

Actualización

Evaluación de la función testicular en el varón prepúber: utilización del dosaje de hormona antimülleriana (AMH) sérica

Dr. RODOLFO REY*

Palabras clave: genitales ambiguos, criptorquidia, pubertad, anorquia, desarrollo sexual.

Key words: ambiguous genitalia, cryptorchidism, puberty, anorchia, sexual development.

Arch. argent. pediatr 2000; 98(5): 315

INTRODUCCION

Fisiología endocrina del testículo en edad prepuberal

El testículo humano está formado por dos compartimientos morfológicamente y funcionalmente bien diferentes: los tubos seminíferos y el tejido intersticial. En los tubos seminíferos se hallan las células germinales, que dan origen a los espermatozoides y las células de Sertoli, que cumplen una función de soporte físico y funcional. En el tejido intersticial se encuentran las células de Leydig, responsables de la síntesis de la testosterona.

El testículo es un órgano que sufre cambios notorios durante el desarrollo prenatal y posnatal hasta llegar al estado maduro en la adultez. En el feto con cariotipo 46,XY, hacia el final de la 7ª semana, las gónadas se diferencian en sentido masculino formándose los cordones testiculares, constituidos por células de Sertoli que producen hormona antimülleriana (AMH) –también conocida como Müllerian inhibiting substance (MIS) o factor (MIF). La AMH es responsable de la regresión de los conductos de Müller o esbozos uterinos; en el feto masculino, esto ocurre entre la 8ª y la 10ª semanas.¹ En el tejido intersticial del testículo fetal, las células de Leydig producen –bajo estimulación de la gonadotropina placentaria conocida como gonadotropina coriónica humana (hCG)– los andrógenos responsables de la virilización de los genitales internos, a partir de los conductos de Wolff y de los genitales externos.² La actividad

secretoria hormonal del testículo fetal permanece elevada hasta el tercer trimestre de la vida intrauterina, disminuyendo en el período perinatal. A partir de la 2ª semana de vida posnatal, la secreción de andrógenos vuelve a aumentar y se mantiene en niveles altos durante aproximadamente 6 meses, pero luego cae y permanece en valores bajos hasta el inicio de la pubertad. El testículo produce también otra glucoproteína: la inhibina, cuya función primordial es inhibir la secreción hipofisaria de FSH. La inhibina es producida principalmente por las células de Sertoli, si bien otras células de las gónadas y de otros órganos contribuirían también a los niveles de inhibina circulante en el varón.^{3,4}

La evaluación de la función endocrina testicular ha reposado clásicamente en el dosaje de la testosterona sérica, ya sea en condiciones basales –durante los primeros meses de vida y luego del inicio de la pubertad– o en respuesta a la estimulación con hCG, durante la niñez. El dosaje de andrógenos sólo permite evaluar la función de las células de Leydig, sin brindar información alguna sobre la actividad del tubo seminífero. Esta última puede ser estudiada de forma indirecta mediante el dosaje de FSH: niveles elevados de FSH pueden indicar una falla de función tubular. En condiciones normales, la inhibina producida mayoritariamente en los tubos seminíferos inhibe la secreción hipofisaria de FSH; un aumento anormal en la FSH sérica es entonces interpretado como una caída en la producción testicular de inhibina. Recientemente, se ha desarrollado un ensayo específico para la determinación de inhibina B⁵ que permite evaluar directamente la función sertoliana.^{6,7} Aunque no existen hasta hoy estudios sobre los niveles de inhibina B en niños con patología testicular, es posible imaginar su utilización futura como marcador funcional del testículo prepúber.

LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA (AMH): Fisiología y valores séricos normales

* Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE). Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Gallo 1330. (1425) Ciudad de Buenos Aires.

R. Rey es miembro de la carrera de investigador científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República Argentina (CONICET) y ha recibido financiamiento (PICT n° 05-00000-00064) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica de la República Argentina (ANPC y T).

Como es conocido, la AMH ejerce su función en la vida fetal, período durante el cual los niveles plasmáticos de AMH son elevados.⁸ Aunque no se conoce la función específica de la AMH luego del nacimiento, el testículo sigue secretándola hasta el inicio de la pubertad.⁹ La producción testicular de AMH es estimulada por el factor nuclear SF1¹⁰ y, en menor medida, por la FSH,¹¹ siendo inhibida por la testosterona y la espermatogénesis durante la pubertad.^{9,11} En el sexo masculino, la AMH es producida únicamente por la célula de Sertoli,¹ lo cual le confiere un gran valor como marcador sérico en el estudio de la función sertoliana prepuberal. Por otra parte, a diferencia de lo que ocurre con los andrógenos, cuya secreción debe ser estimulada en el varón prepúber mediante la inyección de hCG, la secreción de AMH no requiere ninguna prueba de estimulación.

Los niveles séricos de AMH se miden usando un enzimoimmunoensayo (ELISA) de doble anticuerpo, de alta sensibilidad y especificidad.¹² El ensayo permite detectar niveles tan bajos como 0,7 pmol/l, con una variabilidad intraensayo de 5,3% e interensayo de 8,7%. Los valores normales de AMH sérica en individuos de distintas edades se muestran en la *Tabla 1*. En el varón, la AMH sérica es alta en los dos primeros trimestres de vida intrauterina; luego disminuye hacia el nacimiento y permanece baja durante los primeros 10 a 15 días de vida,^{13,14} pero se incrementa nuevamente para

mantenerse elevada durante la infancia, hasta el inicio de la pubertad.^{9,12,14} A partir de ese momento, la AMH cae gradualmente, notándose una inhibición más marcada desde el estadio III de desarrollo puberal (de la clasificación de Marshall y Tanner¹⁵), cuando los valores de testosterona sérica sobrepasan los 7 nmol/l (aproximadamente 200 ng/dl).¹⁶

Durante la vida fetal y en los primeros meses luego del nacimiento, los altos niveles de testosterona no inhiben la secreción de AMH sertoliana. Esta falta de respuesta de la AMH a los andrógenos encontraría su explicación en que la célula de Sertoli no expresaría el receptor de andrógenos en dichas etapas de la vida, tal como ha sido posible demostrar en roedores.^{11,17} La célula de Sertoli sería entonces fisiológicamente insensible a la testosterona en las primeras etapas del desarrollo intrauterino y posnatal. Esta hipótesis de que la testosterona no ejerce ningún efecto en el testículo fetal y neonatal es apoyada por lo que se observa a nivel de la espermatogénesis: si bien en el feto y el recién nacido hay niveles de andrógenos (y de FSH, también necesaria para el desarrollo espermatogénico) similares a los que se observan en el varón puberal, la espermatogénesis no se desarrolla y en los cordones seminíferos sólo se ven espermatogonias. Esto también se debería a la falta de respuesta de los tubos seminíferos a la testosterona.

