

## Disgenesia gonadal mixta.

José Landaeta<sup>1</sup>, Ricardo Valdivieso<sup>2</sup>, María E Rincón<sup>3</sup>, Indira Durán<sup>4</sup>

## RESUMEN

La Disgenesia Gonadal Mixta (DGM); es un desorden de la diferenciación sexual (DDS) caracterizado por presencia de tejido testicular inmaduro o disgenético de un lado y estría gonadal contralateral, con frecuencia asociado a un mosaico cromosómico tipo 45 X / 46XY. Representa la segunda causa de genitales ambiguos en neonatos después de la hiperplasia suprarrenal congénita y se caracteriza por presentar talla baja y estigmas turnerianos en la infancia y amenorrea primaria en la adolescencia. Se debe diagnosticar tempranamente ya que frecuentemente se asocia a malignización de las gónadas en relación a la presencia de un cromosoma "Y" en alguna de las líneas celulares de la persona afectada. Se reporta el caso de una lactante de 11 meses de edad referida a la consulta de ginecología infanto juvenil del Instituto Docente de Urología en Valencia estado Carabobo por presentar genitales ambiguos desde el nacimiento. Se describen las características al examen físico y el enfoque clínico y terapéutico, haciendo énfasis en los métodos diagnósticos de laboratorio, los hallazgos a la laparoscopia y de la biopsia gonadal. Encontrándose a la evaluación laparoscópica: útero central, testículo derecho y estría gonadal izquierda, la biopsia gonadal reportó presencia de túbulos seminíferos prepuberales y el cariotipo gonadal (método de hibridación fluorescente *in situ* o método de FISH) reportó cariotipo 45X/46XY, realizándose posteriormente la gonadectomía bilateral y la clitoroplastia reductora. Se concluye, la DGM representa una emergencia médica y social debido a la presencia de genitales ambiguos al nacer y el riesgo de malignización futura de las gónadas y su manejo clínico y terapéutico deben ser siempre interdisciplinarios.

**Palabras clave:** Disgenesia gonadal mixta; ambigüedad genital, cariotipo gonadal, método de FISH, estría gonadal, biopsia gonadal.

<sup>1</sup> Ginecólogo Infanto Juvenil. Profesor asociado, Departamento Clínico Integral del Norte. Universidad de Carabobo. Instituto Docente de Urología. Valencia, Estado Carabobo.

<sup>2</sup> Cirujano General Laparoscopista. "Centro Policlínico Valencia". Valencia, Estado Carabobo.

<sup>3</sup> Cirujano Urólogo. "Instituto Docente de Urología". Valencia, Estado Carabobo.

<sup>4</sup> Endocrinólogo Pediatra. "Centro Policlínico Valencia". Valencia, Estado Carabobo.

**Autor de correspondencia:** José Landaeta

**E-mail:** ginecokidsval@hotmail.com

**Recibido:** 27-11-2014

**Aprobado:** 04-03-2015

## ABSTRACT

**Mixed gonad dysgenesis.**

The Mixed Gonadal Dysgenesis (MGD) is a disorder of sex development characterized for presence of immature or dysgenetic testicular tissue and contralateral streak gonad frequently associated to chromosome mosaic type 45X/46XY and genital ambiguity. This condition represents the second cause of ambiguous genitalia in neonates after congenital adrenal hyperplasia; characterized by short stature, turner's stigmata in infancy and primary amenorrhea in adolescence. It should be diagnosed early due to risk of malignant transformation of gonads by the presence of Y chromosome in cell lines of the affected patients. We report the case of a female infant of 11 months old referred to gynecological pediatric consult of the Instituto Docente de Urología in Valencia, Carabobo showing genital ambiguity since birth. Characteristics from the physical examination, clinical and therapeutic approach, with emphasis on the laboratory diagnostic methods, laparoscopy finding and gonadal biopsy are described. The laparoscopy evaluation revealed central uterus, right testicle and left gonadal streak. The gonadal biopsy reported the presence of prepuberal seminiferous tubules and the gonadal karyotype (FISH method) reported 45X/46XY; subsequently deciding bilateral gonadectomy and clitoroplasty. In conclusion, MGD represents a social and medical emergency due to the presence of ambiguous genitalia and the risk of future malignant transformation of the gonads. The clinical and therapeutic management should always be interdisciplinary.

**Key Words:** Mixed gonadal dysgenesis, genital ambiguity, gonadal karyotype, FISH method, streak gonad, gonadal biopsy.

