

Disgenesia gonadal mixta como forma de presentación de un desorden de la diferenciación sexual de causa cromosómica

Mixed gonadal dysgenesis as a form of presentation of sex differentiation disorder of chromosomal origin

MSc. María del Carmen Valdés Alonso,^I Dra.C. Aracelis Lantigua Cruz,^{II}
Dr. José María Basain Valdés^{III}

^IHospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

^{II}Centro Nacional de Genética. La Habana, Cuba.

^{III}Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La diferenciación sexual es un proceso genéticamente determinado y controlado, que puede ser alterado por diferentes tipos de mutaciones genéticas, o por el efecto de hormonas u otros disruptores ambientales que actúan sobre el embrión, resultando en la formación de genitales externos que no se corresponden con el sexo genético y con los genitales internos. La disgenesia gonadal mixta clasifica en los desórdenes de la diferenciación sexual de causa cromosómica. Se describe un paciente de un año de edad que es atendido en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", por presentar genitales externos atípicos. El diagnóstico del paciente fue de disgenesia gonadal mixta, y se realizó con los complementarios siguientes: ecografía ginecológica, estudios hormonales y cariotipo. El tratamiento instaurado inicialmente, fue quirúrgico en dos tiempos operatorios, y el seguimiento hormonal hasta la pubertad (14 años), cuando se inició terapia de reemplazo hormonal según lo establecido por la edad de la paciente.

Palabras clave: disgenesia gonadal mixta, desórdenes de la diferenciación sexual.

ABSTRACT

Sex differentiation is a genetically determined and controlled process that may be altered by various types of genetic mutations or by the effect of hormones or other environmental disruptors acting upon the embryo. The result is the formation of

external genitalia that does not match with the genetic sex and the internal genitalia. Mixed gonadal dysgenesis is classified into the sexual differentiation disorders of chromosomal cause. Here is a one-year old child, who was seen at "Juan Manuel Marquez" pediatric hospital since he presented with atypical external genitalia. The diagnosis was mixed gonadal dysgenesis, based on supplementary tests like gynecological echography, hormone studies and karyotype. The initial treatment was surgical in two surgical times, and the hormonal follow-up lasted till puberty (14 years) when the hormone replacement therapy started according to the indications for the patient's age.

Keywords: mixed gonadal dysgenesis, sex differentiation disorders.

INTRODUCCIÓN

La diferenciación sexual es el resultado de un complejo proceso genéticamente determinado y controlado, en el que, en términos didácticos, se pueden distinguir 4 etapas: determinación del sexo genético, determinación del sexo gonadal, determinación del sexo fenotípico y determinación del sexo psicosocial.¹

La incidencia de los desórdenes de la diferenciación sexual (DDS) puede variar según el grupo étnico. Por ejemplo, 1 de cada 5 000 recién nacidos vivos en Alemania vs. 1 de cada 3 000 en Egipto; esto debido a la mayor tasa de consanguinidad. Dentro de este grupo, la hiperplasia suprarrenal congénita y la disgenesia gonadal mixta (DGM) cuentan con el 50 % del total de las causas, con una incidencia de 1:15 000 y 1:10 000 respectivamente, aunque puede variar considerablemente entre diferentes poblaciones.^{1,2}

Un neonato al que no se le puede asignar sexo por el aspecto de sus genitales externos, constituye un drama para los padres y familiares, y un dilema para el médico. El neonatólogo debe convocar a un equipo de especialistas: endocrinólogos, genetistas, urólogos y eventualmente a psiquiatra y/o psicólogo, para formar un equipo capacitado que pueda realizar un diagnóstico preciso y hacer un plan de tratamiento y seguimiento del paciente, con el fin de llevarlo a la edad adulta como una persona bien adaptada e idealmente fértil, sea en forma natural o asistida.^{1,3}