TABLA 1
Valores normales de AMH sérica*

Edad	n	AMH sérica				
		Media ± EE		Rango**		
		pmol/l	(ng/ml)	pmol/l	(ng/ml)	
Varones						
<15 días	6	229±59	(32,1±8,3)	76-381	(10,6-53,4)	
15 días-1 año	22	465±93	(65,1±13,0)	251-679	(35,2-95,1)	
1,01-4 años	17	499±66	(69,9±9,2)	360-638	(50,4-89,4)	
4,01-7 años	16	438±61	(61,3±8,4)	309-566	(43,3-79,3)	
7,01-9 años	14	336±47	(47,0±6,6)	234-438	(32,8-61,3)	
>9 años***	I	22	249±26	(34,9±3,7)	194-304	(27,2-42,6)
	II	25	159±25	(22,2±3,5)	107-211	(15,0-29,6)
	III	8	79±28	(11,0±3,9)	12-145	(1,7-20,3)
	IV-V	8	48±14	(6,7±1,9)	14-81	(2,0-11,3)
Adultos	21	30±4	(4,2±0,6)	22-38	(3,1-5,3)	
Mujeres						
Prepúberes	20	23±4	(3,1±0,6)	0-74	(0-10)	
Adultas	22	14±4	(2,0±0,6)	0-75	(0-10)	
Menopáusicas	21	Indetectable				

* Utilizando el equipo AMH/MIS ELISA®, Immunotech-Coulter, Marsella, Francia.

** 95% (intervalo de confianza de la media).

*** Estadios puberales según Marshall y Tanner.¹⁵

LA AMH EN PATOLOGIA PEDIATRICA

Criptorquidia bilateral vs. anorquia

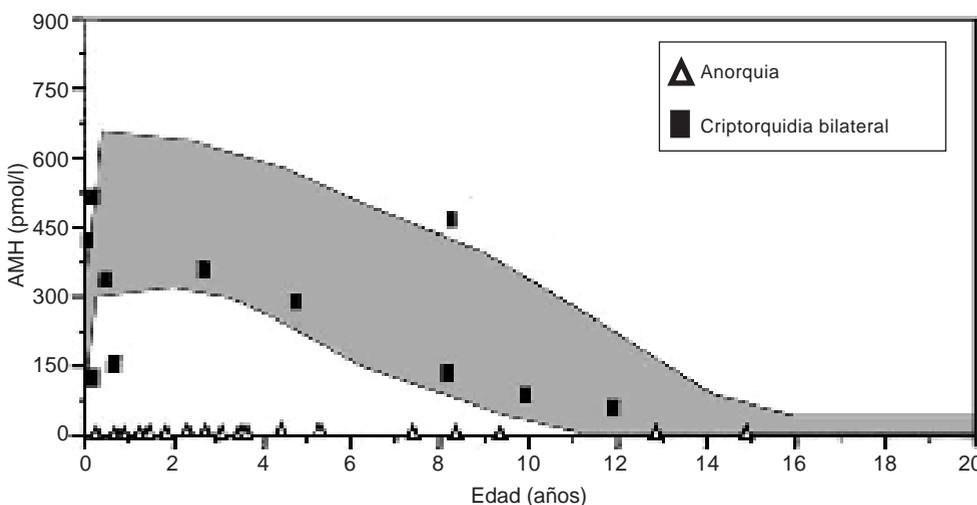
La búsqueda de la existencia de testículos ectópicos en un niño prepúber con gónadas no palpables es quizás una de las indicaciones más útiles del dosaje de AMH sérica. La evaluación de los niveles séricos de la hormona permite distinguir fácilmente una anorquia, que cursa con niveles indetectables de AMH plasmática, de una criptorquidia bilateral, que presenta valores séricos claramente detectables de AMH (*Gráfico 1*).^{13,18} El seguimiento longitudinal de niños prepúberes con dosajes de AMH ha permitido detectar casos de degeneración testicular progresiva, en los que los niveles de AMH caen progresivamente.¹⁹ La degeneración testicular progresiva se caracteriza por la existencia de testículos funcionales durante la diferenciación sexual fetal, lo cual se traduce en una masculinización normal, con la presencia de genitales externos masculinos normales al nacimiento y la ausencia de restos uterinos. Sin embargo, en los últimos meses de vida intrauterina o luego del nacimiento, el tejido testicular se atrofia progresivamente llegando frecuentemente a la desaparición completa. Clásicamente se ha utilizado en estos casos –como en las sospechas de anorquias– un dosaje de testosterona luego de una estimulación con hCG por vía intramuscular. El dosaje de AMH no necesita ninguna estimulación

exógena previa –evitándose así los inconvenientes de tener que realizar una prueba de hCG– y es tan eficaz como el tradicional dosaje de testosterona para detectar la existencia de tejido testicular funcional no palpable.

