Rev. Chil. Pediatr. 59 (6): 388-391, 1988

Pseudohermafroditismo masculino con mosaico 45 X/46 XYq-

Dra. Raquel Burrows A.¹; Dr. Manuel Aspillaga H.³; Dr. César Izzo²; Dr. Juan J. Latorre L.⁴;
Dra. Isabel Avendaño B.³; Dra. Gislaine Morison L.³; Dr. Santiago Muzzo B.¹

Male Pseudohermaphroditism with 45 X/46 XYq- mosaicism

A case of male pseudohermaphroditism in a 2 month old infant, with internal and external genital ambiguity, karyotyped 45 X/46 XYq-, with bilateral testes and rudimentary uterus, is reported. The possibility of partial translocation of the paternal Y chromosome without transfer of the translocated piece to the patient together with loss of the abnormal Y chromosome in some cells later along embryogenesis is proposed on theoretical basis as an explanation to this kind of mosaicism.

(Key words: sex chromosome abnormalities, sex differentiation disorders, mosaicism, ambiguous genitalia.)

Varios autores han descrito el modelo cromosómico 45 XO/46 XY, encontrando una amplia gama de fenotipos, siendo varios de ellos portadores de retraso estatural y ciertos estigmas como cuello corto, cabello de implantación baja, cúbito valgo, entre otros^{1,5}. Con respecto al modelo cromosómico 45 XO/46 XYq-, se han reportado varios casos, presentando también éstos una variedad de fenotipos que van del masculino al femenino, pasando por la ambigüedad de genitales externos^{15,9}. Por otra parte, tampoco parece existir correlación entre el modelo cromosómico y las características morfológicas de gónadas, describiéndose presencia de testículos uni o bilaterales, ovotestes, bandeleta fibrosa uni o bilateral. Es conocido el riesgo de malignización de las gónadas en estos casos de disgenesia gonadal, aun mayor cuando existe un cromosoma Y corto, como en el paciente que se describe a continuación, lo que obliga a extirpación precoz de las gónadas⁶.

CASO CLINICO

Lactante, remitido a los dos meses de edad para estudio de ambigüedad de los genitales externos. Segundo hijo de padres jóvenes, sin consanguinidad. Un hermano

de dos años, sano, con estatura normal. El padre tiene una estatura de 1,70 m y la madre 1,55 m. El embarazo evolucionó sin problemas, pero la madre administró tres inyecciones cuya naturaleza no precisa durante el 2º mes de amenorrea, para aclarar la etiología de ésta. Parto de término, eutósico. Peso de nacimiento: 2,800 g. Estatura: 48 cm. Al ingresar pesaba 4,500 g y medía 55 cm de estatura (peso/edad en el percentil 50 y talla/edad entre los percentiles 25 y 10, según tablas OMS), sin estigmas genéticos de tipo Turner. Existía una ambigüedad de genitales externos caracterizada por labios mayores con aspecto de escroto bifido, entre los cuales emergía falo de 2,5 cm de largo, con glándula y capuchón (figura 1). En la región perineal en los labios existe una zona con aspecto de membrana cribosa bajo la cual existían dos orificios. En algunas ocasiones se palpaban dos masas, una en cada conducto inguinal, de 1 cm de diámetro, fácilmente desplazables. En el tacto rectal sólo se palpó un cordón en línea media de 2,5 x 0,2 cm. Presión arterial normal. Sin desarrollo mamario, vello sexual ni pigmentaciones anormales.

No se encontraron células cromatina positivas en 300 analizadas; excreción de 17-ketoesteroides urinarios fue de 0,21 mg/24 horas, 17-hidroxicorticosteroides urinarios 0,1 mg/24 horas. El estudio radiológico, mediante la inyección del medio de contraste en el orificio perineal superior, reveló una uretra de tipo masculino que terminaba en una vejiga de aspecto normal (figura 2). La inyección en el orificio perineal inferior reveló una estructura alargada terminada en fondo de saco, sin imagen de cuello. El cariotipo en linfocitos de sangre periférica con método de bandeado G-Tripsina reveló un mosaico 45 XO/46 XYq-: de 60 mitosis analizadas, 53 eran 45 XO y 7 eran 46 XYq-. En la figura 3 mostramos el cariotipo 46 XYq-, donde el cromosoma Y se ve más pequeño que lo normal, por delección parcial del brazo largo. En la laparotomía exploratoria se encontraron dos masas de aspecto de gónadas no claramente diferenciadas, una de las cuales estaba en un saco herniario. Cada masa continuaba en una estructura alargada