## INTRODUCCIÓN

El inicio de la sexualidad humana comienza durante la fecundación, con el establecimiento del sexo genético; seguido de una etapa indiferente del desarrollo gonadal caracterizada por la presencia de una gónada totipotencial cuya diferenciación empieza aproximadamente a la séptima semana de vida intrauterina (1,2). Ésta, bajo la influencia de una carga genética (sexo cromosómico) dará lugar a una gónada masculina por la acción del factor determinante testicular (TDF) que reside en el brazo corto del cromosoma Y (2-4) y su proteína el gen SRY (región determinante sexual) este último representa un factor inductor en el desarrollo del futuro testículo, el cual va a tener su expresión sobre las crestas gonadales sexualmente indiferenciadas generando así la expresión masculina de las células germinales a células de Sertoli; esta proteína (SRY) junto a otros factores celulares son necesarios para una adecuada diferenciación testicular y su presencia es indispensable en la determinación sexual testicular (4).

Por otra parte, en ausencia de inductores del desarrollo testicular; la gónada indiferente se inclinara hacia la formación de una gónada femenina (sexo gonadal); al mismo tiempo, la presencia de dos cromosomas X favorecerá la posterior migración de células germinales al ovario (2,3). El término disgenesia gonadal se aplica a la alteración de la gónada fetal (4,5). Esta condición abarca un amplio espectro de alteraciones cromosómicas y estructurales con expresión en la morfogénesis ovárica y testicular y un amplio espectro clínico que va desde manifestaciones clínicas propias del Síndrome de Turner (ST) y sus variantes (mosaicos genéticos) con presencia de tejido fibroso gonadal bilateral (estrías gonadales), pasando por la disgenesia gonadal pura (DGP) 46XX ó 46XY, el hermafroditismo verdadero con presencia mayoritaria de tejido ovotesticular uni o bilateral, hasta la presencia de asimetría gonadal como ocurre en la disgenesia gonadal mixta (DGM) (5-8).

La DGM corresponde a una entidad clínica caracterizada por alteraciones cromosómicas, fenotípicas y gonadales con expresión clínica variable. Estadísticamente su incidencia es desconocida y representa la segunda causa de ambigüedad genital al nacer después de la hiperplasia suprarrenal congénita (6,7). Esta entidad está caracterizada por pacientes que cursan habitualmente con genitales externos ambiguos al momento del nacimiento, generalmente presentan como cariotipo un mosaico genético: 45X/46XY, siendo menos frecuente un cariotipo 46XY; a nivel gonadal presentan por un lado tejido fibroso en bandeleta ó estría gonadal y por el otro un testículo disgenético, habitualmente presentan derivados de los conductos de Muller (útero, vagina y trompas) esto último atribuible a la poca producción de testosterona de origen testicular y a la imposibilidad de producir AMH (3-5). En cuanto al fenotipo los estigmas turnerianos como pterigium colli, hipertelorismo mamario, tórax en escudo, implantación baja del cabello frontal y nugal y de pabellones auriculares, así como pliegue epicántico, entre otros, pueden estar o no presentes al momento del nacimiento o desarrollarse a lo largo del período de la infancia e incluso en algunos casos al comienzo de la adolescencia cuando consultan por talla baja, infantilismo genital y amenorrea primaria (9). Ante la presencia de desórdenes en el desarrollo sexual es indispensable un correcto y temprano abordaje clínico y terapéutico, no solo por las implicaciones sociales y psicológicas que trae consigo la presencia de genitales externos ambiguos en el recién nacido, sino por la posibilidad de malignización gonadal asociada a la presencia de un cromosoma "Y" en alguna de sus líneas celulares como ocurre en la DGM (9-13), asociándose a tumores gonadales de la línea celular germinal tipo gonadoblastoma o disgerminoma entre otros, de aquí la importancia en hacer énfasis en el diagnóstico temprano de esta patología gonadal (6-8)

Se presenta el caso de una lactante de 11 meses de edad referida a la consulta de ginecología infanto juvenil ubicada en el Instituto Docente de Urología (IDU) en Valencia, estado Carabobo por presentar genitales externos ambiguos desde

el nacimiento; se describen y se discuten las características al examen físico así como también el enfoque clínico y terapéutico, haciendo énfasis en los métodos diagnósticos de laboratorio, los hallazgos a la laparoscopia y de la biopsia gonadal bilateral.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de lactante fenotípicamente femenina de 11 meses de edad, referida y procedente de la consulta de endocrinología pediátrica como trastorno de la diferenciación sexual para evaluación ginecológica por presentar genitales ambiguos. Antecedentes neonatales: producto de II gestas, embarazo único de 37 semanas controlado, clínicamente a término al momento del nacimiento, embarazo interrumpido por pre eclampsia grave con peso de 2.625 g y una talla de 51 cm al nacer, la madre niega haber ingerido alguna sustancia con efecto androgenizante (barbitúricos, esteroides anabolizantes, etc.) durante la gestación.