La DGM forma parte de los DDS de origen cromosómico provocado por la presencia de dos líneas celulares, donde los genitales externos del paciente no permiten generalmente la asignación del género.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente con asignación de sexo femenino, de 1 año de edad, que acude a consulta de Endocrinología por presentar alteración de los genitales externos. Al examen físico se encuentra una hipertrofia de clítoris con meato uretral normal, y fusión

parcial de labios menores, e introito vaginal de localización más baja (Fig.). Se le indican los exámenes complementarios siguientes:

- Ecografía ginecológica: que describió presencia de útero y tercio superior de vagina.
- Se realizó el primer cariotipo: 9 metafases 46,XY y 2 metafases 45,X.
- Se realizó el segundo cariotipo: 40 metafases 45,X y 9 metafases 46, XY.
- Se realizó estudio molecular del gen SRY, que resultó positivo.
- Se realizaron estudios hormonales en los que la testosterona resultó elevada (12 nmol/L), resultando el resto de las determinaciones hormonales normales (cortisol, 17 hidroxiprogesterona, hormona foliculo estimulante [FSH], hormona luteinizante [LH] y dehidroepiandrosterona).



Fig. Paciente con disgenesia gonadal mixta (DGM). Nótese la hipertrofia de clitoris con meato uretral normal y fusión parcial de labios menores, e introito vaginal de localización más baja.

En la estrategia del tratamiento se realiza una primera intervención quirúrgica, en la cual se extirpó el testículo, el epidídimo, el conducto deferente del lado derecho, la trompa de Falopio y las cintillas ováricas del lado izquierdo. En un segundo tiempo operatorio, se realizó reconstrucción de los genitales externos.

El seguimiento se realizó por consulta con determinaciones hormonales: testosterona, FSH y LH, que resultaron normales hasta la pubertad, cuando comenzó a elevarse la FSH, por no existir respuesta de los ovarios a la estimulación de la FSH.

La edad ósea se encontraba 3 años por debajo de la edad cronológica, con una talla de 136 cm a los 14 años de edad (por debajo del tercer percentil correspondiente a la talla para la edad), como resultado del predominio de las 40 metafases, 45,X en el cariotipo, relacionado con el síndrome de Turner (ST). A esta paciente, al llegar a los 14 años, se le inició tratamiento con hormona de crecimiento (GH), por tener una talla de 136 cm, inferior al 3^{er} percentil de la talla para la edad, y sustitución con estrógenos conjugados, para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que no estaban presentes, así como para lograr la maduración ósea, que se encontraba retrasada —de igual manera— por la ausencia de gónadas.

DISCUSIÓN

Los desórdenes de la diferenciación sexual constituyen un amplio abanico de enfermedades originadas por alguna anomalía en algunas de las etapas del desarrollo fetal, imprescindibles para el desarrollo normal del sexo genético (cariotipo, gonosomas), del sexo gonadal (ovarios o testículos) y/o del sexo genital interno y/o externo (masculino o femenino). Su frecuencia es baja e inferior a 1 por cada 50 000 recién nacidos en general, aunque variable según las etiologías, por lo que se incluyen actualmente dentro de la definición de las "enfermedades raras", entendidas como "poco frecuentes". Su etiología es genética y monogénica en su mayor proporción, habiéndose clonado unos 32-40 genes en la cascada de proteínas necesarias para una normal diferenciación femenina o masculina. A pesar de los avances alcanzados a lo largo de los últimos 20 años, algunos casos quedan aún sin diagnóstico etiológico definido, sea por falta de estudio molecular, o a la espera de la descripción de un nuevo gen. El diagnóstico y el tratamiento de los desórdenes de la diferenciación sexual deben ser atendidos por un equipo multidisciplinario.^{1,3,4}

El ST es una entidad caracterizada por talla baja, disgenesia gonadal y varios hallazgos fenotípicos característicos asociados a monosomía parcial o total del cromosoma X, que se encuentra dentro de los desórdenes de la diferenciación sexual por alteraciones cromosómicas.⁵

