

# DISGENESIA GONADAL PURA XY O SÍNDROME DE SWYER: 'DOS CARAS DE LA MONEDA'

Ana Prötzel<sup>1</sup>, Patricia Zegarra<sup>2</sup>, Rocío Rojas<sup>3</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Swyer o disgenesia gonadal pura XY es una alteración de los cromosomas sexuales y de la diferenciación sexual, que se caracteriza por un individuo fenotípicamente femenino con amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. El reporte de dos casos diagnosticados en el Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, pretende hacer una revisión de los últimos reportes sobre esta poco frecuente patología y de los parámetros diagnósticos y de tratamiento que permitan prevenir las complicaciones que se describe.

**PALABRAS CLAVE:** Disgenesia gonadal, amenorrea primaria, gonadoblastoma, disgerminoma.

*Rev Per Ginecol Obstet 2005;51(2):110-113*

## SUMMARY

The Swyer syndrome or pure XY gonadal dysgenesis is both a sexual chromosome and sexual differentiation disorder characterized by a female phenotype with primary amenorrhea and absence of secondary sexual characteristics. Two cases attended at the "Edgardo Rebagliati Martins" National Hospital Genetics Service, Lima, Peru are presented and a review of the latest reports on diagnosis and treatment of this uncommon pathology is done in order to prevent complications.

**KEYWORDS:** Gonadal dysgenesis, primary amenorrhea, gonadoblastoma, dysgerminoma

*Rev Per Ginecol Obstet 2005;51(2):110-113*

## INTRODUCCIÓN

La disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer es un desorden de los cromosomas sexuales que se caracteriza por la disgenesia gonadal 46,XY en un individuo fenotípicamente femenino con amenorrea primaria, ausencia de caracteres sexuales secundarios y proporciones antropométricas eunucoideas.<sup>(1)</sup>

En 1955, G.L. Swyer documentó y publicó los primeros dos casos de disgenesia gonadal pura (BMJ). Hasta 1994 se reportaron 62 casos y algunos autores señalan una incidencia de 1/150 000<sup>(4)</sup>.

Los estudios hormonales revelan hipogonadismo hipergonadotrófico, el estradiol tiende a estar normal o bajo y los otros valores hormonales se encuentran dentro de rangos normales. Los individuos afectados por este trastorno presentan cariotipo 46,XY, estrías gonadales o testículos disgenéticos, el útero y las trompas son hipoplásicos. Las gónadas se las observa como estrías fibrosas de

1. Jefa del Servicio de Genética - Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins" (HNERM)

2. Médico RII Ginecoobstetricia, Hospital Nacional Sur Este Essalud, Cusco. UNSAAC

3. Médico Pediatra, RII Neonatología, HNERM. UNMSM

Correspondencia:

Dra. Ana Prötzel Pinedo

Jefa del Servicio de Genética, Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins"

Tel: 265-4901



color blanco, desprovistas de folículos y sin actividad endocrina<sup>(2)</sup>.

Esta alteración se clasifica en completa y parcial. En las variantes parciales existen testículos disgenéticos, lo que conduce a diversos grados de virilización generados por el momento específico del desarrollo en que se produjo la anomalía gonadal y del grado de daño a los diversos compartimentos testiculares. Los casos que presentamos en este artículo corresponden a la forma completa.

En ambos tipos de disgenesia gonadal pura XY, completa y parcial, se observa una incidencia elevada de gonadoblastoma (30 a 60%); éste es un tumor premaligno que puede transformarse en disgerminoma (50%), tumor del seno endodérmico (20%), teratoma inmaduro (20%), carcinoma embrionario y rara vez coriocarcinoma<sup>(3)</sup>.

Recordemos que en el desarrollo gonadal, la ausencia del cromosoma Y causa sobre la gónada indiferenciada (7ª a 8ª semana) su definición en ovario. La diferenciación testicular ha sido siempre considerada como gobernada por un gen (TDF-SRY), el cual ha sido considerado como único. Últimos reportes<sup>(5,6)</sup> indicarían la existencia de otros genes responsables de la diferenciación sexual masculina, como el gen del grupo homeobox, SOX9.

Presentamos dos casos de disgenesia gonadal pura que fueron evaluados y estudiados por el Servicio de Genética del HNERM, en agosto de 2004. El reporte de estos casos tiene por objeto definir algunos criterios para el adecuado diagnóstico y manejo de esta patología que, si bien es poco frecuente, conlleva un alto riesgo de malignización en la gónada disgenética.

## CASO 1

Paciente ZCC de 16 años 11 meses de edad, natural y procedente de Tacna, estudiante de Biología, referida para estudio por amenorrea primaria y ausencia de desarrollo puberal.

Antecedentes familiares y personales no contributorios. En el examen físico se constata: paciente con fenotipo femenino, peso 51 kg, talla 1,55 m, brazada 1,60 m, ausencia total de vello axilar y pubiano, escaso bozo, sin desarrollo mamario – Tanner 0–; genitales externos femeninos de espec-

to infantil, se observa orificio vaginal normal, con hipoplasia de labios menores.

