

Disgenesia gonadal completa 46 XY: forma atípica con talla baja

A. Domínguez García, Y. Novoa Medina, S. López López
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil.
Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

La disgenesia gonadal completa 46 XY (46, XY CGD) es un trastorno del desarrollo sexual. Se caracteriza por el cariotipo 46 XY, genitales externos femeninos normales, presencia de estructuras müllerianas y gónadas sin desarrollar. Es un síndrome infrecuente, cuyos pacientes tienen un fenotipo femenino normal y una talla normal o alta, por lo que se diagnostican por retraso puberal o amenorrea primaria. La mayoría de los pacientes con 46, XY CGD muestran un gen *SRY* normal. Asociado a la presencia de un cromosoma Y, existe un riesgo marcado de tumores gonadales, especialmente después de la pubertad. El gonadoblastoma es el tumor más frecuente y tiene un alto riesgo de malignización hacia disgerminoma.

Presentamos el caso de una niña que consulta a los 8 años de edad por talla baja. A la exploración la paciente presenta un fenotipo femenino normal, genitales externos femeninos, con estadio de Tanner I, peso de 21,6 kg (DE -1,43) y talla de 115,4 cm (DE -3,1). El laboratorio reveló test de estimulación con gonadotropina coriónica humana sin respuesta de testosterona y hormona antimülleriana <1 pmol/L. El cariotipo en sangre periférica es informado como 46 XY, con presencia del gen *SRY*. La resonancia magnética abdominal mostró la presencia de vagina, útero hipoplásico y ausencia de gónadas. Se realiza gonadectomía bilateral laparoscópica. El análisis anatomopatológico confirmó la presencia de gonadoblastoma puro bilateral de ovarios. Los hallazgos permiten confirmar el diagnóstico de 46, XY CGD. La novedad del caso radica en su baja frecuencia de aparición, la edad del diagnóstico y la presentación con una talla baja.

Palabras clave

Disgenesia gonadal, gen *SRY*, gonadoblastoma

Abstract

Title: Complete gonadal dysgenesis 46 XY: atypical form with short stature

Complete gonadal dysgenesis 46 XY (46, XY CGD) is a disorder of sexual development. It is characterized by 46 XY karyotype, normal female external genitalia, presence of Müllerian structures, and undeveloped gonads. It is a rare syndrome, in which patients have normal female phenotype, with normal or increased height, diagnosed by delayed pubertal or primary amenorrhea. The majority of patients with 46, XY CGD show a normal *SRY* gene. In gonadal dysgenesis associated with the presence of a Y chromosome there is a marked risk of gonadal tumors, especially after puberty. Gonadoblastoma is the most frequent tumor. It has a high risk of malignancy towards dysgerminoma.

We present the case of a girl who consulted at age 8 years for short stature. On physical exam, the patient presented normal female phenotype, female external genitalia, with Tanner stage 1. Weight: 21,6 kg (sds -1,43); height: 115,4 cm (sds -3,1). Laboratory tests revealed stimulation test with HCG, did not show testosterone response, antimüllerian hormone <1 pmol/L. Karyotype in peripheral blood showed 46 XY. Genetic analysis of the *SRY* gene was extended and no deletions were detected. Abdominal MRI showed a normal vagina, hypoplastic uterus and confirmed the absence of gonads. Exploratory laparoscopy was performed. The anatomopathological analysis confirmed the presence of pure bilateral ovarian gonadoblastoma. Thus, the diagnosis of 46, XY CGD was confirmed. The novelty of this case lies in the rarity of the pathology as well as the clinical picture. Diagnosis before puberty as well as short stature are rare in the context of 46, XY CGD.

Keywords

Gonadal dysgenesis, gene *SRY*, gonadoblastoma

Fecha de recepción: 20/06/19. Fecha de aceptación: 5/08/19.

Introducción

La disgenesia gonadal completa 46 XY (46, XY CGD) es un trastorno del desarrollo sexual (DSD), a nivel de la diferenciación gonadal, no acorde con el sexo cromosómico, que se encuadra en los DSD 46 XY por defectos del desarrollo testicular¹. Se caracteriza por el cariotipo 46 XY, genitales externos femeninos normales, presencia de estructuras müllerianas (útero y trompas, aunque pueden ser hipoplásicos) y gónadas sin desarrollar (cintillas bilaterales). La disgenesia 46, XY CGD es un síndrome infrecuente; los pacientes tienen un fenotipo femenino normal, sin estigmas turnerianos, y su talla es normal o alta, por lo que rara vez se diagnostican antes de la edad puberal. Los motivos de consulta más frecuentes suelen ser retraso puberal o amenorrea primaria².

