN 978-3-319-49363-3.

Ovotestes



DSD ovotesticular

46,XX (60%)

46,XX/46,XY

46,XY/47,XXY

45,X0/46,XY

46,XX/47,XXY

46,XY

Estudio anatomopatológico de las gónadas en DSD

Objetivos:

- Clasificación de la gónada (diagnóstico etiológico)
- Establecer el grado de desarrollo y de maduración de células germinales
- Estratificación del riesgo de malignización
 - Diferente en los distintos tipos de gónada
- Identificación de lesiones precursoras de tumores infiltrantes
- Identificación de tumores infiltrantes

Tumores en gónadas de DSD

Endocrinología, Diabetes y Nutrición 69 (2023) 629–645



Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo



CONSENSUS DOCUMENT

Consensus guide on prophylactic gonadectomy in different sex development



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},
Maria Francisca Moreno Macián^{a,j}, Diego Yeste Fernández^{a,k}, Manuel Nistal^l

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Índice

1. Desarrollo de gónadas humanas
2. Tipos de gónadas en DSD
- 3. Tumores en gónadas de DSD**
4. Riesgo de tumores en DSD

Tumores en gónadas de DSD

- Riesgo aumentado de tumores
- La mayoría son tumores derivados de las **células germinales**
- Distinta incidencia según el tipo de gónada
- Mayor en gónadas con material cromosoma Y en cariotipo gonadal 15% (0,8-40%)
- Lesiones precursoras de tumores infiltrantes: lo más frecuente
- Tumores malignos de células germinales

| Condición | XY sin DSD | DSD | XX sin DSD |
|---------------|---------------------------------|--|-------------------------------------|
| L. Precursora | GCNIS | GCNIS Gonadoblastoma | ---- |
| T Maligno | Seminoma TCG no seminomatoso | Seminoma/Disgerminoma TCG no seminomatoso | Disgerminoma TCG no seminomatoso |

Retraso en maduración de gonocitos (> 1 año de vida)

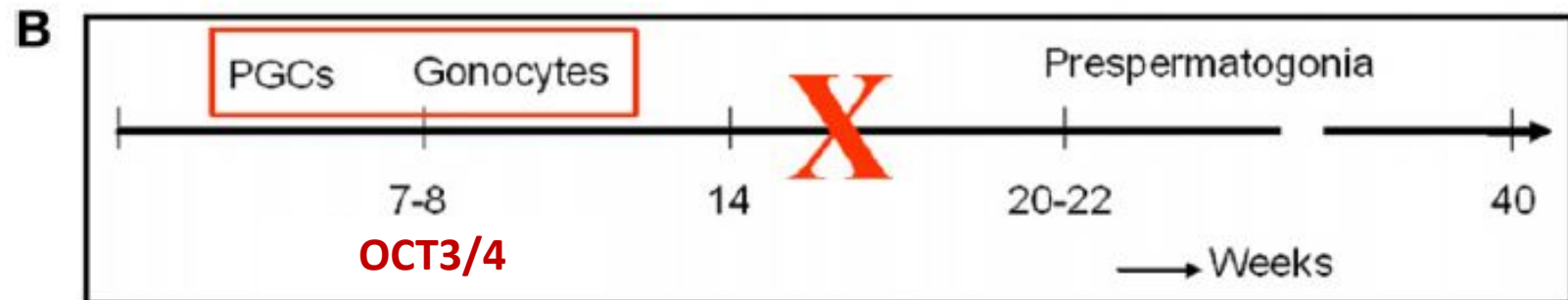
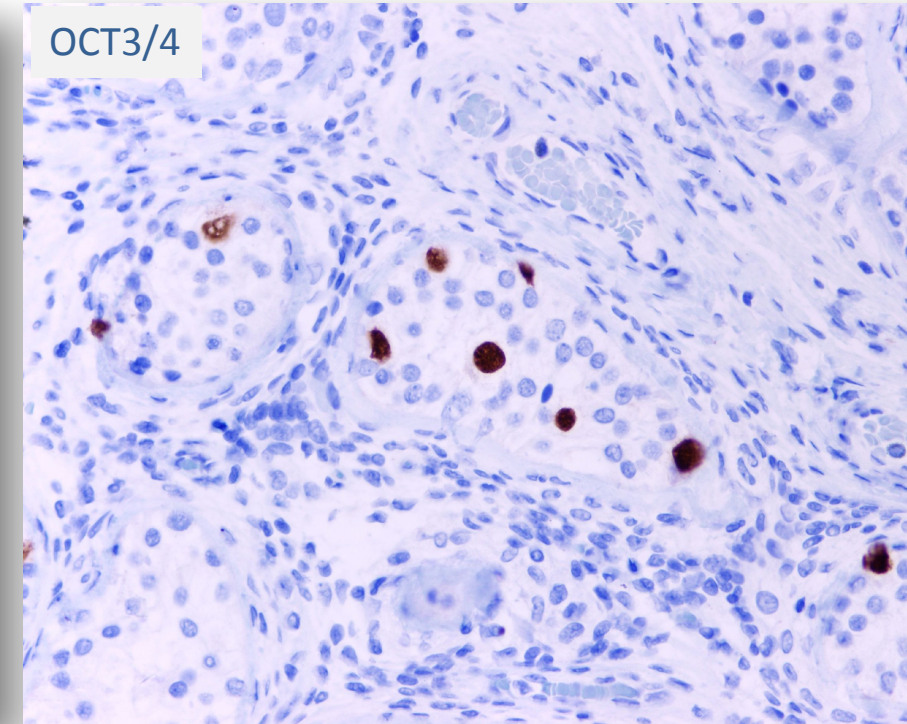
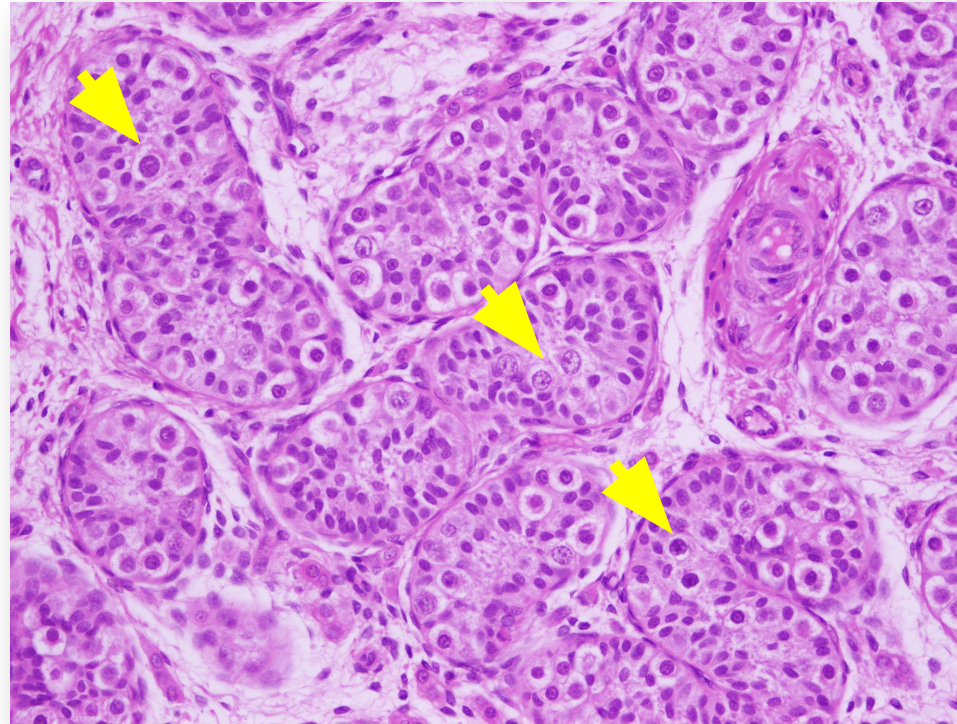
El estado prolongado de inmadurez de los gonocitos aumenta el riesgo de transformación maligna en pubertad

