Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; Volumen 5. Número 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Jul.215

Trastorno de desarrollo sexual 46,XX ovotesticular: presentación de un caso SRY negativo con ovotestes bilateral en el Hospital Universitario de Santander (HUS)

Victor Clemente Mendoza Rojas[1], Pilar Carola Pinillos Navarro[2], Ricardo García Pino[3]

[1]Departamento de Pediatría. Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga , Santander (Colombia)
[2]Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga , Santander (Colombia)
[3]Departamento de Patología. Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Santander (Colombia)

Resumen

Introducción: Las alteraciones del desarrollo sexual (ADS) son patologías de presentación infrecuente, que requieren un abordaje multidisciplinario por considerarse urgencias médicas y sociales, ante la necesidad de asignación de género a los individuos afectados y la identificación de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita que pueden conducir a insuficiencia suprarrenal. La alteración del desarrollo sexual ovotesticular (ADSOT), forma parte de este grupo de entidades y se define como la presencia de tejido ovárico y testicular de manera simultánea en un mismo individuo. Caso clínico: Neonato de 7 días de vida con ambigüedad genital, clasificación Prader III, en quien se encuentran gónadas ubicadas en región inguinal, correspondientes a ovostestes bilaterales, confirmado mediante informe de histopatología. Adicionalmente se detectan por métodos diagnósticos imagenológicos, estructuras compatibles con útero y vagina. Se decide asignación de sexo femenino y gonadectomía bilateral. Discusión y conclusiones: Se trata del primer caso de ADSOT reportado en Santander, Colombia; cuya evaluación, manejo y pronóstico, permiten considerar que es importante su reconocimiento precoz a través de una alta sospecha clínica en la valoración de los neonatos, y su consecuente confirmación, para garantizar una adecuada terapia. La conducta a seguir generalmente depende de múltiples factores: fenotipo, cariotipo, genitografía, resultados hormonales, etc., y debe ir acompañada de seguimiento continuo del paciente y su familia. Por lo tanto se hace necesario que el personal de salud a cargo, tenga un conocimiento completo de estas entidades y la capacidad de interacción con múltiples especialidades que le permitan definir estos casos complejos.

Palabras clave: alteraciones del desarrollo sexual, trastornos ovotesticulares del desarrollo sexual, quimera ovotesticular, ovotestes.

Abstract

Disorders of sexual development (DSD) are uncommon pathologies that require a multidisciplinary approach for medical and social reasons, given the need for gender assignment to the affected individuals and the identification of cases of congenital adrenal hyperplasia that may lead to adrenal insufficiency. The disorder of sexual development ovotesticular (DSDOT), is part of this group of entities and is defined as the presence of ovarian and testicular tissue simultaneously in the same individual. Case report: Neonate with 7 days of life with ambiguous genitalia, Prader III classification, in whom gonads were located in the inguinal region, corresponding to bilateral ovostestes, confirmed by histological pathology report. Additionally, structures compatible with uterus and vagina were detected by diagnostic imaging methods. Female gender was assigned and bilateral gonadectomy was performed. Discussion and Con-

Correspondencia:
Pilar Carola Pinillos Navarro,
Universidad Industrial de Santander,
Hospital Universitario de Santander, Calle 21 #29-25 Apto 506,
Edificio Studio XXI, San Alonso, Bucaramanga, Santander,
Colombia
Tel: 3158589693
E-mail: pilar_carola@hotmail.com
E-mail: pilarcarola1992@gmail.com

clusions: This is the first reported case of ADSOT in Santander, Colombia, whose evaluation, management and prognosis are important to support the view that early recognition through a high clinical suspicion in evaluating infants, and their subsequent confirmation, guarantee an appropriate therapy. The conduct to follow generally depends on multiple factors: phenotype, karyotype, genitography, hormonal results, etc., and should be accompanied by continuous monitoring of the patient and family. Therefore, health personnel in charge needs to have a thorough knowledge of these entities and the ability to interact with multiple specialities that allow them to define these complex cases.

