

GONADOBLASTOMA BILATERAL EN DISGENESIA GONADAL PURA O SINDROME DE SWYER

Cristian J. Pérez MD*, Vanessa Blanco**, Andrés Rodríguez**, José Fernando Polo MD***

Resumen

La disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer es un trastorno genético de los cromosomas sexuales caracterizado por ser pacientes de fenotipo femenino pero con genotipo XY, ausencia de tejido gonadal funcional que impide la formación de la hormona antimülleriana y formación normal de estructuras derivadas del conducto de Müller. Esto puede darse por mutaciones de diferentes genes como el SRY del cromosoma Y, importante en el proceso de determinación sexual o como el SOX-9 y el WT-1, claves en la producción de proteínas que intervienen en el mismo proceso. Cursa con *gónadas acintadas*, estructuras ambiguas que predisponen a neoplasias como disgerminomas y gonadoblastomas. Se recomienda gonadectomía bilateral como se muestra en una paciente de 16 años con fenotipo femenino y genotipo 46XY.

Palabras clave: gonadoblastoma; neoplasias de células germinales y embrionarias, gonadoblastoma; síndrome de Swyer.

BILATERAL GONADOBLASTOMA IN PURE GONAD DYSGENESIS OR SWYER SYNDROME

Abstract

Pure gonad dysgenesis or Swyer syndrome is a genetic sex chromosome disorder characterized by a person with female phenotype and XY karyotype, absence of functional gonadal tissue with no production of anti-Müllerian hormone and normal formation of Müllerian duct derivatives. It may result from mutation of various genes such as the SRY gene of the Y chromosome, having an important role in the process of sex determination, or the sox-9 and the WT-1 genes, key in the production of proteins intervening in the same process. It manifests with *streak gonads*, ambiguous structures which increase the risk of tumors such as dysgerminoma and gonadoblastoma. Bilateral gonadectomy is advised, as reported in a 16 year-old patient having a female phenotype and 46XY karyotype.

Key words: gonadoblastoma; embryonic germ cell tumors, gonadoblastoma; Swyer Syndrome

Fecha recibido: mayo 5 de 2014 - Fecha aceptado: junio 24 de 2014

* Residente II de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Estudiante de medicina de XII semestre. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

*** Médico Patólogo Coordinador del servicio de Patología del Hospital Infantil Universitario de San José. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer es un trastorno de diferenciación sexual que cursa con un cuadro típico de pacientes que desde el nacimiento se ven del género femenino y como tal se desarrollan durante toda su vida, incluso pueden tener órganos sexuales internos femeninos pero por lo general hipoplásicos, por lo que desarrollan un cuadro de amenorrea primaria, la cual se consolida como la causa de consulta médica más frecuente.

Ocurre en 10 a 20% de los casos por una delección en el gen SRY, mientras que en el restante 80 a 90% el gen SRY es normal y el defecto se encuentra en otros factores determinantes del testículo como el SOX-9 y el WT-1¹ lo que conduce a ovarios con involución prematura ocasionando vestigios gonadales no funcionales y compuestos por tejido fibroso, conocidos como gónadas acintadas o *streak gonads*, los cuales tienen una alta incidencia de neoplasias como es el caso de los gonadoblastomas.

Esta neoplasia es una rara lesión compuesta por una combinación de células germinales y de los cordones sexuales que se presenta en gónadas anormales como son las acintadas, las indeterminadas y los testículos disgenéticos con un riesgo de aparición calculado en cerca de 30 %.²⁻⁴ Es un tumor poco invasivo y por lo general de pronóstico excelente, pero puede convertirse en disgerminoma (50%), tumor de seno endodérmico (20%), teratoma inmaduro (20%), carcinoma embrionario y rara vez coriocarcinoma⁴, que por ser invasivos es indispensable la extracción de estas estructuras poco definidas, poco tiempo después del diagnóstico de este síndrome.

Reporte de caso

Mujer de 16 años de edad que consulta por amenorrea primaria. Al examen físico se observan órganos sexuales externos de fenotipo femenino, con hipoplasia mamaria, sin crecimiento de vello axilar y púbico escaso, por lo cual se solicita un perfil hormonal que muestra FSH de 142 mUI/ml, LH 28 mUI/ml, prolactina 21.5 ng/ml, estradiol 5.0 pg/ml, testosterona total

37.6 ng/dl, DHEAS 208 ug/dl, cariotipo 46XY y con estudios radiológicos complementarios se considera candidata para resección gonadal por laparoscopia e instaurar tratamiento con estrógenos conjugados y calcitriol.