Frecuente en DSD

OCT3/4

- En CGP y gonocito

- Pluripotencia
- Supervivencia
- Proliferación
- Impide apoptosis

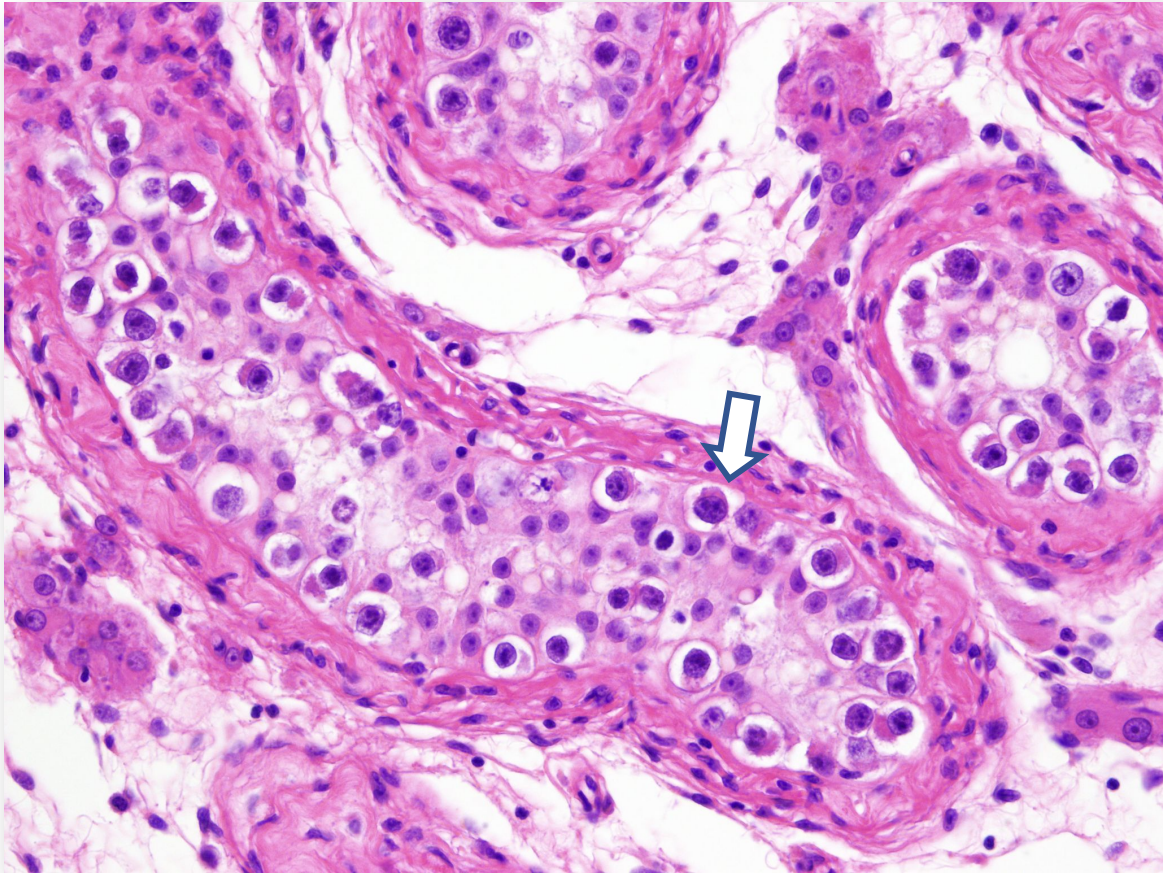


GCNIS
OCT3/4

GCNIS

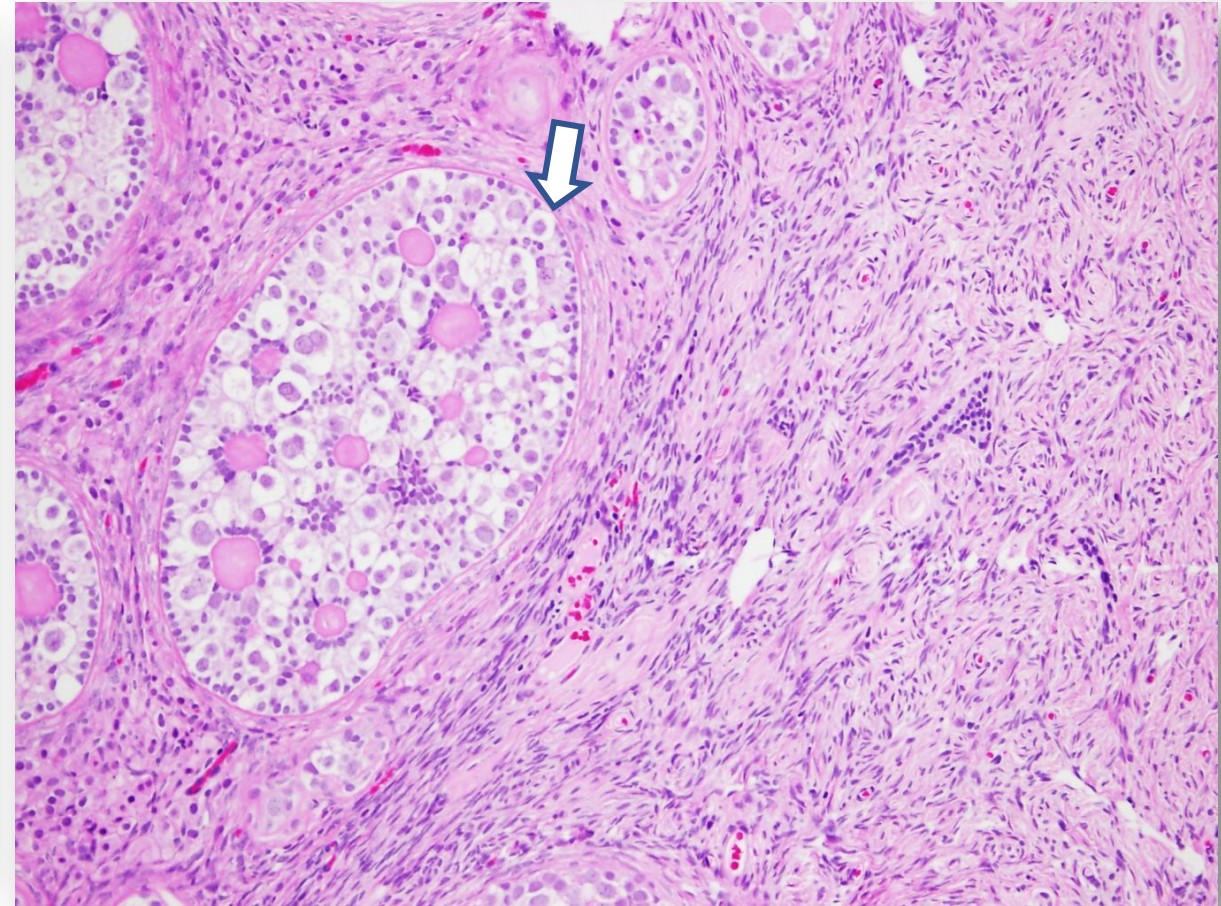
Germ Cell Neoplasia In Situ

- En testículo



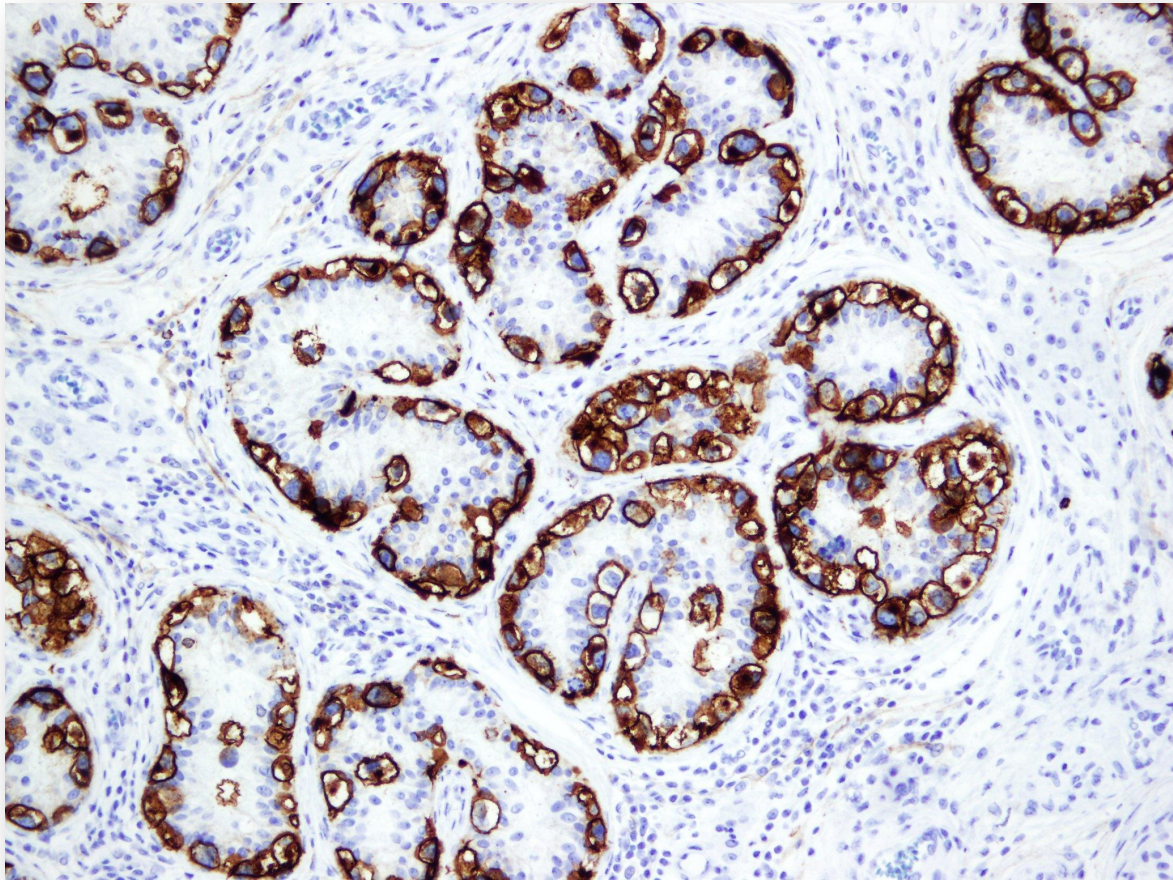