Pubertad precoz y retrasada

El dosaje de AMH sérica ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con pubertad precoz. El desarrollo puberal precoz (o sea, la aparición de signos puberales en varones antes de los 9 años de edad) puede deberse a tumores intracraneanos que activan el eje hipotálamo-hipófiso-testicular (pubertad precoz central) o a una activación autónoma de la producción testicular de andrógenos (puberal precoz independiente de gonadotropinas o testotoxicosis). Los niños con pubertad precoz presentan concentraciones plasmáticas anormalmente elevadas de testosterona y bajas de AMH (*Gráfico 2*). Cuando el tratamiento es eficaz y la testosterona retorna a valores prepúberes, la AMH también se normaliza. La falta de recuperación de la AMH sérica es indicio de un tratamiento ineficaz, que sugiere la persistencia de valores elevados de testosterona dentro de las gónadas, aun cuando la testosterona sérica muestre, por períodos, valores dentro del límite normal para varones pre-púberes.^{16,20} Si bien no existen estudios sobre los niveles séricos de AMH en

pacientes con una pseudopubertad precoz resultante de una producción anormalmente elevada de andrógenos suprarrenales, es probable que la producción testicular de AMH sea normal en estos casos. En la pubertad normal o precoz resultante de una producción aumentada de andrógenos testiculares, es la alta concentración de testosterona dentro del testículo la responsable de la inhibición de la síntesis de AMH y de la caída de los niveles séricos de dicha hormona.^{9,11}



Concentración de hormona antimülleriana (AMH) sérica en niños con testículos no palpables. La AMH es indetectable en los casos de anorquia, mientras que muestra valores detectables (y en muchos casos, normales) en los niños prepúberes con una criptorquidia bilateral. El área grisada representa los valores normales de AMH sérica en varones.

GRÁFICO 1

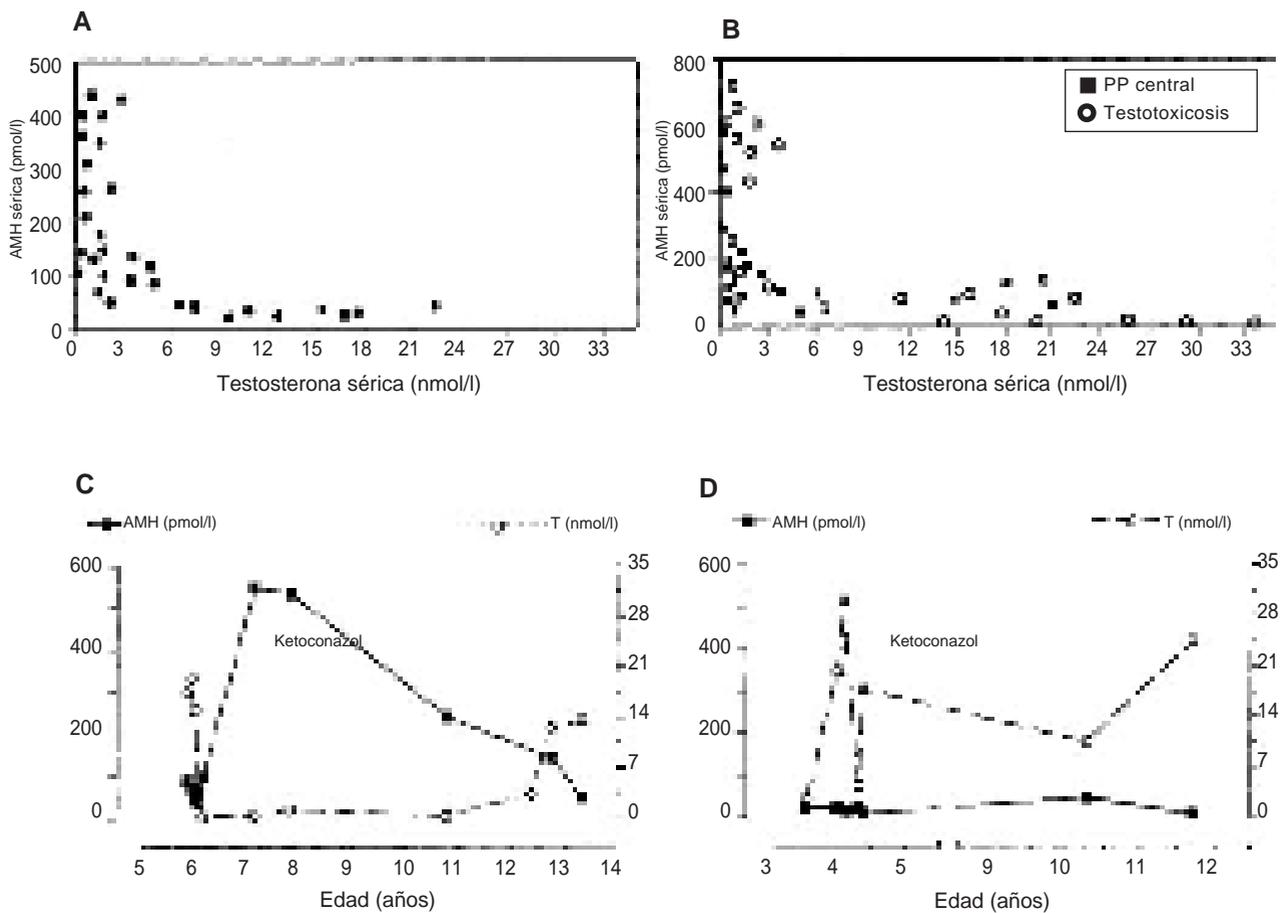
Inversamente a lo

observado en la pubertad precoz, la AMH persiste elevada en pacientes con retraso puberal,²¹ indicio de la presencia de una gónada normal en la que aún no se ha iniciado la producción puberal de andrógenos ni la espermatogénesis del adulto.

