

Rev. Chil. Pediatr. 57(6): 536-541, 1986

Sexo ambiguo con constitución cromosómica 45,X/45,X,t(Y;14)

Dra. Carmen Noziglia del N¹; T.M. M. Angélica Alliende R.²; T.M. M. Virginia Carvajal D.²;
Dr. Walter Radrigán V.³; Dr. Raúl González A.⁴; Dr. Jorge Ruiz K.⁵; Dr. Ives Lacassie S.²

Ambiguous genitalia and 45,X/45,X,t(Y;14) chromosomal constitution

We report a patient evaluated in the newborn period because of ambiguous genitalia who presented normal hormonal levels and a 45,X/45,X,t(Y;14) karyotype. During the surgical repair of an inguinal hernia, Mullerian derivatives and gonads of misleading aspect were demonstrated. The histopathological study showed a streak gonad and an embryological teste. With the diagnosis of mixed gonadal dysgenesis, the teste was removed. The importance of cytogenetic, hormonal and histopathological studies in the diagnostic evaluation of patients with ambiguous genitalia is stressed. The hypothesis of a half chromatid translocation could explain the structural mosaicism found.

(Key words: Ambiguous genitalia, chromosomal abnormalities, mosaicism, half chromatid translocation, cytogenetics).

La incidencia de anomalías cromosómicas mayores tanto numéricas como estructurales es de 5,72 por 1.000 recién nacidos vivos¹. La translocación del cromosoma Y a uno de los autosomas tiene una incidencia de aproximadamente 1 en 2.000 recién nacidos²⁻⁴. Aunque hay casos descritos en pacientes con fenotipos alterados, estas translocaciones constituyen un hallazgo citogenético en personas sin manifestaciones físicas o mentales. Tampoco se ha descrito aumento de la incidencia de infertilidad o de abortos espontáneos en las familias de los probandos^{1,3,4}. La presencia de mosaicismos que comprometen los cromosomas sexuales y producen disgenesia gonadal o sexo ambiguo constituye una patología cromosómica algo más infrecuente¹.

En este trabajo se describe un niño que fue evaluado de recién nacido por presentar sexo ambiguo, cuyo estudio citogenético reveló una constitución cromosómica 45, X / 45, X, t (Y; 14) y en que el estudio histopatológico de gónadas demostró disgenesia gonadal mixta.

Caso clínico

Recién nacido, de padre (23 años) y madre (22 años), sanos, no consanguíneos y cuyo único antecedente familiar es el de un tío paterno con síndrome de Down. Producto del primer embarazo, deseado, controlado, sin complicaciones. Parto eutócico, a las 42 semanas de gestación (7/1/84), peso 2.660 g (P 10 Lubchenco), talla 46,5 cm (sobre P 10), circunferencia craneana (CC) 33 cm (bajo P 25) y Apgar 9 al minuto. En los genitales (Fig. 1), se observaba la presencia de labios mayores sin gónadas palpables (A,B), clítoris hipertrófico (A-D) y orificio uretral perineal con canal abierto hasta el extremo libre del clítoris (C). La evaluación endocrinológica se realizó a la semana de vida: 17 cetosteroides urinarios (17 Ks): 0,3 mg x 24 h y 0,4 mg x 24 h; 17 hidroxisteroides urinarios (17 OH): 2,4 y 0,7 mg x 24 h; Pregnantriol urinario 0: Dehidroepiandrosterona urinaria 0,1 mg x 24 h; Progesterona plasmática: 0,35 mg x ml; Cortisol plasmático (A.M.): 16,3 µg%; Testosterona plasmáti-

1. Servicio de pediatría, Hospital Naval, Valparaíso y Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar.
2. Unidad de genética, INTA, Universidad de Chile.
3. Servicio de cirugía infantil, Hospital Naval, Valparaíso.
4. Servicio de anatomía patológica, Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar.
5. Laboratorio de endocrinología, Hospital Naval, Valparaíso.

* Trabajo presentado en la XVII Reunión Anual de la Sociedad de Genética de Chile, Santiago, 1984.