Key Words: disorders of sexual development, disorders of sexual development ovotesticulars, ovotesticular chimera, ovotestes.

Introducción

El fenotipo de un individuo es el resultado de procesos complejos: la diferenciación de conductos internos (conductos de Müller y de Wolff) y genitales externos, que se lleva a cabo bajo la influencia de genes específicos y hormonas, quienes se comportan como determinantes sexuales [1]. Cuando está presente alguna alteración que modifique el orden normal de los eventos se originan estados patológicos conocidos como alteraciones del desarrollo sexual (ADS). La incidencia global de los ADS reportada es de 1/5.500 recién nacidos [2, 3]. Este grupo de alteraciones incluye múltiples entidades relacionadas con causas variables, que históricamente se conocían bajo terminología inadecuada y confusa; por lo tanto, en el año 2005, la *Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society* (LWPES) y la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) durante el consenso de Chicago [4-8], proponen una nueva nomenclatura que clasifica las ADS en tres grandes categorías de acuerdo a sus causas: ADS 46,XX, ADS 46, XY y ADS del sexo cromosómico.

La ADS ovotesticular (ADSOT) (OMIM N° 400045) se define como la presencia, tanto de tejido testicular (con túbulos seminíferos bien desarrollados) como de tejido ovárico (con folículos De Graff maduros) de forma separada, o más frecuentemente en una misma gónada denominada ovotestes [2, 9-11]. Esta alteración representa menos del 3% de todos los trastornos del desarrollo sexual. En el 60% de los casos de ADSOT se reporta un cariotipo 46, XX, SRY negativo, con presencia de una mutación en el cromosoma X o en un autosoma que promueve la virilización; el 33% corresponde a cariotipos con mosaicismo y una segunda línea celular que contenga al cromosoma Y (han sido reportados cariotipos 46,XX/46 XY; 46,XX/47XXY;y 46XX/ 45, X0) y el 7% de los individuos son 46,XY [10,12]. Al examen físico la mayoría de los pacientes tienen escroto bífido e hipospadia perineal y están descritos casos más raros como urgencia quirúrgica por dolor labioescrotal [2].

Debido a la inusual presentación de esta entidad, se relata un caso de un paciente manejado en el Hospital Universitario de Santander (HUS), Bucaramanga, Colombia, con cariotipo 46, XX/ SRY negativo, en quien se hace diagnóstico temprano, basándose en hallazgos de ambigüedad genital inicialmente. A partir de allí se plantea el manejo integral de esta condición considerada urgencia médica y social. A continuación, se describen los hallazgos de historia clínica y examen físico, y se comenta el abordaje del mismo, ya que es necesario la intervención de un equipo multidisciplinario y el adecuado diagnóstico de estos individuos que influirá de forma importante en su pronóstico.

Caso Clínico

Se trata de neonato a término producto de la primera gestación de madre de 20 años y padre de 30 años, sin relación de consanguinidad, con 40 semanas de gestación, nacida por parto vaginal atendido institucionalmente, sin complicaciones, con controles prenatales adecuados y tres informes ecográficos de primer nivel sin alteraciones. Al momento del nacimiento presenta adecuada adaptación neonatal.

Examen físico:

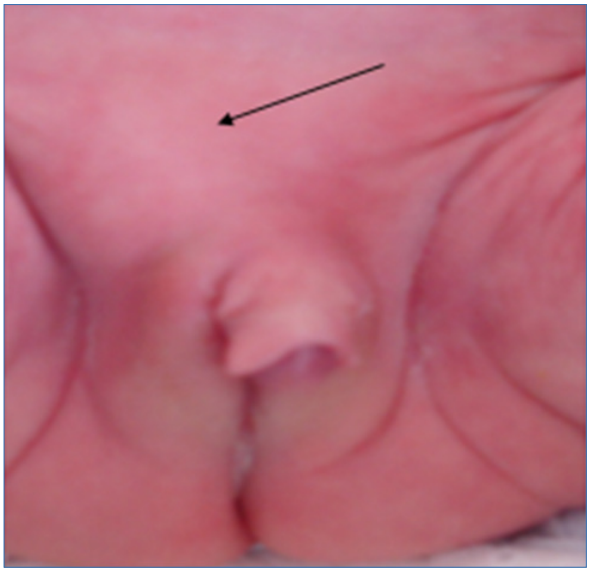
Se valora el paciente a los 7 días de vida en el HUS, institución de tercer nivel de atención. Al examen físico se encuentra paciente con peso de 2.575 g (percentil 25), talla de 51 cm (percentil 50) y perímetro cefálico de 33 cm (percentil 25); genitales externos simétricos, clasificación Prader III, tubérculo genital de 1,9 cm, sin hiperpigmentación ni rugosidades; masa inguinal derecha ovoide de 10x5 mm de diámetro (Figura 1). No presenta trastorno hidroelectrolítico, ni hipoglucemia y la 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) es normal.