Gonadoblastoma

- En gónadas con cromosoma Y



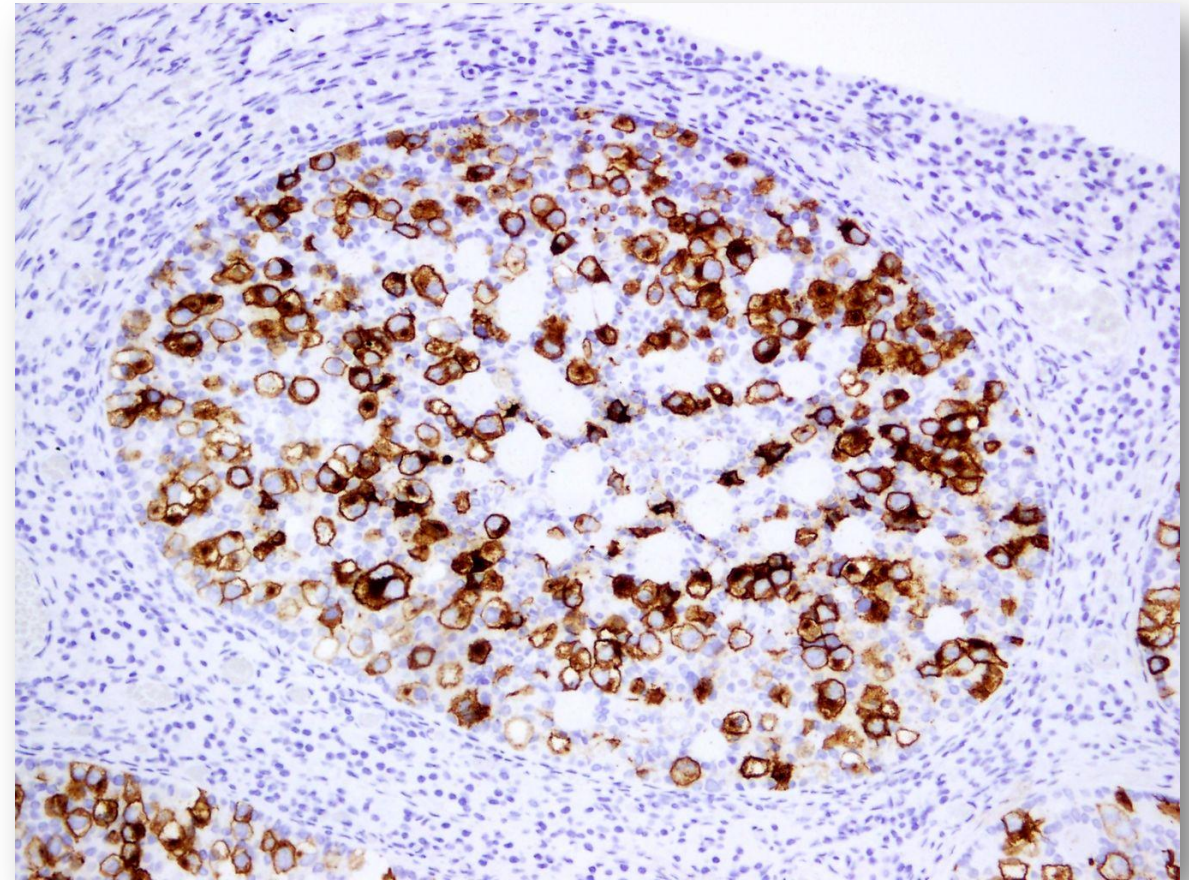
GCNIS

- Células germinales neoplásicas dentro del tubo seminífero con marcadores de célula inmadura



Gonadoblastoma

- Células germinales neoplásicas semejantes a GCNIS
- Células estroma gonadal (granulosa)