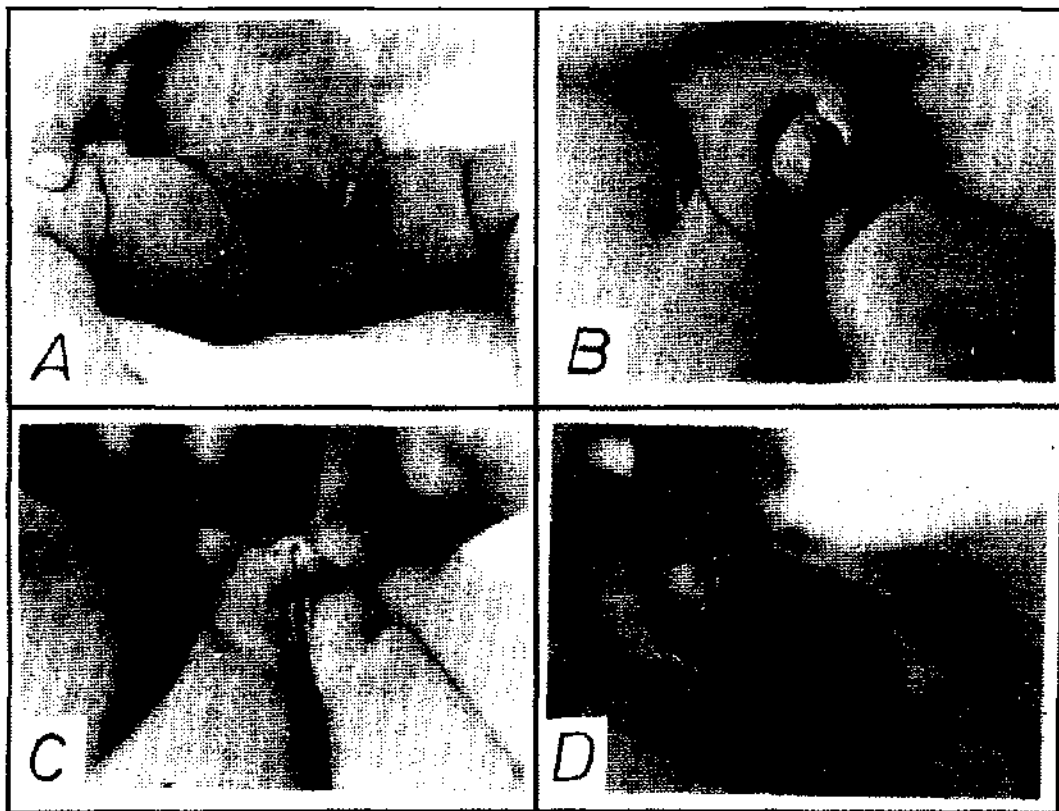


Figura 1. Genitales externos del paciente a la edad de 5 meses.

ca: 50 ng/dl); pielografía y cistografía normales. Cromatina nuclear negativa. El cariograma con técnica de bandejo GTC, Q y CGB⁵ demostró una constitución cromosómica 45, X / 45, X, t (Y; 14) (Fig. 2), cada línea en el 50% de las mitosis.

