

DISGENESIAS GONADALES

Caso Clínico: Síndrome de Swyer.

CRISTINA TORREIRA BANZAS, ALFREDO REPÁRAZ ANDRADE. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Xeral, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Palabras clave: disgenesia, síndrome de Swyer, SRY, SF1, DAX1, DHH, WNT4.

CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años de edad, sin antecedentes personales o familiares de interés que consulta por retraso puberal. La paciente presenta: fenotipo femenino normal, genitales externos femeninos con estadio de Tanner P2 T4, sin menarquia, talla 170 cm y peso 61 kg. Presenta 94,9 mU/mL de gonadotropina coriónica humana (HCG) y perfil hormonal prepúber. En el estudio de imagen por RMN se encuentra una tumoración sólida de 7 cm en gónada derecha. El útero y la gónada izquierda son normales para la edad de la paciente. No se observan adenopatías.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD): Síndrome de Swyer

La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins se reunieron en 2006 para revisar el manejo de las alteraciones intersexuales y publicaron el consenso de Chicago, donde se recomienda utilizar el término **“disorders of sex development” (DSD)** para definir cualquier condición congénita en la que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico; y proponen una clasificación de las mismas en la cual se usa el cariotipo como un prefijo para definir las categorías de DSD, reemplazando los antiguos términos de pseudohermafroditismo femenino y masculino por 46,XX DSD y 46,XY DSD, respectivamente (Tablas 1 y 2).

Existen tres niveles de diferenciación sexual: el genético, el gonadal y el genital.

Si alguna de estas etapas se altera da lugar a las “anomalías de la diferenciación sexual” o “trastornos del desarrollo sexual” (DSD: Disorders of Sex Development).

Las anomalías de la diferenciación sexual a nivel gonadal, dan lugar a las **disgenesias gonadales**, que son trastornos del desarrollo embrionario que impiden la maduración del tejido gonadal en su diferenciación hacia testículo u ovario. Las gónadas disgenéticas están asociadas a un riesgo alto (30-60 %) de desarrollar tumores abdominales, principalmente disgerminomas y

en algunos pacientes este puede ser el primer síntoma. Dentro de las disgenesias gonadales se incluye el síndrome de Turner y sus variantes, la disgenesia gonadal pura (DGP) 46XX o 46XY, disgenesia gonadal mixta (DGM) y el hermafroditismo verdadero.

Nomenclatura Previa	Nomenclatura Propuesta
Estado Intersexual	Desorden del desarrollo sexual (DSD)
Pseudohermafroditismo masculino: (hombre XY con submasculinización)	DSD 46,XY
Pseudohermafroditismo femenino: (mujer XX con masculinización)	DSD 46,XX
Hermafroditismo verdadero	DSD ovotesticular
Reversión sexual XX (hombre XX)	DSD 46,XX testicular
Reversión sexual XY (mujer XY)	Disgenesia gonadal completa 46,XY

Tabla 1. Nomenclatura propuesta en el Consenso de Chicago.

DSD con alteración del número de cromosomas sexuales	DSD 46,XY	DSD 46,XY
45,X (sd Turner y variantes)	Desórdenes del desarrollo gonadal (testicular): 1- Disgenesia gonadal completa (Swyer) 2- Disgenesia gonadal parcial 3- Regresión gonadal 4- DSD ovotesticular	Desórdenes del desarrollo gonadal (ovárico): 1- DSD ovotesticular 2- DSD testicular (SRY+) 3- Duplicación de SOX9 4- Disgenesia gonadal
47,XXY (sd Klinefelter y variantes)	Déficit de andrógenos: 1- Defecto en la biosíntesis de andrógenos (déficit 17 hidroxisteroide-deshidrogenasa, 5 α RD2, StAR) 2- Defecto en acción androgénica (CAIS y PAIS) 3- Defecto en receptor de LH (hipoplasia células Leydig, aplasia) 4- Desorden en el receptor de la hormona antimülleriana	Exceso andrógenos: 1- Fetal (déficit 21 hidroxilasa, 11 hidroxilasa) 2- Fetoplacentario (déficit de aromatasa, p450 oxidoreductasa) 3- Materno (luteoma, exógenos)
45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta, DSD ovotesticular)	Otros (extrofia cloacal, hipospadias...)	Otros (extrofia cloacal, atresia vaginal, ...)
46,XX/46,XY (quimerismo, DSD ovotesticular)		

