

# Espectro morfológico de las gónadas en los estados intersexuales en la edad pediátrica

M. Nistal Martín de Serrano<sup>a,b</sup>, E. García Fernández<sup>a</sup>, A. Mariño<sup>a</sup> y P. González Peramato<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>b</sup>Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Especialidades Médicas Universidad de Alcalá.

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de los estados intersexuales precisa la mayoría de las veces del estudio histológico de las gónadas. La información que proporciona es diagnóstica en muchos casos y, en los restantes, mantiene su importancia aunque ha de ser valorada junto con los datos clínicos, genéticos, hormonales y de biología molecular<sup>1</sup>.

La información que proporciona la biopsia testicular de una gónada de un paciente con situación intersexual está en relación con dos hechos: el tamaño de la muestra y el lugar de la toma. El estudio de piezas quirúrgicas ha demostrado que hay situaciones en las que una misma gónada muestra imágenes histológicas variables de unas zonas a otras. El conocimiento de estas situaciones tiene un interés que va más allá de la pura especulación académica ya que hacen imposible un diagnóstico preciso y como consecuencia un tratamiento apropiado. La tabla 1 recoge los diagnósticos anatomopatológicos más frecuentes.

## AUSENCIA DE TESTÍCULOS

### Síndromes de regresión testicular (tabla 2)

Se agrupan aquí los siguientes cuadros: agonadismo verdadero, síndrome de los testículos rudimentarios, anorquia bilateral congénita, síndrome de los testículos evanescentes y síndrome de solo células de Leydig. Las manifestaciones clínicas dependen del momento en el que se alteró el desarrollo testicular<sup>2</sup>.

En el *agonadismo verdadero* los pacientes crecen como niñas. Muestran generalmente un cariotipo 46,XY. Los genitales internos están representados la mayoría de

las veces por derivados tanto wolffianos como müllerianos. La situación puede ser tanto esporádica como familiar. El SRY en la mayoría de los casos está presente. En algunos casos hay una mutación WT1 heterocigota<sup>3</sup>.

En el *síndrome de los testículos rudimentarios* los pacientes son fenotípicamente varones con micropene. No hay restos müllerianos y habitualmente se reconocen restos wolffianos. Los testículos son muy pequeños y criptorquídicos (fig 1). Están constituidos por un escaso número de tubos seminíferos. Se ha descrito en diferentes miembros de la misma familia<sup>4</sup>.

*Anorquia bilateral congénita*. Son pacientes con cariotipo 46,XY. Muestran genitales externos masculinos con hipoplasia de escroto y pene y genitales internos

TABLA 1. Lesiones anatomopatológicas en las gónadas de los estados intersexuales

Ausencia de testículos Cintillas fibrosas Disgenesia testicular Cintilla testículo Ovotestes Testículos macroscópicamente normales Ovario hipoplásico
---

TABLA 2. Síndromes de regresión testicular

Agonadismo verdadero Síndrome de los testículos rudimentarios Anorquia bilateral congénita Síndrome de los testículos evanescentes Síndrome de solo células de Leydig
---

**Correspondencia:** Manuel Nistal  
 Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencias.  
 Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.  
 C/ Arzobispo Morcillo, 2. 28029 Madrid  
 Correo electrónico: mnistal.hulp@salud.madrid.org

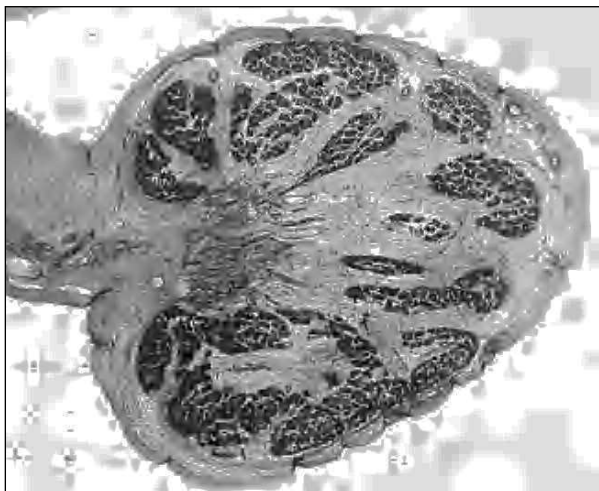


Figura 1. Síndrome de los testículos rudimentarios.