La evaluación clínica y el examen físico en consulta ginecológica infanto juvenil a la edad de 11 meses, reveló: percentil de talla 75; percentil de peso 50; ausencia de estigmas turnerianos, abdomen globoso no doloroso y blando, palpándose en región inguinal derecha tumoración blanda de consistencia renitente, dolorosa a la palpación profunda y de bordes imprecisos. Al examen ginecológico: mamas estadio de botón mamario bilateral (escala de maduración de Marshall y Tanner II), ausencia de vello púbico (pubarca I), aspecto de genitales externos ambiguos a la inspección con clítoris hipertrofico de 3 x 1,5 cm, prepucio redundante, formaciones labio escrotales fusionadas, vacías y sin contenido gonadal a la palpación; al retraer prepucio y elevar el clítoris digitalmente se evidencia orificio correspondiente a vestíbulo vaginal estrecho en región perineal a través del cual se evidencia independencia urogenital (orificios uretral y vaginal por separado); ano tónico y en normoposición (Figura 1).

**Figura 1.** Genitales externos ambiguos; obsérvese clítoris y glande hipertrofos con prepucio redundante e independencia urogenital.



Laboratorio Neonatal: (sangre venosa) perfil metabólico: biotinidasa: 209,9 U (VR:32-388); galactosa: 2,3 mg / dcl (VR:<9,7), G-6PDH: 6 U/g Hb (VR:>2,2), IRT: 5,2 ng/ (VR:<70), THS neo; 2,98 mU/ml (VR:<18), PKU: 0,6 mg/dl (VR:<2,1).

Laboratorio posterior a 6 meses de vida: (sangre venosa): 17OHP: 1,33 ng / ml (VR:0,39-9); Sodio: 77,00 meq/L (VR: 135-145); Androstenediona: 3,09 ng/ml (VR:0,3-3,5); DHEA-S: 5,00 µg/ml (VR: 35-430); Testosterona total: 0,42 ng/ml (VR:0,1-0,6); Cortisol: 18,70 µg/ml; Glicemia: 77,00 mg/ml (VR:60- 110 mg/ml), TSH: 2,98 mIU /ml (VR:0,9-3,86 mIU/ml)

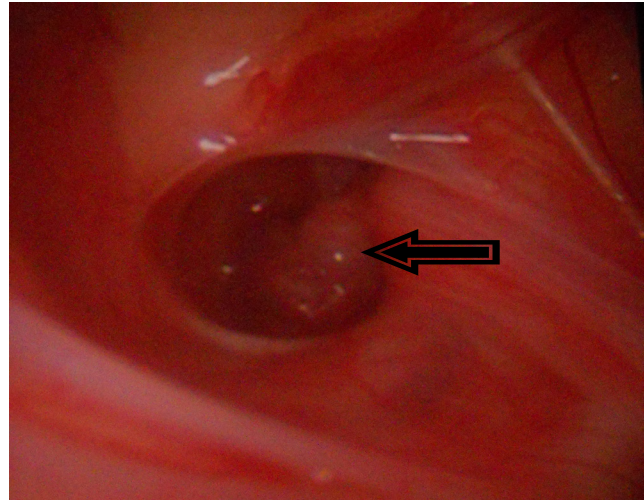
Cariotipo: (al mes de vida): técnica linfocitos "G" en sangre periférica a 20-22 metafases reveló: cariotipo 46 XX

Ecografía abdominal y pélvica (1): realizado al mes de vida en tiempo real con transductor multifrecuencial reveló: hígado, páncreas, glándulas suprarrenales y bazo de tamaño, forma y ecogenicidad normal. Pelvis: presencia de útero de ecogenicidad normal medidas 2,5 cm de longitud, no se visualizaron ovarios.