Tabla 2. Clasificación de DSD propuesta en el Consenso de Chicago.

5 α RD2: 5 α reductasa, StAR: proteína reguladora de la esteroidogénesis, CAIS: Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos, PAIS: síndrome de insensibilidad parcial a andrógenos.

Las disgenesias gonadales puras se clasifican en 46,XX o 46,XY según el sexo cromosómico, y en parciales o completas según el grado de diferenciación gonadal. Dentro de las disgenesias gonadales puras con cariotipo 46,XY, la falta completa de diferenciación testicular constituye la disgenesia gonadal pura completa 46,XY, llamada también síndrome de Swyer, y tiene como resultado un fenotipo femenino; mientras que en la variante parcial o incompleta existirían testículos disgenéticos que conducirían a distintos grados de virilización. Las disgenesias gonadales mixtas se caracterizan por ser mosaicismos cromosómicos, generalmente 45,X/46,XY, y por presentar asimetría gonadal con una gónada disgenética y otra gónada fibrosa sin diferenciar (cintilla gonadal) junto con ambigüedad genital.

La **Disgenesia Gonadal Completa 46,XY** (46,XY CGD) o **Síndrome de Swyer** (OMIM: 400044) es un trastorno del desarrollo sexual con disgenesia gonadal y fenotipo femenino, a pesar de un cariotipo 46,XY. Presentan genitales externos femeninos normales, pero con falta de desarrollo puberal, aunque la adrenarquia es normal. Los genitales internos son cintillas gonadales bilaterales o estrías fibrosas sin folículos primordiales, con estructuras müllerianas normales aunque útero y trompas podrían ser hipoplásicos. Es un síndrome infrecuente, cuya prevalencia es desconocida. Aunque la etiología no se conoce completamente, la 46,XY CGD resulta de un fallo en el desarrollo testicular debido a una alteración subyacente de las vías genéticas y se han relacionado con varios genes:

1. Gen *SRY* (OMIM: 480000):

Es el factor determinante de la masculinización de los genitales externos, está situado en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11.3), y su delección génica o mutaciones de pérdida de función pueden ser causa de disgenesia gonadal pura XY.

Los individuos 46,XY con alteración del gen *SRY* se convierten en mujeres 46,XY (*SRY* -). Los individuos 46,XX con presencia del gen *SRY* (presencia de material del cromosoma Y traslocado) se convierten en varones 46,XX (*SRY* +) (Tabla 3).

	SRY (+) presente	SRY (-) alterado/ausente
46,XY	♂ normal	♀ patológico
46,XX	♂ patológico	♀ normal

Tabla 3. Gen *SRY*.

La mayoría de pacientes con disgenesia gonadal pura XY muestra gen *SRY* normal, sólo en un 15 % de las 46,XY CGD y en un 1 % de las 46,XY DSD se detectan mutaciones en este gen. Son en su mayoría mutaciones de *novo* aunque algunos individuos heredan el gen mutado *SRY* de un padre no afecto que presenta mosaicismo germinal. Dado que el *SRY* está en el cromosoma Y, se trata de un patrón de herencia ligado a Y, sólo lo puede transmitir el padre.

Los casos de 46,XY CGD con gen *SRY* normal probablemente se deban a mutaciones de tipo autosómico, mutaciones ligadas a X o mutaciones en el gen *SRY* aún sin identificar.