Ambigüedades sexuales

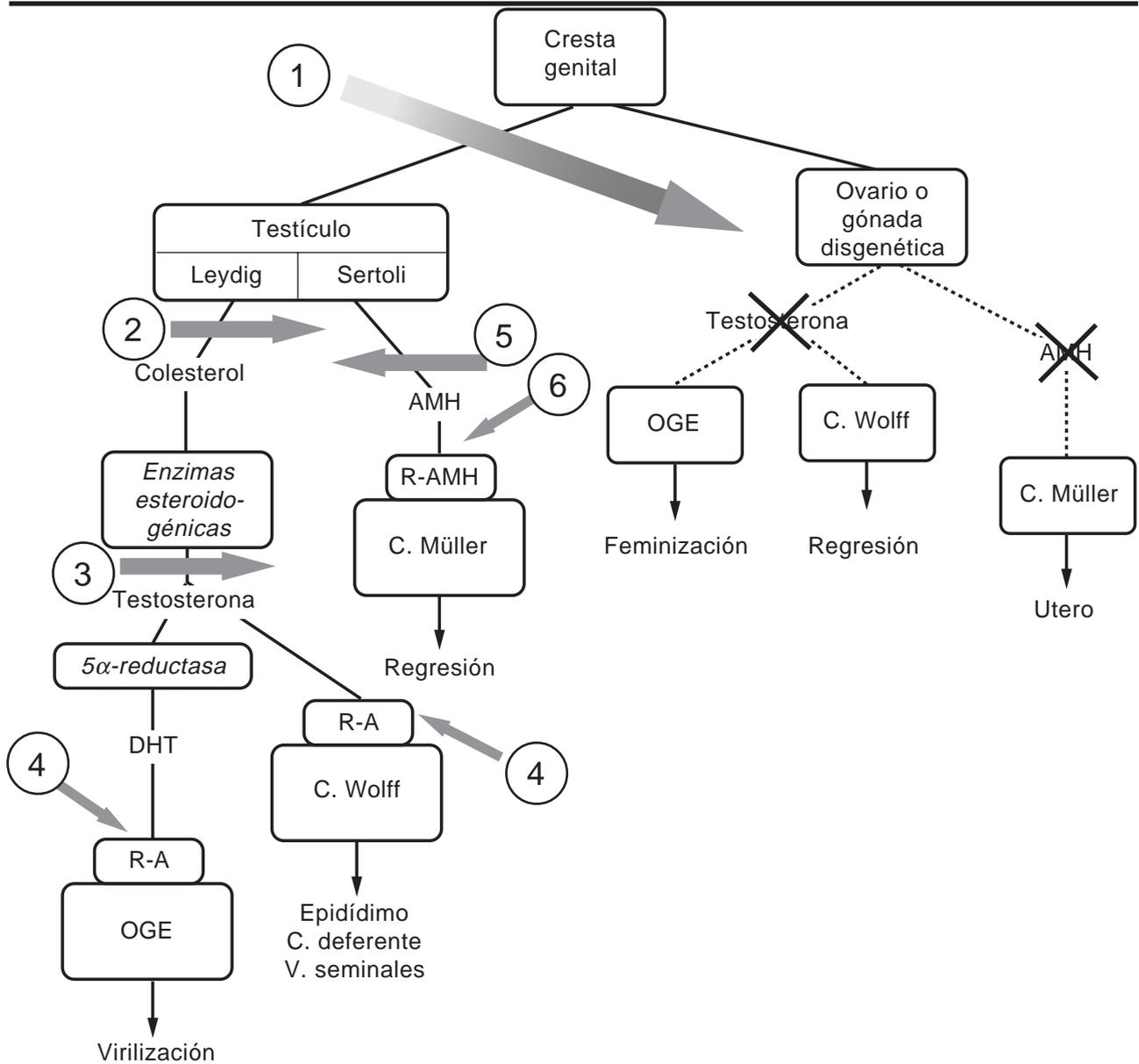
Como se describió previamente, la diferenciación de los genitales internos y externos en el feto masculino es dependiente de la acción de las hormonas testiculares (andrógenos y AMH). Las ambigüedades sexuales pueden originarse en alteraciones de la determinación del testículo fetal o

bien en anomalías limitadas a la diferenciación de los genitales internos y/o externos (*Gráfico 3*). Las alteraciones de la determinación del testículo (disgenesias gonadales) pueden ser parciales o totales. En los casos más severos, sólo existen bandeletas o "streaks" totalmente desprovistas de parénquima testicular (cuadro conocido como disgenesia gonadal pura), por lo cual no hay producción de testosterona ni de AMH, lo que da como resultado el desarrollo de genitales internos y externos femeninos. Las disgenesias testiculares parciales (que dan origen al cuadro llamado



Panel superior: correlación entre los valores séricos de testosterona y de hormona antimülleriana (AMH) en: **A** varones durante la pubertad normal y **B** varones con una pubertad precoz central (PP central) o una pubertad precoz independiente de gonadotropinas (testotoxicosis); en todos los casos, la secreción de AMH está inhibida cuando la testosterona sérica es superior a 7 nmol/l. Panel inferior: ejemplos de dos pacientes con testotoxicosis tratados con un inhibidor de la esteroidogénesis (ketoconazol). Antes del inicio del

tratamiento, la testosterona está elevada y la AMH, baja para la edad. Cuando el tratamiento es realizado eficazmente **C**, la testosterona y la AMH vuelven a valores prepuberales, permaneciendo así hasta la suspensión del tratamiento; cuando el tratamiento no es cumplido correctamente **D**, la testosterona alterna entre valores normales y elevados mientras que la AMH permanece siempre en valores bajos. Modificada de Rey y col.¹⁶



Diferenciación sexual normal y patogenia de las ambigüedades sexuales. En condiciones normales, la cresta gonadal indiferenciada se desarrolla en sentido testicular en los individuos 46,XY. Las células de Leydig producen testosterona a partir del colesterol, bajo la acción de una serie de enzimas esteroideogénicas. La testosterona es transformada en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT), en los órganos blanco que poseen la enzima 5 α -reductasa. La testosterona o la DHT se unen al receptor de los andrógenos (R-A) en los órganos blanco, provocando la virilización de los órganos genitales externos (OGE) y el desarrollo del epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales a partir del conducto de Wolff. Las células de Sertoli producen hormona antimülleriana (AMH) que, luego de unirse a su receptor (R-AMH), provoca la regresión del conducto de Müller.