Ecografía abdominal y pélvica (2): realizado a los seis meses de vida con transductor convex 5 MHZ se visualizaron riñones de morfología, situación y ecogenicidad cortical y medular normal, talla renal derecha de 50 mm (Z score: -1,7 DS) e izquierda de 54 mm (Z score -1,1 DS), hígado, páncreas, bazo y vesícula de tamaño y ecogenicidad normal, glándulas suprarrenales de tamaño normal, aorta de calibre normal, sin masas ni adenopatías en el retroperitoneo, En pelvis útero en anteflexión, lateralizado a la izquierda, diámetros de 21x8x7mm sin imagen de línea endometrial; en canal inguinal derecho (tercio proximal) se visualiza imagen ovoidea de 17x8x7mm compatible con posible imagen testicular, mientras que en región parauterina izquierda y canal inguinal izquierdo no se logra visualizar tejido gonadal.

En virtud de la dificultad para visualizar ambas gónadas en estudios por imágenes previos y ante la posibilidad de la presencia de una gónada masculina en contraposición al sexo asignado al nacer basado en el aspecto fenotípico de la paciente, el resultado del cariotipo y la presencia de útero a la ecografía pélvica, se programa realizar el abordaje quirúrgico laparoscópico y toma de muestra para biopsia y cariotipo de ambas gónadas.

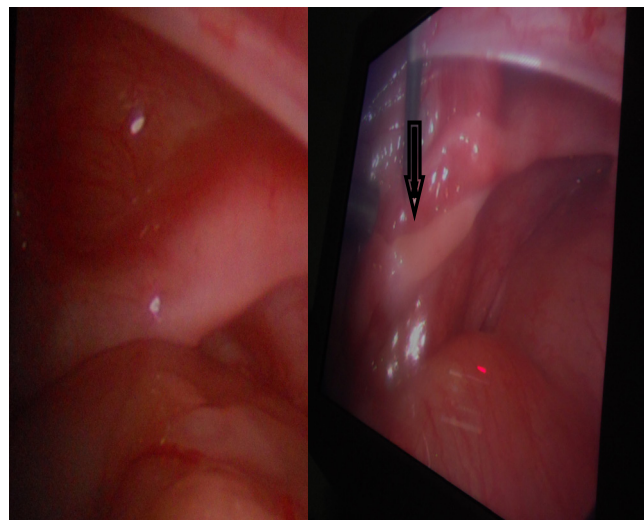
Se realiza el procedimiento quirúrgico encontrándose a la inspección una gónada contenida y cercana al orificio inguinal interno derecho (Figura 2); procediéndose a desplazar la gónada al interior de la cavidad abdominal (Figura 3) para toma dirigida de biopsia gonadal previa reparación de defecto herniario en pared abdominal, confirmándose presencia de útero alargado, central y de aspecto prepuberal y de tejido fibroso en bandeleta en el lugar de ubicación de la gónada izquierda (Figura 4).



**Figura 2.** Orificio inguinal interno derecho (visión laparoscópica), con gónada visible en su tercio externo (ver flecha).



**Figura 3.** Gónada masculina (testículo) en cavidad abdominal (visión laparoscópica).



**Figura 4.** Visión laparoscópica: A: útero prepuberal; B: gónada izquierda en bandeleta. (Ver flecha).

El material de biopsia obtenido, correspondiente a dos fragmentos de 0,6 x 0,3 cm y 0,6 x 0,4 cm de diámetro y rotulado como gónada derecha e izquierda respectivamente, es enviado para estudio anatomopatológico, además se envía un tercer fragmento de 0,5 x 0,2 cm para obtención de cariotipo gonadal. Por último se toma muestra para realización de nuevo cariotipo en sangre periférica. El estudio anatomopatológico (B-14-0718) reportó en gónada izquierda: fragmento de tejido conjuntivo denso vascularizado y en gónada derecha: fragmento de tejido conjuntivo laxo con presencia de túbulos seminíferos prepuberales, hallazgo histológico compatible con testículo derecho. El cariotipo gonadal se realizó a través del método de hibridación fluorescente in situ (método de FISH) con el empleo de sondas fluorescentes (fluorocromos) el cual reveló que la mayoría de las células contenían dos señales para el cromosoma 18, distribuidas de la siguiente forma: 96 células contenían una señal para el cromosoma X y ninguna para el cromosoma Y y 155 células contenían una señal para el cromosoma X y una señal para el cromosoma Y; concluyendo presencia de dos líneas celulares, una con monosomía del X (45X) y otra con fórmula 46XY. El cariotipo sanguíneo (SP- 5539-14) con Giemsa y el empleo de linfocitos G en sangre periférica tras el análisis de 63 metafases reportó como resultado la fórmula: 45, X (26) /46XY (37).