1. Unidad de Endocrinología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, y los servicios de:

2. Urología,

3. Genética, y

4. Anatomía patológica del Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

da; éstas llegaban a un cuerpo central triangular, de aspecto fibroso, en cuya base de inserción se palpaba una zona nodular más densa de 2,5 x 0,2 cm. Las biopsias en cuña de cada una de las gónadas fueron informadas histológicamente como testículos. Además, se hizo una biopsia de una de las estructuras alargadas, encontrándose características histológicas de conducto deferente (figura 4). A los cuatro meses de edad se realizó clitoridectomía y a los tres años gonadectomía bilateral. El estudio anatomopatológico de las estructuras extirpadas reveló un tejido testicular normal para la edad, conductos deferentes, útero rudimentario y restos de estructura de Müller.

En una etapa posterior se completará la plástia de genitales externos. En controles posteriores la paciente ha evolucionado con estado de nutrición adecuado, ritmo de crecimiento lento (estatura de 96 cm a los cuatro años tres meses, bajo el percentil 3). Las concentraciones de T_3 , T_4 , TSH y la de hormona de crecimiento después de un estímulo con L-Dopa fueron normales.

Figura 1: Genitales externos del paciente.

Figura 2: La genitografía reveló una uretra de tipo masculino con término en una vejiga urinaria de apariencia normal.

PACIENTE L.P.A.

Figura 3: Cariotipo 46 XYq- con un Y más pequeño que lo normal, debido a una delección del brazo largo.

Figura 4: Histología de testículo normal de la gónada extraída (40x).

DISCUSION

Cuando la cromatina nuclear es negativa las posibilidades de cariotipo son: modelo XY con Y estructuralmente normal o alterado, modelo XO, otra anomalía cromosómica con sólo un

cromosoma X, o un mosaico de las formas descritas.

Los desórdenes de la diferenciación sexual, asociados a alteraciones estructurales de cromosomas sexuales, son menos frecuentes que los asociados a cambios numéricos. La mayoría de las alteraciones estructurales reportadas afectan el cromosoma X, siendo menos frecuentes las alteraciones del cromosoma Y.

Las posibilidades etiológicas de un mosaico 45 XO/46 XYq- son variadas, describiéndose disgenesia gonadal para tipo Turner, disgenesia gonadal mixta, hermafroditismo verdadero, pseudohermafroditismo masculino disgenético con testículos bilaterales. Este último cuadro corresponde a la variante cromatina negativa de las disgenesias gonadales¹¹ en que existe tejido testicular.

El término gónada disgenética es un concepto anatomopatológico. En el caso del testículo, normalmente existe una relación entre células de Leydig y túbulos seminíferos; cuando esta relación se modifica o hay una alteración de

alguno de estos dos elementos, se habla de testículo disgenético. Las células de Leydig aparecen alrededor de los 7 u 8 años. En las disgenesias gonadales se describen alteraciones histológicas variadas, que van desde la ausencia de tejido gonadal, pasando por alteraciones intermedias como atrofia de túbulos seminíferos, gónadas de tipo primitivo, hasta alteraciones mínimas con disminución en el número de células de Leydig, lo cual no sería posible pesquisar antes de los 7 años de edad.

En nuestro paciente, la biopsia reveló tejido testicular, no siendo posible afirmar si eran disgenéticos o no. No se reveló tejido ovárico en ninguna de las dos gónadas. En este caso la alteración cromosómica podría haber influido para producir alguna alteración de las gónadas que explique la falta de masculinización de genitales externos, por ejemplo, mediante falla en la producción de testosterona testicular fetal, durante la etapa de diferenciación de genitales externos, de importancia fundamental para el desarrollo de ellos.

Se ha sugerido que existe en el brazo largo del cromosoma Y un factor protector de la aparición de las manifestaciones somáticas del síndrome de Turner¹².