Dosajes hormonales: FSH 106 mUI/mL, LH 40,1 mUI/mL; estradiol < 29 pg/mL, PRL 4,8 ng/mL (hipogonadismo hipergonadotrófico).

Cariotipos en sangre periférica y en fibroblastos de piel: 46,XY.

Ecografías y tomografía axial computarizada abdominopélvica: Disminución de las dimensiones del útero, 2 cm de diámetro transversal, ovario izquierdo 9 x 6 mm, ovario derecho 6 x 5 mm, sin formaciones sólidas ni quísticas anexiales; no se evidencia gónadas masculinas en la cavidad pélvica, no adenopatías, no ascitis; resto de órganos de aspecto normal.

Al completarse los criterios diagnósticos de disgenesia gonadal XY, se convocó a Junta Médica, en la que se decidió realizar laparoscopia diagnóstica con gonadectomía. El reporte operatorio describe útero hipoplásico, cintillas ováricas y trompas normales.

El estudio anatomopatológico de las gónadas extraídas indica hilio y corteza ovárica con presencia de aisladas y muy escasas estructuras foliculares no funcionantes.

Adicionalmente se realizó cariotipo en el tejido gonadal extraído, con resultado 46,XY y estudio molecular (PCR) para gen SRY, el cual fue positivo.

Luego de la cirugía, la paciente recibe terapia de reemplazo hormonal (estrógenos conjugados), sesiones de apoyo psicológico y, a la fecha, se encuentra desarrollando sus actividades de manera normal.

## CASO 2

Paciente LPV de 17 años 11 meses de edad, natural y procedente de Ica, estudiante de Turismo, referida del Hospital de Ica al Servicio de Oncología Ginecológica por dolor abdominal, sensación de tumoración abdominal de tres meses de evolución y amenorrea primaria. Antecedentes personales y familiares no relevantes. Al examen físico se refiere ABEG, presión arterial normal, peso 51 kg, talla 1,62 m, no se reporta medida de brazada, mamas no desarrolladas, vello genital presente,



delgado, largo y muy escaso sobre labios mayores, vello axilar ausente; en el abdomen se palpa tumor sólido que ocupa la mitad inferior, de consistencia dura, de 14 x 15 cm, lobulado y doloroso a la palpación; el resto del examen fue normal.

Los estudios hormonales fueron FSH 62,94 mUI/mL, LH 27,77 mUI/mL, estradiol 25,99 mMol/mL, PRL 13,51 ng/mL (hipogonadismo hipergonadotrófico). Otros, alfa fetoproteína 1,25 ng/mL, CA 125 71,04 UI/mL, CEA 0, DHL 955 UI/L, hCG b 7,74 mUI/mL.

La paciente fue sometida a laparotomía exploratoria, biopsia de tumor pélvico y biopsia por congelación. Los hallazgos operatorios fueron:

- Tumor en mesogastrio de 20 cm de diámetro, bilobulado y atravesado por uréter izquierdo; del tumor fue resecada sólo la porción anterolateral derecha, dejando la región posterior por la presencia de vasos ilíacos izquierdos y uréter.
- Ovario derecho completamente atrófico de 2 x 2,5 cm. (no se reseca)
- Ausencia de útero.

Dos días después de la cirugía, se cursó interconsulta a Genética por el cuadro de amenorrea primaria y luego de la evaluación clínica se tomó muestra para cromatina sexual y cariotipo. Tres días después, el resultado de la cromatina sexual fue negativa y se planteó el diagnóstico de disgenesia gonadal XY, sugiriéndose manejo multidisciplinario. La biopsia de la tumoración fue reportada por Anatomía Patológica como disgerminoma con áreas focales de necrosis, infiltración focal de la cápsula y microcalcificaciones.

El resultado del cariotipo fue 46,XY.

La paciente fue transferida al Servicio de Oncología. A la fecha ha recibido seis ciclos de quimioterapia (ciclofosfamida, cisplatino y etopósido). Se realizó una laparotomía exploratoria postratamiento más biopsia del ovario izquierdo (tejido con necrosis y hialinización). Se confirmó la presencia del anexo izquierdo tumoral de 4 x 4 cm, aspecto necrótico, uréter posterior a la tumoración de caracteres normales, múltiples adherencias del epiplón; no hubo descripción de la gónada derecha.

## DISCUSIÓN

La presentación de estos dos casos, que si bien corresponden clínica, laboratorial y genéticamente a la misma entidad (disgenesia gonadal pura XY), tuvieron un comportamiento y manejo diferente, más aún si consideramos que ambas pacientes tenían casi la misma edad.

En el primer caso, la forma de presentación, el diagnóstico y el manejo se hizo con el enfoque multidisciplinario que esta patología debe tener, considerando los aspectos hormonales, genéticos, ginecológicos, oncológicos, entre otros.

