

DISGENESIA GONADAL MIXTA 45X/46XY. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Lisette C Palma P, María E Velásquez B, Cristil G Ochoa R, Néstor L Villegas I.

Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas, Dto. Capital, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1): 37-43

RESUMEN

Objetivo: La disgenesia gonadal comprende un amplio grupo de entidades patológicas en las que se interrumpe el desarrollo gonadal y ello conlleva a su disfunción. Se presenta un caso de disgenesia gonadal mixta de difícil diagnóstico.

Caso clínico: Adolescente de 14 años referida a la consulta de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J. M. de los Ríos, por presentar ambigüedad genital desde el nacimiento. Cariotipo en sangre periférica 46XY, y discordancia en diferentes estudios de imágenes que reportaban la presencia y/o ausencia de derivados mullerianos. Se describen las características clínicas y hallazgos de la laparoscopia. Se confirma la existencia de derivados mullerianos, y el estudio del tejido gonadal permitió la identificación genética de la doble línea celular 45X/46XY, estableciéndose así, el diagnóstico de disgenesia gonadal mixta. Se confirma asignación al sexo femenino, se inicia terapia de reemplazo hormonal con seguimiento multidisciplinario para planificación de la reconstrucción estética de genitales externos.

Conclusión: La disgenesia gonadal mixta incluye los desórdenes de la diferenciación sexual de causa cromosómica. El mosaico 45X/46XY puede dar lugar a gran variedad de fenotipos, con diferentes grados de ambigüedad sexual. Este mosaico cromosómico es clínicamente relevante, ya que además de asociarse con virilización de los genitales femeninos, se ha relacionado con un riesgo significativo de desarrollar malignidad gonadal, de aquí, la importancia en hacer énfasis en el diagnóstico temprano de esta patología.

Palabras clave: Desorden del desarrollo sexual (DDS); disgenesia gonadal mixta (DGM); mosaico cromosómico.

MIXED GONADAL DYSGENESIS 45X/46XY. ABOUT A CASE.

ABSTRACT

Objective: Gonadal dysgenesis comprises a broad group of pathological entities in which gonadal development is interrupted and this leads to its dysfunction. We present a case of mixed gonadal dysgenesis that is difficult to diagnose.

Clinical case: 14-year-old adolescent referred to the Child Endocrinology clinic of the J. M. de los Ríos Children's Hospital, due to genital ambiguity since birth. Karyotype in peripheral blood 46XY, and discordance in different imaging studies that reported the presence and/or absence of Müllerian derivatives. The clinical characteristics and findings of laparoscopy are described. The existence of Müllerian derivatives is confirmed, and the study of the gonadal tissue allowed the genetic identification of the double 45X/46XY cell line, thus establishing the diagnosis of mixed gonadal dysgenesis. Assignment to the female sex was confirmed, hormone replacement therapy was started with multidisciplinary follow-up to plan the aesthetic reconstruction of the external genitalia.

Conclusion: Mixed gonadal dysgenesis includes sexual differentiation disorders of chromosomal cause. The 45X/46XY mosaic can give rise to a wide variety of phenotypes, with different degrees of sexual ambiguity. This

Artículo recibido en: octubre 2023. Aceptado para publicación en: marzo 2024.

Dirigir correspondencia a: Lisette Palma. Email: lisettepalmapinto@gmail.com

chromosomal mosaic is clinically relevant, since in addition to being associated with virilization of the female genitalia, it has been related to a significant risk of developing gonadal malignancy, hence the importance of emphasizing the early diagnosis of this pathology.

Key words: Disorder of sex development (DSD), Mixed gonadal dysgenesis (MGD), Chromosomal mosaic, Turner syndrome.

