

# Trastorno del desarrollo sexual 46, XY tipo ovotesticular por síndrome de Frasier. Caso clínico

Dras. Evelyn Hernández<sup>1\*</sup>, Liliana Fung<sup>1</sup>, Rita Pizzi<sup>1</sup>, Marina Núñez<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 27 años con enfermedad renal crónica estadio V a los 19 años, en condición pos trasplante renal quien es referida a la consulta de Endocrinología por amenorrea primaria.

**Presentación del caso:** Al examen físico se evidencia: fenotipo femenino armónico, talla normal, vello púbico Tanner IV y axilar presente, mamas Tanner I, cardiopulmonar: sin alteraciones. Abdomen: lesión ocupante de espacio en fosa iliaca derecha, no doloroso, compatible con riñón intrapélvico y lesión ocupante de espacio en canal inguinal derecho <1cm, no doloroso, móvil, sin hernias inguinales ni lesión ocupante de espacio en hipogastrio. Genitales externos: labios mayores de aspecto y configuración normal, Prader I, no se palpan tumoraciones. Ecosonograma inguinal y pélvico: Riñón intrapélvico, no se observó útero ni gónadas. Cariotipo 46,XY. Estudio genético: Amplificación por PCR del ADN del gen WT1: sustitución de aminoácido C> T IVS9 + 4. Se realiza gonadectomía bilateral, cuya biopsia reportó: ovotestis bilateral sin gonadoblastoma.

**Conclusiones:** La presencia de trastornos de la diferenciación sexual tipo ovotesticular sin gonadoblastoma, es el primer caso reportado en la literatura venezolana.

**Palabras clave:** Síndrome de Frasier. Amenorrea Primaria. Trastorno del desarrollo sexual ovotesticular. Gen WT1.

## SUMMARY

**Objective:** Case report of female patient 27 years old, with stage V chronic kidney disease, and received a living donor kidney transplant at 19 age, who is referred to Endocrine Unit for primary amenorrhea.

**Case report:** Physical examination evidenced: Harmonic female phenotype, normal height, Tanner IV pubic hair and axillary hair present, breast Tanner I, cardiopulmonary: unchanged. Abdomen: Space-occupying lesion in the right iliac fossa, painless, compatible with intrapelvic kidney and space-occupying lesion in the right inguinal canal <1 cm, painless, mobile, without inguinal hernia or space-occupying lesion in lower abdomen. External genitalia: Major labia with appearance and normal configuration, Prader I, no palpable tumors. Inguinal and pelvic sonography: intrapelvic kidney, uterus and gonads were not observed. 46, XY karyotype. Genetic study: PCR Amplification DNA of WT1 gene: Amino acid substitution C> T + 4. IVS9. Bilateral gonadectomy was performed, the biopsy reported: Bilateral ovotestis without gonadoblastoma.

**Conclusion:** The presence of disorder of sexual development and ovotestis without gonadoblastoma and germ cell tumor are unusual presentations of this syndrome, is the first case reported in literature.

**Key words:** Frasier Syndrome. Primary Amenorrhea. Disorder of Sex Development. Ovotesticular, WT1 Gene.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos del desarrollo sexual (TSD) constituyen alteraciones del desarrollo gonadal que

conllevan a discordancia entre el sexo genético, sexo gonadal y fenotípico. Representan entidades clínicas poco frecuentes, teniendo una incidencia estimada de 1: 5 000 nacidos vivos.

El síndrome de Frasier (SF), se define como TDS, caracterizado por disgenesia gonadal completa, y nefropatía cuya enfermedad renal crónica progresa rápidamente a insuficiencia renal en adultos

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario de Caracas. Caracas – Venezuela.

jóvenes (1).