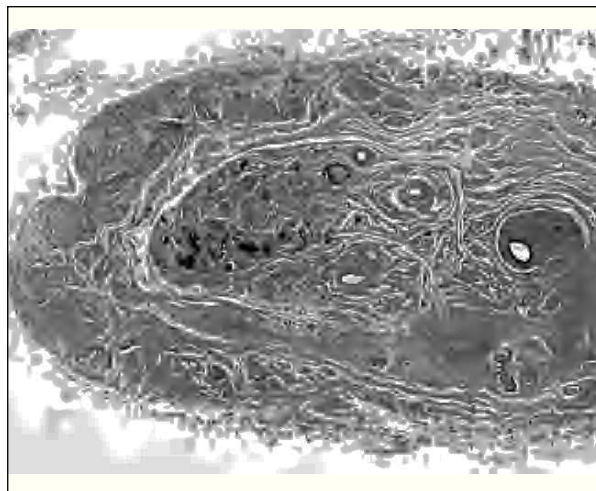


Figura 2. Testículo evanescente.

con derivados Wolffianos lo que hace pensar que los testículos estuvieron presentes al menos hasta la 20 semana de gestación<sup>5</sup>. Hay casos de presentación familiar. No se ha observado alteraciones del gen SRY<sup>6,7</sup>.

*Síndrome de los testículos evanescentes.* Es un síndrome producido por la desaparición de ambos testículos en un periodo de tiempo que abarca desde los últimos meses de vida intrauterina hasta el comienzo de la pubertad. Al haberse producido la atrofia testicular después del séptimo mes el deferente acompañado o no del epidídimo y en algunas ocasiones de restos testiculares (unos pocos tubos seminíferos) está alojado la mayoría de las veces en el canal inguinal o se sitúa alto en el escroto. Los hallazgos histológicos mas frecuentes son un tejido conjuntivo denso con calcificaciones distróficas y macrófagos con hemosiderina (probablemente corresponden al desaparecido testículo), un pedículo vascular y restos de deferente y epidídimo (fig. 2). El cuadro la mayoría de las veces es secundario a una torsión escrotal perinatal<sup>8</sup>.

*Síndrome de solo células de Leydig.* Se trata de pacientes con fenotipo masculino, genitales externos bien desarrollados, en los que la exploración quirúrgica fracasó en el intento de localizar restos testiculares. Estos pacientes con agonadismo sin eunucoidismo en los estudios seriados del cordón espermático muestran acumulaciones de células de Leydig. La secreción androgénica de estas células ectópicas es suficiente para lograr una diferenciación fenotípica masculina pero en la mayoría de los casos insuficiente para desarrollar completamente los caracteres sexuales secundarios<sup>9</sup>.

### CINTILLAS FIBROSAS

La presencia de cintillas fibrosas puede corresponder también a pacientes con diferentes fenotipos y cariotipos. La estructura incluso de la cintilla fibrosa no siem-

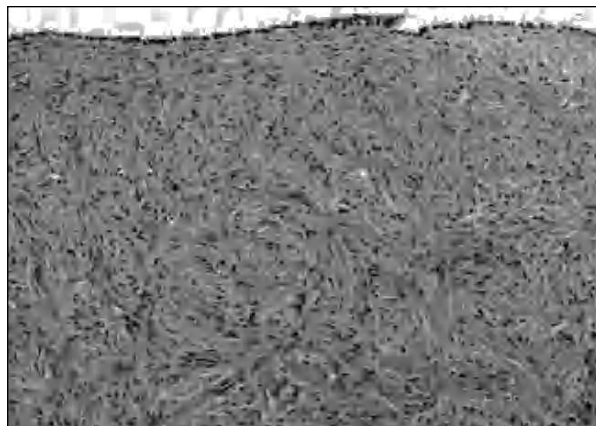


Figura 3. Cintilla fibrosa.

pre es la misma. La imagen histológica puede variar dentro de estos tres patrones: cintilla fibrosa clásica, cintilla fibrosa con ocasionales folículos ováricos y cintilla fibrosa con formaciones cordonales o tubulares (tabla 3).