## DISCUSIÓN

En una lactante fenotípicamente femenina con genitales externos ambiguos, la ausencia de alteraciones en el perfil metabólico y hormonal androgénico, así como la normalidad en el volumen de ambas glándulas suprarrenales a la ecografía abdominal, descartan la posibilidad de un déficit enzimático congénito hiperplásico de la corteza suprarrenal como causa de virilización fetal in útero y supone plantearse la posibilidad de una alteración gonadal como responsable del cuadro de ambigüedad genital.

Los hallazgos obtenidos a la laparoscopia ginecológica, al visualizarse gónada en bandeleta o estría gonadal, testículo disgenético inmaduro contralateral (ambos hallazgos confirmados a través del resultado de la biopsia gonadal), junto a la presencia de estructuras mullerianas (útero y trompas de falopio) confirman el diagnóstico de DGM y ratifican la utilidad del abordaje laparoscópico en el diagnóstico de los desórdenes del desarrollo sexual (DDS) (10,11); de igual forma; el mosaico cromosómico reportado: 45X/46XY, corresponde a la fórmula cromosómica más frecuentemente encontrada en pacientes con DGM según reporta la literatura consultada (4, 6-8). El resultado obtenido del cariotipo en el tejido gonadal coincide con lo reportado en publicaciones previas donde se describe la posibilidad de variación entre este y el cariotipo convencional en sangre periférica, variación que puede oscilar entre un 20 a 30% de los casos, (8,12,13); finalmente, los hallazgos descritos a la laparoscopia y el resultado definitivo aportado por la biopsia de las gónadas permitieron realizar un diagnóstico

diferencial con otras entidades clínicas que cursan por igual con genitales ambiguos como el pseudohermafroditismo masculino (SHM) y el hermafroditismo verdadero (HV) (14); ya que en el SHM solo hay presencia de estructuras internas wolffianas como epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales y su cariotipo es siempre masculino (46XY), mientras que en el HV hay coexistencia de tejido ovárico y testicular normales y maduros o una combinación de estos (ovotestis) y su cariotipo en un 70 a 80% de los casos es femenino 46XX; contrario a lo sucedido en la DGM en donde predominan las estructuras mullerianas como útero, trompas o vagina, presentando un tejido en banda fibrosa y un testículo inmaduro disgenético y su cariotipo frecuentemente corresponde a dos líneas celulares distintas en mosaico genético 45X/46XY.

El manejo en este caso basado en la laparoscopia, la biopsia de las gónadas, así como la determinación del cariotipo a través de técnicas de hibridación in situ, nos permitió establecer un diagnóstico temprano y certero del tipo de desorden del desarrollo sexual; orientando de esta forma la conducta médica y quirúrgica posterior (16).

Una vez establecido el diagnóstico se decide en conjunto con los padres de la paciente y el concurso del ginecólogo infante juvenil, urólogo, cirujano, endocrinólogo infantil, genetista, psicólogo y trabajadora social reafirmar el sexo fenotípico y de crianza de la paciente; procediéndose a realizar en un segundo tiempo laparoscópico la extirpación total de ambas gónadas (gonadectomía bilateral) por el riesgo que conlleva la posible malignización futura en pacientes que tienen asociado un cromosoma "Y" en alguna de sus líneas celulares y cuya incidencia se ubica entre 25 y 33 % en diferentes series consultadas, incrementándose este riesgo con el paso de los años (15,17,18). Se decidió además conservar útero y trompas y realizar simultáneamente la corrección quirúrgica de la clitoromegalia a través de una clitoroplastia reductora procedimiento también conocido como "técnica quirúrgica de la canoa", que consiste en resección parcial de los cuerpos cavernosos a nivel de la porción ventral del cuerpo del clítoris hasta su base con conservación del paquete vasculo nervioso que discurre por el extremo dorsal del mismo, preservando así la sensibilidad y la sexualidad futura (17-20), permitiendo restaurar el aspecto morfológico de los genitales externos en concordancia con el sexo asignado. Actualmente la paciente se somete a controles clínicos y paraclínicos anuales hasta la edad de ocho años donde se indicará terapia sustitutiva hormonal con la finalidad de iniciar y completar los caracteres sexuales secundarios y el inicio de menstruaciones.