Durante la exploración quirúrgica se halla útero hipoplásico, gónadas bilaterales, la izquierda con cordón espermático en todo el trayecto sin entrar al canal inguinal y la derecha con cordón espermático solo en base con trayecto corto. Fueron resecadas y enviadas a patología.

El estudio microscópico evidencia la presencia de trompas uterinas, estroma ovárico (**Figura 1**) y una lesión tumoral compuesta por nidos de células gigantes con citoplasma claro, amplio y núcleo hiper cromático.

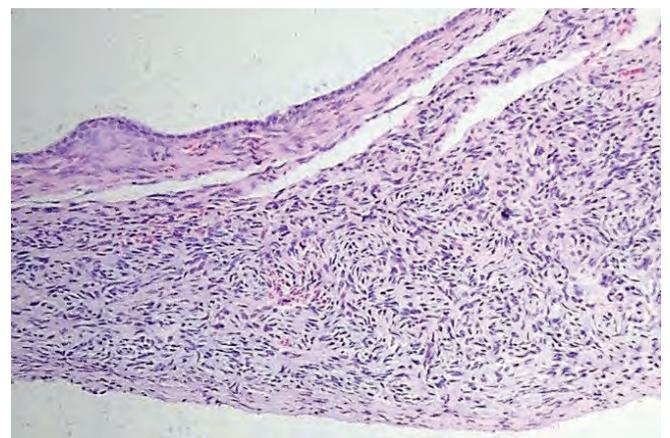
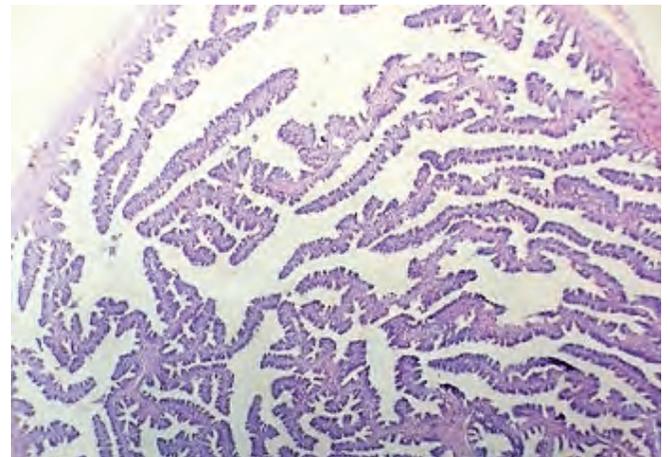


Figura 1. A: pared y luz de trompa uterina, este corte corresponde a una de las estructuras que fueron identificadas como cordón espermático en los hallazgos intraoperatorios. B: estroma ovárico, correspondiente a cortes de las gónadas.

tico, entremezclados con células de Sertoli y de la granulosa inmaduras, las cuales rodean espacios llenos de material eosinófilo de membrana basal; todos estos elementos se encuentran dispuestos dentro de un estroma luteinizado con células de Leydig. Además se reconocen dentro de las lesiones áreas de calcificación distrófica (**Figuras 2 y 3**). Se realizan estudios de inmunohistoquímica con OCT 3-4 y PLAP los cuales son reactivos en el componente tumoral germinal, calretinina reactiva en las células luteinizadas del estroma y en células mesoteliales y receptores de estrógenos y progesterona en estructuras epiteliales acompañantes dentro del estroma (**Figura 4**). La técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) en una muestra de sangre demostró hibridación de la sonda SRY para el cromosoma Y con fenotipo femenino.

Discusión

El síndrome de Swyer es poco común con una incidencia de 1/150.000 sin que se haya reportado en Colombia. Es importante conocerlo para diagnosticarlo en casos futuros, debido a la asociación con el gonadoblastoma cuya prevalencia exacta se desconoce. Ocurre más en la segunda década de la vida y debuta con un cuadro de amenorrea primaria y anomalías en el desarrollo de los genitales, en donde el 80%