En el primero caso la cintilla es una estructura fina y alargada constituida únicamente por un estroma parecido al del ovario (fig. 3). Como la mayoría de las veces el diagnóstico es conocido el patólogo no recibe una biopsia sino las gónadas enteras generalmente de un paciente con Síndrome de Turner con cariotipo 45,X.

TABLA 3. Pacientes con cintillas fibrosas

Síndrome de Turner y el cariotipo es 45,X.
Síndrome de Turner mosaico 45,X/46XX
Forma completa de de disgenesia gonadal pura 46,XY o síndrome de Swyer
Forma incompleta o parcial de disgenesia gonadal pura 46XY.



Figura 4. Cintilla fibrosa con cordones sexuales.

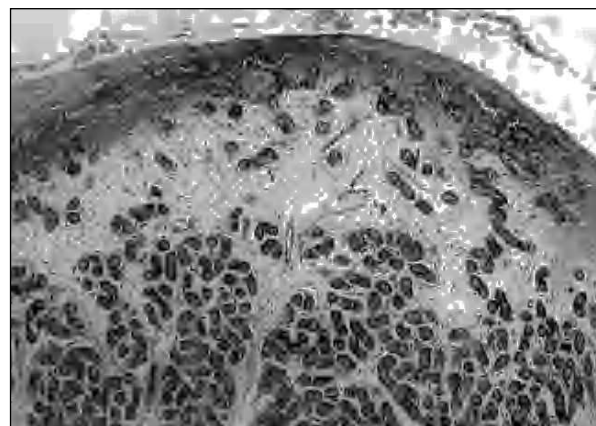


Figura 5. Disgenesia testicular.

En el segundo de los casos, cuando se observan algunos folículos ováricos en el espesor de un estroma parecido al del ovario, también los pacientes pueden ser portadores de Síndrome de Turner pero pueden existir importantes diferencias tanto en el cariotipo como en la clínica. En el cariotipo son frecuentes los mosaicos, el más común 45,X/46XX y en la clínica los pacientes tienen mayor altura que los 45,X, el 18% alcanzan un buen desarrollo mamario frente al 5% de los individuos 45,X y el 12% menstrúan comparado con el 3% de los pacientes 45,X. Este mismo tipo de cintilla se observa en la forma completa de disgenesia gonadal pura 46,XY o síndrome de Swyer (pacientes con fenotipo femenino, ausencia de estigmas turnerianos y genitales externos femeninos con o sin fusión posterior de labios mayores, clítoris hipertrofico e hipospadias).

Ante el tercer tipo de cintilla, cintilla fibrosa con formaciones cordonaes o tubulares que sugieren inicio de diferenciación testicular<sup>10</sup> (fig. 4), hay que considerar dos cuadros clínicos. Si los pacientes muestran este tipo de cintilla en ambas gónadas, la mayoría tiene una forma incompleta o parcial de disgenesia gonadal pura 46XY. Los genitales externos son claramente ambiguos y hay un grado variable de las estructuras wolfianas y müllerianas. La sintomatología clínica puede ser mucho más variada por la gran frecuencia en estos pacientes de cuadros asociados (displasia campomélica, síndrome de Frasier, síndrome de Denys-Drash, síndrome de Gardner-Silengo-Wachtel, síndrome del *pterygium* múltiple o retraso mental asociado o no a talla baja). La disgenesia gonadal pura 46,XY se considera una forma de regresión testicular embrionaria, producida en las primeras semanas de vida fetal e inducida por mutaciones en el gen SRY<sup>11</sup>. Si los pacientes presentan una cintilla con estas características en un lado y una gónada contralateral con lesiones de disgenesia testicular se dice que son portadores de un cuadro de diferenciación gonadal asimétrica o disgenesia gonadal mixta. Las cintillas de estos pacientes, a las que

también se han llamado disgenesia ovárica, pueden ser aún más complejas, muestran en los cordones epiteliales, células germinales que no han alcanzado el estado de maduración de ovocitos. La mayoría de estos pacientes tienen una dotación cromosómica 45,X/46XY<sup>12</sup>.