Esta alteración del desarrollo sexual es consecuencia de mutaciones, además de en el gen *SRY*, en una cascada de genes que intervienen en la diferenciación de los testículos fetales^{3,4}. Los pacientes con disgenesia 46, XY CGD asociada a la presencia de un cromosoma Y tienen un alto riesgo de tumores germinales en las gónadas disgenéticas, principalmente gonadoblastomas y disgerminomas, por lo que éstos se deben extirpar poco después del diagnóstico, con independencia de la edad⁵.

Caso clínico

Presentamos el caso de una niña que consulta a los 8 años y 11 meses de edad por talla baja. Resultado de una gestación a término por inseminación artificial con semen de donante, con adecuada somatometría para la edad gestacional. Talla materna: 156 cm (desviación estándar [DE] -1,56). Menarquia materna a los 15 años de edad. A la exploración la paciente presenta un fenotipo femenino normal, genitales externos femeninos, sin caracteres sexuales secundarios, con estadio de Tanner I (S1P1A1, telarquia, vello púbico y axilar ausentes), peso de 21,6 kg (DE -1,43) y talla de 115,4 cm (DE -3,1).

El laboratorio reveló niveles de 17-OH-progesterona y andrógenos, corticotropina (ACTH) y cortisol, tirotropina (TSH) y tiroxina (T4) libre, lactato deshidrogenasa (LDH), alfa-fetoproteína y beta-gonadotropina coriónica humana (HCG) normales para la edad. Niveles de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol prepuberales. Hormona antimülleriana (MIF) <1 pmol/L. Test de estimulación con HCG sin respuesta de testosterona. Pico de hormona del crecimiento (GH) postestímulo (ejercicio-propranolol): 12,1 ng/mL. Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1) 135 ng/mL (70-328). El cariotipo en sangre periférica es informado de 46 XY. Se decidió ampliar el análisis genético del gen *SRY*, sin encontrar deleciones.

La edad ósea (EO) presentó un retraso de 2 años (EO 6 años y 10 meses, cronológica 8 años y 11 meses). La ecografía pélvica reveló la presencia de vagina y útero de 11 x 6 mm, sin encontrar anejos. La resonancia magnética abdominal mostró la presencia de vagina (estructura filiforme), útero hipoplásico (estructura sólida de 17 x 8 x 5 mm) y ausencia de gónadas.

Debido al alto riesgo de tumoración de las gónadas, se decidió practicar gonadectomía bilateral laparoscópica. Los hallazgos macroscópicos mostraron la presencia a ambos lados de anejo uterino que incluye segmento tubárico fimbriado junto a formación laminar compatible con tejido ovárico rudimentario. El análisis anatomopatológico confirmó la presencia de gonadoblastoma puro bilateral de ovarios. Trompas sin alteraciones histológicas. Los hallazgos permiten confirmar el diagnóstico de disgenesia gonadal completa 46, XY.

Se decidió iniciar tratamiento con GH a los 9 años de edad por velocidad de crecimiento patológica, y se suspende a los 12 años de edad (EO 9 años) por falta de eficacia (tabla 1). A esta edad inició vello púbico. A los 14 años (EO 11 años) se pautó terapia estrogénica sustitutiva, y a los 16 años tratamiento con estrógeno-progestágenos cíclicos. En la actualidad la paciente tiene 18 años de edad y presenta un peso de 52,5 kg (DE -0,6), una talla de 148,5 cm (DE -2,35) (figura 1), está eumenorreica, se halla en estadio de Tanner IV, y la densitometría de columna lumbar y cuello de fémur muestra osteoporosis, *T-score* -4,0 y *T-score* -2,4, respectivamente.

Discusión

Durante el desarrollo embrionario, en condiciones normales, el sexo genético determina el sexo gonadal y éste determina el sexo fenotípico. El fenotipo masculino normal depende de la presencia del gen *SRY* intacto y de la hormona antimülleriana, la testosterona y la dihidrotestosterona. En ausencia de testículos el desarrollo fenotípico es femenino. Las gónadas disgenéticas

TABLA 1

Crecimiento de la paciente durante el tratamiento con la hormona del crecimiento

| Tratamiento GH | Talla (cm) | DE | VC (cm/año) | Percentil VC |
|----------------|------------|------|-------------|--------------|
| Inicio | 116 | -3,3 | 1,8 | 0 |
| Primer año | 123,5 | -2,9 | 7,7 | 97 |
| Segundo año | 128 | -2,9 | 5,4 | 20 |
| Tercer año | 133 | -2,9 | 4,8 | 4 |

DE: desviación estándar; GH: hormona del crecimiento; VC: velocidad de crecimiento.