2. Gen *NR5A1* o *SF1* (OMIM: 601516):

Es el gen del factor de esteroidogénesis (*SF1*) situado en el cromosoma 9q33, que interviene en el desarrollo de las glándulas suprarrenales, gónadas y células gonadotropas.

Las mutaciones de *SF1* en individuos 46,XY producirían disgenesia gonadal con déficit de gonadotrofinas e insuficiencia suprarrenal.

La frecuencia de mutaciones es del 13 % en 46,XY DSD. Suelen ser mutaciones *de novo*, aunque puede ser heredada a partir de uno de los padres no afectados que presente una mutación en mosaico. Como el gen *SF1* no está en el cromosoma Y, la alteración puede ser heredada de ambos padres con herencia autosómica dominante. La prevalencia es baja.

3. Gen *DHH* (OMIM: 605423):

Localizado en el cromosoma 12q13.1. Se han identificado mutaciones en heterocigosis hasta en un 20 % de individuos 46,XY DSD y mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuestas hasta en un 50 % de individuos 46,XY CGD. Se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo. La prevalencia es muy baja.

4. Gen *DAX1* o *NR0B1* (OMIM: 300473):

Regula la diferenciación testicular. Está situado en el cromosoma X en el locus DSS (Dosage Sensitive Sex reversal) entre Xp21.2 y Xp22.1 y produce una proteína llamada *DAX1*. Tiene un papel represor en la cascada de genes masculinizantes de la gónada: si existe hiperexpresión del gen *DAX1*, se inhibe el efecto del gen *SRY* produciéndose disgenesia testicular. La prevalencia de duplicación de *DAX1* es baja.

Presenta herencia ligada a X; en varones la duplicación en el único cromosoma X que tienen produciría la enfermedad. En las mujeres, los cambios en una sola copia del gen *DAX1* no parecen alterar el desarrollo sexual.

5. Gen *WNT4* (OMIM: 603490):

Se localiza en el cromosoma 1p35. Se expresa precozmente en la gónada indiferenciada y posteriormente mantiene su expresión en el ovario y desaparece en el testículo. Es necesario para el desarrollo inicial de los conductos de Müller y es, en cierta manera, responsable de la diferenciación ovárica.

Se ha descrito un efecto de dosis: la duplicación de 1p35 provocaría 46,XY CGD.

Presenta una herencia autosómica dominante. La prevalencia de duplicación de *WNT4* es baja.

En ausencia de alteraciones, el gen *WNT4* en mujeres regula la expresión de *DAX1* (que su-

prime el efecto de los genes masculinizantes) permitiendo el desarrollo normal de los ovarios; mientras que en varones el gen *SRY* suprimiría la expresión de *WNT4* y por tanto de *DAX1*, permitiendo entonces actuar a los genes masculinizantes y el desarrollo normal de los testículos (Figura 3).