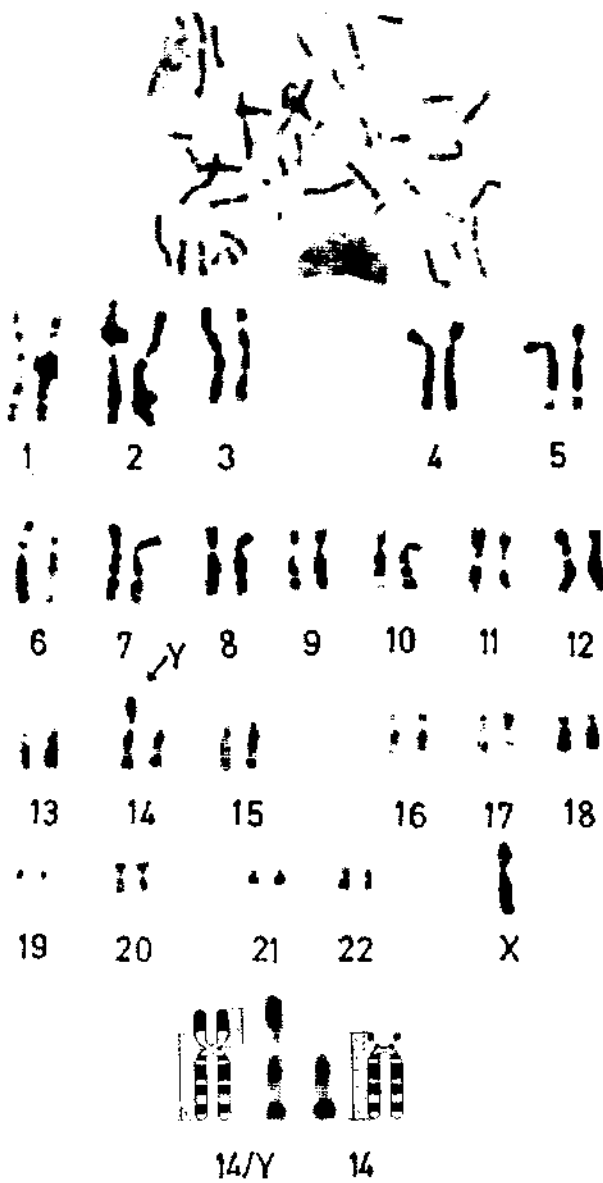
Durante los primeros 11 meses de vida el ritmo de crecimiento y el desarrollo psicomotor fueron normales. En el control de los 5 meses

además de las alteraciones descritas en el periodo de recién nacido - llamó la atención la presencia de hernia inguinal izquierda. Antes de proceder a su reparación quirúrgica (20/6/84), se exploró, bajo anestesia general, el orificio posterior de la uretra, demostrando la existencia de una vagina de 4 cm de profundidad y escaso diámetro, por lo que se amplió su apertura al exterior. Durante la reparación de la hernia se encontró un pequeño útero con dos trompas en posición normal. Contigua a la trompa izquierda existía una gónada que parecía ovario normal. En el ligamento ancho del mismo lado existía otra masa que se interpretó como testículo atrofico por lo que fue extirpada. En la exploración del lado derecho no se detectó gónada. Se tomaron muestras de tejido de ambas trompas y de la gónada, cuyo estudio histopatológico mostró que ambas trompas uterinas eran histológicamente

normales (Fig. 3-A); pero la masa que macroscópicamente parecía ovario normal presentaba capa albugínea definida, túbulos seminíferos embrionarios, poco desarrollados, reducción del diámetro tubular medio, índice de fertilidad 50% y predominio de células de Sertoli inmaduras. El intersticio incluía escasas células de Leydig (Fig. 3-B). En un sector de la muestra se observó una estructura con caracteres de epidídimo, con ductus, muchos de ellos dilatados, y epitelio estratificado alto (Fig. 3-C). Se concluyó que se trataba del tejido testicular de tipo embrionario con epidídimo. La masa del ligamento ancho que macroscópicamente parecía un testículo disgenético presentaba estroma fusocelular denso, cordones epiteliales primitivos alternando con zonas ricas vascularizadas y zonas de fibrosis densa (Fig. 3-D), concluyéndose que correspondía a una gónada veteada.

DISCUSION

La conjunción de dos alteraciones cromosómicas, como translocación (Y;14) en mosaico en un paciente 45,X es poco frecuente e interesante. La translocación de un cromosoma Y a un autosoma pareciera ser un hallazgo sin mayor trascen-



45,X,-14, t(Y:14) (14qTER → 14p1::Yq1 → YqTER)

Figura 2. Cariotipo con bandeo GTG de la línea celular 45,X, t (Y:14) presente en el 50% de las mitosis. La otra línea celular era 45,X.

dencia de acuerdo con un estudio en poblaciones no seleccionadas³. Las translocaciones descritas con más frecuencia son Y/15 e Y/22, aunque también se han encontrado translocaciones Y/5, Y/7, Y/13 e Y/21³. Cuando el cromosoma Y se transloca al X, los sujetos pueden ser de sexo masculino o femenino, dependiendo de la porción del cromosoma Y comprometido⁶. Los determinantes testiculares parecen estar localizados en el brazo corto (Yp), cerca del centrómero^{7,8}.