INTRODUCCIÓN

La disgenesia gonadal (DG) es un trastorno del desarrollo embrionario que impide la maduración completa del tejido gonadal en su diferenciación hacia testículo u ovario. Suele diagnosticarse al nacimiento por la presencia evidente de ambigüedad de genitales externos o durante la infancia o adolescencia temprana, por signos de pubertad precoz o, por el contrario, retrasada. Desde el año 2006 esta DG se clasifican en 1) anomalías de la diferenciación sexual (ADS) 46, XX; 2) ADS 46 XY, y 3) ADS por alteraciones cromosómicas, donde se encuentran las disgenesias gonadales mixtas (DGM), que presentan un cariotipo en mosaico 45X/46XY¹, que puede dar lugar a gran variedad de fenotipos de ambigüedad sexual en recién nacidos, desde fenotipos masculinos normales hasta fenotipos femeninos normales o fenotipos del síndrome de Turner (ST)¹⁻⁴. El hallazgo de este mosaico es clínicamente relevante por dos aspectos: en primer lugar, puede asociarse con una virilización significativa de los genitales femeninos, manifestándose como genitales ambiguos en algunos, y en otros incluso facilitando el sexo masculino de crianza³⁻⁷. En segundo lugar, se asocia con un riesgo significativo de gonadoblastoma (GB), una neoplasia compuesta de células estromales derivadas de células germinales y del cordón sexual⁸.

Dada su propensión a desarrollar una neoplasia maligna de células germinales se considera un tumor premaligno^{4,8}. Por esto razón, a menudo se recomienda la gonadectomía profiláctica temprana después del diagnóstico de TMSY (pacientes con Síndrome de Turner-ST portadoras de cromosoma Y)⁹, por lo cual, es importante detectar la presencia de cromosoma Y en el análisis citogenético, sobre todo si encontramos en el cariotipo un fragmento cromosómico de origen

desconocido. Se recomienda realizar PCR para detección de cromosoma Y aunque no se haya detectado en el cariotipo si existe cierto grado de virilización, e incluso, en las últimas revisiones se recomienda realizarlo de forma sistemática a todas las pacientes diagnosticadas de ST^{9,10}. De aquí la importancia en hacer énfasis en el diagnóstico temprano de esta patología a fin de garantizar el tratamiento más adecuado y oportuno.

A continuación se presenta el caso de adolescente de 14 años referida a la consulta de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J. M. de los Ríos, 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, los hallazgos a la laparoscopia y de la biopsia gonadal.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 14 años de edad, natural y procedente del estado Bolívar, identificada socialmente con el sexo femenino, con evidencia al nacimiento de ambigüedad genital. Fue producto de unión no consanguínea, 2da gestación, padres de 22 años sanos, siendo obtenida por cesárea segmentaria al término, peso al nacer: 2,750 Kg y talla: 51cm, sin complicaciones perinatales. Solicitan niveles de 17OHP y andrógenos, llamando la atención niveles de testosterona total elevados, con 17OHP y resto de andrógenos normales; estudio genético reporta 46XY (20 metafases). Al mes de vida practican ecografía pélvica con evidencia de derivados mullerianos (Tabla I).

Es evaluada por endocrinólogo de su localidad a los 3 años, indicando prueba de estimulación con Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) evidenciando elevación de los niveles de

testosterona total posterior al tercer día del estímulo, compatibles con la presencia de tejido testicular funcionante. Practican resonancia de pelvis contrastada donde describen pelvis vacía. Posterior a esto, en controles ecográficos múltiples, describen presencia y ausencia de derivados mullerianos siendo contradictorios los hallazgos en los mismos. La paciente no acude a controles médicos hasta los 13 años de edad, cuando es referida a la consulta de Endocrinología del Hospital de Niños J. M. de los Ríos.

A la exploración física presenta peso: 46,900 Kg (percentil-*pc* 50-75), Talla: 140,9 cm (< *pc* 3), constitución atlética, aspecto armónico, voz gruesa, piel morena, aumento del vello facial, cuello corto, implantación baja del cabello, cúbitus valgus, acortamiento de 5to metacarpiano en ambas manos, uñas hiperconvexas, cartílago cricoides prominente, tiroides de tamaño y consistencia normal, pabellones auriculares de

baja implantación. Tórax ancho, hipertelorismo mamario, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Genitales externos: labioescrotos rugosos, oscuros, fusionados en tercio posterior, no se palpan gónadas en su interior. Seno urogenital en región interesrotal, tubérculo genital de 7,5 x 2,8 cm, orificio ciego en punta, Prader IV (Figuras 1, 2 y 3).