Es causada por mutaciones específicas en el gen WT1 (Tumor de Wilms) ubicado en el cromosoma 11p23. Este Gen, está constituido por diez exones que codifican un factor de transcripción con 4 dedos de zinc, que participa en el desarrollo renal y genital normal; dos principales empalmes alternativos producen cuatro isoformas WT1: dos de ellos difieren el uno del otro por la presencia o ausencia de 17 aminoácidos codificados por el exón 5; y los otros dos se distinguen por la inclusión o exclusión de los aminoácidos lisina, treonina y serina (KTS) entre los dedos de zinc 3 y 4 como resultado de dos sitios catalíticamente activos entre ellos y el empalme en el intrón 9 (2,3).

La relación de isoformas WT1 normal es 2KTS (+): 1KTS (-). Esta relación es fundamental para el desarrollo urogenital, y garantiza la integridad estructural y funcional de estos tejidos durante toda la vida. El SF ocurre por mutaciones en la secuencia del gen WT1, que afecta la relación 2:1 de las isoformas KTS del intrón 9 (sitio de empalme) (1,4).

La nefropatía en SF, se caracteriza por proteinuria de instauración rápidamente progresiva, que comienza alrededor de la segunda década de la vida, que evoluciona a glomeruloesclerosis focal y segmentaria resistente a glucocorticoides y terapia inmunosupresora, instaurándose finalmente enfermedad renal crónica (ERC) (5,6).

Los individuos con TDS subyacente, especialmente aquellos pacientes portadores de cromosoma Y en su cariotipo, tienen un mayor riesgo de desarrollar algún tipo de tumor de células germinales como seminomas, disgerminomas y gonadoblastoma, que pueden presentarse hasta un 60 % de los casos (1).

La presentación de este caso clínico se considera relevante, siendo este, el primer caso descrito en la literatura venezolana, y el primer caso clínico de SF que cursa con TDS de tipo ovotesticular sin la presencia de gonadoblastoma.

El conocimiento de los factores genéticos involucrados en el desarrollo gonadal y renal, es fundamental para el abordaje diagnóstico y terapéutico multidisciplinario en este grupo de pacientes.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 27 años con antecedente de enfermedad renal crónica estadio V desde los 19 años, de etiología desconocida, de inicio brusco y progresivo, en condición pos trasplante renal

de donante vivo no relacionado (septiembre 2011), quien es referida a la consulta de Endocrinología por presentar amenorrea primaria. Antecedentes personales: Amenorrea primaria. Enfermedad renal crónica estadio V, de rápida instauración en 2008, de etiología desconocida, ameritando hemodiálisis hasta 2011, cuando se realiza trasplante renal de donante vivo relacionado (hermano), hipertensión arterial controlada, que se presentó solo durante período de hemodiálisis (2009), crisis parcial compleja, asociada a signos de irritación cortical focal de tipo crítico de intensidad moderada, evidenciado en electroencefalograma, en tratamiento con difenilhidantoína. Antecedentes gineco-obstétricos: Niega telarquia, pubarquia a los 17 años, núbil. Antecedentes familiares: padres no consanguíneos, sin otros datos contributorios. Examen físico: Paciente clínicamente estable, fenotipo femenino armónico (Figura 1), TA: 110/70 mmHg, peso: 50 kg, talla: 1,62 m, IMC: 19 kg/m<sup>2</sup>, vello púbico y axilar presente. Tórax: simétrico, normoexpansible. Mamas: Tanner I, abdomen: plano, ruidos hidroaéreos presentes, blando, deprimible, no doloroso, se palpa lesión ocupante de espacio (LOE) en fosa ilíaca derecha, no doloroso,



Figura 1. Fenotipo femenino armónico.