Se sabe que estos determinantes son responsables de la diferenciación de las gónadas embrionarias indiferenciadas en testículos. Esta parece ser la única función genética del cromosoma Y, ya que la diferenciación masculina se efectúa bajo la influencia de andrógenos secretados por los testículos⁹. Si sólo existe Yq, los pacientes son de sexo femenino y la translocación puede ser transmitida a hijos hombres o mujeres⁶.

El mosaïcismo consiste en la presencia simul-

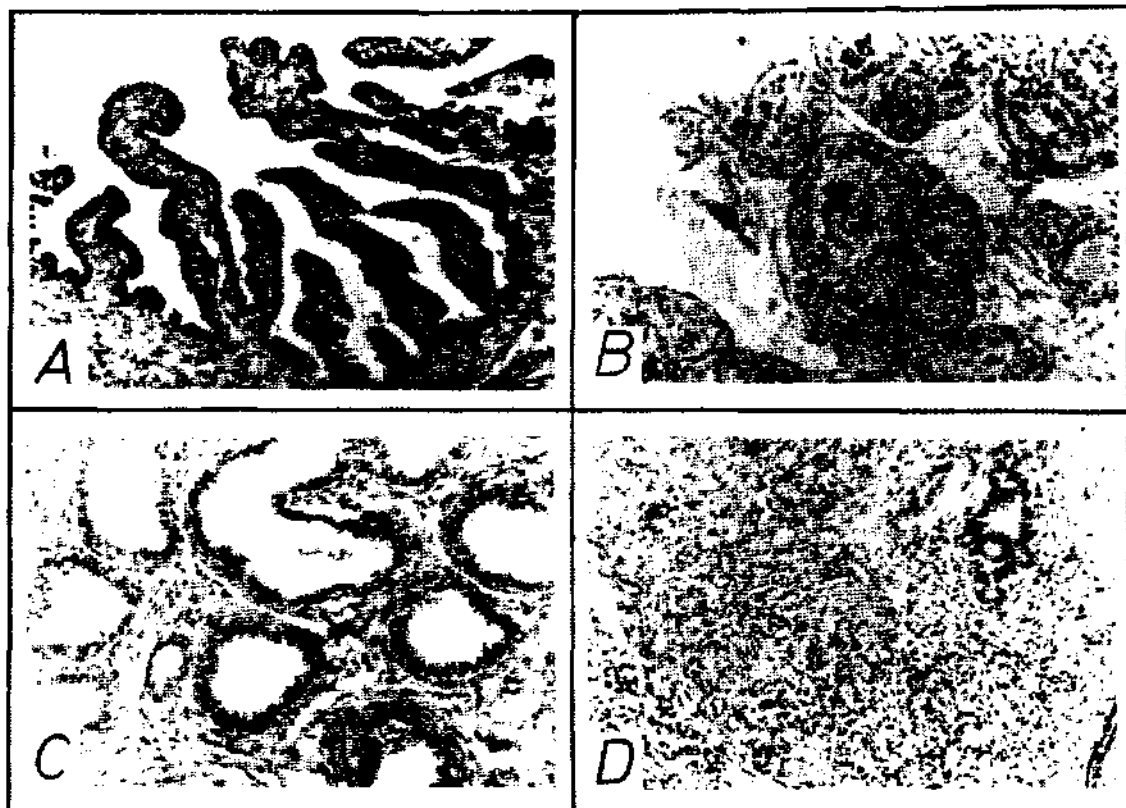


Figura 3. Hallazgos histopatológicos: A. Trompa normal; B. testículo; C. epidídimo; D. gónada veteada.

tánea de dos o más líneas celulares diferentes en un individuo. Tradicionalmente los mosaicos se han explicado como resultantes de no disyunción o retardo de la anafase mitótica luego que un espermio normal fecunda a un óvulo también normal. Sin embargo, utilizando marcadores cromosómicos, se ha demostrado recientemente que un porcentaje importante de los mosaicos de síndrome de Down provienen de una no disyunción meiótica¹⁰. La forma más corriente de mosaicismo asociado a disgenesia gonadal es 45,X/46,XX⁷. Los individuos que presentan una línea celular 45,X, y por lo menos una que contenga un cromosoma Y, pueden manifestar toda una gama de fenotipos: genitales externos femeninos, ambiguos, masculinos con criptorquidea o hipospadia y ocasionalmente masculinos casi normales⁷. Otros mosaicos más raros son 45,X/47,XYY y 45,X/46,XY que aparentemente están asociados al mismo espectro fenotípico⁷. También han sido descritos mosaicos X/XX/XY, X/XXX, X/Xiso YY, X/XY/XXX^{11,12}, X/XXX, XX/XXp-, X/XYP-, X/XXX, X/YYYY¹³, que pueden mostrar estigmas del síndrome de Turner o no tener anomalías somáticas.

