

Amenorrea primaria secundaria a disgenesia gonadal pura 46 XY (Síndrome de Swyer). Reporte de un caso

Sing-Hung Chang*; Herman Montvelisky*; Mary Vinocour**

Resumen

La disgenesia gonadal pura 46XY (síndrome de Swyer) es una entidad rara, caracterizada por la presencia de estrías gonadales indiferenciadas en una paciente de fenotipo femenino que posee genitales femeninos hipoplásicos. La etiología no está muy clara, pero con frecuencia involucra trastornos genéticos a nivel de la región determinante del sexo del cromosoma Y. Se reporta el caso de una paciente abordada por amenorrea primaria a quien se le diagnosticó el síndrome de Swyer y se incluye una breve revisión bibliográfica.

Descriptor: disgenesia gonadal pura, síndrome de Swyer, amenorrea primaria.

Caso

Femenina de 17 años es referida para estudios por amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. Su madre mide 154 cm y tuvo menarca a los 16 años. Su padre mide 180 cm, con desarrollo a los 12 años. Tiene dos hermanas, de 3 y 12 años respectivamente. La paciente niega cefalea, trastornos visuales, o anosmia. Al examen físico, se le encuentra con 157,5 cm de estatura, 57 kg y 100/70 de presión arterial. Presenta fenotipo femenino asociado a infantilismo sexual, caracterizado por escaso vello púbico y axilar, ausencia de desarrollo mamario, hipoplasia de labios mayores e himen vaginal normal,

sin clitoromegalia. Al examen pélvico se define una estructura compatible con útero pequeño, sin palparse masa anormal. No hay estigmas de síndrome de Turner y clínicamente se encuentra eutiroidea. El ultrasonido pélvico revela útero rudimentario y un quiste de 21 mm en anexo izquierdo. La radiografía de cráneo muestra una silla turca normal, con hipoplasia de senos paranasales y frontales. La edad ósea presenta un retraso de 46 meses. Las pruebas de función tiroidea, prolactina y 17-OH progesterona están dentro de límites normales, y los niveles de andrógenos se hallan dentro de rangos femeninos normales. El estradiol se encuentra muy disminuido (16,2 pg/mL), con niveles de FSH y LH muy elevados (100,4 mUI/mL y 41,4 mUI/mL, respectivamente). La prueba de estimulación con GnRH mostró un aumento importante en la FSH y LH. El examen del cariotipo demostró una sola línea celular de 46 XY.

Se le practicó laparotomía encontrándose un útero hipoplásico, trompas normales, y un par de estructuras semejantes a gónadas pequeñas en el sitio correspondiente a los ovarios, que midían 1.7x0.7 cm y 2.3x1.6 cm respectivamente. Se le efectuó gonadectomía bilateral. El reporte histológico de la pieza revela "cambios que corresponden a tejido gonadal ovárico embrionario compatible con estrías gonadales, con restos epiteliales müllerianos medulares calcificados, sin diferenciación testicular ni proliferación neoplásica". La paciente cursó con un postoperatorio normal y recibe desde entonces terapia estrogénica sustitutiva.

Discusión

La causa más frecuente de amenorrea primaria es la disgenesia gonadal¹. Etimológicamente, el término *disgenesia gonadal* significa gonadogénesis defectuosa, es decir, la diferenciación se detiene en etapas muy tempranas, cuando no es posible distinguir elementos propiamente ováricos o testiculares².

El prototipo de la disgenesia gonadal es el síndrome de Turner, caracterizado por la presencia de cariotipo 45XO, gónadas en estrías, amenorrea primaria, infantilismo sexual, y los estigmas somáticos típicos como baja talla, cuello alado, cubitus valgus,

* Servicio de Ginecología

** Servicio de Endocrinología Hospital San Juan de Dios

Abreviaturas:

FSH = hormona folículo estimulante; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas; LH = hormona luteinizante; SRY = región determinante del sexo del cromosoma Y; TDF = factor determinante del testículo

Correspondencia:

Dra. Sing-Hung Chang Lin
Apdo. 63-2050 San Pedro
Montes de Oca, San José

tórax en escudo, linfedema de miembros, cutis laxa, y otras deformidades esqueléticas³.