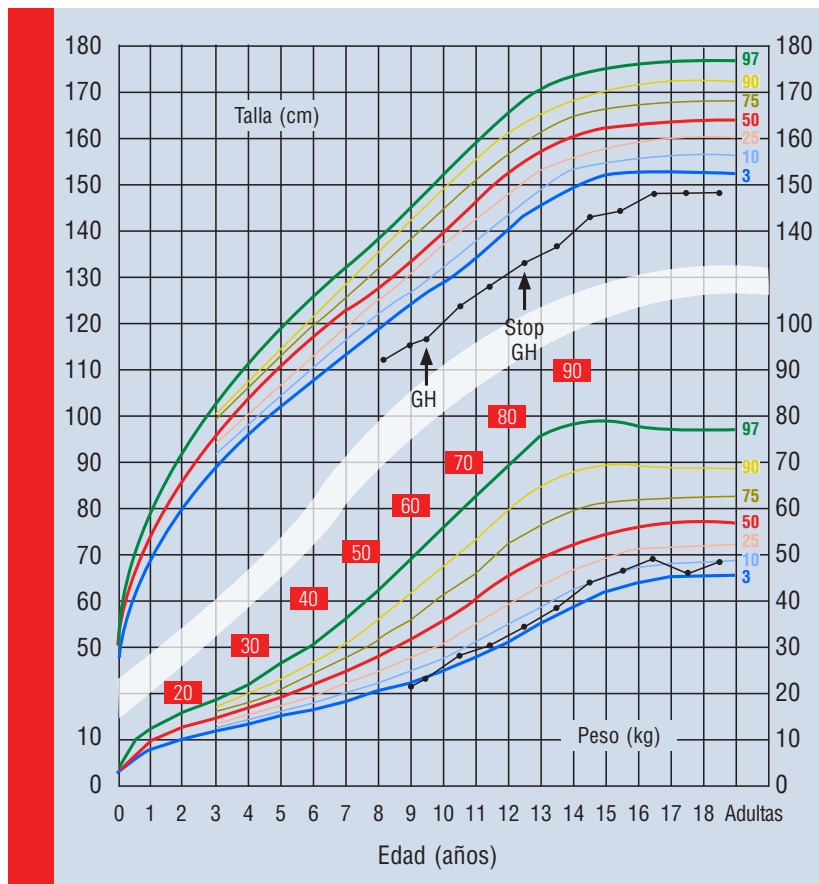


Figura 1. Curva de crecimiento de la paciente. Flechas: inicio y final del tratamiento con GH. GH: hormona del crecimiento; VC: velocidad de crecimiento. Fuente: Carrascosa A, et al. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 552-569

no son funcionales y no producen testosterona ni hormona antimülleriana. Por ello, las pacientes presentan un útero y unas trompas más o menos hipoplásicos y genitales externos femeninos. Al llegar a la pubertad, cursan con amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios.

El efecto del cromosoma Y junto a la falta de esteroides gonadales, que permite un cierre retardado de las epífisis, resultan en una talla final normal o alta². En nuestro caso se observa un retraso de la edad ósea de 3 años en la edad puberal, pero sin repercusión positiva en la talla final.

Existen formas clínicas en las que, junto al cariotipo 46 XY, se presentan síntomas asociados, como pubertad precoz periférica⁶, no presentes en la forma típica. En nuestra paciente el síntoma que motiva la consulta es la talla baja, que es atípico de la disgenesia 46, XY CGD.

La mayoría de los pacientes con 46, XY CGD muestran un gen *SRY* normal, presentando mutaciones sólo un 15-20% de los casos⁷. En el resto, la etiología debe atribuirse a mutaciones en genes que controlan la expresión del gen *SRY* o que median su acción sobre la diferenciación gonadal^{3,4,8}, estando implicados tanto autosomas como genes ligados al cromosoma X. Cuando la mutación afecta a algún gen cuya función no es sólo la diferenciación gonadal, pueden aparecer otros síntomas acompañantes.

Generalmente las mutaciones son de carácter esporádico, pero hay asociaciones familiares para algunas de las alteraciones⁹, incluso para las que afectan al gen *SRY*, por lo que puede ofrecerse el consejo genético a las familias afectadas, que debe adaptarse en función del modo de herencia que se asocia con la alteración genética identificada.

En las disgenesias gonadales existe un riesgo marcado de tumores germinales (20-30%), especialmente después de la pubertad^{4,5}. Estos tumores se presentan casi exclusivamente en pacientes con disgenesia gonadal asociada a la presencia de un cromosoma Y, y el riesgo tumoral y de malignidad es mayor en la disgenesia 46, XY CGD^{3,5}. Esta asociación parece no depender del gen *SRY*¹⁰, por lo que aparece tanto en pacientes con mutaciones del gen *SRY* como en pacientes con otras mutaciones, siendo los cariotipos más frecuentes 46 XY y mosaicismo 45X/46XY. El gonadoblastoma, con frecuencia bilateral, es el tumor más frecuente^{11,12}. Y aunque éste es un tumor generalmente benigno, que incluso puede regresar espontáneamente si es pequeño,