Tumores en gónadas de DSD

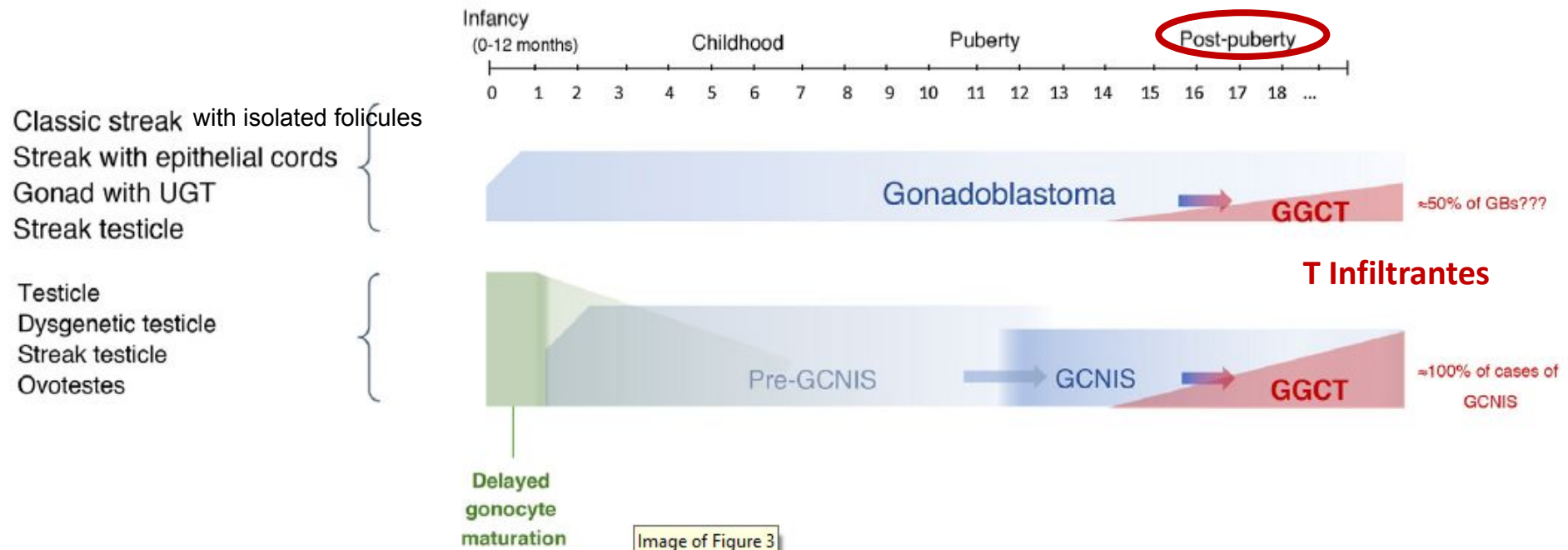
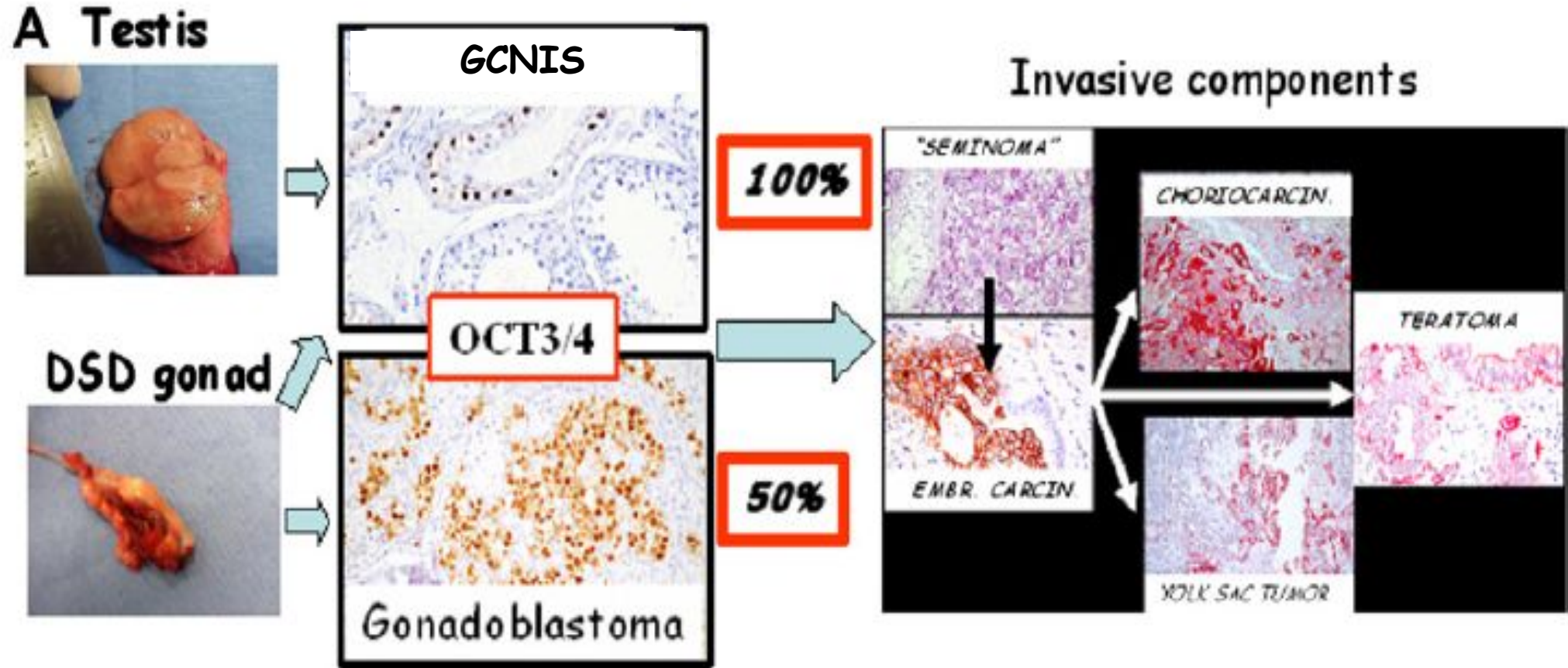


Figure 3 Course of preneoplastic risks (GCNIS/GB) and neoplastic risks (GGCTs) in DSD gonads with Y chromosome material. GCNIS: *germ cell neoplasia in situ*; GGCTs: gonadal germ cell tumours; UGT: undifferentiated gonadal tissue.