Se solicitan niveles de 17OHP, andrógenos y hormona antimulleriana (AMH), llamando la atención ausencia de hiperandrogenismo bioquímico asociado a niveles bajos de AMH en relación con su carga genética (Tabla I). La ecografía pélvica demuestra la presencia de útero de 60 x 10 x 22 mm, con evidencia de línea endometrial de 1 mm. Gónadas intrapelvicas, la derecha de 16 x 10 x 16 mm, volumen de 1,49 cc, y la izquierda de 18,9 x 9,4 x 17,7 mm, volumen. 1,64 cc. Se confirma cariotipo en sangre periférica 46, XY en 20 metafases.

Tabla I. Resultados de laboratorio a través del tiempo.

Edad	8 días	3 años	13 años	13 años 7 meses
Cortisol am (ng/dL)	4,0			
DHEA (ng/mL)	101			
DHEA-S (µg/dL)	11,6	21	142,9	324
Androstenediona (ng/dL)	109	38	302	181
17OH-Progesterona (ng/dL)	82	277	574	98
17-Cetoesteroide (µ/dL)	3,09			
17-Hidroxiesteroide (µ/dl)	0,51	Prueba HCG: Pre: 27 Post: 73		
Testosterona Total (ng/dL)	1770		21,85	391
H. Anti-mulleriana (ng/mL)			2,63	2,07
Estradiol (µg/mL)			10,2	
Aldosterona (ng/dL)	21,6			
Sodio (mEq/L)	137,6			
Potasio (mEq/L)	4,46			
LH (mUI/mL)		0,3	19,95	
FSH (mUI/mL)		2,59	50,74	
TSH (µUI/mL)		2,01		
T4 Libre (ng/dL)		1,29		
Cariotipo (sangre periférica)	46,XY			46,XY

DHEA: Dehidroepiandrosterona. DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfatada. HCG: Gonadotropina coriónica humana. LH: Hormona luteinizante. FSH: Hormona foliculo estimulante. TSH: Tirotropina.



Fig. 1. Vista frontal.



Fig. 2. Vista lateral.



Fig. 3. Genitales externos.

Tras discusión multidisciplinaria (Endocrinología, Genética, Ginecología, Urología, Psiquiatría y Servicio Social) y previo consentimiento informado del paciente y sus padres, se somete a intervención quirúrgica. Se realiza vaginoscopia, observando independencia urogenital, vagina de 10 cm de longitud, cuello uterino atrófico en fondo. Posteriormente se realiza laparotomía operatoria donde visualizan útero y trompas uterinas de aspecto normal, procediendo a gonadectomía bilateral (Figura 4).

El estudio histopatológico evidencia presencia de trompa uterina bilateral, quiste paratubárico izquierdo y ausencia de tejido gonadal, concluyendo en cintilla fibrosa. En el anexo derecho hallazgo de fragmentos de tejido testicular con presencia de túbulos seminíferos hipoplásicos asociados a hiperplasia difusa de células de Leydig, presencia de estructuras similares a epidídimo y conductos deferentes, sin evidencia de malignidad y/o enfermedad granulomatosa (Figuras 5 y 6).

Se realiza cultivo de fibroblastos empleando técnica de banda G y Giemsa convencional, en tejido anexial izquierdo antes señalado, con 20 metafases analizadas, evidenciando cariotipo 45X. En el tejido gonadal identificado como derecho, se aprecia una doble línea celular con un complemento cromosómico de 45X en 11 metafases y 46XY en 9 metafases, comportándose como un mosaicismo monosómico para el par sexual / masculino normal, con discreto predominio de la línea monosómica.

Los hallazgos clínicos e histológicos permiten establecer el diagnóstico de Desorden del Desarrollo Sexual (DDS) 45X/46XY tipo Disgenesia Gonadal Mixta. Se confirma asignación de la paciente al sexo femenino y se inicia terapia de reemplazo hormonal con seguimiento multidisciplinario para planificación de la reconstrucción estética de genitales externos.



Fig. 4. Útero de aspecto y configuración normal.



Fig. 5. Gónada derecha.



Fig. 6. Gónada derecha.