Barreda Bonis y otros⁵ plantean que tan solo un 50 % de estos pacientes se englobarían en el denominado ST clásico, o con cariotipo 45,X, 30 % son mosaico 45,X/46,XX y en 20 % se presentan ambos X, pero uno de ellos está incompleto o alterado, ya sea en forma de isocromosomas, cromosoma X en anillo, o en deleciones. Aquellos pacientes con ST clásico presentan fenotipo más notorio, caracterizado por baja talla, disgenesia gonadal y otros hallazgos asociados a monosomía del X, por lo que su diagnóstico resultaría más temprano. Sin embargo, los mosaicos pueden pasar inadvertidos, y es difícil establecer una correlación genotipo-fenotipo, debido a la imposibilidad de conocer la carga genética exacta en la globalidad de los tejidos diana. Nuestra paciente tenía 40 metafases en el cariotipo 45,X, y se asociaba a las características clínicas del ST, dadas, fundamentalmente, por la baja talla, pues a los 14 años tenía una talla de 136 cm, por debajo del tercer percentil de la talla para la edad, y carecía de caracteres sexuales secundarios.

A pesar de los datos epidemiológicos publicados por *Copelli*,⁶ que no observó gonadoblastoma o disgerminoma al analizar más de cerca de 600 mujeres con ST, 29 de los cuales tenían material del cromosoma Y, se propone examinar molecularmente a todas las pacientes con esta enfermedad, para detectar secuencias del cromosoma Y oculto, y en el caso que el estudio sea positivo, es aconsejable realizar la extirpación quirúrgica profiláctica de las gónadas disgenéticas, para descartar malignidad con absoluta certeza. En nuestra paciente, cuando se realizó la cirugía, se encontraron cintillas ováricas en el lado izquierdo, que se extirparon teniendo en cuenta los criterios expuestos anteriormente.

Publicaciones recientes de otros autores,^{7,8} referidas al estudio *in situ* del tejido gonadal de estas pacientes con desórdenes de la diferenciación sexual, aún en ausencia de gonadoblastoma con estudios convencionales con hematoxilina y eosina, debería realizársele un estudio por inmunohistoquímica de OCT-4 para descartar la predisposición a desarrollar tumores germinales, como ha sido planteado.

El único estudio aleatorizado y con casos y controles en pacientes con ST que se ha mantenido hasta la talla adulta, es el estudio canadiense,⁹ el cual demuestra el beneficio del tratamiento con GH, ya que la talla adulta mejoró aproximadamente unos 7 cm. Igualmente se observó una mayor ganancia de talla en las pacientes tratadas a los 7-8 años, frente a las tratadas a los 12-13 años; la edad de inicio del tratamiento fue el factor que más influencia tuvo en la ganancia de talla.

La experiencia sueca es útil, ya que compara diferentes regímenes terapéuticos en función de la asociación o no de oxandrolona y etinilestradiol, con resultados satisfactorios en la talla final. Aunque los mejores resultados fueron para el grupo que comenzó desde el inicio con GH más oxandrolona, en aquellas que el inicio es precoz con etinilestradiol a los 12 años, se relaciona con menor talla final y menor ganancia de talla por la aceleración de la edad ósea, que produce cierre de los cartilagos de crecimiento.⁹ En nuestra paciente se utilizaron GH y estrógenos conjugados.

Labarta Aizpún y otros¹⁰ plantean que la hiperplasia adrenal congénita en la forma clásica virilizante simple, donde la síntesis de aldosterona no está alterada, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio y no presentan crisis de pérdida salina. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, casos en los que se trata de una forma clásica virilizante, que se diagnostica en las niñas por los signos de hiperandrogenismo existentes en estos pacientes, pero, cuya fórmula cromosómica permite, junto con la determinaciones hormonales, el diagnóstico diferencial con los desórdenes de la diferenciación sexual por cromosomopatías.