Procedimientos diagnósticos y evolución

Se realiza al 16° día de vida una ecografía que señala pequeños nódulos hipoecoicos de 9,6 x 4,5 mm y de 9 x 4,5 mm en región inguinal que podrían corresponder a las gónadas. Adicionalmente no se identifican ovarios en su posición habitual.

Además, test de hCG (se obtuvo muestra para determinaciones basales el día 17 de vida, posteriormente se aplicaron 1.500 unidades/día intramusculares durante 3 días, inciando el día 18º de vida, y toma de muestra de sangre 24 horas después de la última dosis administrada, el día 21º de vida), con los siguientes resultados:

Figura 1a. Apariencia de los genitales externos. Se indica con la flecha masa ovoide inguinal derecha.



Se indica con la flecha masa ovoide inguinal derecha.

Ø Basal (Día 17° de vida) LH: 8,96 mUI/ml, FSH: 25, 31 mUI/ml, Testosterona libre: 1,02 pg/ml; y

Ø Postestimulación (Día 21° de vida) Testosterona libre: 2,2 pg/ml.

Se observa baja adherencia al seguimiento médico y el paciente consulta nuevamente a los 11 meses de edad, con resultados de cariotipo 46,XX.

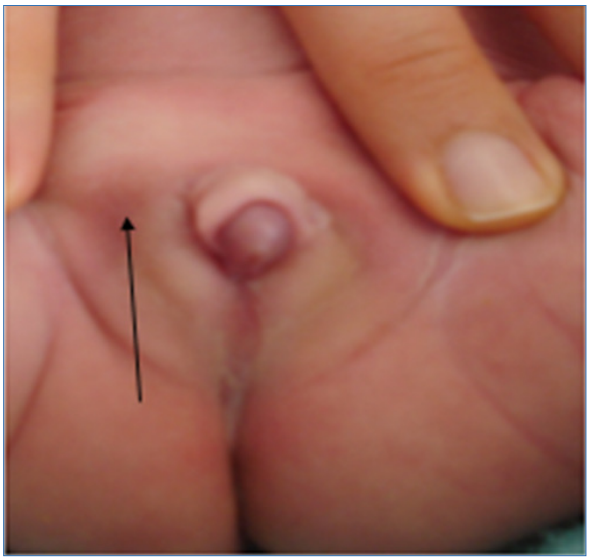
En la genitografía se identifica estructura de tejido blando de longitud aproximada de 3,2 cm, y cuya localización retrovesical y pararectal derecha, en continuidad con el contenido inyectado en la región vaginal, es consistente con un útero cuya textura es característica y presenta un discreto engrosamiento del endometrio.

Se programa al paciente para biopsia y resección gonadal, y herniorrafia inguinal bilateral, procedimiento que se realiza sin complicaciones. El resultado del análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas reporta presencia de tejido testicular y ovárico simultáneamente en ambas gónadas (Figura 2). Adicionalmente, el estudio molecular del gen SRY en sangre total, descarta su presencia.