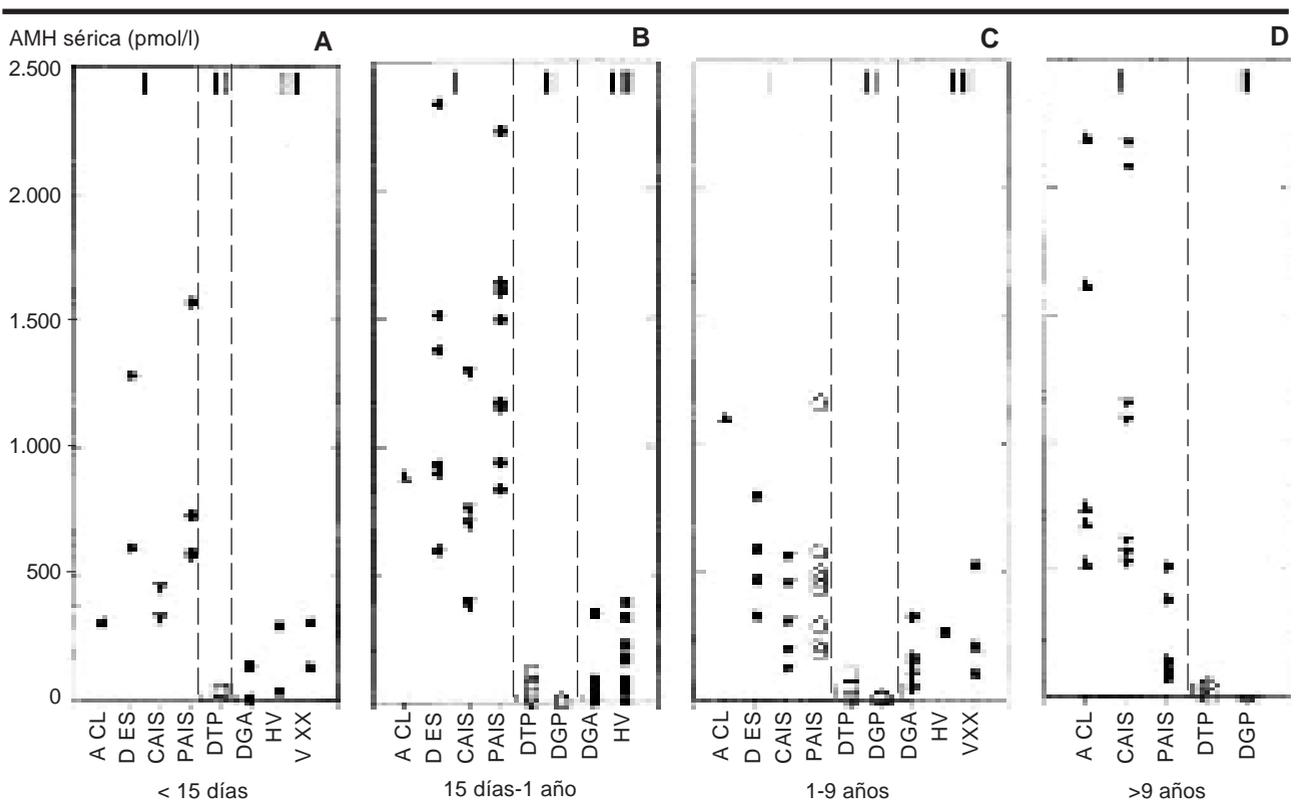
En el individuo 46,XX se desarrollan los ovarios. En este caso, o si existe una alteración de la determinación testicular ⑩ que

resulta en una disgenesia gonadal pura, ni la testosterona ni la AMH son producidas, lo que origina feminización de los genitales externos, regresión de los conductos de Wolff y persistencia de los conductos de Müller, que formarán el útero. Si los testículos se forman pero existe aplasia de células de Leydig ①, una falla de alguna de las enzimas esteroideogénicas ② o una alteración del receptor de los andrógenos ④, el resultado es un individuo con fenotipo femenino aunque sin útero, pues la AMH es producida normalmente. Por el contrario, si existe sólo una mutación en el gen de la AMH o de su receptor ⑥ la virilización de los genitales es normal y la única anomalía presente es la persistencia del útero. En todos los casos, las deficiencias pueden ser parciales, dando origen a cuadros de ambigüedad sexual de grado variable. Las flechas con los números indican la etapa de la diferenciación sexual alterada.

GRÁFICO 3

pseudohermafroditismo masculino disgenético) se acompañan de producción insuficiente de ambas hormonas masculinas; el aspecto de los genitales resultante depende del grado de disgenesia testicular, pudiendo ir desde una ambigüedad sexual externa leve hasta una severa, con persistencia de restos uterinos. En las anomalías limitadas a la diferenciación de los genitales masculinos, los testículos tienen un tamaño y aspecto normal, pero existe un defecto en la producción o en la acción de una sola de las hormonas testiculares, la testosterona, dando origen al cuadro de pseudohermafroditismo masculino no disgenético. La producción normal de andrógenos requiere la existencia del receptor del LH a nivel de las células de Leydig y de una serie de proteínas y enzimas esteroidogénicas (Gráfico 3). Mutaciones en el

receptor de LH, que provocan aplasia o hipoplasia de las células de Leydig, o en cualquiera de los genes de las enzimas esteroidogénicas, dan como resultado una deficiente producción de andrógenos testiculares. Dado que algunas de las enzimas esteroidogénicas también actúan en la síntesis de esteroides suprarrenales, si alguna de ellas está alterada, el cuadro de disfunción suprarrenal resultante (conocido como hiperplasia suprarrenal congénita) es generalmente el que orienta el diagnóstico. Otras enzimas esteroidogénicas, en cambio, son específicas de las gónadas. Sus mutaciones provocan ambigüedad sexual sin alteraciones de la función suprarrenal. Finalmente, además de una producción normal de testosterona por los testículos, es necesario que los órganos blanco sean sensibles a los andrógenos para que la masculi-