### DISGENESIA TESTICULAR

Hay un grupo numeroso de pacientes que en el estudio histológico muestran una constelación de lesiones que configuran lo que se ha dado en llamar disgenesia testicular. La disgenesia testicular se define por la presencia de los siguientes cambios. Una albugínea de grosor variable de unas zonas a otras, escasamente colagenizada, con haces de células parecidas al estroma ovárico que pueden adoptar un patrón arremolinado. Una ausencia de delimitación del parénquima testicular con la albugínea por la ausencia de una auténtica túnica vasculosa. La presencia de tubos seminíferos ramificados, tubos en anillo, tubos con cuerpos eosinófilos y microlitos separados por un amplio estroma que desde el parénquima testicular atraviesan la albugínea e incluso se abren en la superficie gonadal son hallazgos característicos (fig. 5). Las zonas profundas de los testículos presentan una organización más conservada<sup>13</sup>.

Cuando este cuadro histológico es el único hallazgo en una biopsia testicular el patólogo ha de pensar en estas tres entidades: disgenesia gonadal mixta, pseudohermafrodita masculino por defecto en la regresión de estructuras müllerianas (pseudohermafroditismo masculino disgenético y síndrome del conducto mülleriano persistente) y en un hermafrodita verdadero (ovotestes). Las dificultades para el diagnóstico diferencial surgen de dos hechos: un estudio macroscópico deficiente y una toma biopsica de una zona inapropiada<sup>14</sup>.

### CINTILLA-TESTÍCULO (*STREAK TESTIS*)

Son pacientes que presentan gónadas básicamente formadas por una disgenesia testicular a la que se aso-

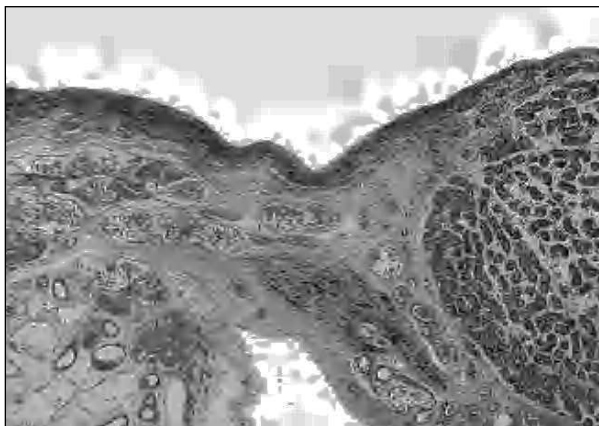


Figura 6. Cintilla-testículo.

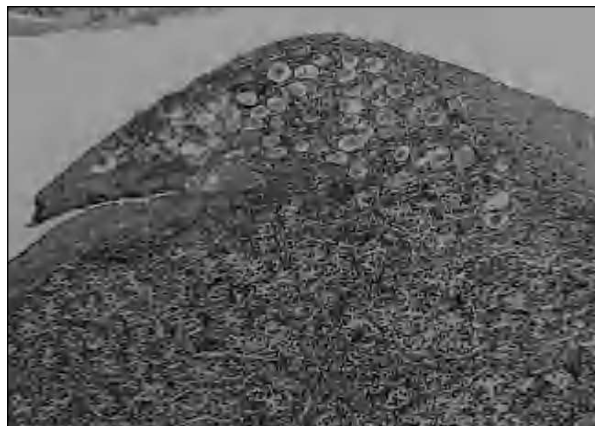


Figura 7. Ovotestes.