La mayoría de los pacientes 45,X/46,XY

con genitales externos femeninos o ambiguos posee derivados Mullerianos⁷. Las gónadas de los pacientes 45,X/46,XY pueden ser testículos disgenéticos o gónadas "veteadas". Las gónadas "veteadas" no pueden distinguirse histológicamente de las encontradas en personas con disgenesia gonadal 45,X⁷. En las disgenesias gonadales mixtas también pueden encontrarse ovotestes y ovario. En cuanto al ductus que acompaña a las gónadas: siempre al lado de un ovario hay una trompa; junto a un testículo generalmente, hay deferente y epidídimo, pero se han descrito casos en que se ha encontrado una trompa y en éstos la biopsia del testículo ha demostrado que es inmaduro; adyacente a un ovotestes puede haber una trompa o un deferente¹³. La apariencia macroscópica del ducto suele ser equívoca. No es raro que una aparente trompa hipoplástica resulte ser un conducto deferente en el examen microscópico. Lo contrario no sucede y siempre que macroscópicamente se ve un deferente, el examen microscópico lo confirma. Además, siempre que hay deferente también hay epidídimo¹³.

La posibilidad de mayor riesgo de no disyunción en portadores de translocación Y/autósoma aún no está resuelta³. Existen casos, posible-

mente excepcionales, en que portadores de translocaciones de este tipo han tenido hijos con la translocación y además una trisomía 21,XXY o una monosomía X³. Por otra parte se han descrito familias que, además de translocación entre autosomas involucrando el 21, han presentado mosaïcismo de los cromosomas sexuales. Más aún, otros miembros de una de estas familias sólo presentaban dicho mosaïcismo¹⁴. Aunque aún hay controversia, cada día existe más evidencia de que las translocaciones involucran mayor riesgo de no disyunción¹⁵. En nuestro caso, la translocación cromosómica que compromete al cromosoma Y fue confirmada mediante bandeó GTG (bandeo G con Tripsina y Giemsa) y bandeos C y Q que permiten reconocer con más facilidad el cromosoma Y debido a la fluorescencia característica de su brazo largo con la quinacrina que, aunque puede estar ausente en un bajo porcentaje de hombres normales, se detectó en el probando. Dado que la mayor parte del cromosoma Y estaría translocada al cromosoma 14 algún determinante testicular estaría presente.

El estudio cromosómico de ambos padres fue normal por lo que las alteraciones del probando sucedieron "de novo". El hallazgo de un trío paterno con trisomía 21 en la familia apoyaría la posible existencia de factores genéticos familiares para no disyunción.

La doble alteración cromosómica, se puede explicar de manera similar a los mosaicos estructurales¹⁶; si durante la primera fase de síntesis del DNA en la espermatogénesis se produce una rotura en media cromátide del cromosoma Y, con unión a un cromosoma 14, al final de la espermatogénesis habría 3 espermios con dotación haploide normal y uno con 22 cromosomas (1 Y/14). Al fecundar, este espermio, un óvulo normal se produciría un cigoto 45,X con una cromátide del Y translocada a un cromosoma 14. En la primera división del huevo, una célula continuaría con la translocación mientras la otra tendría una constitución 45,X, obteniéndose el carotipo final 45,X / 45,X,t (Y;14). Una discusión detallada de este mecanismo es motivo de otro trabajo¹⁷.

A pesar de que el sexo ambiguo fue sospechado por el pediatra en período neonatal y se comenzó el estudio de esta anomalía de inmediato, los padres le asignaron sexo femenino debido a las características de los genitales externos. Cuando se obtuvo el resultado del cariotipo, se discutió la dificultad de asignarle sexo masculino por el tamaño del clítoris y lo difícil que sería la reconstrucción quirúrgica de la uretra penéana. La existencia de una vagina larga, terminó por decidir completamente la asignación de sexo femenino, lo que se vió reforzado por el

hallazgo de útero y trompas de ubicación normal.