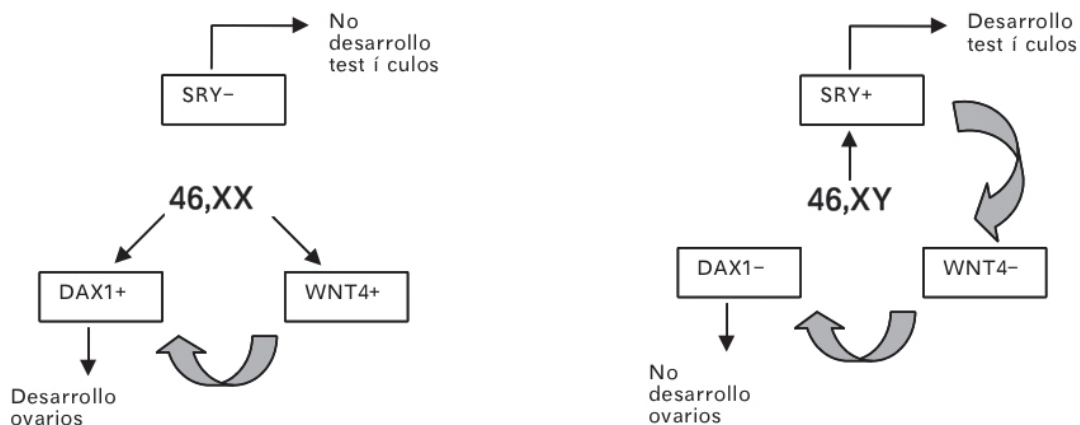


Figura 3. Gen *WNT1* en individuos 46,XX y 46,XY.

Para el diagnóstico del síndrome de Swyer es fundamental una buena historia clínica personal y familiar, un examen físico con especial atención a rasgos dismórficos asociados y una valoración de la anatomía genital. La evaluación diagnóstica incluye determinaciones hormonales, estudios de imagen, citogenéticos y moleculares y, en algunos casos, endoscopia, laparoscopia y biopsia gonadal. La ecografía abdominopélvica se realiza para valorar la presencia o ausencia de las estructuras Müllerianas/Wolffianas y localizar las gónadas, así como malformaciones asociadas (Figuras 1 y 2).

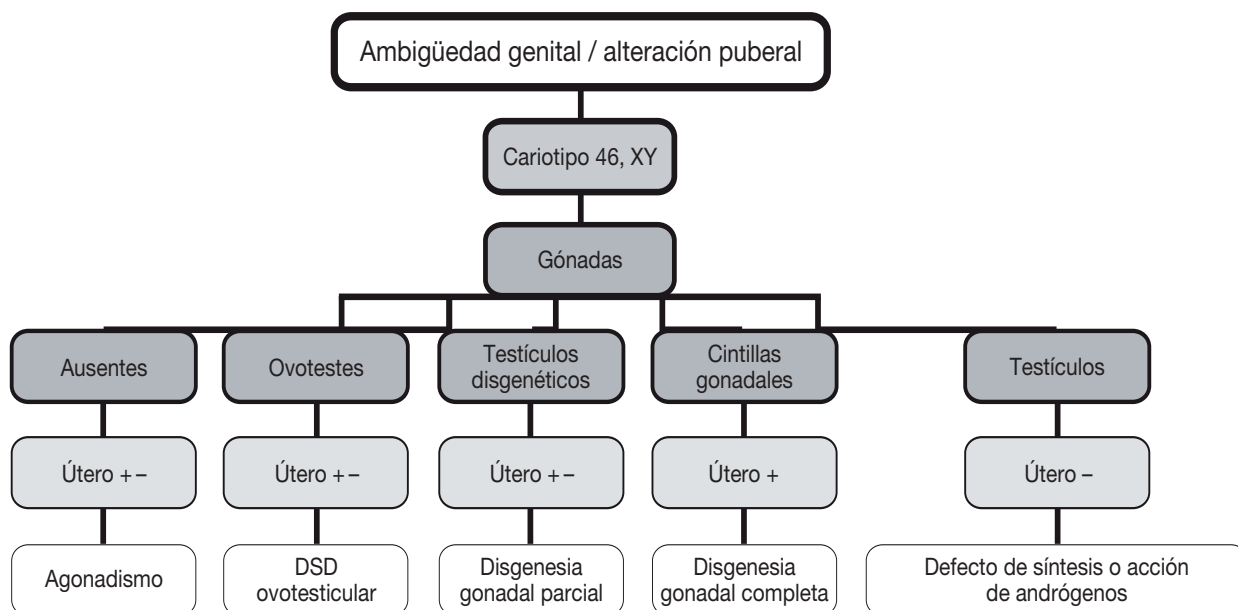


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de 46,XY DSD.