cia en un polo una cintilla fibrosa que puede contener algunos ovocitos (fig. 6). Aunque el diagnóstico que en principio parecería más lógico es el de ovotestes y por lo tanto un cuadro de hermafroditismo verdadero no es menos cierto que un buen número de pacientes con disgenesia gonadal mixta muestran en el espesor de esta cintilla fibrosa algunos folículos ováricos<sup>15</sup>. El diagnóstico diferencial entre estos dos cuadros sigue siendo un motivo de controversia<sup>16</sup>. Datos clínicos que podrían ser útiles para el diagnóstico como el aspecto de los genitales externos carecen de valor ya que en ambas situaciones se puede observar una asimetría. En cuanto al valor del cariotipo también es limitado. La determinación de considerar al paciente como portador de una disgenesia gonadal mixta cuando estos folículos ováricos sean de tipo fetal y hermafrodita verdadero cuando presenten algún folículo en desarrollo no parece concluyente. El criterio práctico de considerar un ovotestes y por lo tanto un hermafroditismo verdadero cuando macroscópicamente se puedan identificar parénquima testicular y ovario pensando que estos ovarios van a ser funcionantes a todas luces parece demasiado restrictivo. Se puede también observar este tipo de gónada en algunos pseudohermafroditas masculinos disgenéticos y en el síndrome del conducto mülleriano persistente (tabla 4).

### OVOTESTE

Es el tipo de gónada que se encuentra con más frecuencia en los hermafroditas verdaderos (44,4%). Tiene preferencia por el lado derecho, en la mitad de los casos es de localización abdominal, en los restantes inguinal, escrotal o labial. Solo el 5% de los pacientes con ovotestes bilateral tienen descenso completo<sup>17,18</sup>. Macroscópicamente el ovotestes puede ser bilobulado u ovoideo. En el primero de los casos, tejido testicular y ovárico, están unidos por un pedículo, en el segundo el tejido ovárico se dispone en forma de casquete sobre el

parénquima testicular<sup>19</sup>. En éstos ovotestes el límite entre tejido ovárico y testicular es nítido en algunos casos, mientras que en otros los ovocitos se sitúan entre los tubos seminíferos vecinos o incluso se localizan en su interior (fig. 7). La proporción de tejido ovárico y testicular es muy variable de unos pacientes a otros<sup>20</sup>.

La zona de testículo próxima al componente ovárico del ovotestes tiene cambios importantes tanto en el intersticio como en la albugínea. En el intersticio se reconoce un estroma parecido al del ovario en lugar del tejido conjuntivo laxo característico. La albugínea que lo recubre muestra una mala diferenciación con persistencia de formaciones tubulares en su interior o atravesándola hasta alcanzar la superficie mesotelial. El revestimiento mesotelial en estas zonas puede llegar a ser cilíndrico alto en lugar de plano. Estos hallazgos son parecidos a los que muestran los pacientes con disgenesia testicular, pseudohermafroditas masculinos con restos müllerianos, o a la gónada testículo-cintilla de algunos pacientes con disgenesia gonadal mixta, situaciones que el patólogo no puede precisar en algunas biopsias gonadales.

### Testículos macroscópicamente “normales”

Son numerosas las situaciones en las que las biopsias testiculares de pacientes con ambigüedad sexual muestran tanto macroscópicamente como en una primera aproximación una arquitectura bien configurada (tabla 5). La albugínea está bien colagenizada, los haces de fi-

TABLA 4. Pacientes con disgenesia testicular-cintilla

Disgenesia gonadal mixta
Pseudohermafroditas masculinos por defecto en la regresión de estructuras müllerianas
– Pseudohermafroditismo masculino disgenético
– Síndrome del conducto mülleriano persistente
Hermafroditas verdaderos (ovotestes)

**TABLA 5. Pacientes con testículos macroscópicamente "normales"**

Testículos con xantomización de células de Leydig  
 Testículos con ausencia de células de Leydig  
 Testículos con hiperplasia de células de Leydig  
 Testículos con cambios inespecíficos