Antal y otros¹¹ se refieren a las formas no clásicas de hiperplasia adrenal congénita que presentan un hiperandrogenismo de aparición tardía posnatal. Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquía prematura, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y de la maduración ósea; y en las niñas, puede aparecer una moderada hipertrofia del clítoris.

Pizzo y otros¹² presentan un caso de insensibilidad a los andrógenos con genitales atípicos, que consideran causada por la resistencia a la acción androgénica, influida por una mutación ligada al X (Xq11-12), en el gen de los receptores androgénicos, que, al ser estudiada, puede expresar una gran variedad de fenotipos, que va desde hombres infértiles, hasta genitales externos ambiguos o genitales externos normales femeninos.

La DGM, o disgenesia gonadal asimétrica, se aplica a un grupo heterogéneo de pacientes que presentan ambigüedad de los genitales externos, y cuyas gónadas, asimétricas, consisten en un testículo con grados variables de disgenesia en un lado, y una gónada fibrosa, indiferenciada, en el otro. La gónada diferenciada en testículo, aunque sea disgenética, ha producido testosterona durante la vida fetal, y ha virilizado parcialmente los genitales. La función antimulleriana ha sido incompleta y unilateral, por lo que quedan restos mullerianos unilaterales o bilaterales, consistentes en una trompa en el lado de la gónada fibrosa, y a veces, también en el lado del testículo disgenético y criptorquídico, y un útero normal o rudimentario. El grado de ambigüedad de los genitales externos, la presencia o no de estructuras wolffanas (epidídimo y deferente), o mullerianas en uno o ambos lados, dependen del grado de secreción de las células de Leydig y de Sertoli, presentes en estas gónadas durante la vida fetal.¹³

Muchos presentan anomalías gonosómicas, con predominio del cariotipo 45,X/46,XY, pero el cariotipo puede ser 45,X o 46,XY. Algunos pacientes, y más los que presentan mosaicos 45,X/46,XY tienen características fenotípicas del ST, incluidos la talla baja y, con mucha menor frecuencia, malformaciones renales y cardíacas. Se trata de un abanico de anomalías de la diferenciación gonadal provocado por la ausencia de la doble dotación cromosómica XX, que impide la

normal diferenciación ovárica, y la presencia de gen o genes del cromosoma Y, virilizantes de la gónada primitiva, pero que no llegan a conseguir la diferenciación completa a testículo.¹³

Figueroa Zevallos y otros¹⁴ consideran que la disgenesia gonadal es un defecto embrionario en el desarrollo de las gónadas. Las fallas en el desarrollo gonadal pueden resultar en gónadas extremadamente hipoplásicas y disfuncionales, o puede dar lugar a desarrollo testicular incompleto (testículos disgenéticos). Se llama disgenesia gonadal pura a los pacientes fenotípicamente femeninos con cariotipo 46,XX o 46,XY y gónadas en cordón bilaterales. Esto no se corresponde con los hallazgos de nuestra paciente, donde existían cintillas ováricas del lado izquierdo, con un testículo del lado derecho.

Ribeiro de Andrade y otros¹⁵ han denominado DGM a un grupo heterogéneo de anomalías gonadales, cromosómicas y/o fenotípicas, caracterizado por la presencia de testículo disgenético de un lado, y una gónada en cordón o ausente del otro, con persistencia de órganos derivados de los conductos de Müller y de Wolff, y grados variables de genitales atípicos.