El término *disgenesia gonadal pura* se utiliza en la actualidad para denominar a aquella paciente fenotípicamente femenina que presenta estrías gonadales bilaterales, amenorrea primaria, infantilismo sexual, y órganos genitales internos femeninos, sin presentar las anomalías somáticas que caracterizan al síndrome de Turner^{2,4}. Cabe destacar que mientras algunos autores prefieren usar *disgenesia gonadal "pura"* solamente para aquellos casos que poseen cariotipo normal -sea 46XY o 46XX⁴, otros prefieren no excluir los casos de mosaicismo^{2,5,6}. Existe, por otro lado, un síndrome conocido como Ullrich que, al contrario, posee los trastornos somáticos del Turner, sin presencia de afección gonadal². Cuando ambas gónadas se desarrollan asimétricamente -por ejemplo, un testículo con una estría gonadal contralateral, un testículo con agenesia gonadal contralateral, e inclusive una estría gonadal con un tumor contralateral- se denomina *disgenesia gonadal mixta*, descrita por Sohval en 1963⁷.

El *síndrome de Swyer* corresponde a la disgenesia gonadal pura con cariotipo 46XY, también conocido como *reversión sexual*. Fue descrito por Swyer en 1955, y su patogénesis involucra una falla en la diferenciación testicular in útero^{6,8,9}. Las gónadas, al ser disgenéticas, no son funcionales y por ende, no producen el factor inhibidor mülleriano ni testosterona. De esta forma, las pacientes poseen útero y trompas hipoplásicas y un fenotipo femenino⁸. Al llegar a la pubertad, cursan con amenorrea primaria y ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios debido a la ausencia de estrógenos endógenos. La falta de esteroides gonadales a su vez permite un cierre retardado de las epífisis, lo que resulta en una estatura final normal o alta, usualmente con proporciones eunucoides¹⁰. Esto se explica porque, a diferencia del síndrome de Turner -que se caracteriza por baja talla- en el síndrome de Swyer no existe desbalance de cromosomas sexuales, y por ende, no hay afección del crecimiento⁵. A la histología, las estrías gonadales no difieren de las encontradas en el síndrome de Turner, y consisten predominantemente de tejido fibroso semejante al estroma ovárico, cubierto por una capa de células cuboidales bajas inactivas, y ausencia de células germinales, excepto en muy raras ocasiones. Además, con frecuencia se observan remanentes de los conductos y túbulos mesonéfricos².

La etiología del síndrome de Swyer ha sido un tema de constante debate e investigación^{3,4,10-12}. Se ha propuesto que debe existir un *factor determinante del testículo* (TDF), localizado en el brazo corto del cromosoma Y, que se encarga de definir la diferenciación testicular. Al parecer, el supuesto TDF es la *región determinante del sexo del cromosoma Y* (SRY), considerado como un gen altamente específico, conservado entre los mamíferos, y solamente se transcribe en la formación testicular^{3,4,10}. La teoría más actualizada del síndrome de Swyer involucra trastornos a nivel de la SRY, sea ausencia, inactivación, o mutaciones puntuales. Sin embargo, todavía existen

casos en donde no se ha podido identificar anomalías a ese nivel, y se propone que estos pueden deberse a mutaciones de la SRY o de su promotor que todavía no se han descubierto, o de otros genes que participarían en la diferenciación testicular^{4,10}. Por otro lado, se han descrito algunos casos entre familiares, y se hipotetiza que esta transmisión hereditaria podría darse a través de los genes del cromosoma X o de un autosoma⁵. No obstante, también se ha evidenciado que existen poblaciones diferentes de espermatozoides con SRY mutantes, que pueden ser responsables de algunos casos de reversión sexual recurrente en la progenie¹³.

El caso que reportamos presenta hallazgos que son característicos del síndrome de Swyer. La ausencia de baja talla y anomalías somáticas, aunado al hallazgo del cariotipo 46XY, descartan el *síndrome de Turner*. El perfil hormonal es típico del hipogonadismo hipergonadotrópico, y la presencia de niveles de andrógenos dentro de niveles femeninos normales, junto con la existencia del útero y la ausencia de testículos, hacen el diagnóstico diferencial con el *síndrome de feminización testicular*. Es de interés mencionar que dentro de los criterios diagnósticos, algunos autores prefieren incluir en forma estricta la confirmación anatómica de la presencia del sistema mülleriano y el examen histológico de las gónadas indiferenciadas, tal como se le realizó a esta paciente².