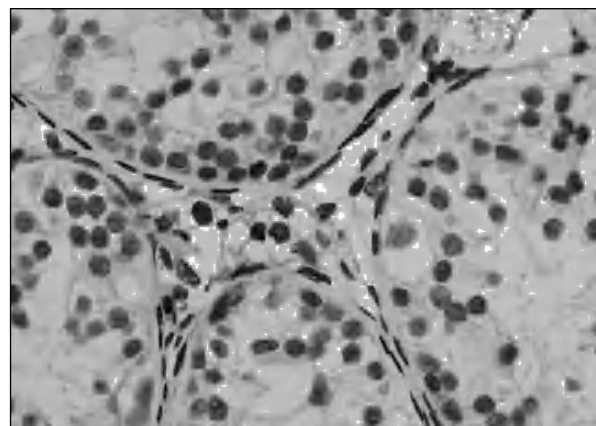
broblastos y fibras colágenas se disponen paralelos a la superficie y el límite con el parénquima testicular es nítido. Y los tubos seminíferos aparecen bien desarrollados. En la tabla 5 se recogen los cuadros mas frecuentes en los que estos testículos se pueden presentar. Para progresar en el diagnóstico es preciso hacer una valoración cuantitativa e inmunohistoquímica de los tubos seminíferos y del intersticio. El diámetro tubular, el índice de fertilidad tubular y el número de células germinales por tubo están disminuidos en la mayoría de los pacientes, pero la gravedad del daño es diferente. En unos pacientes se afectan además preferentemente las células de Sertoli y en otros las células de Leydig y en cada caso de diferente manera. Para poner de manifiesto las células de Leydig son útiles diferentes técnicas inmunohistoquímicas como la inhibina y la calretinina o la demostración inmunohistoquímica de testosterona.

**Testículos con xantomización de células de Leydig**

La presencia de células de Leydig con un citoplasma microvacuolado por la acumulación de lípidos es frecuente en un buen número de testículos no descendidos tanto en pacientes sin otra sintomatología como en pacientes con criptorquidia e hipospadias. Las células de Leydig son capaces de acumular colesterol y grasas neutras pero fallan parcialmente en su transformación a hormonas androgénicas lo que se comprueba inmunohistoquímicamente al observar una escasa expresión de testosterona. Dentro de los pseudohermafroditas masculinos se observa esta misma imagen en los pacientes con defectos en la síntesis de andrógenos<sup>21</sup> (fig. 8).

**Testículos con ausencia de células de Leydig**

Durante la infancia el número de células de Leydig es muy bajo, no observándose una diferenciación progresiva de las mismas a partir de células indiferenciadas de aspecto ultraestructural similar a los miofibroblastos a medida que avanza la infancia. En el intersticio no se observa inmunoreacción para testosterona, inhibina o calretinina. La ausencia de células de Leydig o la hipoplasia de las mismas es la consecuencia de un defecto hereditario de los receptores de las células de Leydig para las gonadotropinas. Estas células durante la



*Figura 8. Células de Leydig vacuoladas.*

vida fetal no responden adecuadamente a los niveles de hCG y después a la LH hipofisaria. El fenotipo de los pacientes va desde un pseudohermafrodita masculino con genitales externos femeninos (pacientes con hipoplasia de células de Leydig tipo I) al de pacientes con fenotipo masculino, micropene, hipospadias, retraso puberal e hipogonadismo primario (hipoplasia de células de Leydig tipo II). Los diferentes fenotipos están en relación con la pérdida completa o solo parcial de la función del receptor para la LH<sup>22</sup>.

**Testículos con hiperplasia de células de Leydig**

El aumento en el número de células de Leydig durante la infancia se da ante situaciones muy diferentes tanto primarias como secundarias. La testotoxicosis familiar es el ejemplo típico de una hiperplasia primaria. Este cuadro es secundario a una mutación activadora del receptor LH y no conlleva una situación intersexual. La hiperplasia congénita de células de Leydig que se observa en recién nacidos que tienen en común una placenta edematosa (diabetes, isoimmunización Rh, fetos triploides) es secundaria a las altas tasas de hCG que por esta circunstancia pasan a la sangre fetal y tampoco se asocia a situación intersexual<sup>23</sup>.

Hay al menos otras dos formas de hiperplasia que van asociadas a situaciones intersexuales (fig. 9). La hiperplasia de células de Leydig secundaria a un excesivo estímulo de LH en los pacientes con insensibilidad periférica a los andrógenos<sup>24</sup> y la hiperplasia de células de Leydig producida por el mismo mecanismo en los pacientes con defecto en 5 alfa reductasa. La biopsia testicular no permite en todos los casos hacer un diagnóstico diferencial, pero sí en algunos. En los pacientes con insensibilidad a andrógenos es frecuente observar en el intersticio haces de células fusiformes de características parecidas al estroma ovárico que no están presentes en los pacientes con defectos en la enzima 5 alfa re-