Caglayan y otros¹⁶ consideran que la DGM se asocia a un cariotipo 45,X/46,XY, con un espectro fenotípico que varía desde genitales externos femeninos a masculinos prácticamente normales, pasando por diferentes grados de ambigüedad genital, presencia de una gónada disgenética y un testículo disgenético contralateral, o una banda de testículos disgenéticos bilateral, con elevado riesgo de desarrollar neoplasias germinales.^{16,17} La DGM debe ser considerada en el diagnóstico neonatal ante una ambigüedad sexual, o puede sospecharse en la pubertad cuando hay pobre desarrollo de caracteres sexuales secundarios o amenorrea primaria.¹⁴

Se considera que en este caso la paciente presenta una DGM, pues tenía un testículo y conductos deferentes del lado derecho, y cintillas ováricas y trompa de Falopio del lado izquierdo, lo cual es motivado por una alteración cromosómica (45,X/46,XY), que al predominar las metafases 45,X, existe la baja talla y algunas dismorfias propias del ST, como se explicó anteriormente, y cuyo tratamiento debe realizarse acorde con el predominio de las 40 metafases 45,X que provocaron el predominio de las características del ST (talla inferior al tercer percentil de la talla para la edad, e infantilismo sexual). Por ello, a esta paciente, al llegar a los 14 años, se le solicitó tratamiento con GH, pero como tiene una talla de 136 cm, se logra iniciar tratamiento con GH y sustitución con estrógenos conjugados, para el inicio el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios que no están presentes, así como para lograr la maduración ósea, que se encontraba retrasada por la ausencia de gónadas, todo lo cual permite mejorar la calidad de vida de la paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farias-Cortés JD, Minakata-Ochoa F, Sedano-Portillo I. Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos: reporte de un caso, ilustración del manejo quirúrgico. *Rev Mex Urol.* 2014;74(2):117-22.
2. Kim K, Kim J. Disorders of sex development. *J Urol.* 2011;53:1-8.
3. Hiort O, Wunsch L, Cools M. Requirements for a multicentric multidisciplinary registry on patients with disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2012;8:624-8.
4. Audí Parera L, Gracia Bouthelie R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, et al. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011;1:1-12.

5. Barreda Bonis AC, González Casado I, Gracia Bouthelie R. Síndrome de Turner. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011;1:218-27.
6. Copelli SB. Síndrome de Turner: el riesgo de tumores gonadales en pacientes con secuencias del cromosoma Y. *Rev Argent. Endocrinol Metab.* 2012;49(4):195-202.
7. Bianco B, Oliveira KC, Guedes AD, Barbosa CP, Lipay MV, Verreschi IT. OCT4 gonadal gene expression related to the presence of Y-chromosome sequences in Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94:2347-9.
8. Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, Assumpcao JG, De Mello MP, Maciel-Guerra AT, et al. Immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Hum Reprod.* 2011;26:3450-5.
9. Labarta JI, De Arriba A, Mayayo E, Ferrández-Longás A. Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner (ST). *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010;1(suppl):74-80.
10. Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrández Longás Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011;1:117-28.
11. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev.* 2009;30:49-57.
12. Pizzo A, Laganà A, Borrielli I. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: A Rare Case of Disorder of Sex Development. *Case reports. Obstet Gynecol.* 2013;85:195-8.
13. Audí Parera L, Fernández Cancio M, Torán Fuentes N, Piró Biosca C. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 4ta ed. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 584-7.
14. Figueroa Zevallos V, Castro La Rosa H, Torres Arones E. Tumor del saco vitelino puro con síndrome de Turner mosaico X0/XY. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2013;59(4):295-300.
15. Ribeiro de Andrade J, Guerra-Junior G, Trevas Masiel-Guerra A. 46, XY and 45,X/46,XY testicular dysgenesis: similar gonadal and genital phenotype, different prognosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(3):331-4.
16. Caglayan B, Demiryilmaz F, Kendirci M, Ozyazgan I, Akalin H, Bittmann S. Mixed gonadal dysgenesis with 45, X/46, X, IDIC (Y) karyotype. *Genetic Counseling.* 2009;20(2):173-9.
17. Gelincik I, Ozen S, Bayram I. Left ovarian gonadoblastoma with yolk sac tumor in a young woman. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53:345-6.

Recibido: 17 de abril de 2015.
Aprobado: 30 de junio de 2015.

María del Carmen Valdés Alonso. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". Avenida 31 y calle 76, municipio Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico: mavaldes@infomed.sld.cu