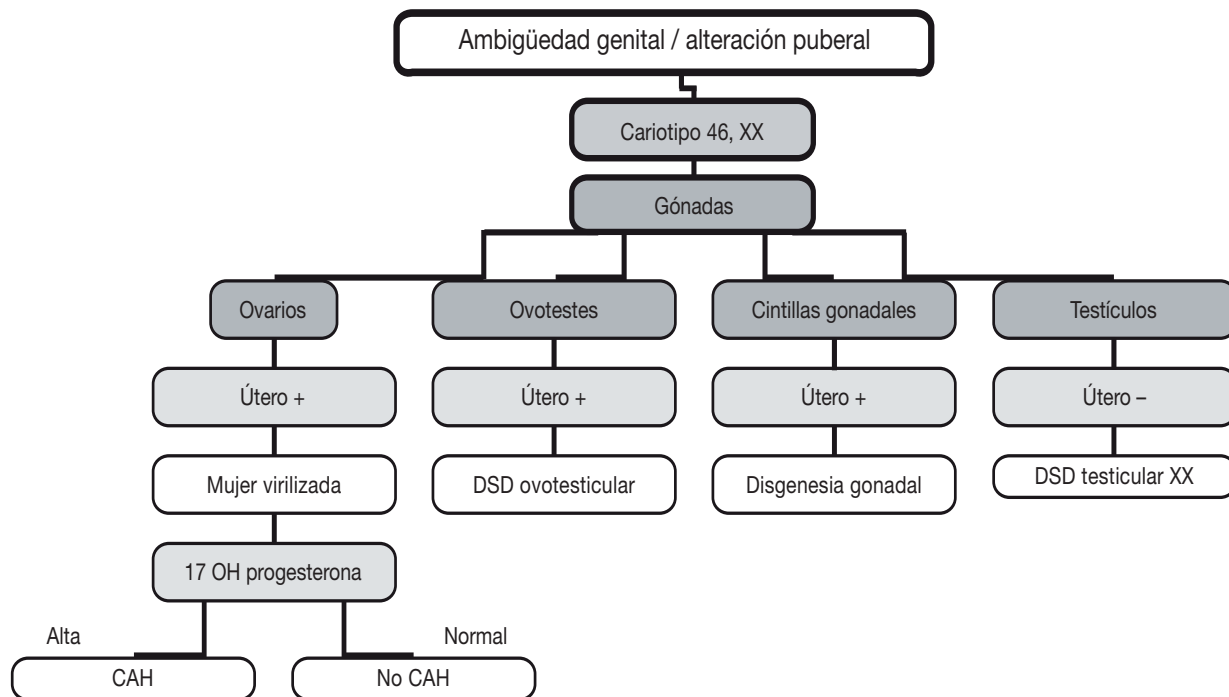


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de 46,XX DSD. CAH: hiperplasia adrenal congénita.

Los criterios clínicos para el diagnóstico de 46,XY CGD son:

- Cariotipo XY por métodos convencionales de tinción o por FISH
- Genitales externos femeninos normales
- Gónadas sin desarrollar (cintillas)
- Presencia de estructuras müllerianas (útero y trompas)
- No producción de esperma
- Amenorrea primaria
- Ausencia o pobre desarrollo de caracteres sexuales secundarios

Las pruebas hormonales muestran hipogonadismo hipergonadotrópico con la hormona luteínica (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) en suero elevadas, testosterona (T) en suero disminuída y test de estimulación con gonadotropina coriónica humana (HCG) sin elevación de T tras administrar HCG (se utiliza para buscar anomalías en la síntesis de T y detectar tejido testicular funcional).

Las pruebas de imagen como la ecografía, laparoscopia o RMN permiten visualizar estructuras müllerianas y detectar tumores. En la biopsia de las gónadas se observa tejido sin desarrollar completamente (cintillas gonadales) o tumores (disgerminomas) si los hubiera.

Para el diagnóstico molecular se emplean distintos estudios genéticos como:

- El cariotipo, que permite determinar la constitución cromosómica (en este caso sería 46,XY) y, a veces, detectar deleciones o duplicaciones.