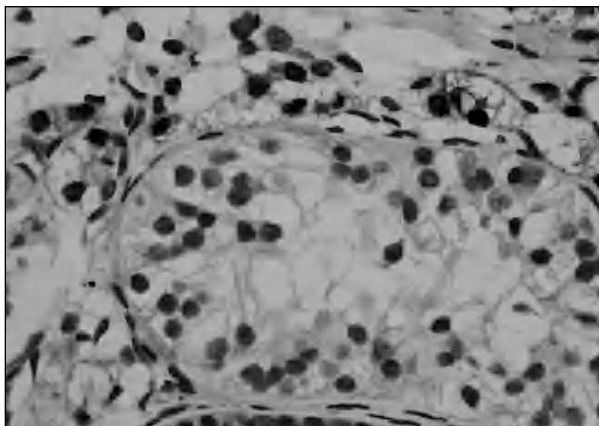


Figura 8. Hiperplasia de células de Leydig.

ductasa<sup>25</sup>, por otro lado la ausencia de estructuras andrógeno dependientes como epidídimo y deferente apoya también el diagnóstico de insensibilidad andrógenos.

Los pacientes con insensibilidad a andrógenos constituyen un síndrome de varones 46,XY cuyo fenotipo varía desde femenino (síndrome de feminización testicular) a masculino siendo en este caso el único motivo de consulta en la edad adulta la infertilidad. Las diferentes formas clínicas son secundarias a mutaciones en el gen AR localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq11-q12).

Los pacientes con defecto en 5 alfa reductasa tienen un cariotipo 46,XY y crecen generalmente como niñas al faltar la transformación de la testosterona en dihidrotestosterona encargada de masculinizar los genitales externos, pero hay casos con fenotipo masculino o pacientes con solo hipospadias. La mayoría de los casos se deben a un defecto en el gen SRD5A2 localizado en la región p23 del cromosoma 2 que codifica la isoenzima 2. La enfermedad es autonómica recesiva<sup>26</sup>.

## OVARIO

La presencia en una biopsia de tejido ovárico se puede observar en tres situaciones: disgenesia gonadal pura 46,XX, hermafrodita verdadero y pseudohermafroditas femeninos. En la disgenesia gonadal pura 46,XX las gónadas se describen unas veces como cintillas y otras como ovarios hipoplásicos con unos pocos ovocitos<sup>27</sup>. Los pacientes se diagnostican en la edad adulta al consultar por amenorrea primaria o infertilidad. Hay casos esporádicos y familiares. Es frecuente el antecedente de consanguinidad. La herencia es autonómica recesiva. En algunos pacientes se han observado mutaciones en el gen receptor para la FSH, lo que parece lógico ya que para el desarrollo de los folículos ováricos es necesaria esta hormona. Los ovarios observados en los hermafroditas verdaderos son unas veces hipoplásicos y otras

