

# Variedades clínicas de la disgenesia gonadal (revisión de 16 casos inéditos)

Dr. Jairo Bustamante B., Dr. Iván Molina V., Dr. Fernando Cardona A.,  
Dr. Arturo Orrego.

Con la colaboración técnica de la señorita Victoria E. Botero D.

En el presente estudio se hace una revisión de los aspectos clínicos y citológicos de 16 casos de disgenesia gonadal estudiados en los Departamentos de Medicina Interna, Ginecología y Pediatría del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín en los años 1967 y 1968.

## MATERIAL Y METODOS

Los pacientes fueron recibidos en la Consulta Externa del Hospital y remitidos para estudio citogenético al Departamento de Morfología, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, por signos compatibles con disgenesia gonadal como el pterigum colli y la baja estatura, o la amenorrea primaria en pacientes post-adolescentes. Se efectuaron estudios clínicos y ginecológicos y se hizo un estudio citogenético consistente en la determinación de la cromatina sexual en células de la mucosa yugal y del cariotipo de células sanguíneas periféricas según el método desarrollado en el Departamento de Morfología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

\* Depto. de Morfología, Fac. de Med. U. de A.

\*\* Depto. de Medicina Interna U. de A.

\*\*\* Depto. de Ginecología y Obstetricia U. de A.

\*\*\*\* Depto. de Medicina Interna U. de A.

\*\*\*\*\* Depto. de Morfología U. de A.

## RESULTADOS

De acuerdo con los resultados de los estudios citogenéticos hemos dividido nuestro material en cuatro grupos:

GRUPO I — Comprende los casos XO y de cromatina negativa.

GRUPO II — Comprende los casos en que la existencia de un mosaicismo XO/XX fue demostrada en el estudio del cariotipo o es deducible por el estudio tanto del cariotipo como de la cromatina sexual.

GRUPO III — En el cual fue evidente la presencia de un isocromosoma de la rama mayor de un cromosoma X.

GRUPO IV — De disgenesia gonadal pura, en el cual tanto el estudio del cariotipo como de la cromatina sexual fueron normales.

## DESCRIPCION

### Grupo I (Cuadro Nº 1)

Está compuesto por 6 pacientes. De ellas 3 son menores de 14 años. Como causas de la consulta se anotan, la falta de desarrollo somático y la presencia de pterigum colli, ob-



CUADRO N° 1  
DISGENESIA GONADAL XO

	EDAD	AMENORREA	BAJA ESTATURA	TORAX ANCHO	CUELLO CORTO	PETERIQUIN COLLI	CUBITUS VALGUS	METACARPIANO CORTO	CABELLO BAJO	VELLO AX. PUB.	DESARROLLO PUNAS	NEVUS	I. Q.	OTROS
K-68-44 N.E.S. # 400.033	6		+	+	+	+	+	+	+			-		1
K-67-4 S.B.	8		+	+	+	+	+		+			-	N	
K-68-32 A.A.M. # 468.218	11		+	+	+	+	+	+	+			-		2
K-68-19 L.A.P. # 458.546	16	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-		N	3
K-68-124 H.O. # 484.912	16	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+++		
K-68-94 O.A. # 374.075	21	+	+	-	+	-	+	+		-	-	-	N	4

1- Uñas hipoplásicas. Falta meñique en pie izquierdo. Hipertrofia clitoris.  
2- Silla turca pequeña. Puente óseo interclinoideo. Retardo en desarrollo.  
3- Silla turca pequeña. Puente óseo interclinoideo. Retardo en desarrollo.  
4- Silla turca. Hipoplasia arco posterior del Atlas. Retardo en desarrollo.  
Edad ósea 13-14 años.

servable en los 3 casos. En los restantes pacientes con edad por encima de los 14 años la causa de consulta fue retardo del desarrollo sexual, en especial la ausencia de menarca. En 3 de los pacientes se practicaron estudios radiológicos que demostraron un retardo en el desarrollo óseo. Otros hallazgos se describen en el cuadro N° 1. Una anomalía rara en la entidad, la observamos en la paciente K. 68-44 consistente en la ausencia del quinto dedo del pie izquierdo (fig. 1). La talla en todas las pacientes del grupo estaba siempre, aún desde la

infancia, por debajo de los niveles normales y en las post-adolescentes se encontró siempre por debajo de 150 cms. La variación del aspecto de las pacientes XO se ilustra en la figura 2.