Concentración de hormona antimülleriana (AMH) sérica en pacientes con ambigüedad sexual. En cada gráfico, que representa diferentes grupos etarios, la línea de puntos divide a los pacientes en 3 subgrupos: I: pacientes con cariotipo 46,XY y pseudohermafroditismo masculino no disgenético (ACL: aplasia de células de Leydig; DES: deficiencia enzimas esteroidogénicas; PAIS: insensibilidad parcial a los andrógenos; CAIS: insensibilidad completa a los andrógenos); II: pacientes con cariotipo 46,XY

y con alteraciones de la determinación testicular (DTP: disgenesia testicular parcial o pseudohermafroditismo masculino disgenético; DGP: disgenesia gonadal pura o completa); III: pacientes con cariotipo distinto de 46,XY (DGA: diferenciación gonadal asimétrica o disgenesia gonadal mixta; HV: hermafroditismo vero; V XX: varón XX). La zona grisada representa los valores normales de AMH sérica en cada grupo etario. Modificada de Rey y col.¹²

GRÁFICO 4

nización ocurra normalmente. Mutaciones en el receptor de los andrógenos originan el cuadro de insensibilidad a los andrógenos, que puede ser total (resultando en un fenotipo externo femenino pero sin útero) o parcial (ambigüedad sexual variable, sin útero).

Si bien hasta ahora sólo se utilizaba el dosaje de andrógenos en el diagnóstico de pacientes con genitales ambiguos, la valoración de los niveles de AMH sérica ha demostrado ser un complemento de suma utilidad.¹² En pacientes con cariotipo 46,XY y genitales ambiguos, tanto en las disgenesias

gonadales como en los pseudohermafroditismos masculinos debidos a aplasias de células de Leydig o a anomalías de las enzimas esteroidogénicas implicadas en la síntesis de andrógenos, la testosterona sérica es baja. En cambio, la AMH plasmática está disminuida sólo en las disgenesias gonadales, poniendo de manifiesto el daño de las células de Sertoli. En las aplasias de células de Leydig o en las deficiencias de las enzimas esteroidogénicas, la AMH plasmática está anormalmente elevada (*Gráfico 4 y Tabla 2*). Esto se explica por la falta de inhibición de la AMH

TABLA 2

Análisis combinado de los valores séricos* de testosterona y de hormona antimülleriana (AMH) en pacientes con ambigüedad sexual

Cariotipo 46,XY Genitales externos					
	Femeninos		Ambiguos		Masculinos (con útero persistente)
	Testosterona elevada	Testosterona muy baja	Testosterona baja	Testosterona normal	Testosterona normal
AMH normal o elevada	CAIS	Aplasia de células de Leydig Déficit severo en enzimas esteroidogénicas	PAIS	Hipoplasia de células de Leydig Déficit leve en enzimas esteroidogénicas	PMDS: mutación del receptor de la AMH
AMH baja o indetectable		Disgenesia gonadal pura		Disgenesia testicular parcial Diferenciación gonadal asimétrica (poco frecuente)	PMDS: mutación de la AMH

Cariotipo 46,XX o mosaicismos
Genitales externos

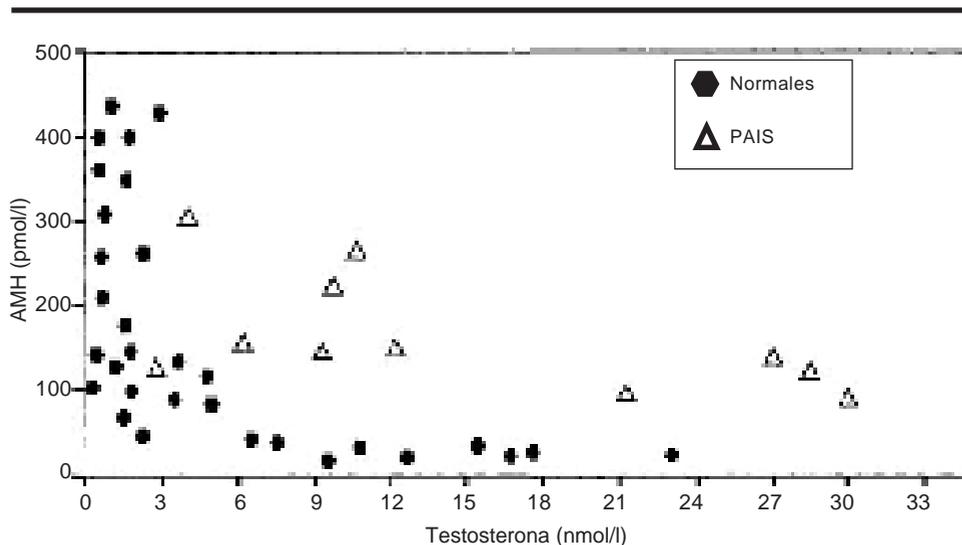
	Ambiguos	Masculinos o ambiguos
	Testosterona baja	Testosterona normal o baja
AMH normal		Varón XX (46,XX)
AMH baja o indetectable	Hermafroditismo vero (46,XX o mosaicismo) Diferenciación gonadal asimétrica (46,XY/45,X) Disgenesia testicular parcial (poco frecuente)	Hiperplasia suprarrenal congénita (46,XX) Otros pseudohermafroditismos femeninos (46,XX)

* Los valores se consignan como normales, bajos o elevados en comparación con los observados en varones normales de la misma edad.

cuando no hay producción normal de testosterona en el testículo.