Tratamiento

Con los hallazgos anteriormente mencionados, se define entonces que el caso corresponde a una alteración del desarrollo sexual ovotesticular 46, XX, SRY negativo. Se realiza asignación de género femenino, se considera pertinente la realización de gonadectomía bilateral ante el riesgo de malignización del tejido gonadal, adicionalmente la paciente se encuentra

Figura 1a. Apariencia de los genitales externos.



Se indica con la flecha masa ovoide inguinal derecha.

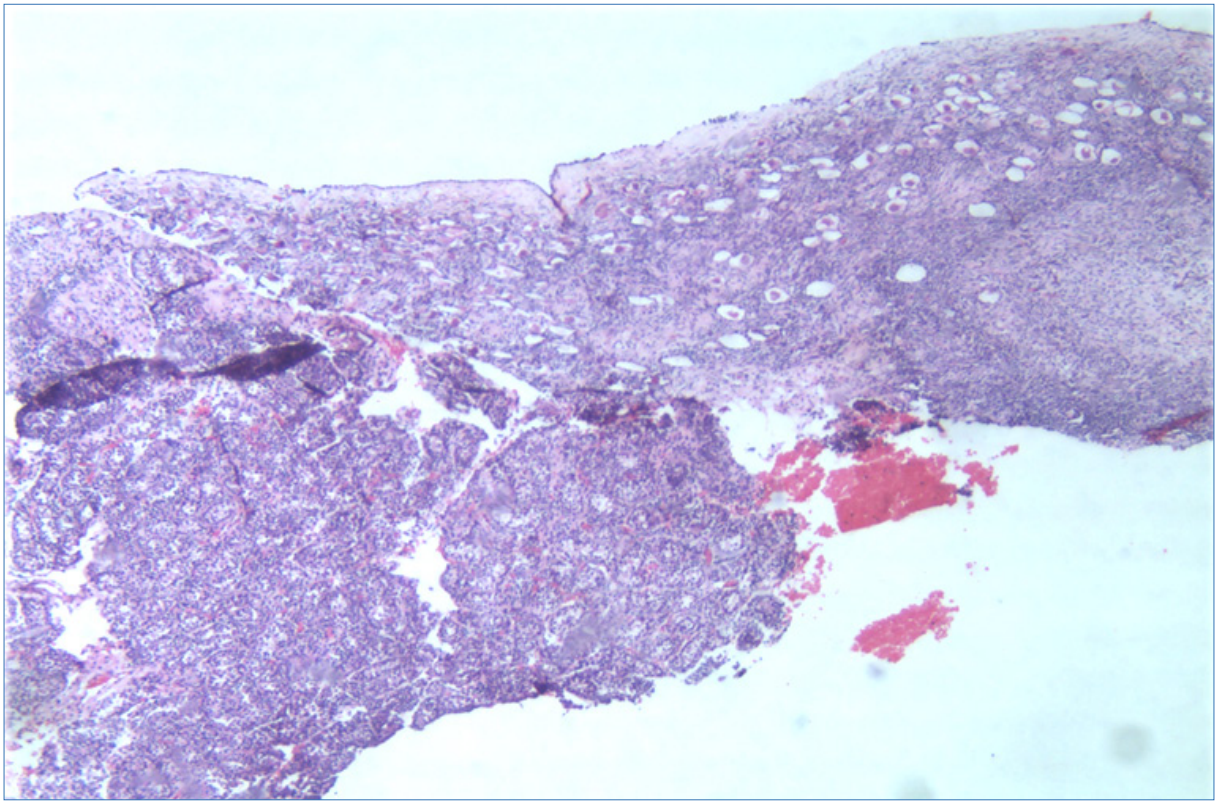
programada para remodelación de sus órganos genitales externos en la institución y se propone seguimiento continuo posterior con el fin de establecer un tratamiento hormonal sustitutivo feminizante al llegar a la edad del desarrollo puberal.