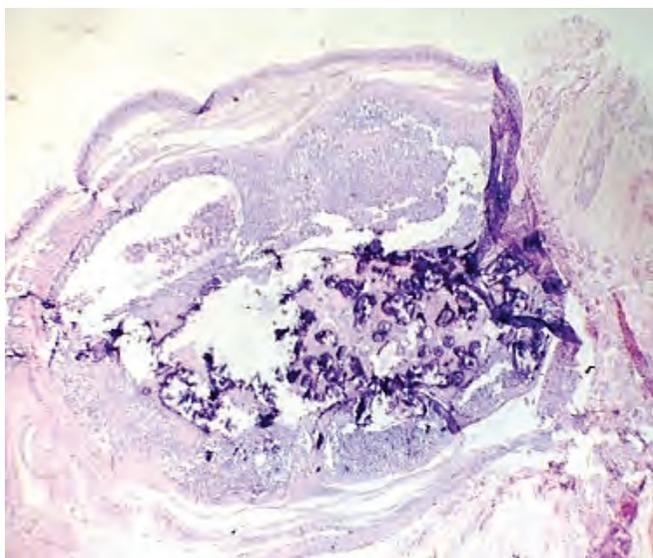


Figura 2. Microfotografía con bajo aumento (4x) en donde se observa completa la lesión de una de las gónadas, con calcificaciones.

de los pacientes poseen fenotipo femenino y el 20% restante masculino con alteraciones tales como criptorquidia, hipospadias y órganos sexuales femeninos internos. Los pacientes con fenotipo femenino presentan desarrollo anormal de los genitales con hipoplasia mamaria.^{3,5}

El gonadoblastoma es bilateral en más del 40% de los casos y su tamaño va desde microscópico hasta 8 cm de diámetro mayor y aunque los genitales externos de quienes tienen fenotipo femenino puedan ser normales, los órganos internos en la mayoría de los casos suelen presentar útero hipoplásico y trompas uterinas malformadas; se asocian con disgerminoma y el 8% con otros tumores de células germinales como coriocarcinoma, carcinoma embrionario o teratomas.⁵

Al microscopio se caracterizan por la presencia de células germinales primitivas con estromales de los cordones sexuales que se asemejan por la morfología y la inmunohistoquímica a las células de Sertoli y de la granulosa inmaduras. Se disponen en nidos rodeadas por estroma de tejido conectivo. Las germinales son grandes y redondas con citoplasma pálido y núcleo redondo con un prominente nucléolo; el inmunofenotipo representado por CD117(+) y OCT-4(+) corresponden a sus características germinales. Las células de los

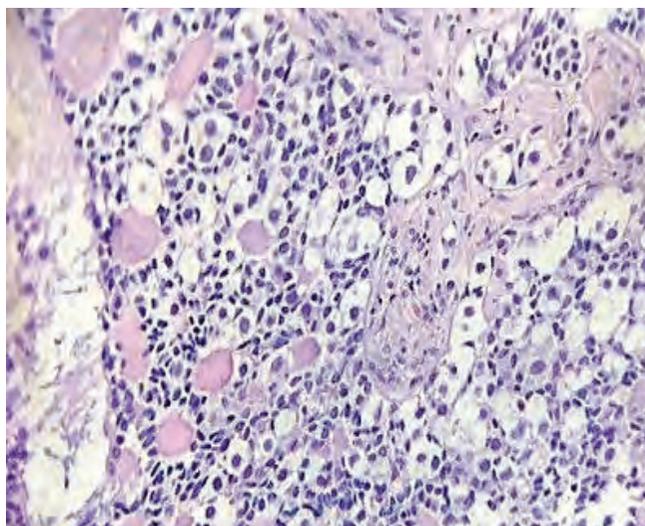


Figura 3. Microfotografía con alto aumento en donde se observan los nidos de células germinales y de los cordones sexuales, algunos rodeando material eosinófilo de membrana basal.