El manejo adecuado consiste en la extirpación profiláctica bilateral de las gónadas al momento del diagnóstico, debido al riesgo de transformación neoplásica, cuya incidencia se calcula en un 20 a 30% de todos los casos de disgenesia gonadal con material cromosómico Y^{7,14}. Aunque los gonadoblastomas benignos son los tumores más frecuentemente encontrados (aproximadamente dos tercios de los casos), existe una asociación estadísticamente significativa con tumores malignos de células germinales, principalmente el disgerminoma^{7,9}. Cuando se presenta el gonadoblastoma puro sin elementos de disgerminoma, el pronóstico es excelente ya que no se han reportado metástasis. El abordaje usual para la extirpación gonadal ha sido la laparotomía, sin embargo, también se ha obtenido excelentes resultados con la remoción por vía laparoscópica -incluso para casos con gonadoblastoma- la cual permite a su vez un escrutinio apropiado de las estructuras pélvicas¹⁴. Con el advenimiento reciente de las técnicas de reproducción asistida -fertilización in vitro utilizando óvulo de donante- se debe conservar el útero en toda paciente que contemple la posibilidad de un futuro embarazo. Una vez que la paciente alcanza la pubertad, o bien en el postoperatorio inmediato si fue diagnosticada a una edad mayor, se debe instituir terapia estrogénica de reemplazo, iniciando a dosis bajas por unos 3-4 meses y aumentar luego gradualmente hasta llegar a la dosis de mantenimiento diario. Con este régimen se logra obtener un desarrollo mamario adecuado, y a la vez, se evita los riesgos de la osteoporosis y otros trastornos asociados a la deficiencia estrogénica prolongada. Por su parte, el habitus eunucoide sólo se puede prevenir si la estrogenoterapia es iniciada tempranamente, al principio de la época puberal. Se debe adicionar una progestina en forma cíclica cuando se

conserva el útero, con lo que se obtiene un sangrado regular por deprivación y se evita la proliferación endometrial anormal^{2,14}.

Abstract

Pure gonadal dysgenesis 46XY, also known as Swyer's syndrome, is a rare entity featured by the presence of bilateral *non-functional gonadal streaks in a phenotypic female with hypoplastic female genitalia*. Its etiology is still a subject of major controversy, but anomalies at the sex-determining region of the Y chromosome are frequently found. We report a case of primary amenorrhea with underlying Swyer's syndrome and include a brief review of the subject.

Key words: pure gonadal dysgenesis, Swyer's syndrome, primary amenorrhea.

Referencias

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5a ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:418-425.
2. Sohval AR. The syndrome of pure gonadal dysgenesis. *Amer J Med* 1965;38:615-623.
3. DeCherney AH, Pernoll ML. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 8a ed., Norwalk: Appleton and Lange, 1994: 108-110.
4. Guidozi F, Ball J, Spurdle A. 46,XY pure gonadal dysgenesis (Swyer-James syndrome) -Y or Y not?: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:138-145.
5. Espiner EA, Veale AM, Sands VE, Fitzgerald PH. Familial syndrome of streak gonads and normal male karyotype in five phenotypic females. *New Eng J Med* 1970;283:6-10.
6. Amarose AP, Kyriazis AA, Dorus E, Azizi F. Clinical, pathologic, and genetic findings in a case of 46XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome). I. Dysgerminoma and gonadoblastoma. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:824-828.
7. Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2a ed., Raven Press, 1995:1879-1880, 2256-2257.
8. Bruneteau DW, Sipahioglu IB, Byrd JR, Greenblatt RB. Pure gonadal dysgenesis with an XY chromosomal constitution (Swyer's syndrome): Report of two cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:55-58.
9. Amice V, Amice J, Bercovici JP, Riviere D, Corolleur MJ. Gonadal tumor and H-Y antigen in 46,XY pure gonadal dysgenesis. *Cancer* 1986;57:1313-1317.
10. Behzadian MA, Tho SPT, McDonough PG. The presence of the testicular determining sequence, SRY, in 46,XY females with gonadal dysgenesis (Swyer syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1887-1890.
11. Dorus E, Amarose AP, Koo GC, Wachtel SS. Clinical, pathologic, and genetic findings in a case of 46XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome). II. Presence of H-Y antigen. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:829-831.
12. Passarge E, Wolf U. Brief clinical report: Genetic heterogeneity of XY gonadal dysgenesis (Swyer syndrome): H-Y antigen-negative XY gonadal dysgenesis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Med Genet* 1981;8:437-441.
13. Hines RS, Tho SPT, Zhang YY, Plouffe L, Hansen KA, Khan I, McDonough PG. Paternal somatic and germ-line mosaicism for a sex-determining region on Y (SRY) missense mutation leading to recurrent 46,XY sex reversal. *Fertil Steril* 1997;67:675-679.
14. Wilson EE, Vuitch F, Carr BR. Laparoscopic removal of dysgenetic gonads containing a gonadoblastoma in a patient with Swyer syndrome. *Obstet Gynecol* 1992;79:842-844.