Por lo tanto, en un paciente con ambigüedad sexual, si el cariotipo es 46,XY o si hay mosaicismos, el diagnóstico se orienta más fácilmente hacia hermafroditismo vero, varón XX o diferenciación gonadal asimétrica (*Gráfico 4 A-D*, subgrupo III); pero si el cariotipo es 46,XY, el dosaje de AMH puede ser muy útil. El hallazgo de valores normales o altos de AMH permite descartar las disgenesias gonadales y debe hacer pensar en alteraciones de la producción de testosterona o en una insensibilidad a los andrógenos²² (*Gráfico 4 A-D*, comparar los subgrupos I y II). Asimismo, durante la edad puberal, cuando existe insensibilidad parcial a los andrógenos, la AMH persiste en valores relativamente elevados si se compara con niños normales con iguales valores de testosterona plasmática (*Gráfico 5*). Como vemos en las *Tablas 2 y 3*, en todos los casos, el dosaje de ambas hormonas testiculares es necesario para avanzar en el proceso diagnóstico.

En pacientes prepuberales, la AMH sérica es un buen indicador de la masa de células de Sertoli funcionales. Así, testículos muy disgenéticos, con escaso parénquima funcional, resultan con valores muy bajos de AMH sérica y se acompañan de restos müllerianos persistentes. En cambio, testículos de tamaño aceptable y con escasos signos



Correlación entre los valores séricos de testosterona y de hormona antimülleriana (AMH) en pacientes con una insensibilidad parcial a los andrógenos (PAIS). Si bien la AMH sérica disminuye en estos pacientes durante la pubertad, persiste más elevada que en niños normales cuando la testosterona sérica es superior a 7 nmol/l. Modificada de Rey y col.¹²

GRÁFICO 5

TABLA 3
Interpretación combinada de testosterona y hormona antimülleriana (AMH) séricas en varones puberales

		AMH	
		Baja	Alta
Testosterona	Baja	Inicio pubertad (Tanner II) Testículo disgenético	Prepúber (Tanner I) Retraso puberal
	Alta	Pubertad avanzada (Tanner III-V)	Insensibilidad a los andrógenos

de disgenesia, aun en pacientes con mosaicismos 46,XY/45,X u otros, se asocian habitualmente con valores séricos de AMH apenas disminuidos y con una regresión completa de los esbozos uterinos.²³

En pacientes con cariotipo 46,XX, el hallazgo de niveles de AMH sérica superiores a 75 pmol/l es indicativo de la existencia de tejido testicular. La causa más frecuente de virilización de fetos 46,XX es la hiperplasia suprarrenal congénita, caracterizada por una producción anormalmente elevada de andrógenos de origen suprarrenal. Si bien el diagnóstico se realiza gracias a estudios de pesquisa de la función suprarrenal ampliamente difundidos,^{24,25} una AMH inferior a 75 pmol/l permite descartar la presencia de testículos ectópicos. Si la AMH está elevada, debe sospecharse un hermafroditismo vero (genitales ambiguos de grado variable, en general en correlación con los niveles séricos de testosterona y AMH) o de un varón XX (virilización normal en casi todos los casos).^{12,26}

Si la AMH está elevada, debe sospecharse un hermafroditismo vero (genitales ambiguos de grado variable, en general en correlación con los niveles séricos de testosterona y AMH) o de un varón XX (virilización normal en casi todos los casos).^{12,26}

Síndrome de persistencia de los conductos de Müller o PMDS

El síndrome de persistencia de los conductos de Müller (persistent müllerian duct syndrome o PMDS) o "varón con

útero”, es una patología heredada en forma autosómica recesiva que resulta de la falta de producción o acción de la AMH durante el desarrollo fetal.²⁷ Dado que la producción y acción de los andrógenos es normal, el PMDS se caracteriza anatómicamente por una virilización normal de los genitales externos y de los conductos de Wolff (epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales), pero hay persistencia del útero. En general, estos niños consultan por criptorquidia y/o hernia inguinal, siendo el útero un hallazgo intraoperatorio. Existen dos formas etiológicas de PMDS: una debida a mutaciones en el gen de la AMH,^{28,29} donde los valores de AMH sérica son indetectables y otra debida a mutaciones en el receptor de la AMH, con valores séricos normales de dicha hormona.^{30,31} Puesto que la concentración sérica cae durante la pubertad normal, el dosaje de AMH por ELISA es capaz de discriminar entre una mutación del gen de la AMH y una mutación del gen del receptor sólo en niños prepúberes (*Gráfico 6*).

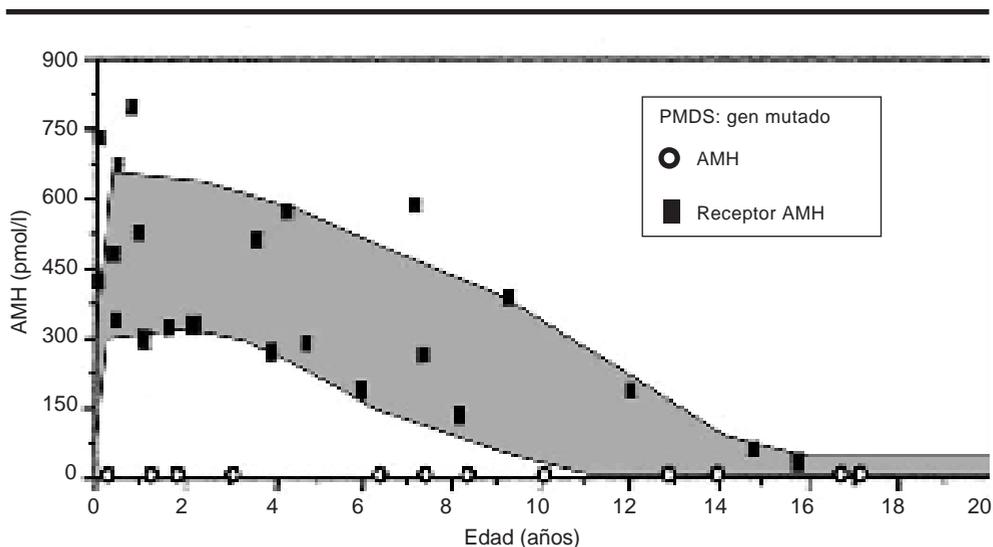
CONCLUSIONES

La AMH es una hormona gonadal, producida en alta cantidad por las células de Sertoli del testículo prepúber. El dosaje de AMH en suero es entonces un buen indicador de la existencia de parénquima testicular funcionando en el niño. Luego del inicio de la pubertad, la utilidad del dosaje de AMH disminuye y la interpretación de los resultados es más difícil.