normales y funcionantes. El estudio de una cuña ovárica en un pseudohermafrodita femenino para el diagnóstico es excepcional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bidarkar SS, Hutson JM. Evaluation and management of the abnormal gonad. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:118-23.
2. Zenteno JC, Jimenez AL, Canto P, Valdez H, Mendez JP, Kofman-Alfaro S. Clinical expression and SRY gene analysis in XY subjects lacking gonadal tissue. *Am J Med Genet.* 2001;99(3):244-7.
3. Maciel-Guerra AT, Farah SB, Garmes HM, Pinto Junior W, Busto da Silva JM, Baptista MT et al. True agonadism: report of a case analyzed with Y-specific DNA probes. *Am J Med Genet.* 1991;41:444-445.
4. Acquafredda A, VassaL J, Job JC. Rudimentary testes syndrome revisited. *Pediatrics.* 1987;2:209-14.
5. Gracia R, Nistal M, Jara P, Lledó G, Jover P.: Dos casos de Síndrome de Hanhart. Uno de ellos con anorquia. *An Esp Pediat.* 1973;6:333-9.
6. Parigi GB, Bardoni B, Avoltini V, Caputo MA, Bragheri R Is bilateral congenital anorchia genetically determined? *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9:312-5.
7. Vinci G, Anjot MN, Trivin C, Lottmann H, Brauner R, McElreavey K. An analysis of the genetic factors involved in testicular descent in a cohort of 14 male patients with anorchia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6282-5.
8. Belman AB, Rushton HG. Is the vanished testis always a scrotal event?. *BJU Int.* 2001;87:480-3.
9. Amelar RD. Anorchism without eunuchoidism. *J Urol.* 1956;76:174.
10. Marrakchi A, Belhaj L, Boussouf H, Chraïbi A, Kadiri A. Pure gonadal dysgenesis XX and XY: observations in fifteen patients. *Ann Endocrinol (Paris).* 2005;66:553-6.
11. Kellermayer R, Halvax L, Czako M, Shahid M, Dhillon VS, Husain SA et al. A novel frame shift mutation in the HMG box of the SRY gene in a patient with complete 46,XY pure gonadal dysgenesis. *Diagn Mol Pathol.* 2005;14:159-63.
12. Mizuno K, Kojima Y, Tozawa K, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. Molecular evaluation of the SRY gene for gonads of patients with mixed gonadal dysgenesis. *Int J Urol.* 2005;12:673-6.
13. Slowikowska-Hilczler J, Szarras-Czapnik M, Kula K. Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism: an approach to pathogenesis of testis cancer. *J Androl.* 2001;22:781-92.
14. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11:351-6.
15. Chemes H, Muzulin PM, Venara MC, Mulhmann Mdel C, Martinez M, Gamboni M. Early manifestations of testicular dysgenesis in children: pathological phenotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. *APMIS.* 2003;111:12-23.
16. Robboy S, Malcolm A, Russell, P. Embryology and disorders of sexual development. En: *Pathology of the female reproductive tract.* Churchill Livingstone, 2001; p.
17. Kropp BP, Keating MA, Moshang T, Duckett JW. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Display&dopt=pubmed\\_pubmed&from\\_uid=7495134](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Display&dopt=pubmed_pubmed&from_uid=7495134) True hermaphroditism and normal male genitalia: an unusual presentation. *Urology.* 1995;46:736-9.

18. McDaniel EC, Nadel M, Woolverton WC. True hermaphrodite with bilaterally descended ovotestes. *J Urol.* 1968;100:77-81.
19. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. En: *Urologic Surgical Pathology.* Bostwick D.G y Eble, J.N. eds. Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1997; p. 457-565.
20. Nistal M, Paniagua R. *Testicular and Epididymal Pathology.* Ed.Thiemes-Verlag. New York, 1984.
21. Millan M, Audi I, Martinez-Mora J, Martinez de Osaba MJ, Viguera J, Esmatjes E, Peig, M, Vilardell E.: 17-ketosteroid reductase deficiency in an adult patient without gynecomastia but with female psychosexual orientation. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;102:633-40.
22. Pals-Rylaarsdam R, Liu G, Brickman W, Duranteau L, Monroe J, El-Awady MK, Gad YZ, Shenker A. A novel double mutation in the luteinizing hormone receptor in a kindred with familial Leydig cell hypoplasia and male pseudohermaphroditism. *Endocr Res.* 2005;31:307-23.
23. Nistal M, Gonzalez-Peramato P, Paniagua R. Congenital Leydig cell hyperplasia. *Histopathology.* 1988;12:307-17.
24. Regadera J, Martinez-Garcia F, Paniagua R, Nistal M. Androgen insensitivity syndrome: an immunohistochemical, ultrastructural, and morphometric study. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:225-34.
25. Nistal M, Paniagua R. Testicular biopsy. *Contemporary interpretation.* *Urol Clin North Am.* 1999;26:555-93.
26. Fernandez-Cancio M, Nistal M, Gracia R, Molina MA, Tovar JA, Esteban C, Carrascosa A, Audi L. Compound heterozygous mutations in the SRD5A2 gene exon 4 in a male pseudohermaphrodite patient of Chinese origin. *J Androl.* 2004; 25:412-6.
27. Tullu MS, Arora P, Parmar RC, Muranjan MN, Bharucha BA. Ovarian dysgenesis with balanced autosomal translocation. *J Postgrad Med.* 2001;47:113-5.