DISCUSIÓN

Existen diferencias clínicas en las presentaciones citogenéticas descritas en los estudios prospectivos y series de casos de pacientes con DGM. La mayoría de los casos son evaluados en el periodo neonatal por genitales ambiguos; 2 de cada 3 son calificados como femeninos^{6,7}. La apariencia de los genitales externos varía, sin embargo, la mayoría presenta un seno utrículo-vaginal. Cuando consultan en la adolescencia, lo hacen por signos de virilización y en algunos individuos, aproximadamente un 25%, los mosaicos 45X/46XY, como la paciente que hemos estudiado, presentan características fenotípicas del síndrome de Turner, incluidos la talla baja, cubitus valgus, implantación baja de cabello, hipertelorismo mamario y, menos frecuente, malformaciones renales y cardíacas¹⁰. Otras variedades incluyen: 46Xi(Xq), 45X/46Xi(Xq), 45X/46XX, 45X/47XXX, 45X/46X+anillo, 45X/46XY, 46X,Xq- y 46X,Xp¹⁰. Las series reportan la monosomía del X hasta en 50% de los casos, a diferencia de lo reportado por Nielsen y Wohlert¹¹, quienes encontraron la fórmula cromosómica 45X presente solo en 1 de cada 9 casos de ST mientras los restantes correspondían a mosaicos y anormalidades del X^{8,10,12,13}.

El mosaico 45X/46XY corresponde a la alteración cromosómica más frecuentemente encontrada en pacientes con DGM⁸, pudiendo ser revelado

en el estudio del cariotipo en sangre periférica o en gónadas, evidenciando idénticas o distintas proporciones de líneas celulares, siendo necesario en algunas oportunidades, la intensificación de estudios genéticos, por lo que debe realizarse cariotipo ampliado, además de sangre periférica, en el tejido gonadal o incluso en fibroblastos de la piel de genitales externos, ya que existe 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, según reporta la literatura consultada^{12,14}.

En este paciente el resultado obtenido en el cariotipo en sangre periférica, no permitió la identificación de la línea monosómica, lo que significó un retardo en la precisión diagnóstica, limitando el tratamiento oportuno. La identificación de la doble línea celular fue realizada a través del estudio del tejido gonadal, coincidiendo con lo reportado en publicaciones previas^{13,15,16}, donde finalmente, los hallazgos macroscópicos descritos en la exploración quirúrgica y el resultado definitivo aportado por la biopsia y el análisis citogenético de las gónadas permitieron realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas que cursan con ambigüedad genital.

Aunado a la heterogeneidad clínica de la DGM, a la complejidad per se de la identificación genética de las líneas celulares, se suma la discordancia encontrada en los diferentes métodos de imagen

a los que se sometió este paciente; si bien, la ecografía en manos expertas, puede ser tan precisa como la resonancia magnética (RM), no obstante, está limitada por la experiencia del operador. La RM por su parte es el estudio de imagen de elección debido a su alta precisión y delimitación de la anatomía pélvica, sin embargo, también requiere de amplios conocimientos anatómicos para su interpretación, debiendo ser analizadas por expertos en el área en los casos de DG, en donde la configuración anatómica no es la habitualmente encontrada, trayendo consigo errores de interpretación diagnóstica, que suelen generar mayor confusión en los casos de DDS estudiados^{17,18}.

Por último, en la DGM no se puede obviar el riesgo que conlleva el desarrollo de neoplasias gonadales, como gonadoblastomas y disgerminomas^{4,8}, con la posible malignización futura en estas gónadas disgenéticas, en pacientes que tienen asociado un cromosoma Y en alguna de sus líneas celulares, y cuya incidencia se ubica entre 25 y 33%⁸, lo cual hace obligatoria su extirpación, tal como la conducta quirúrgica tomada en este caso.

La DGM precisa de un estudio clínico, analítico, genético, imagenológico, quirúrgico, anatomopatológico y psicológico, que permita su clasificación exacta y el tratamiento más apropiado, teniendo siempre en cuenta su identidad sexual. En este caso una vez establecido el diagnóstico, el equipo médico multidisciplinario decide en conjunto con la paciente y sus padres, reafirmar la asignación al sexo femenino, con gonadectomía bilateral, conservación del útero, inicio de terapia hormonal femenina sustitutiva y corrección quirúrgica futura, que permita restaurar el aspecto macroscópico de los genitales externos en concordancia con el sexo asignado.