Los valores normales de testosterona de nuestro laboratorio, que utiliza la técnica de RIA de Forest¹⁸ modificada, son 0 a 100 ng x dl en mujeres y 300 a 1.000 ng x dl en hombres, no teniendo valores normales para niños. Los valores normales para recién nacidos con la técnica de Forest¹⁷ son 68,1 ± 59,5 ng x dl en varones y 12 ± 6,2 ng x dl en mujeres. Ellos bajan a 6,6 ng% en ambos sexos a la edad de 10 meses y se mantienen hasta la pubertad. La concentración de 50 ng x dl encontrado en nuestro paciente a los 4 meses de vida, parece estar de acuerdo con la presencia de un testículo¹⁸ debido a la existencia del cromosoma Y translocado.

En pacientes con hermafroditismo verdadero operados suelen haber errores en la interpretación de los hallazgos quirúrgicos de gónadas y ductos. Esto sucede especialmente en la apreciación de aparentes trompas que histológicamente resultan ser conductos deferentes. Por esta razón en la intervención se tomaron biopsias de trompas y de gónadas, cuyo diagnóstico, en efecto, fue distinto al macroscópico confirmándose que, en este tipo de pacientes, es fundamental el estudio histopatológico.

En los pacientes con disgenesia gonadal en que el cariotipo demuestra la existencia de un cromosoma Y, la conducta debería ser la extirpación de las gónadas en el momento del diagnóstico, ya que en 15 a 20% de los casos se desarrollan gonadoblastomas o disgerminomas, ocasionalmente durante las dos primeras décadas de la vida⁷. Los gonadoblastomas son tumores constituidos por elementos celulares embrionarios, germinales y no germinales (derivados del estroma de los cordones sexuales); en sí no son malignos pero lo son potencialmente o pueden estar asociados con disgerminomas u otros tumores malignos de células germinales, ocurriendo casi exclusivamente en gónadas disgenéticas^{7,19,20}. Los disgerminomas son los neoplasmas malignos más frecuentes en pacientes con disgenesia gonadal, con frecuencia representan crecimientos neoplásicos del componente de células germinales (células de tipo granulosa o de Sertoli) de un gonadoblastoma^{19,20}. También pueden desarrollar coriocarcinoma (o corioepitelioma) o carcinoma embrionario.

Las gónadas veteadas de personas 45,X / 46,XY, que por lo general no pueden distinguirse histológicamente de las de otras con disgenesia gonadal 45,X, suelen presentar gonadoblastomas y disgerminomas¹⁷, a diferencia de los pacientes con síndrome de Turner que tienen poco riesgo.

Dado que en la primera intervención no se extirpó la gónada que macroscópicamente parecía ovario normal y posteriormente resultó ser un

testículo, se realizó una nueva intervención a los 10 meses de vida para extraerlo, por su potencial maligno y porque su producción de testosterona acarrearía virilización en una persona a la que se la había asignado sexo femenino.

La discreta clitoromegalia y leve fusión labial posterior observada sugieren alguna virilización ocurrida durante la vida fetal. Sin embargo, por la posición del meato uretral ésta debe haber sido escasa. Durante los meses de seguimiento de esta paciente se pudo observar un aumento de la clitoromegalia que aparentemente se detuvo con la extirpación del testículo a los 10 meses de vida.

Este caso tiene interés por la concomitancia de dos alteraciones cromosómicas en un mismo paciente y porque permite enfatizar los posibles errores en la interpretación de los hallazgos macroscópicos y la necesidad de contar con estudios de laboratorio, cromosómicos, hormonales e histológicos, en este tipo de afecciones.