En el segundo caso, no se tomó en cuenta el diagnóstico de disgenesia gonadal y se manejó a la paciente con los criterios de un tumor primario de ovario, sin este importante antecedente, que sustenta claramente la génesis del tumor.

Es necesario remarcar que los criterios diagnósticos para la disgenesia gonadal pura XY están bien definidos, y concretamente son: fenotipo femenino, amenorrea primaria, ausencia o pobre desarrollo de caracteres sexuales secundarios, hipogonadismo hipergonadotrófico, cariotipo XY, genitales internos pobremente desarrollados y gónadas reemplazadas por bandeletas fibrosas, lo que hace relativamente sencillo su diagnóstico.

La etiología de la disgenesia gonadal XY, aún no está totalmente precisada. Existen varias teorías que intentan explicar las características de este síndrome, entre ellas podemos mencionar las siguientes:

“Existen cambios moleculares en la expresión del desarrollo gonadal de los caracteres sexuales” (Guidozzi, 1994; Hines, 1996).

“Podría tratarse de una alteración en la sincronía de los eventos que llevan a la diferenciación de la gónada ambisexual entre la 6ª y 8ª semana de gestación” (Buxgoyne, 1989).

“La etiología más probable de este trastorno es la alteración molecular de la expresión del factor determinante testicular (TDF)” (Guidozzi, 1994 – Hines, 1996).

“Es posible que aún no se haya tipificado otros genes que sean responsables de la determinación sexual, tanto gonosómicos como autosómicos” (Wachtel, 1979; Hawkins, 1991; Schater, 1995).



La gran mayoría de pacientes con disgenesia gonadal XY muestra presencia de un gen SRY normal. La frecuencia de mutaciones descritas en el gen SRY, de la disgenesia gonadal XY, se aproxima al 15%. El gen SRY se ubica en la región distal del brazo corto del cromosoma Y (Yp).

Se ha descrito un homólogo del SRY en algunos autosomas como el gen del grupo homeobox SOX9 (cromosoma 9). Los genes SOX9 y SRY, están coexpresados en el varón, pero no en el borde urogenital femenino, implicando a los dos genes en la determinación sexual<sup>(5)</sup>. El gen SOX9 activa la transcripción de la sustancia inhibidora mulleriana, lo que indica que tendría un rol crucial en el desarrollo gonadal masculino.

De lo descrito en la literatura hasta el momento, podemos concluir que el gen SRY, al que se le ha atribuido ser el TDF, es el más importante en la diferenciación sexual masculina, pero no es el único. Hay individuos que, teniendo SRY, son fenotípicamente femeninos, hablándose entonces de un locus Z en el cromosoma Y, que sería un regulador negativo de genes masculinos específicos<sup>(7)</sup>.

La presentación de los dos casos descritos tiene por objeto recordar a las diferentes especialidades médicas los criterios diagnósticos oportunos que conlleven a un adecuado manejo, haciendo énfasis en la extirpación de las gónadas disgenéticas, al reconocer su alto potencial de malignización

Además es importante mencionar que, ante la presencia de amenorrea primaria en una adolescente con ausencia o pobre desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, aún antes de los 16 años, se debe indicar una evaluación hormonal y por lo

menos una cromatina sexual que nos descarte la posibilidad de esta patología poco frecuente y poco diagnosticada.

En el primer caso, se ejemplifica el manejo adecuado con gonadectomía oportuna (diagnóstica y profiláctica) y terapia hormonal que mejore los caracteres sexuales secundarios y una vida femenina sexual normal a la paciente, quien además recibe apoyo psicológico.

En el segundo caso, si bien el pronóstico de curación del disgerminoma con el tratamiento quimioterápico es bueno<sup>(3)</sup>, al no haberse extraído la cintilla gonadal contralateral, existe un potencial de degeneración maligna una vez que se haya completado el tratamiento. Además, la terapia hormonal estaría fuertemente cuestionada, con lo que la calidad de vida de la paciente en lo que a identificación sexual y adaptación social se refiere, será muy difícil de mejorar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villegas JD, Cuevas R, Barón G. Disgenesia gonadal pura: Presentación de un caso y revisión. *Rev Colombiana Obstet Ginecol.* 1998;49:51-5.
2. Guízar-Vásquez J. *Genética Clínica.* 3ª Edición. 2001.
3. Murphy, Laurence, Lenhar. *Oncología Clínica.* OPS. American Cancer Society. 2ª Edición. 1996.
4. Schater AJ. Sex determination and it's pathology in man. *Adv Genet.* 1995;33:275.
5. Mac Laughlin DT, Donahoe PK. Sex determination. Review Article. *N Engl J Med.* 2004;350(4):367-8.
6. Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis-Determining factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG)Box 9]. *Endocr Rev.* 2003;24(4):466-87.
7. Mc Elreavey K, Vilain E, Abbas N, Herskowitz I, Fellows M. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulation of male development. *Proc Nat Acad Sciences.* 1993;90:3368-72.