CONCLUSIÓN

Los DDS constituyen un grupo complejo de entidades clínicas que conllevan a importantes repercusiones. Dada la heterogeneidad clínica

de presentación, se hace necesario realizar un abordaje exhaustivo y multidisciplinario, en busca de un diagnóstico preciso, temprano y oportuno, que oriente la etiología y permita definir una asignación y manejo adecuado. La oportuna conducta terapéutica médica y quirúrgica, estará orientada a evitar posibles consecuencias psicológicas posteriores derivadas del aspecto no deseado de los genitales externos; de aquí que la asignación del sexo, no debe ser tomada prematuramente, ni en base a un criterio único, sino más bien bajo el balance de factores anatómicos, genéticos, bioquímicos, psicológicos y sociales, por lo que es necesario el enfoque interdisciplinario en el manejo de pacientes con esta condición clínica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006;118:e488-500.
2. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, Martos Tello JM, Rodríguez Estévez A, Yeste Fernández D, Martínez Martínez L, et al. Guía de actuación en las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS) / Desarrollo Sexual Diferente (DSD). Grupo de Trabajo sobre ADS/DSD de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) 2018. Consultado en Enero 2023. Disponible en: <http://www.seep.es/>.
3. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;48:90-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005.
4. Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:415-429. doi: 10.1038/s41574-018-0010-8.
5. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of sexual development: current status and progress in the diagnostic approach. *Curr Urol* 2019;13:169-178. Doi: 10.1159/000499274.
6. Audí Parera L, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, Martos Tello J, Rodríguez Estévez A, Yeste

- Fernández D, Martínez Martínez L, et al. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:1-19.
7. Verkauskas G, Macianskyte D, Janciauskas D, Preiksa R, Verkauskiene R, Jaubert F. Diagnosis and management of 46,XY mixed gonadal dysgenesis and disorders of sexual differentiation. *Medicina (Kaunas)* 2009;45:357-364.
 8. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop S L, Lebl J, Oosterhuis J W, Looijenga J, Wolfenbittel K. Gonad pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45 X/46XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1171-1180.
 9. Escobar M, Gryngarten M, Zuccardi L, Martínez A, Keselman A, Copelli S, Venara M, Chemes H, Rey G, Heinrich J. Importancia de la gonadectomía temprana en pacientes con síndrome de Turner portadoras de cromosoma Y. *Rev Soc Argent Ginecol Infanto Juvenil* 2001;8:125-130.
 10. Saldarriaga Gil W, Ávila Sánchez F, Isaza de Lourido C. Síndrome de Turner con Mosaicismo 45X/46XY: reporte de caso. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011;76:47-51. doi: 10.4067/S0717-75262011000100010.
 11. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990;26:209-223.
 12. Domínguez Y, Novoa S, López L. Disgenesia gonadal completa 46 XY: forma atípica con talla baja. *Acta Pediatr Esp* 2020;78:e114-e117.
 13. Nistal M, García E, Mariño A, Serrano A, Regadera J, González P. Valor de la biopsia gonadal en el diagnóstico de los desórdenes del desarrollo sexual. *Actas Urol Esp* 2007;31:1056-1075.
 14. Manotas MC, García-Acero M, González D, Bernal C, Guerra M, Moreno-Niño O, Suárez F, Céspedes C, Forero C, Pérez J, Rojas A. Cytogenetic and molecular characterization in gonadal tissue of patients with ovotesticular syndrome and gonadal dysgenesis 46,XY and 46,XX. *Rev Mex Urol* 2021;81:1-19.
 15. Yue F, Zhang H, Xi Q, Jiang Y, Li L, Liu R, Wang R. Molecular cytogenetic and genetic counseling: a case report of eight 46,XX males and a literature review. *Mol Cytogenet* 2019;12:44. Doi: 10.1186/s13039-019-0456-y.
 16. Grinspon R, Rey R. Molecular characterization of XX maleness. *Int J Mol Sci* 2019;20:6089. doi:10.3390/ijms20236089.
 17. Audi Parera L, Gracia Bouthelie R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:1-12.
 18. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, Schlomer B, Roth DR, Karaviti L, Gunn S, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014:4. doi: 10.1186/1687-9856-2014-4.