En este enfermo la delección parcial del brazo largo del cromosoma Y posiblemente no comprometió el locus donde se localiza el factor protector, ya que la paciente no tenía el fenotipo Turner. Sin embargo, comprometió la estatura y parcialmente la expresión de la masculinidad, ya que la paciente presentó retraso de talla y ambigüedad de genitales.

Se han descrito diferentes hallazgos morfológicos en la laparotomía de los mosaicos XO/XY como: testículo unilateral normal o disgenético, testículos bilaterales disgenéticos, ausencia bilateral de gónadas con desarrollo del conducto de Müller, testículo, en un lado, y ovario, en el otro; testículo u ovario en un lado, y ovoteste, en el otro, etc. En nuestro paciente había testículos bilaterales con deferentes y desarrollo incompleto de los conductos de Müller. Esto podría deberse a producción insuficiente por parte de los testículos de sustancia inhibitoria de los conductos de Müller. Hipotéticamente la gran variedad de alteraciones de genitales externos e internos se explicaría por diferencias en la proporción de las dos líneas celulares del mosaico XO/XY¹⁸.

A este paciente se le asignó el sexo femenino dado que la constitución de genitales externos

indicaba mínimas posibilidades de desarrollo fático posterior que permitiera una función sexual masculina adecuada, y porque los padres deseaban una hija y la habían inscrito como mujer.

El mosaico cromosómico 45 XO/46 XYq—, encontrado en el cariograma, podría explicarse tal vez por un cromosoma Y del padre fragmentado por translocación parcial, sin transferencia del trozo translocado al hijo, surgiendo luego el mosaico por pérdida del cromosoma Y alterado en algunas células, a medida que avanzó la embriogénesis.

REFERENCIAS

1. Desjeux J.E., Gagnon J., Lehoef G., Strome G., Ducharme J.R.: Huit observations de mosaïque XO/XY dont une XO/XYq— avec gonadoblastoma. *Union Med Canada* 1979; 98: 1667-1685.
2. Davidoff F., Federman D.D.: Mixed gonadal dysgenesis. *Pediatrics* 1973; 52: 725-724.
3. Donahoe P.K., Crawford J.D. and Mendren W.H.: Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis and management. *J Pediatr Surg* 1979; 14: 287-300.
4. Kofman S., Pérez Palacios G., Medina M., Escobar N., García M., Ruiz L., Mutchinich O. and Lister R.: Clinical and endocrine spectrum in patients with 45 X/46 XY karyotype. *Hum Genet* 1981; 58: 373-376.
5. Ayuso, M.C., Ramos M.C., Bello M.C., Jiménez A., Sánchez A. and Herrera J.L.: Cytogenetic and clinical findings in ten 45 X/46 XY patients. *Clin Genet* 1984; 25: 336-340.
6. Tyrkus M., Mc Corquodale M., Postellon D. and Franco-Sáenz R.: Atypical gonadal dysgenesis: the role of Yq in determining phenotype and malignancy risk. *Clin Genet* 1984; 25: 259-266.
7. Berger R., Relier J.P., Salmon Ch. and Minlowsky A.: X/XY mosaicism with short Y. *Clin Genet* 1974; 5: 211-217.
8. Madan K., Gooren L. and Shoemaker J.: Three cases of sex chromosome mosaicisms with a non-fluorescent Y. *Hum Genet* 1979; 46: 295-304.
9. Scott-Curtis W.R., White B.J., Lucky A.W., Roche-Bender N., Knab D.R. and Johnsonbaugh R.E.: Gonadal dysgenesis with mosaicisms and non-fluorescent Y chromosome. Report of two cases with correlation of clinical pathological and cytogenetic finding. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 639-645.
10. Schlegel R.K. and Gardner L.I.: Ambiguous and abnormal genitalia. En: *Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence*. Ed. Gardner L.I., Saunders W.B. Company. New York 1975; pp. 571-609.
11. Grumbach M.M. and Conte F.A.: Disorders of sex differentiation. En: *Textbook of Endocrinology*. Ed. Williams R.H., Saunders W.B. Company. New York 1981; pp. 423-514.
12. Magnelli N., Viana-Morgante A.M., Frota-Pesoa O. and Taboada L. M.G.: Turner's syndrome and 46 X, i(Yq) karyotype. *J Med Genet* 1974; 11: 403-406.