Discusión y conclusiones

El actual caso se trata del primer caso de ADSOT descrito en Santander, Colombia, que requirió intervención especializada de varias áreas médico-quirúrgicas como endocrinología pediátrica, cirugía pediátrica, radiología pediátrica, genética, y ginecología. Es importante resaltar que el diagnóstico precoz de estas condiciones, aporta un gran beneficio para los pacientes, ya que cambian de una forma radical su tratamiento y permite establecer pronóstico y asesoría adecuada. Se logra entonces, en esta situación realizar confirmación diagnóstica temprana de sexo cromosómico 46,XX, SRY negativo, presencia de estructuras compatibles con genitales internos femeninos, y ovotestes bilateral; y adicionalmente el test de hCG demostraba la presencia de células de Leydig funcionales pero con valores elevados de gonadotrofinas relacionadas con daño gonadal. Por todo lo anterior se considera realizar asignación de sexo femenino, considerando también, que los órganos genitales externos coinciden de mejor manera con un fenotipo femenino.

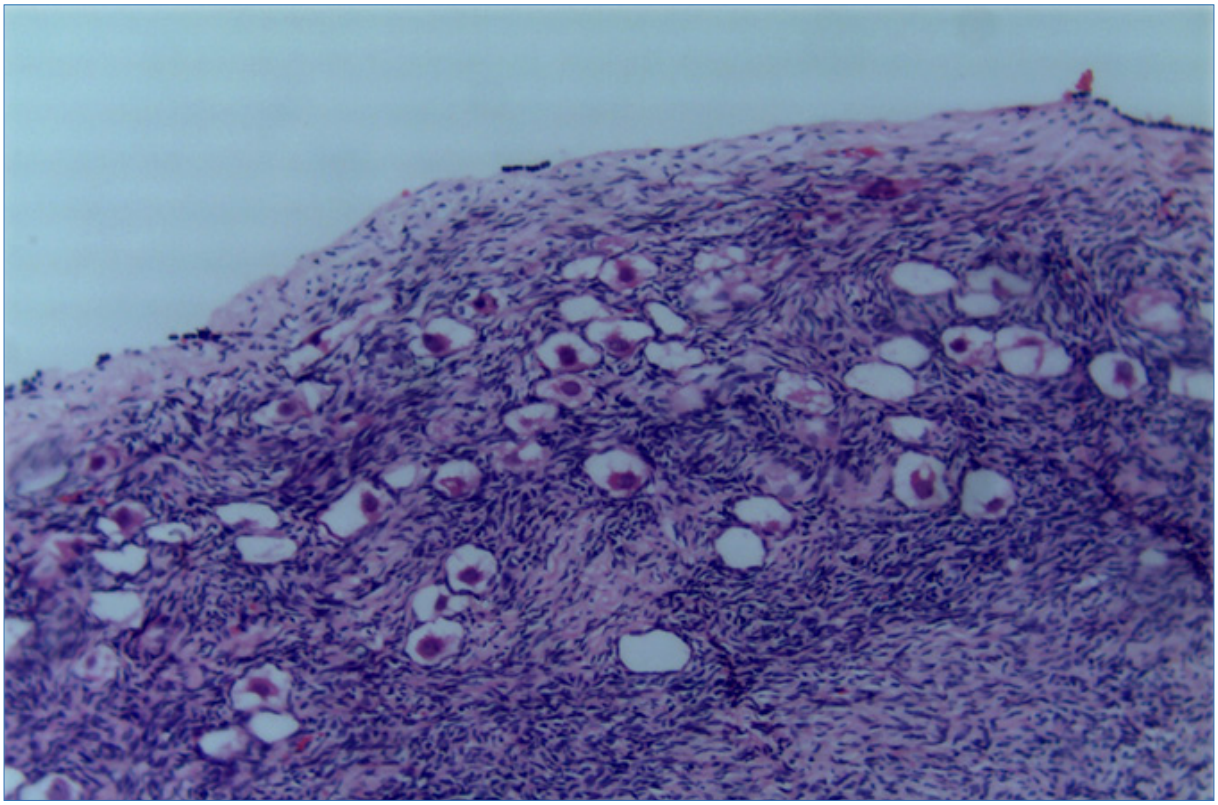
El tratamiento quirúrgico realizado en estos casos es la extirpación de gónadas y, en algunos casos los genitales internos, que se opongan al sexo asignado, y la reconstrucción de los genitales externos. Generalmente, cuando la asignación de sexo es masculina, es pertinente en algunos casos, retirar el tejido testicular, si

Figura 2a. Presencia de tejido testicular y ovárico.