compatible con riñón intrapélvico y LOE en canal inguinal derecho <1cm, no doloroso, móvil, no se palpan hernias inguinales ni LOE en hipogastrio. Genitales externos (Figura 2): vello púbico Tanner IV, labios mayores de aspecto y configuración normal, no se palpan tumoraciones, hipertrofia de clítoris, himen presente, profundidad vaginal 6 cm evaluados con hisopo (Prader I); Se realiza FSH: 61mUI/mL, LH:31mUI/mL, estradiol: 6 pg/mL, testosterona total: 0,37 ng/mL, SHBG: 86,1 nmol/L, IAL: 0,014 nmol/L, DHEA-S: 0,81  $\mu$ g/dl/L, 17 OH progesterona: 0,48 ng/mL, prolactina: 8,1 ng/mL, TSH: 1,9 mUI/mL T4



Figura 2. Genitales externos Prader I.

libre: 0,90 ng/dl/L, anti TPO: negativo, Ecosonograma inguinal y pélvico (mayo 2012): riñón intrapélvico, no se observó útero ni gónadas. Imagen nodular en región inguinal izquierda de 1 cm. Cariotipo (HUC-2012): 46,XY normal. Exámenes Complementarios: Densimetría ósea (abril 2012): L1-L4: ZS -3.7 Cuello: ZS -2,6, calcio sérico: 10 mg/dL/L, fósforo sérico: 3,7 mg/dL/L, PTH intacta: 20 pg/mL, niveles de 25 OH vitamina D: 43 ng/mL. Se realizó estudio genético (Massachusetts General Hospital, 2012) que consistió en secuenciación del ADN del gen WT1 realizado mediante amplificación por PCR, identificándose sustitución de aminoácido C> T, en la posición de nucleótido: IVS9 + 4 (afectación heterocigota del sitio de Empalme), trastorno autosómico dominante, siendo esta la mutación más frecuente encontrada en el síndrome de Frasier (SF).

Con estos hallazgos, se decide realizar exploración quirúrgica de canal inguinal bilateral (26 octubre 2012 HUC): obteniéndose tejido que impresionan gónadas de aproximadamente 2 cm de diámetro. Biopsia: Tejido adiposo maduro y ganglionar linfocítico con hiperplasia sinusoidal reactiva. Sin evidencia de tejido gonadal, por lo que se procede a efectuar laparotomía ginecológica exploradora: salpingectomía y gonadectomía bilateral (23 mayo 2013-HUC), cuya biopsia reporta (Figura 3): Anexo derecho: Bandeleta gonadal compatible con ovotestis, fragmentos de cordón espermático y epidídimo, fragmento de trompa uterina con inflamación crónica reagudizada. Anexo izquierdo: Bandeleta gonadal compatible con ovotestis con túbulos seminíferos hialinizados y calcificaciones, fragmento de trompa uterina con inflamación crónica.

El tratamiento médico actual indicado está

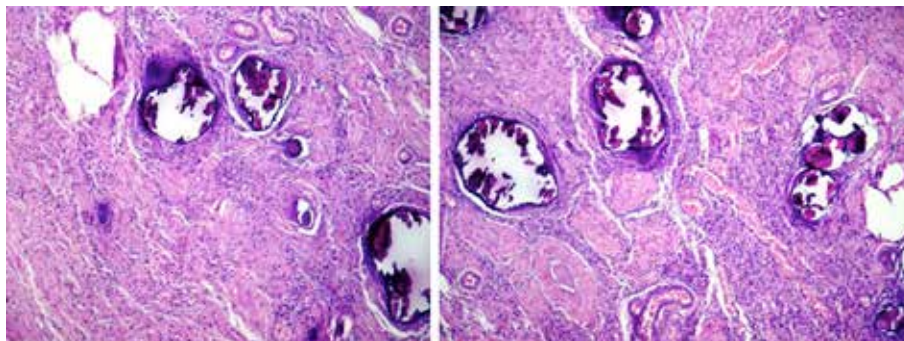


Figura 3. Ovotestis bilateral.

constituido por 17 $\beta$  estradiol vía transdérmica, risedronato sódico 150 mg/mes, vitamina D3, citrato de calcio y tratamiento inmunosupresor (tacrolimus, sirolimus y micofenolato), con seguimiento por los Servicios de Endocrinología y Nefrología del HUC.