Evolución de GCNIS / Gonadoblastoma

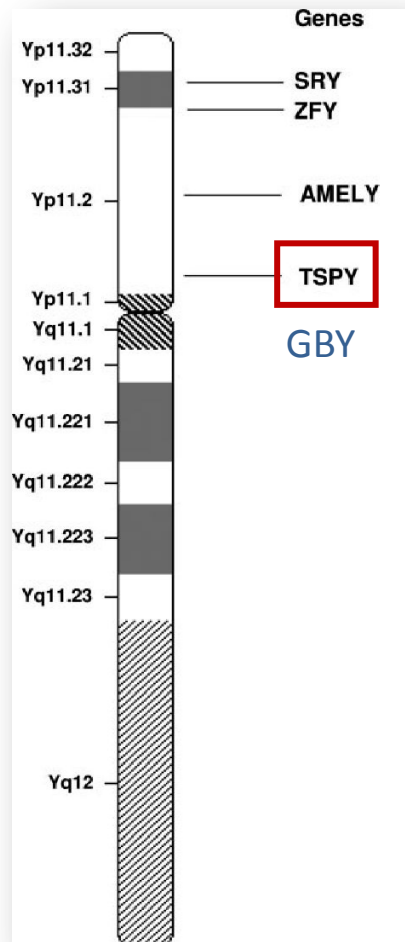


Índice

1. Desarrollo de gónadas humanas
2. Tipos de gónadas en DSD
3. Tumores en gónadas de DSD
- 4. Riesgo de tumores en DSD**

Factores de riesgo de tumores en DSD

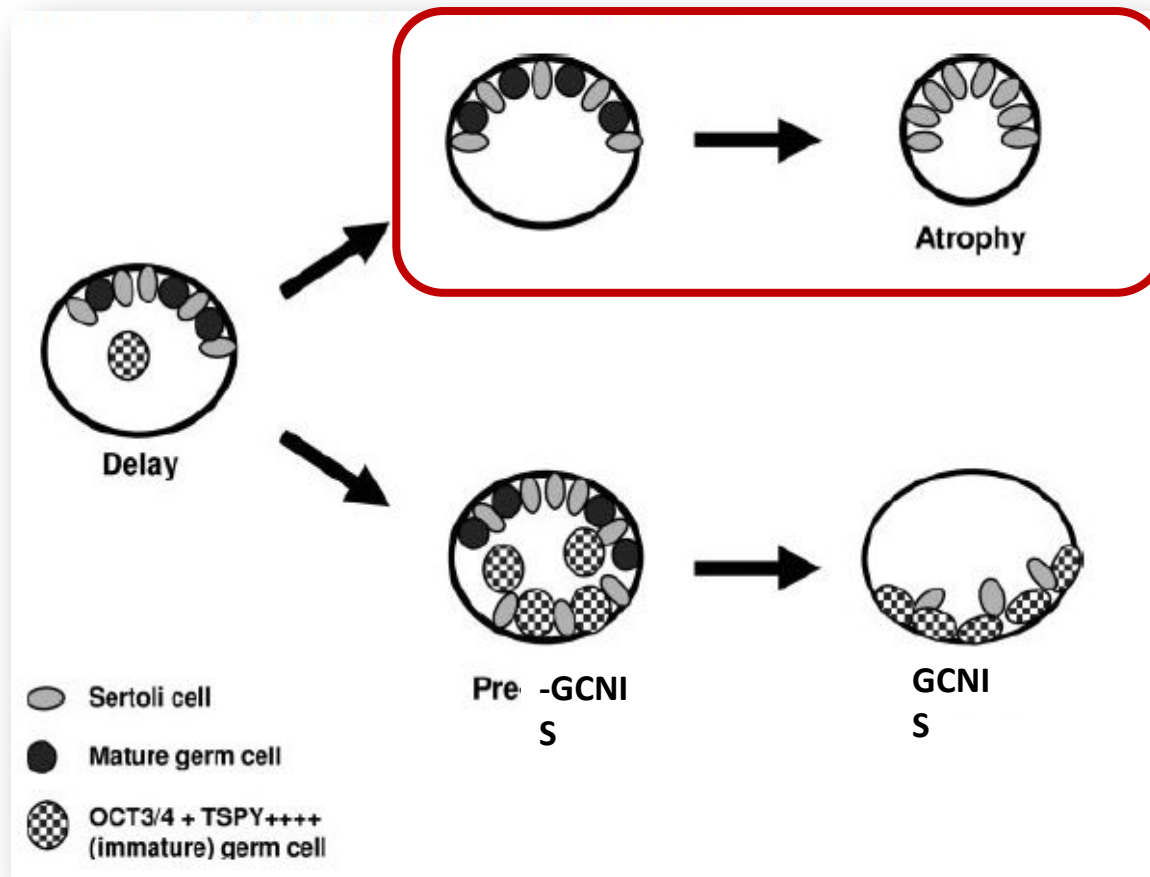
Cromosoma Y



| Germ Cell Tumor Risk | | | | | |
|--------------------------------|--|--------------------|---|---------------------------|-------------|
| | Higher <div></div> Lower | | | | |
| Gonadal Morphology* | Complete Dysgenesis | Partial Dysgenesis | Ovotesticular | Testicular | Ovarian |
| Germ Cell Location | Non-externalized (intraabdominal or extragonadal) | | | Externalized (scrotal) | |
| Presence of Germ Cells* | Surviving germ cells | | | No surviving germ cells | |
| Genital Morphology** | Dimorphic but typical for other chromosomes (46,XX-typical genitalia in 46,XY individual) | Non-dimorphic | Moderately non-dimorphic (Mild hypospadias, mild cliteromegally) | Typical dimorphic | |
| Patient Age | Older | | Pubertal | | Prepubertal |
| TSPY | Positive | | | Negative | |

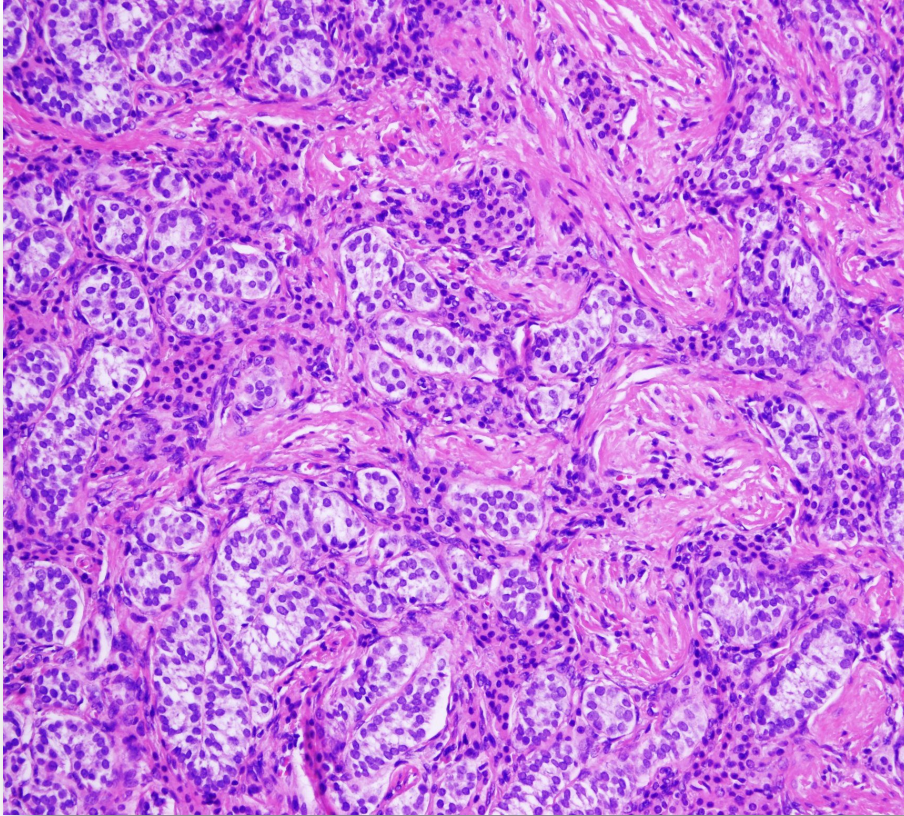
Pyle LC et al. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:304-314.

Retraso en maduración de gonocitos (> 1 año de vida)