- La hibridación genómica comparada o CGH-array, que identifica deleciones o duplicaciones con mayor resolución que un cariotipo convencional y varía según la localización de las sondas utilizadas y su densidad.
- La secuenciación de regiones codificantes para los genes *SRY*, *SF1* y *DHH*.
- Estudios de deleción/duplicación (FISH, MLPA...) para *SRY*, *DAX1* y *WNT4*.

La estrategia diagnóstica a seguir más adecuada sería realizar un cariotipo convencional como primer paso y si el cariotipo es normal, realizar FISH o estudio de deleción para el gen *SRY*. En caso de que el gen *SRY* no esté delecionado, se realiza secuenciación para *SRY*, *SF1* y *DHH* y, por último, si la secuenciación es normal, se hace estudio de duplicación para los genes *DAX1* y *WNT4*.

El diagnóstico diferencial del síndrome de Swyer debe incluir la disgenesia gonadal ovárica hipergonadotrópica (46,XX GD) y todas las formas de 46,XY CGD sindrómica (por ejemplo, el síndrome de Frasier, la displasia campomélica y la 46,XY DSD con insuficiencia suprarrenal).

El tratamiento conlleva la extirpación de tejido gonadal disgenético, ya que hay un alto riesgo de malignidad. Se recomienda la terapia hormonal sustitutiva para inducir la pubertad. También debe ofrecerse apoyo psicológico a los pacientes y a sus familias. La infertilidad es un problema importante; sin embargo, el embarazo puede ser factible a través de la ovodonación. Con un manejo adecuado, el riesgo de malignidad es bajo y los resultados psicológicos y clínicos de los pacientes son buenos.

Aunque algunos casos de 46,XY CGD ocurren esporádicamente, puede ofrecerse un consejo genético a las familias afectadas que debe ser adaptado en función del modo de herencia que se asocia con la anomalía genética identificada. El diagnóstico prenatal es factible para las familias en las que la anomalía genética ha sido confirmada.

RESULTADO CASO CLÍNICO

La HCG elevada junto con la tumoración detectada por RMN orienta a un posible disgerminoma en gónada derecha y establece la sospecha de síndrome de Swyer. Se solicita estudio de cariotipo en sangre periférica que resultó ser 46,XY. El estudio de imagen (útero presente y tumoración en gónada derecha), el retraso puberal, el cariotipo 46,XY y la presencia de genitales externos femeninos son criterios clínicos de la enfermedad. Debido al alto riesgo de tumorización de las gónadas en los pacientes con disgenesia gonadal se decide practicar una laparotomía urgente para extirpar ambas gónadas. El diagnóstico de anatomía patológica del tumor en la gónada derecha fue de disgerminoma (Imagen 1). En la gonadectomía izquierda se encontró un resultado anatomopatológico de cintilla gonadal. El diagnóstico de esta paciente se confirma como disgenesia gonadal completa 46,XY (46,XY CGD) o síndrome de Swyer.

Se amplía el análisis genético con el estudio del gen *SRY* en el que no se detectan deleciones por FISH ni mutaciones puntuales. Está pendiente de continuar el estudio con la búsqueda de mutaciones en *DHH* y *NR5A1*.