cuando aparece en pacientes con trastornos de la diferenciación sexual y gónadas intraabdominales, hasta en el 50% de los casos puede haber un crecimiento excesivo y progresión hacia disgerminoma y, ocasionalmente, otros tumores germinales, como el carcinoma embrionario, el teratoma y el coriocarcinoma^{2,5}. Con frecuencia el diagnóstico se hace sobre la pieza ya extirpada, consiguiendo una alta tasa de curación con la cirugía¹³. Está indicado el seguimiento mediante niveles de marcadores de células tumorales germinales (beta-HCG, LDH y alfafetoproteína). En nuestro caso, está presente un gonadoblastoma puro bilateral, sin elementos de disgerminoma, y el pronóstico es excelente ya que no produce metástasis. La edad prepúber en el momento del diagnóstico pudo favorecer la ausencia de malignización.

El tratamiento conlleva la gonadectomía profiláctica bilateral en el momento del diagnóstico^{2,4,5}. Tras la gonadectomía se recomienda terapia hormonal sustitutiva con la finalidad de conseguir un desarrollo mamario adecuado y disminuir el riesgo de aparición de osteoporosis¹⁴. Se debe añadir un progestágeno en forma cíclica, que consigue un sangrado regular por privación y evita la proliferación endometrial anormal. El embarazo puede ser factible mediante la ovodonación y tratamiento hormonal de soporte.

Destacar el grado de osteoporosis de la paciente, objetivada en la densitometría, mucho mayor en la columna lumbar que en el fémur, dato que ya se ha comunicado en la serie de Michala².

La evaluación diagnóstica incluye valorar los antecedentes personales y familiares; una exploración física completa; determinaciones hormonales; pruebas de imagen (valorar genitales internos y tumores gonadales), citogenéticas y moleculares (estudios de delección/duplicación de los genes *SRY*, *DAX1* y *WNT4*, y secuenciación de los genes *SRY*, *SF1* y *DHH*), y laparoscopia diagnóstica con biopsia gonadal. El diagnóstico diferencial de la disgenesia 46, XY CGD debe incluir la disgenesia gonadal parcial 46 XY y todas las formas de 46, XY CGD sindrómica.

La novedad del caso radica en su baja frecuencia de aparición, la edad en el momento del diagnóstico (todavía en periodo prepúberal) y la presentación de talla baja. Cabe resaltar la falta de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento después del primer año de tratamiento.

En resumen, la baja incidencia de la disgenesia 46, XY CGD y la tendencia a desarrollar tumores de las gónadas disgenéticas obligan a un diagnóstico completo, lo más precoz posible, ante cualquier paciente que presente un cariotipo no acorde con su fenotipo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. ■

Bibliografía

- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006; 118(2): e488-500.
- Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG*. 2008; 115(6): 737-741.
- Rocha VB, Guerra-Júnior G, Marques-de-Faria AP, de Mello MP, Maciel-Guerra AT. Disgenesia gonadal completa en la práctica clínica: el cariotipo 46, XY representa más de un tercio de los casos. *Fertil Steril*. 2011; 96(6): 1.431-1.434.
- Capito C, Leclair MD, Arnaud A, David A, Baron S, Corradini N, et al. 46, XY disgenesia gonadal pura: presentaciones clínicas y manejo del riesgo tumoral. *J Pediatr Urol*. 2011; 7(1): 72-75.
- Huang H, Wang C, Tian Q. Riesgo de tumor gonadal en 292 pacientes fenotípicas con trastornos del desarrollo sexual que contienen el cromosoma Y o una secuencia derivada de Y. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 86(4): 621-627.
- Santalha M, Amaral B, Pereira J, Ribeiro L, Joao Oliveira M, Figueiredo S, et al. Pubertad precoz periférica: disgenesia gonadal completa 46 XY. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(4): 246-250.
- Pivnick EK, Watchel S, Woods D, Simpson JL, Bishop CE. Mutations in the conserved domain of SRY are uncommon in XY gonadal dysgenesis. *Hum Genet*. 1992; 90(3): 308-310.
- Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(5): 1.503-1.509.
- Sarafoglou K, Ostrer H. Clinical review 111: familial sex reversal: a review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(2): 483-493.
- Petrovic V, Nasioulas S, Chow CW, Voullaire L, Schmidt M, Dahl H. Minute Y chromosome derived marker in a child with gonadoblastoma: cytogenetic and DNA studies. *J MED Genet*. 1992; 29: 542-546.
- Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer*. 1970; 25: 340-356.
- Lipay MVN, Bianco B, Verreschi ITN. Disgenesias gonadales e tumores: aspectos genéticos e clínicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(1): 60-70.
- Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med*. 2005; 50(6): 417-425.
- Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD). *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(5): 315.e1-315.e19.