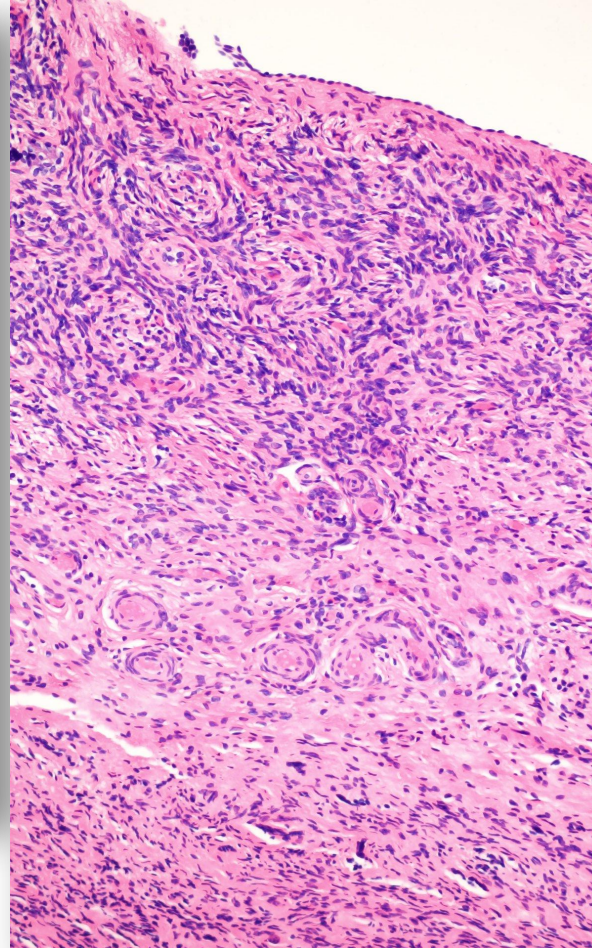
Pérdida de células germinales

CAIS

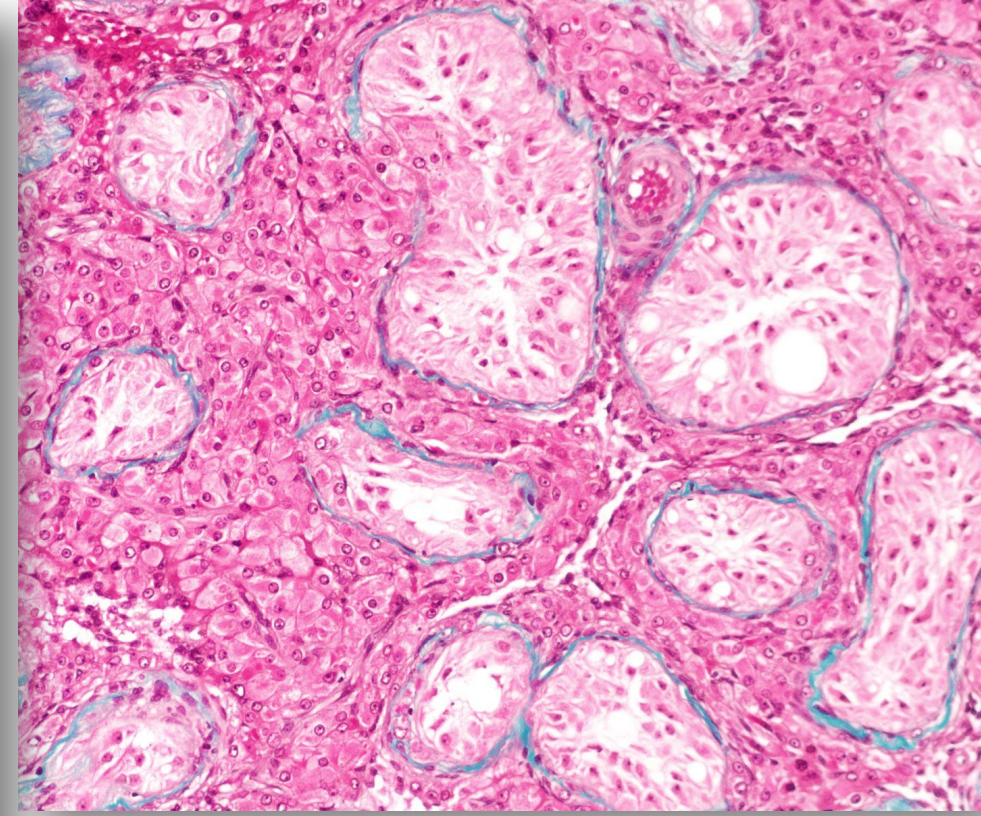


1. Arquitectura y función de células de Sertoli normales
2. CG desaparecen a partir de 1 año
3. Ausencia de andrógenos

S. Turner 45,X0

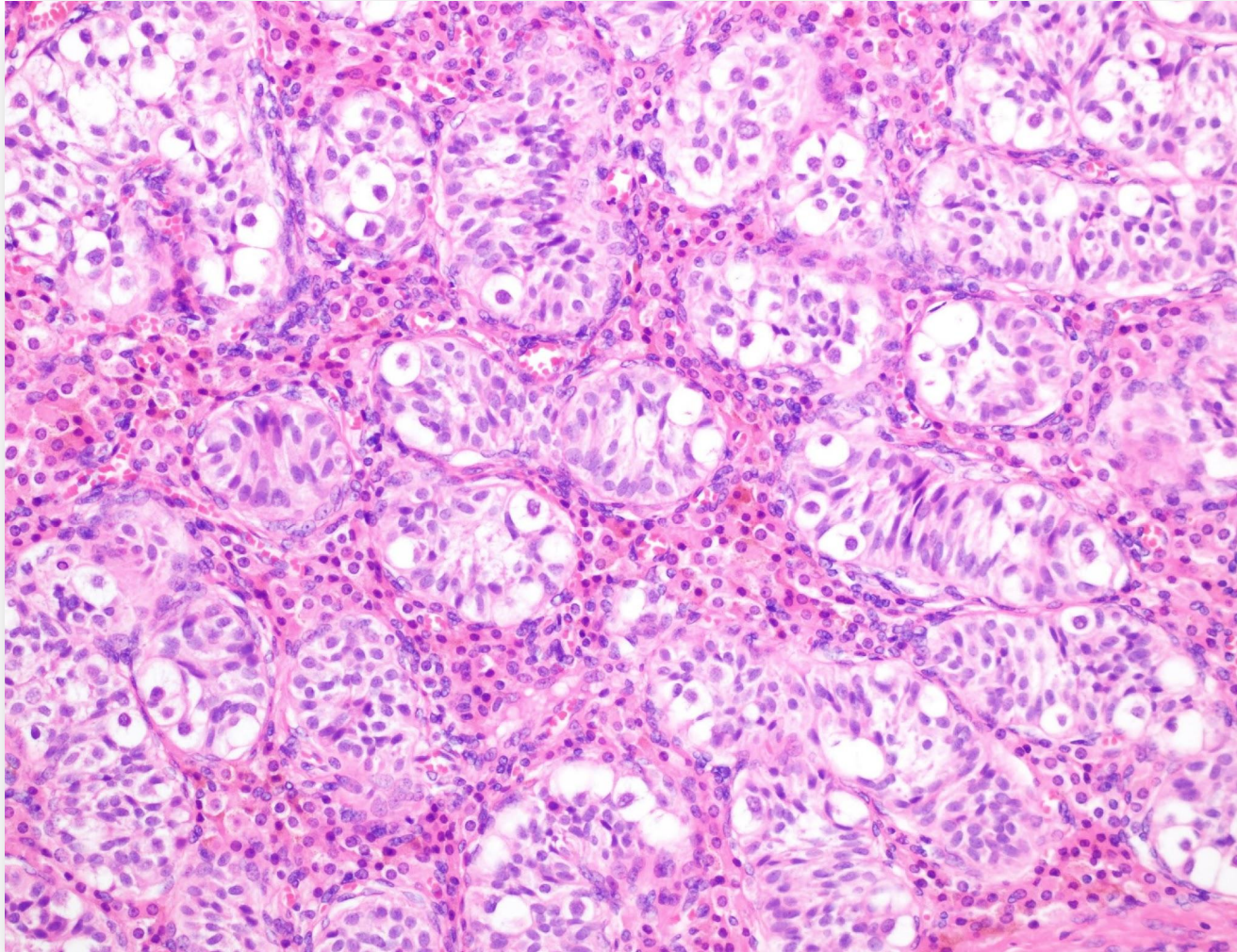


S. Klinefelter



Muy bajo riesgo de tumores gonadales

CAIS



Journal of Pediatric Urology (2017) 13, 498.e1–498.e6

Frequency of gonadal tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis

S. Chaudhry^a, R. Tadokoro-Cuccaro^a, S.E. Hannema^{b,c}, C.L. Acerini^a, I.A. Hughes^a



Factores de riesgo de tumores en DSD

J. Guerrero-Fernández, P. González-Peramato, A. Rodríguez Estévez et al.

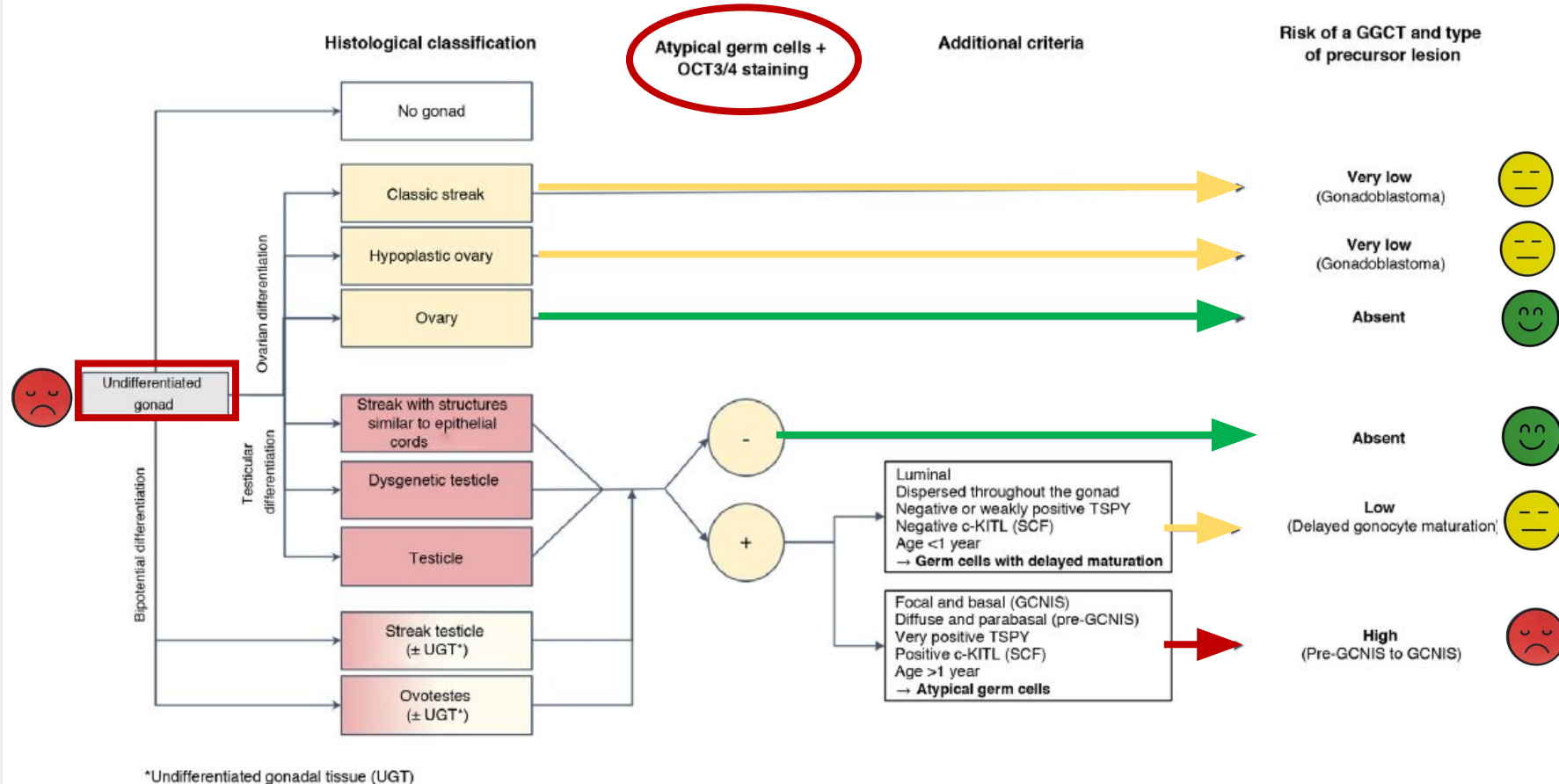


Figure 1 Histological classification of the gonad and risk of an associated GGCT. Adapted from two sources: Pleskacova et al., 2010,²¹ and Nistal et al., 2017.²²

GCNIS: *germ cell neoplasia in situ*; GGCTs: gonadal germ cell tumours; UGT: undifferentiated gonadal tissue.

Factores de riesgo de tumores en DSD

DSD: Clasificación en grupos de riesgo para tumores de células germinales

Table 2 Malignancy risk based upon type of gonadal dysgenesis, location of gonad, gross pathology, and immunohistochemistry

| | Low risk | Intermediate risk | High risk |
|-------------------------------|---|---|--|
| Degree of virilization | Normally virilized males | Mild undervirilization | Ambiguous genitalia |
| Location of gonad | Scrotal gonad with normal appearance | Inguinal gonad | Abdominal gonad |
| Gross pathology | -Streak gonad without germ cells -Ovary - Testicle (OCT 3/4 negative) - Dysgenetic testicle that is OCT 3/4 negative Ovotestes con 46,XX (4%) | Dysgenetic testicle that is OCT 3/4 positive with intermediate risk criteria Ovotestes con 46,XY (10%) | -Undifferentiated gonadal tissue Cintilla con cordones epiteliales - 5% en primera década - 25-30% a lo largo de la vida -Dysgenetic testicle that is OCT 3/4 positive with high risk criteria |