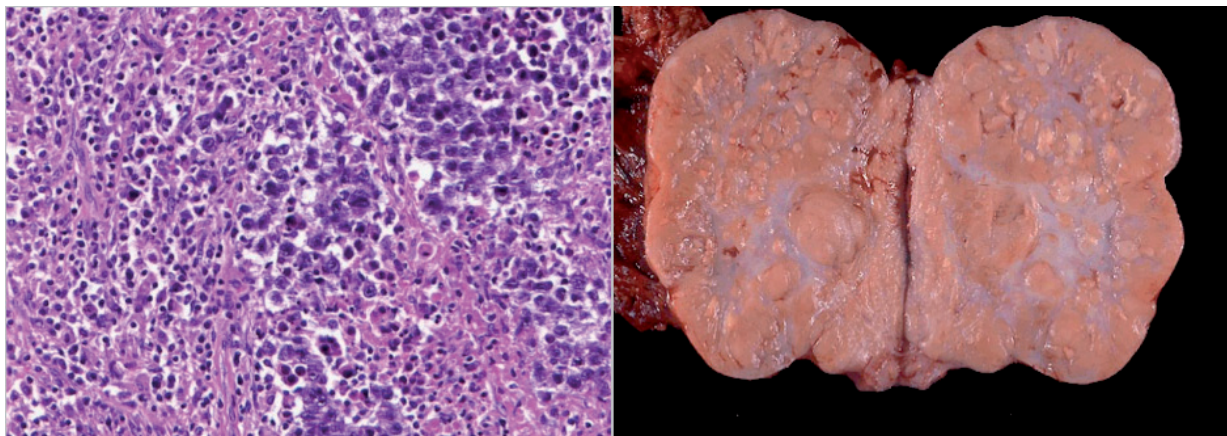


Imagen 1. Anatomía patológica de un disgerminoma ovárico.

La paciente recibió tratamiento quimioterápico adyuvante.

En la revisión posterior los estudios de imagen y los marcadores tumorales analíticos fueron normales, incluida la HCG. El perfil hormonal se mantiene prepúber. La paciente comenzó un tratamiento con estrógenoprogestágenos cíclicos para inducir el inicio de la pubertad.

Actualmente se encuentra eumenorreica, libre de enfermedad y con fenotipo P4-T4 del estadio de Tanner.

RESUMEN

Las disgenesias gonadales son trastornos del desarrollo sexual (DSD) caracterizados por anomalías congénitas donde el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico. El cariotipo se usa como un prefijo para definir las categorías de DSD, reemplazando los antiguos términos de pseudohermafroditismo femenino y masculino por 46,XX DSD y 46,XY DSD, respectivamente.

La disgenesia gonadal completa 46,XY (46,XY CGD) o síndrome de Swyer está englobado dentro de los trastornos del desarrollo sexual (DSD) y cursa con anomalías en el desarrollo gonadal y genital que resulta en la presencia de genitales externos e internos femeninos, a pesar de un cariotipo 46,XY.

El estudio genético incluye cariotipo, FISH, CGH y búsqueda de mutaciones o desequilibrio de dosis génica (*SRY*, *NROA1*, *NR5B0*, *DHH* y *WNT4*).

Aunque algunos casos de 46,XY CGD ocurren esporádicamente, puede ofrecerse consejo genético en función del modo de herencia asociada con la anomalía genética identificada.

BIBLIOGRAFÍA:

Audí L, Fernández-Cancio M, Pérez de Nanclares G, Castaño L. Disgenesias gonadales y pseudohermafroditismo masculino. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64(Supl 2):23-37.

Ieuan A Hughes. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 22(1):119–134.

Gönül Öçal. Current concepts in disorders of sexual development. *J Clin Res Ped Endo*. 2011;3(3):105-114.

David T. MacLaughlin, Patricia K. Donahoe. Sex Determination and Differentiation. *N Engl J Med*. 2004; 350:367-378.

Peter A Lee, Christopher P Houk, S Faisal Ahmed and Ieuan A Hughes. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*. 2006;118:e488.

Ostler H. 46,XY Disorder of Sex Development and 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis. *GeneReviews™* [Internet]. 2008 May 21 [actualizado 2009 Sep 15]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1547/>.

FORMACIÓN CONTINUADA EN GENÉTICA COMISION DE GENETICA MOLECULAR

Josep Oriola Ambrós, Ana M^a Sánchez de Abajo, Atocha Romero (*coordinadora del curso*), Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, Concha Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muñio, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 - Febrero 2014 (recibido para su publicacion enero 2014)