RESUMEN

Se presenta un paciente evaluado en el PRN por presentar sexo ambiguo cuyo estudio hormonal fue normal pero la evaluación citogenética demostró la existencia de una translocación (Y;14) en mosaico: 45,X / 45,X, t (Y;14), posible de explicar por una translocación de media cromátide. Durante una hernioplastia se demostró la existencia de derivados mullerianos y dos gónadas de impresión equivocada que, histológicamente, correspondieron a testículo embrionario y a gónada veteada. Con el diagnóstico de disgenesia gonadal mixta el testículo fue posteriormente extirpado. Se enfatiza la importancia de los estudios citogenéticos, hormonales e histopatológicos en la evaluación diagnóstica de pacientes con sexo ambiguo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Fanny Corfes su desinteresada colaboración en la preparación del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Friedrich, U., Nielsen, J.: Chromosome studies in 5,049 consecutive newborn children. *Clin. Genet.* 4: 333, 1973.

2. Schmid, M., Schmidtke, J., Kruse, K., Tolkdorf, M.: Characterization of a Y/15 translocation by banding methods, distamycin. A treatment of lymphocytes and DNA restriction endonuclease analysis. *Clin. Genet.* 24: 234, 1983.
3. Nielsen, J., Rasmussen, K.: Y/Autosomal translocation. *Clin. Genet.* 9: 609, 1976.
4. Nielsen, J., Friedrich, U., Hreidarsson, A.B., Noel, B., Quack, B., Mottet, J.: Brilliantly fluorescing enlarged short arms D or G. *Lancet* 1: 1049, 1974.
5. Dutrillaux, B., Couturier, J.: La pratique de l'analyse chromosomique. *Techniques de Laboratoires.* Masson, Paris, 1981.
6. Zuffardi, O., Maraschio, P., Lo Curto, F., Muller, U., Giarola, A., Perotti, L.: The role of Yp in sex determination: New Evidence from X/Y Translocation. *Am. J. Med. Genet.* 12: 175, 1982.
7. Simpson, J.L.: Disorders of sexual differentiation. Etiology and Clinical delineation. Academic Press, New York, 1976.
8. McKusick, V.A.: The Human Gene Map 1 December 1984. *Clin. Genet.* 27: 207, 1985.
9. Cassorla, F.G., Emanuel, B.S., Parks, J.S., Wu, C.H., Wheeler, J.E., Tenore, A.: Cytogenetic and endocrine findings in a female with 45,X, t (Y;18) (p11; p11). *Clin. Genet.* 19: 312, 1981.
10. Nikawa, N., Kajii, T.: The origin of mosaic Down syndrome: Four cases with chromosome markers. *Am. J. Hum. Genet.* 36: 123, 1984.
11. Josso, N., De Grouchy, J., Nezelof, C., Frezal, J., Jammet, M.L., Lamy, M.: Mixed gonadal dysgenesis. *Am. J. Dis. Child.* 112: 531, 1966.
12. Gardner, L.L.: Endocrine and Genetic disease of childhood and adolescence. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 2nd. Ed. 1975.
13. Van Niekerk, W.A.: True Hermaphroditism. Harper and Row Publishers Inc., Maryland, 1974.
14. Smith, A., Elliott, B.: Occurrence of sex chromosome mosaicism and translocation Down's syndrome in the same family. *Clin. Genet.* 17: 341, 1980.
15. Curotto, B., Seebach, Ch., Lacassie, Y.: Alteraciones cromosómicas estructurales parentales y síndrome de Down. *Arch. Biol. Med. Exp.* 14: 50 (A), 1981.
16. Cantú, J.M., Rivas, F., Rivera, H., Ruiz, C.: The prezygotic origin of structural mosaicism. *Ann. Génét.* 28, 2: 73, 1985.
17. Allende, M.A., Cortés, F., Noziglia, C., Carvajal, M.V., Lacassie, Y.: Mixed gonadal dysgenesis with 45,X / 45,X, t (Y;14) explainable by a prezygotic (meiotic) half chromatid translocation (Observaciones no publicadas).
18. Forest, M.G., Cathiard, A.M., Berkand, J.A.: Total and unbound testosterone levels in the newborn and in normal and hypogonadal children: Use of a sensitive radioimmunoassay for testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 1132, 1973.
19. Gallager, H.S., Lewis, R.P.: Sequential gonadoblastoma and choriocarcinoma. *Obstet. Gynecol.* 41: 123, 1973.
20. Talerman, A., Huysinga, W.T., Knipers, T.: Dysgerminoma. *Obstet. Gynecol.* 41: 137, 1973.