| Immunohistochemistry | OCT 3/4 negative | OCT 3/4 positive cells located luminally, scattered within the whole gonad, TSPY negative or weakly positive, SCF negative, age < 1 year. | OCT 3/4 positive cells located in the basal lamina, focal location, TSPY strongly positive, SCF positive, age > 1 year. |

Adapted from Pleskacova, et al. [45].

Riesgo de tumores en DSD

0163-769X/06/\$20.00/0
Printed in U.S.A.

Endocrine Reviews 27(5):468–484
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/er.2006-0005

Germ Cell Tumors in the Intersex Gonad: Old Paths, New Directions, Moving Frontiers

Martine Cools, Stenvert L. S. Drop, Katja P. Wolffenbuttel, J. Wolter Oosterhuis, and Leendert H. J. Looijenga

Tumor Risk in Disorders of Sex Development

Sex Dev. 2010;4:259-69

J. Pleskacova^a R. Hersmus^b J.W. Oosterhuis^b B.A. Setyawati^c S.M. Faradz^c
M. Cools^d K.P. Wolffenbuttel^e J. Lebl^a S.L. Drop^f L.H. Looijenga^b

BJU Int. 2012;110(11 Pt C):E958-65

Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis

Lutz Wünsch, Paul M. Holterhus*, Lukas Wessel[†] and Olaf Hiort[‡]

RESEARCH REVIEW

Am J Med Genet. 2017;175C:304–314.

A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development

Louise C. Pyle^{ib} | Katherine L. Nathanson

Tumor risk in disorders of sex development (DSD)

Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M, et al.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21:480-95.

Guía de actuación en las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS) / Desarrollo Sexual Diferente (DSD)

Guerrero-Fernández J^a, Azcona San Julián C^{ab}, Barreiro Conde J^{ac}, Bermúdez de la Vega JA^{ad}, Carcavilla Urquí A^{ae}, Castaño González LA^{af}, Martos Tello JM^{ag}, Rodríguez Estévez A^{ah}, Yeste Fernández D^{ai}, Martínez Martínez LJ, Martínez-Urrutia MJ^k, Mora Palma C^a, Audí Parera L^{al}.