Clásicamente se ha utilizado sólo el dosaje de testosterona para estudiar la función testicular. El desarrollo de un ensayo de AMH ha permitido demostrar que el análisis combinado de los niveles séricos de AMH y testosterona aporta una mayor claridad en el proceso diagnóstico de la patología que afecta a la función testicular antes de la pubertad (*Tablas 2 y 3*).

Agradecimientos

Agradezco a los Dres. J.J. Heinrich y S. Gottlieb por la lectura crítica de este manuscrito y por las sugerencias aportadas. ■



Concentración de hormona antimülleriana (AMH) sérica en pacientes con síndrome de persistencia de los conductos de Müller (PMDS). La AMH es indetectable cuando la anomalía está en el gen de la hormona, mientras que muestra valores normales o elevados cuando el PMDS es debido a una mutación del receptor, que genera insensibilidad a la AMH. El área grisada representa los valores normales de AMH sérica en varones. Modificada de Josso y col.²⁷

GRÁFICO 6

BIBLIOGRAFIA

1. Josso N, Cate RL, Picard JY, Vigier B, di Clemente N, Wilson C et al. Anti-Müllerian hormone, the host factor. *Rec Progr Horm Res* 1993; 48:1-59.
2. Wilson JD, George FW, Renfree MB. The endocrine role in mammalian sexual differentiation. *Rec Progr Horm Res* 1995; 50: 349-364.
3. Meunier H, Rivier C, Evans RM, Vale W. Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A, and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 247-251.
4. Andersson AM, Muller J, Sdkakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 83: 4451-4458.
5. Anawalt BD, Bebb Ra, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunctions. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3341-3345.
6. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: Peak of inhibin B levels in infants boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 675-681.
7. Bergadá I, Rojas G, Ropelato G, Bergadá C, Campo S. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clin Endocrinol* 1999; 51:455-460.
8. Josso N, Lamarre I, Picard JY. Anti-Müllerian hormone in early human development. *Pediatr Res* 1993; 33:S71.
9. Rey R. Endocrine, paracrine and cellular regulation of postnatal anti-Müllerian hormone secretion by Sertoli cells. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9:271-276.
10. Shen WH, Moore CCD, Ikeda Y, Parker KL, Ingraham HA. Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the Müllerian inhibiting substance gene: A link to the sex determination cascade. *Cell* 1994; 77:651-661.
11. Al-Attar L, Noël K, Dutertre M, Belville C, Forest MG, Burgoyne PS et al. Hormonal and cellular regulation of Sertoli cell anti-Müllerian hormone production in the postnatal mouse. *J Clin Invest* 1997; 100:1335-1343.
12. Rey RA, Belville C, Nihoul F, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-Müllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:627-631.
13. Josso N. Paediatric applications of anti-Müllerian hormone research. *Horm Res* 1995; 43:243-248.
14. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:571-576.
15. Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
16. Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M et al. Anti-Müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely related during normal and precocious pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1220-1226.
17. Majdic G, Millar MR, Saunders PTK. Immunolocalisation of androgen receptor to interstitial cells in fetal rat testes and to mesenchymal and epithelial cells of associated ducts. *J Endocrinol* 1995; 147:285-293.
18. Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, Gustafson ML et al. Measurements of serum Müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *N Engl J Med* 1997; 336:1480-1486.
19. Imbeaud S, Rey R, Berta P, Chaussain JL, Wit JM, Lustig RH et al. Progressive testicular degeneration in the persistent Müllerian duct syndrome. *Eur J Pediatr* 1995; 154:187-190.
20. Rey R, Josso N. Regulation of testicular anti-Müllerian hormone secretion: a review. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:144-152.
21. Josso N, Legeai L, Forest MG, Chaussain JL, Brauner R. An enzyme-linked immunoassay for anti-Müllerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:23-27.
22. Rey R, Mebarki F, Forest MG, Mowszowicz I, Cate RL, Morel Y et al. Anti-Müllerian hormone in children with androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:960-964.
23. Rey R, Al-Attar L, Louis F, Jaubert F, Barbet P, Nihoul-Fékété C et al. Testicular dysgenesis does not affect expression of anti-Müllerian hormone by Sertoli cells in premeiotic seminiferous tubules. *Am J Pathol* 1996; 148:1689-1698.
24. Kelnar CJH. Congenital adrenal hyperplasia (CAH)- the place for prenatal treatment and neonatal screening. *Early Human Dev* 1993; 35:81-90.
25. New MI, Josso N. Disorders of gonadal differentiation and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998; 17:339-366.
26. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1303-1425.
27. Josso N, Picard JY, Imbeaud S, di Clement N, Rey R. Clinical aspects and molecular genetics of the persistent Müllerian duct syndrome. *Clin Endocrinol* 1997; 47:137-144.
28. Guerrier D, Tran D, van der Winden JM, Hideux S, Van Outryve L, Legeai L et al. The persistent Müllerian duct syndrome: a molecular approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:46-52.
29. Imbeaud S, Carré-Eusèbe D, Rey R, Belville C, Josso N, Picard JY. Molecular genetics of the persistent Müllerian duct syndrome: a study of 19 families. *Hum Molec Genet* 1994; 3:125-131.
30. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, Mattei MG, di Clement N, Tizard R et al. Insensitivity to anti-Müllerian hormone due to a spontaneous mutation in the human anti-Müllerian hormone receptor. *Nature Genet* 1995; 11:382-388.
31. Imbeaud S, Belville C, Messika-Zeitoun L, Rey R, di Clement N, Josso N et al. A 27 base-pair deletion of the anti-Müllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Molec Genet* 1996; 5:1269-1279.
32. Rey RA, Belville C, Nihoul F, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-Müllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:627-631.