En conclusión, los trastornos de la diferenciación sexual representan un grupo complejo y heterogéneo de entidades clínicas que conllevan a importantes repercusiones psicológicas; siendo la DGM una emergencia relativa, tanto médica como social en ginecología infante juvenil, ya que genera ambigüedad genital y posibilidad de malignización de una o ambas gónadas; esto obliga al especialista en atención

de niñas y adolescentes a precisar un diagnóstico oportuno y precoz así como también un manejo terapéutico médico adecuado y eficaz, para evitar posibles consecuencias psicológicas posteriores derivadas del aspecto no deseado de los genitales externos y quirúrgico oportuno con el fin de armonizar la apariencia de los genitales con el género asignado; de aquí se deduce el enfoque interdisciplinario preferencial en el manejo de pacientes con esta condición clínica.

#### REFERENCIAS

1. Ono M, Harley VR. Disorders of sexual development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9 (2): 79-91.
2. Arboleda VA, Samdberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underling, pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (10): 615.
3. Larney C, Bailey TL, Koopman P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis- determining gene SRY. *Development.* 2014; 141 (11): 2195- 205.
4. Sánchez de la Cruz B, Nieto A. Desarrollo sexual normal y anormal. En: Sánchez de la Cruz B, editora. *Ginecología Infante juvenil.* Editorial Médica Panamericana. 2011; 226-235.
5. Siegfried KR. In search of determinant: gene expression during gonadal sex differentiation. *J Fish Biol.* 2010; 76 (8): 1879-1902.
6. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Gonadal Dysgenesis. *Pediatr Dev Pathol.* 2014 (8): 15-24.
7. Joshi RR, Rao S, Desai M. Etiology and clinical profile of ambiguous genitalia and overview of 10 years experience. *Indian Pediatr.* 2006; 43 (11): 974-979.
8. Verkauskas G and cols. Diagnosis and Management of mixed gonadal dysgenesis and disorders of sexual differentiation. *Med.* 2009; 45(5): 357- 364.
9. Landaeta JE, Lara EJ. Diagnóstico y tratamiento de la amenorrea primaria en adolescentes. A propósito de tres casos clínicos. *Salus* 2011; 15(1): 34-37.
10. Steven M, O'toole S, Lam JP, MacKinlay GA, Cascio S. Laparoscopy versus Ultrasonography for the evaluation of Mullerian structures in children with complex disorders of sex development. *Ped Surg int.* 2012; 28 (12): 1161-1164.
11. Moriya K et al. Impact of laparoscopy for diagnosis and treatment in patients with disorders of the sex development. *J Ped Urol.* 2014; 12 (5): 1477- 531.
12. Nistal M y cols. Valor de la biopsia gonadal en el diagnóstico de los desórdenes del desarrollo sexual. *Act Urol Esp.* 2007; 1 (12): 1056-1075.
13. Soto M, Álvarez-Nava F, Puerta H, Pineda L. Presencia de microdelecciones del cromosoma Y en tejido gonadal y no en linfocitos en dos pacientes con disgenesia gonadal 45 X/46XY. *Rev. Venez Endocrinol Metab.* 2006; 4 (3): 22-27.
14. Sánchez de la Cruz EB, Guzmán J, Carrero F, Nieto A, Pérez M, Caraballo A, García V. Hermafroditismo verdadero. Caso clínico. *Rev. Venez Endocrinol Metab.* 2005; 3 (2): 25-29.
15. Cools M et al. Gonad pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1171-1180.
16. Wunsch L, Holferhus PM, Wessel L, Hiort O. Patients with disorders of sexual development at risk of gonadal tumor development management based on laparoscopy, iopsy and molecular diagnosis. *BJU Int.* 2012; 110 (11): 958-965.
17. Matsumoto F, Shimada K, Ida S. Tumors of bilateral streak gonads in patients with disorders of sex development containing Y chromosome material. *Clinical Pediatr Endocrinol.* 2014; 23(3): 93-97.
18. Roger SL, Karin MS; Rhiol MK. Congenital disorders of gonad differentiation: clinic-morphological variants and surgical treatment. *Urologic.* 2012; 90 (5): 86-88.
19. Gorduza D et al. Desafíos quirúrgicos de las anomalías del desarrollo sexual. *Arch Españ Urol.* 2010; 63 (7): 495-504.
20. Liu AX, Shi HY, Cal ZJ; Zhang D, Huang HF, Jin HM. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod.* 2014; 29(7): 1413-1419.