* Grupo de Trabajo sobre ADS/DSD de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) 2012

Article

Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 5648

Malignant Germ Cell Tumors and Their Precursor Gonadal Lesions in Patients with XY-DSD: A Case Series and Review of the Literature

Sahra Steinmacher, Sara Y. Brucker^{ib}, Andrina Kölle, Bernhard Krämer^{ib}, Dorit Schöller and Katharina Rall *

Oophorectomy versus salpingo-oophorectomy in Turner syndrome patients with Y-chromosome material: clinical experience and current practice patterns assessment
J Pediatr Surg 2014; 49: 1585-1588

Roopa Kanakatti Shankar^{a*,1}, Thomas H. Inge^b, Iris Gutmark-Little^a, Philippe F. Backeljauw

^a Division of Pediatric Endocrinology, Cincinnati Children's Hospital, Medical Center, University of Cincinnati, College of Medicine, Cincinnati, Ohio 45229

^b Department of Pediatric Surgery, Cincinnati Children's Hospital, Medical Center, University of Cincinnati, College of Medicine, Cincinnati, Ohio 45229

Riesgo de tumores en DSD

Muchos estudios basados en gonadectomías profilácticas, series cortas

Table 2 Risk stratification of DSD diagnoses (4)

| Risk | DSD | Malignancy risk (%) | | Recommendation | Studies (n) | Patients (n) |
|--------------|---|---------------------|---------|-----------------|-------------|--------------|
| High | Gonadal dysgenesis, with Y, abdominal gonad | 15–35 | | Gonadectomy | 12 | >350 |
| | PAIS non-scrotal gonad | 50 | | | 2 | 24 |
| | <u>Frasier syndrome</u> | 60 | | | 1 | 15 |
| | <u>Denys-Drash with Y</u> | 40 | | | 1 | 5 |
| Intermediate | Turner with Y | 15-40 | 12 | Gonadectomy | 11 | 43 |
| | 17β-HSD | | 28 | Monitor | 2 | 7 |
| | Gonadal dysgenesis with Y | | Unknown | Biopsy and XRT? | 0 | 0 |
| | PAIS scrotal gonad | | Unknown | Biopsy and XRT? | 0 | 0 |
| Low | CAIS | 0,8 | 2 | 15-33 | 2 | 55 |
| | Ovotestis DSD | | 3 | 10 | 3 | 426 |
| | Turner without Y | | 1 | None | 11 | 557 |
| No (?) | 5ARD | | 0 | Unresolved | 1 | 3 |
| | Leydig cell hyperplasia | | 0 | Unresolved | 2 | |

?: general consensus, but further study needed. DSD, differences of sexual development.

Otros tumores en DSD

- Tumores germinales extragonadales: Mediastínicos en síndrome de Klinefelter
- Tumores de células de Leydig (95% benignos)
- Adenomas de células de Sertoli (benignos)
- Tumores de restos adrenales en hiperplasia suprarrenal congénita (benignos)
- Tumores derivados de restos Müllerianos

Pronóstico en caso de TCG maligno: supervivencia de 80-95%

Journal of Pediatric Urology (2020) 16, 576–582

Oncologic outcomes of pre-malignant and invasive germ cell tumors in patients with differences in sex development — A systematic review

Jacqueline Morin ^a, Leslie Peard ^a, Timothy Vanadurongvan ^b,
Jonathan Walker ^b, M. İrfan Dönmez ^b, Amanda F. Saltzman ^{a,*}

Conclusiones

- Amplio espectro de gónadas
- La presencia de tumores es variable en los distintos tipos de gónadas
- El grado de desarrollo de la gónada, la maduración de células germinales y la presencia de cromosoma Y influyen en el riesgo de malignización
- La inmensa mayoría de los tumores derivan de células germinales
- La mayoría son lesiones precursoras no invasivas
- Los tumores malignos tienen muy buen pronóstico con tratamiento

Conclusiones

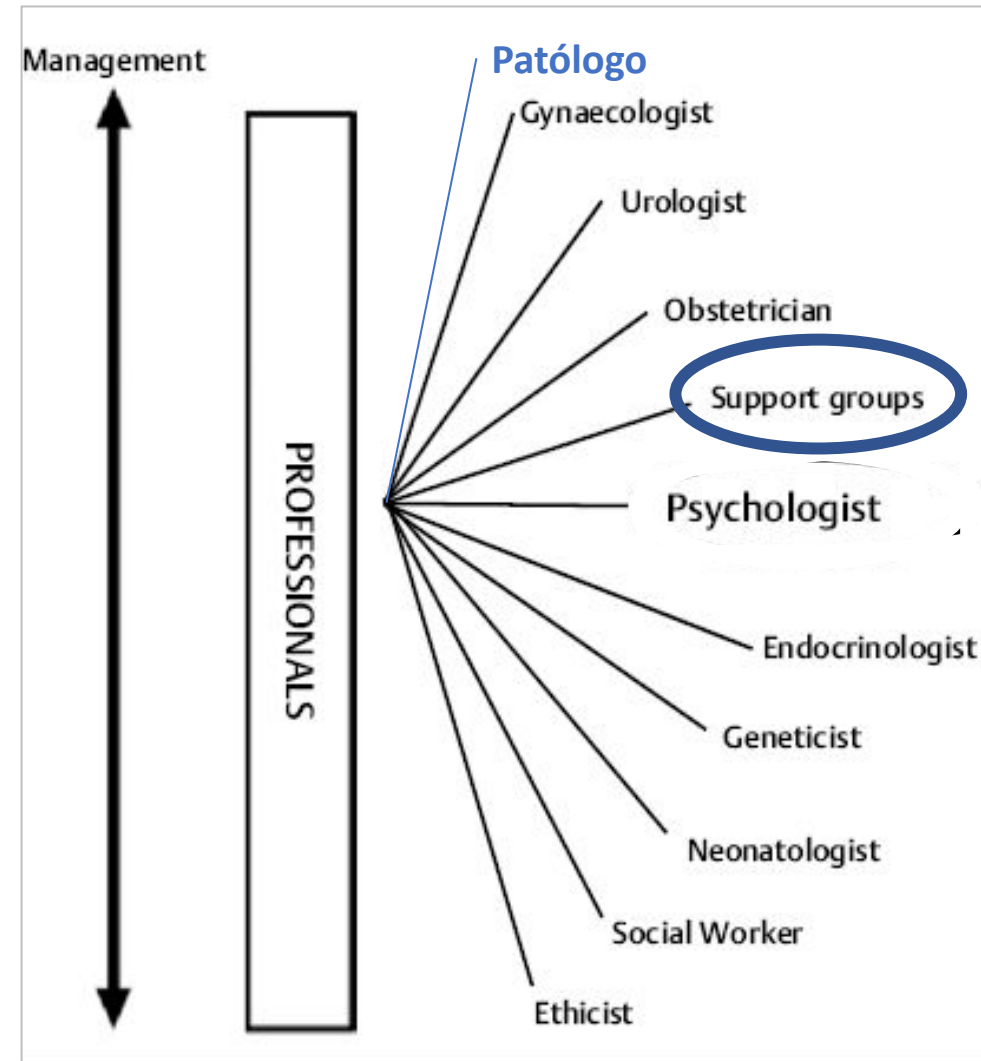


Fig. 2 Professionals involved in a holistic approach to DSD management. The application spans from fetal life to adulthood with counselling (*) central to management.

Agradecimientos

A todos por su atención

Dr Manuel Nistal

- Dpto. Endocrinología pediátrica
- Dpto. Genética
- Dpto. Cirugía pediátrica.
- Dpto. Ginecología
- Dpto. Psiquiatría
- Todos los patólogos que mandan casos en consulta



mpilar.gonzalezperamato@salud.madrid.org
pilar.gonzalezperamato@uam.es