### Grupo II

Como se aprecia en el cuadro N° 2 los hallazgos clínicos de este grupo son bastante similares a los presentes en el grupo I. El diagnóstico de mosaicismo se hizo por medio del estudio cromosómico en el caso K. 67-5 en el cual se comprobaron





Fig. 1 - Ausencia del dedo pequeño.  
Paciente K68-44.

dos líneas celulares, XX y XO, en los cultivos de sangre periférica; la cromatina sexual fue de baja positividad en este caso (10%). Fuera de la amenorrea y la baja estatura los estigmas del síndrome son poco aparentes en esta paciente.

En los restantes casos el diagnóstico de mosaicismo es inferencial, basado en la discrepancia de los hallazgos cariotípicos y de cromatina sexual estudiada en células de la mucosa yugal. Los hallazgos clínicos del K. 68-92 constituyen el completo síndrome de Turner (Fig. 3). La paciente de 28 años tiene una estatura de 135 y presenta amenorrea primaria, falta de desarrollo sexual, con genitales hipoplásicos y falta de desarrollo mamario y del vello



Fig. 2 - Pacientes K68-32 y K68-94  
Disgenesia gonadal tipo XO.



CUADRO N° 2  
DISGNESE GONADAL XX-XO

EDAD	AMENORREA	BAJA ESTATURA	TORAX ANCHO	CUELLO CORTO	PTERIGION COLLI	CUBITUS VALGUS	METACARPIANO CORTO	CABELLO BAJO	VELLO AX. PUB.	DESARROLLO MAMAS	NEVUS	I. Q.	OTROS
K-68-86 M.J.M. # 680.863	6	+	+	+	+								
K-67-5 B.V.	20	+	+	-	+	-	+	-	A.X+ Pu-	+	+++	+	2
K-68-92 E.Q. # 481.128	28	+	+	-	+	+	+	+	-	-		+	3
K-68-95 A.M.	18	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	4

1- Hipertelorismo. Pontanelas muy abiertas. C.S. 5%. Cariotipo XX (Sangre).  
2- Oleadas de calor. Epistaxis. Accesos de hipertensión? Pelvis renal doble. C.S. positiva 10%. Cariotipo XX 40% - 60% - XO. Edad ósea 14 años.  
3- C.S. Negativa. Cariotipo XX (Sangre).  
4- C.S. 18%. Cariotipo XX



Fig. 3 - Pacientes K68-92 y K68-95  
Disgenesias gonadal por mosaico XX/XO.



púbico y axilar. En ella la cromatina sexual fue consistentemente negativa en exámenes repetidos de células de la mucosa yugal, lo cual contrasta notoriamente con un complejo sexual XX en dos cultivos de células sanguíneas. En el caso K. 68-95 los signos como el acortamiento de los metacarpios y el cubitus valgus son más marcados (fig. N° 3).

El caso K. 68-86 es también inferencial y basado principalmente en el bajo porcentaje de células positivas para el cuerpo de Barr en repetidos exámenes de células de la mucosa yugal que dieron solo un promedio de 5%. El cariotipo también demostró un complejo sexual XX en todas las células estudiadas. Clínicamente esta niña ha demostrado falta de desarrollo pondo estatural, fontanelas amplias, hipertelorismo, paladar alto, cuello corto y aunque de difícil apreciación,

la existencia de un discreto pterigium colli.

### Grupo III (Cuadro N° 3)

Corresponde a pacientes en que se ha demostrado la existencia de un isocromosoma de la rama mayor del X. Los hallazgos clínicos de este caso son menos notorios que en los anteriores.