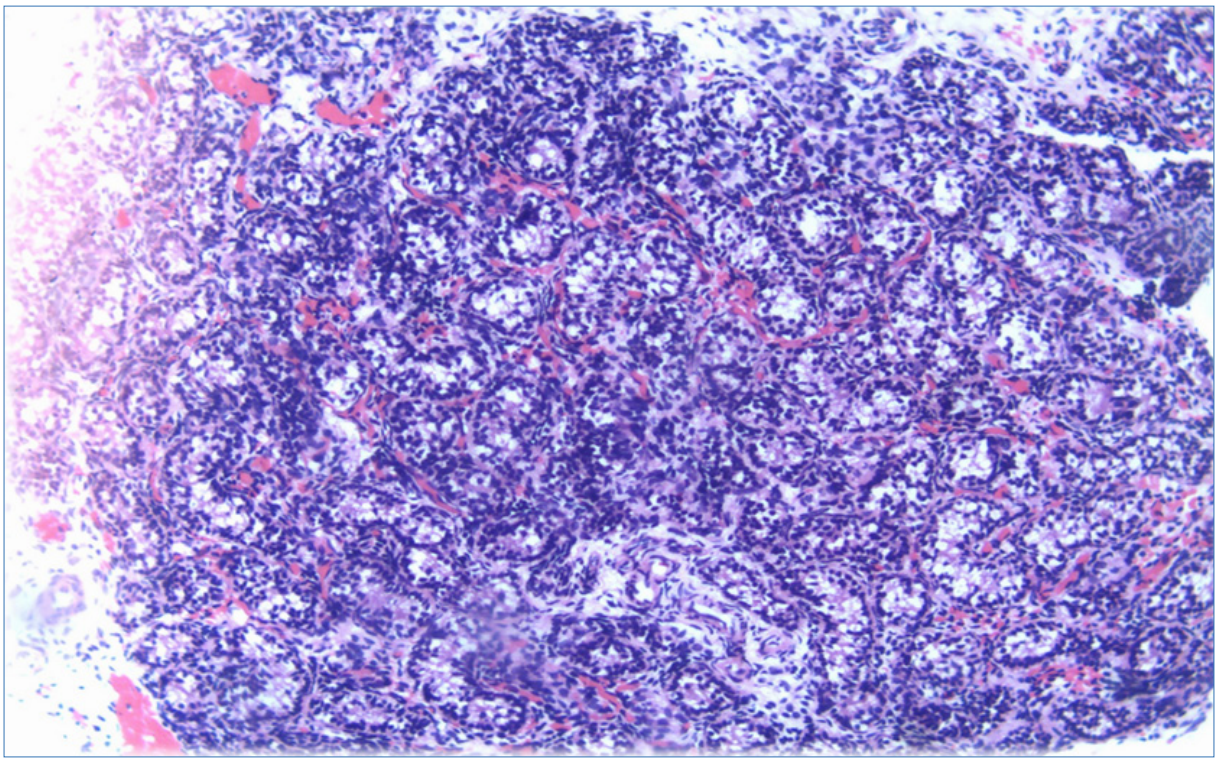
Se aprecian ambos componentes:Túbulos seminìferos y folículos primordiales. Tinción hematoxilina-eosina, 10X.

Figura 2b. Tejido ovárico.



Aumento de los folículos primordiales. Tinción hematoxilina-eosina, 40X.

Figura 2c. Tejido testicular.