## DISCUSIÓN

Los trastornos de la diferenciación sexual, representan entidades con baja frecuencia clínica, teniendo una incidencia de 1:5 000 casos (1). Estos se clasifican de acuerdo al Consenso de Chicago 2006, en TDS cromosómicos, TDS 46, XY y TDS 46, XX (7).

El SF, es un trastorno poco frecuente, que está incluido en el grupo de TDS 46, XY; y se caracteriza clínicamente por disgenesia gonadal completa, que se manifiesta por pubertad retrasada y/o amenorrea primaria, asociado a glomerulopatía rápidamente progresiva, por síndrome nefrótico, en la segunda década de la vida, que no responde a glucocorticoides y terapia inmunosupresora, que evoluciona a insuficiencia renal crónica terminal. Se establece que este grupo de pacientes tienen alto riesgo para el desarrollo de gonadoblastomas, que puede estar presente en el 60 % de los casos (1,3,5).

Fue descrito por Frasier en 1964, en gemelos monocigotos, con incidencia no estimada y hasta la fecha han sido reportados 88 casos en la literatura, sin antecedentes de casos descritos en Venezuela, lo cual denota la importancia del aporte a la literatura nacional e internacional del reporte de este caso (3,8,9).

En la revisión de Ezaki y col. (9), el síndrome de Frasier lo clasifica en tres tipos de acuerdo con los fenotipos clínicos, genitales externos y el cariotipo. El tipo 1 se caracteriza por genitales externos femeninos con 46, XY; tipo 2 con genitales externos masculinos con 46, XY; y tipo 3 con genitales externos femeninos y cariotipo 46, XX. El curso clínico difiere marcadamente entre los tipos. Aunque el tipo 1 se presenta a la edad media de los 16 debido a la amenorrea primaria, los de tipo 2 y 3 no presentan retraso en las características sexuales secundarias, lo que hace difícil el diagnóstico. La prevalencia de tumor gonadal es alta en el tipo 1 (67 %) y también se encuentra en el tipo 3, pero no en ningún paciente tipo 3.

Con respecto a su etiopatogenia, se ha reportado la mutación del gen WT1. Este gen se localiza en el cromosoma 11p13 y codifica varias isoformas de proteínas implicadas en el desarrollo del sistema urogenital. Mutaciones en este gen se identifican

en los pacientes con síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, tracto genitourinario anormal y retraso mental), el síndrome de Denys-Drash y el síndrome de Frasier (3).

Se evidencia inversión de la relación normal KTS+/KTS- 2:1 a 1:2 por mutaciones en el intrón 9 del gen WT1, siendo las más frecuentes 4C>T y 5G>A, en el 52 % y 26 % respectivamente (3).

El diagnóstico de esta enfermedad, se basa en las manifestaciones clínicas, y la evaluación complementaria basada en ultrasonido abdominopélvico para identificar alteraciones renales y gonadales que pueden estar presente, así como, cariotipo de alta resolución cromosómica. El estudio genético es indispensable para el diagnóstico definitivo, consiste en la secuenciación del ADN del gen WT1, con análisis de los fragmentos 8 y 9 (intrones y exones), realizado mediante amplificación por PCR (3). En el caso que nos ocupa, se evidenció fenotipo femenino armónico, amenorrea primaria sin desarrollo mamario y sin útero, estando ubicada en la categoría III de la clasificación del estudio de amenorrea primaria de Mashchak (10), con Cariotipo 46, XY y en el tipo I de la clasificación de Ezaki y col. (9), y enfermedad renal crónica manifiesta en la segunda década de la vida, con mutación heterocigota IVS9+4 en la secuenciación del gen WT1.