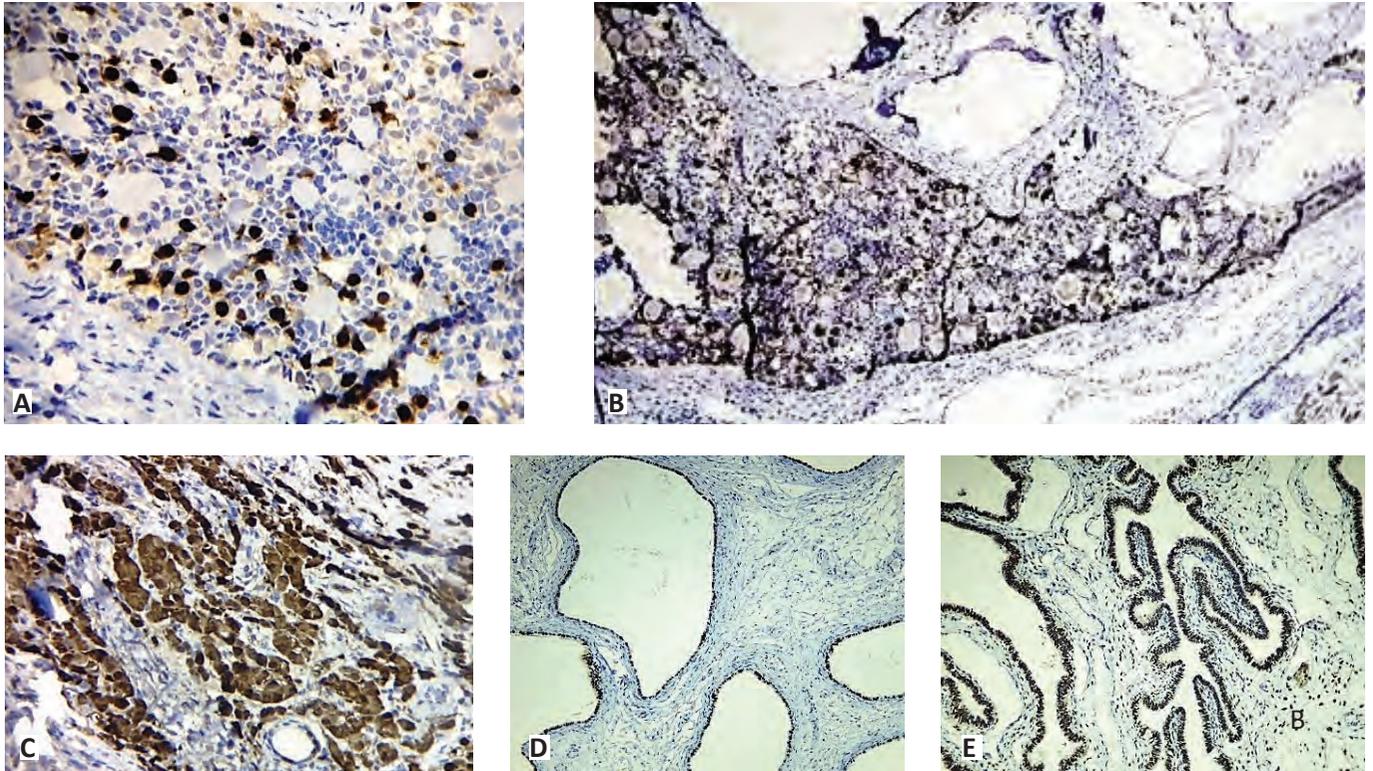


Figura 4. A y B: OCT 3-4 y PLAP reactivos en el componente tumoral germinal, C: Calretinina reactiva en las células luteinizadas del estroma, D y E: Receptores de estrógenos y progesterona en estructuras epiteliales acompañantes dentro del estroma y en el epitelio de la trompa de Falopio.

cordones sexuales son reactivas para inhibina. Hay frecuentes estructuras hialinizadas y calcificaciones. El material hialino reacciona con anticuerpos antilaminina, que indica el depósito de membrana basal.^{6,7}

La presentación clínica, los hallazgos intraoperatorios y los estudios anatomopatológicos y de genética en este caso, corresponden a un síndrome de Swyer asociado con gonadoblastoma, que tuvo presentación bilateral sin ningún otro tumor asociado, siendo su pronóstico excelente.

Referencias

1. Michala L, Goswami D, Creighton S, Conway G. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG*. 2008; 115:737-41.
2. Deligdisch L, Richards CJ, Reiniak VJ. Pure gonadal dysgenesis and gonadal tumors: report of three cases and review of literatura. *Mt Sinai J Med*. 1988; 55: 313-17.
3. Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer*. 1970; 25:1340-56.
4. Piña Napal JC, Vázquez Drake CT, Granda Ibarra H, Suardiá Martínez B. Caracterización molecular de dos pacientes 46 xy, fenotipo femenino. Síndrome de Swyer. *Arch méd Camagüey*. 2004;8(3).
5. Protzel A, Zegarra P, Rojas R. Disgenesia gonadal pura XY o Síndrome de Swyer: "dos caras de la moneda". *Rev Per Ginecol Obstet*. 2005; 52(2):110-3.
6. Talerman A, Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of gonadal neoplasms composed of germ cells and sexcord derivatives. *Int J GynecolPathol*. 2007; 26:313
7. Roth LM, Eglén DE. Gonadoblastoma. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Int J GynecolPathol*. 1989; 8:72-81.