Aumento de los túbulos seminíferos. Tinción hematoxilina-eosina, 40X.

no es adecuadamente funcionante, por su alto riesgo de desarrollar malignidad, al igual que los casos de mosaicismo, cuando hay presencia del componente Y. En las mujeres se puede intentar conservar el tejido ovárico, ya que estas pacientes pueden ser potencialmente fértiles si se cuenta con adecuadas estructuras Müllerianas [9]. Sin embargo, se propone en este caso, gonadectomía total, con el fin de evitar que las células gonadales sufran un proceso de malignización derivado de las posibles mutaciones presentes, que condujeron a la alteración del desarrollo sexual, aunque no se encuentre presente el cromosoma Y. A pesar de que la incidencia de tumores gonadales, en las ADSOT es de aproximadamente 3%, y el tejido remanente debe estar bajo estricta vigilancia [10].

Se plantea entonces, la necesidad de suplencia hormonal en la paciente en un futuro, con seguimiento continuo, con el fin de brindarle los beneficios sistémicos que los estrógenos proporcionan. Cuando se decide asignación de género masculino, generalmente se realiza suplencia hormonal con testosterona y los individuos son infértiles [9].

En conclusión, las alteraciones del desarrollo sexual son consideradas, además de situaciones biológicas que deben recibir tratamiento, urgencias sociales en cuanto al tema se asignación de género, para la adecuada orientación hacia un rol. Debe procurarse ofrecer a estos pacientes y a su familia, todas las atenciones necesarias para asumir integralmente la situación desde todas las perspectivas del desarrollo humano, ya que son situaciones complejas. Se presenta entonces, un caso clínico clásico de alteración del desarrollo ovotesticular bilateral 46, XX, SRY negativo con tejido ovárico y testicular funcional, donde es importante resaltar, que el diagnóstico establecido tempranamente, permitió enfocar de la mejor manera a la paciente y a su familia, ofreciéndole las intervenciones médicas y quirúrgicas pertinentes a su situación Además, se le otorgará idealmente un seguimiento estricto para adecuar el tratamiento hormonal al desarrollo de la pubertad. Finalmente, esta paciente podrá lograr en un futuro el estado de embarazo a través de técnicas de implantación de óvulos fertilizados, ya que conserva genitales internos femeninos adecuados para esta condición.

Referencias Bibliográficas

1. Öcal G. Current concepts in disorders of sexual development. J Clin Res Ped Endo 2011; 3(3):105-114.

2. Fernández N, Rodriguez S, Perez J. Acute labioescrotal pain in a patient with ovotesticular síndrome. Case report. Journal of Pediatric of Urology 2013; e1-e4.

3. Douglas G, Axelrad ME, Brandt ML, Crabtree E, Dietrich JE, et al. Guidelines for evaluating and

managing children Born with disorders of sexual development. Pediatr Ann 2012; 41(4): e1-7.

4. Allen L. Trastornos del desarrollo sexual. Obstet gynecol Clin N Am 2009; 36: 25-45.

5. Hughes LA. Disorders of sex development: a new definition and classification. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2008; 22(1): 119-134.

6. Damiani D, Gil Guerra J. As novas definições e classificações dos estados intersexuais: o que o consenso de Chicago contribui para o estado de arte?. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51(6):1013-1017.

7. Öcal G, Berberoğlu M, Şiklar Z, Ruhi H, Tükün A, et al. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does “disorders of sexual development (DSD)” classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD?. Eur J Pediatr 2012; 171: 1497-1502.

8. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics 2006; 118: e488-500.

9. Pérez JF, Llinás E, Jiménez M, Jaramillo A. Presentación de un caso de hermafroditismo verdadero com ovotestes bilaterales descendidos a los pliegues labioescrotales. Revista Urología Colombia 2005; 15(1): 11-114.

10. Tran C, Semins M, Epstein J, Gearhart J. Ovotesticular disorder of sex development with mosaic 45,X/46,X, idic (Y) (q.11.23) karyotype and streak gonad. Urology 2011; 78: 1178-1181.

11. Villafañe VE, Blasco JA. Hermafroditismo verdadero. Un caso 46XY/46XX. Patología Rev Latinoam 2011; 49(2):138-140.

12. Parada A, Ríos R, Ebensperger M, Lardone MC, Piottante A, et al. 46,XX/SRY-negative true hermaphrodite. Fertil Steril 2010; 94: 2330.e 13-e16.