El gen WT1, está involucrado en el desarrollo gonadal y renal, así como el mantenimiento de la integridad funcional y estructural de estos tejidos. Las mutaciones que comprometen a este gen, también involucran un riesgo elevado de desarrollar tumores. Es importante resaltar que el 44 % al 60 % de los pacientes desarrollarán tumores de las células germinales, dentro de los cuales los gonadoblastomas se presenta en el 60 %, disgerminoma 25 % y carcinoma *in situ* 1 %. Asimismo, desarrollarán con menor frecuencia nefroblastoma 8 % y tumor de vejiga 6 % (1,11,12).

## CONCLUSIONES

El síndrome de Frasier es una enfermedad rara, caracterizada por trastorno del desarrollo sexual con cariotipo 46, XY, disgenesia gonadal completa, y glomerulopatía rápidamente progresiva, debido a mutación en el gen WT1 (1,3).

La expresión fenotípica de este síndrome es variable, en pacientes 46, XY se caracteriza por genitales femeninos, insuficiencia renal en la segunda década de la vida, y alto riesgo para el desarrollo

de gonadoblastoma en más del 60 %, lo cual hace necesario el diagnóstico oportuno (1,4).

El diagnóstico definitivo, se establece mediante estudio genético, que consiste en la secuenciación del gen WT1 mediante amplificación por PCR, para identificar las mutaciones más frecuentes asociadas a este síndrome.

El tratamiento quirúrgico, es imperante ante la evidencia del alto riesgo de desarrollo de tumores de células germinales. Asimismo, se debe instaurar tratamiento médico sustitutivo del hipogonadismo y prevenir sus posibles complicaciones.

La presencia de trastorno del desarrollo sexual, tipo ovotesticular bilateral sin gonadoblastoma, constituye una manifestación inusual, no descrita en la literatura mundial, y representa el primer caso descrito en la literatura venezolana.

**\*Correspondencia:** Evelyn Hernández, MD. Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela. Email: marchenaevelynn@gmail.com

#### REFERENCIAS

1. Hersmus R, Van der Zwan YG, Stoop H, Bernard P, Sreenivasan R, Oosterhuis JW, et al. A 46,XY Female DSD Patient with Bilateral Gonadoblastoma, a Novel SRY Missense Mutation Combined with a WT1 KTS Splice-Site Mutation. *Plos One*. 2012;7(7).
2. Pagon RA, Adam MP, Bird TD. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2013. Cited in: PubMed: PMID 20301471.
3. Sanches M, Gervásio A, Barros V, Santos C, Soardi F, Goncalves L, et al. Frasier syndrome: Four new cases with unusual presentations. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012;56(8):525-532.
4. Klamt B, Koziell A, Paulat F, Wieacker P, Scambler P, Berta P, et al. Frasier Syndrome is caused by defective alternative splicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 ± KTS splice isoforms. *Hum Mol Genet*. 1998;7(4):709-714.
5. Yang YH, Zhao F, Feng DN, Wang JJ, Wang CF, Huang J, et al. Wilms' tumor suppressor gene mutations in girls with sporadic isolated steroid-resistant nephrotic syndrome. *Genet Mol Res*. 2013;4;12(4):6184-6191.
6. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139-1148.
7. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Pediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):554-563.
8. Frasier SD, Bashore RA, Mosier HD. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygous twins. *J Pediatr*. 1964;64:740-745.
9. Ezaki J, Hashimoto K, Asano T, Kanda S, Akioka Y, Hattori M, et al. Gonadal tumor in Frasier syndrome: A review and classification. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(4):271-276.
10. Mashchak AC, Kletzhy OA, Davajan V, Mishel DR Jr. Clinical and laboratory evaluation of patients with primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1981;57(6):715-721.
11. Royer-Pokora B. Genetics of pediatric renal tumors. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(1):13-23.
12. Wettasinghe K, Sirisena N, Andraweera P, Jayasekara R, Dissanayake VH. A case series of five Sri Lankan patients with ovotesticular disorder of sex development. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2012;21(4):69-73.