En todos ellos la talla está por debajo de 150 ctms., en ninguna de las pacientes se ha presentado la menarca, lo cual fue la principal causa de consulta; falta de desarrollo mamario y piloso como en los grupos anteriores pero sin las malformaciones descritas para los grupos asociados al complejo XO (fig. N° 4).

El diagnóstico de este estado se establece principalmente en el análisis cromosómico que demuestra la

CUADRO N° 3

#### DISGENESIA GONADAL ISOX

	EDAD	AMENORREA	BAJA ESTARURA	TORAX ANCHO	CUELLO CORTO	PTERIGUM COLLI	CUBITUS VALGUS	METACARPIANO CORTO	CABELLO BAJO	VELLO AX. PUB.	DESARROLLO MAMARIAS	SETUS	I. Q.	OTROS
K-67-79 N.S.	14	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	B	1
K-68-38 P.V.M.	15	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	2
K-68-82 P.R.	16	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	3

1- C.S. 40% de gran tamaño. Cariotipo XO - XX  
 2- C.S. 40% de gran tamaño. Cariotipo XX  
 3- C.S. 27%. Cariotipo XX





Nº 4 - Paciente K68-38. Disgenesia por isocromosoma de la rama mayor del X.

existencia de un isocromosoma de la rama mayor del X, con lo cual aparece en el idiograma un extra-

cromosoma de un tamaño similar al del grupo 3. (fig. Nº 5). Concordeamente, la cromatina sexual en esos casos es positiva en los 3 casos. anotándose un alto porcentaje de positividad (40%) en dos de ellos. En nuestra práctica la positividad fluctúa alrededor de un 30%. Igualmente y correspondiendo con el mayor tamaño del cromosoma X resultante de la formación del isocromosoma, la cromatina sexual fue notoriamente de mayor tamaño que lo normal en dos casos (fig. Nº 6).

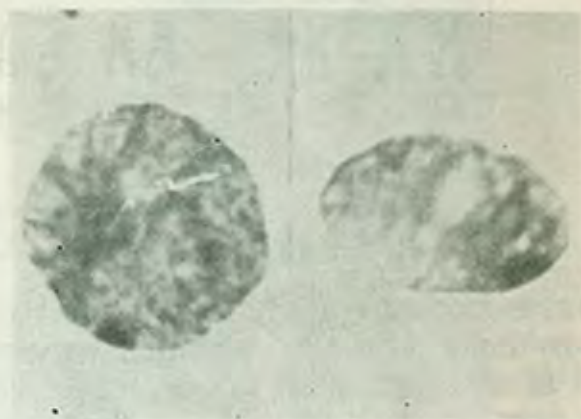


Fig. Nº 5

El caso K. 67-79 demostró en el estudio cromosómico corresponder a un mosaico XO/XX.



## UNIVERSIDAD DE ANTIOQUÍA

DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA

K 68-38-3



Fig. 5. Cariotipo K68-38 que demuestra un isocromosoma del X

## Figura No. 6

## Grupo IV (Cuadro N° 4)

Está compuesto por tres pacientes cuyo principal padecimiento es la amenorrea primaria y la deficiencia estrogénica. Su talla es normal, por encima de 150 cms., y su cromatina sexual y cariotipo son igualmente normales de tipo femenino siendo su condición diagnóstica como Disgenesia gonadal pura XX. Las pacientes son hermanas; en ninguna de ellas se ha presentado la menstruación espontáneamente, pero ésta puede ser producida por medios terapéuticos. Igualmente el desarrollo mamario ha sido producido por terapia hor-

monal. Dos de ellas han estado casadas, por siete y quince años respectivamente y durante largo tiempo han consultado por esterilidad. La menor de ellas se ha sometido a una laparotomía observándose, a la exploración, la existencia de gonadas en forma de cordones blanquesinos que a la biopsia confirmaron la ausencia de óvulos o estructuras asociadas o derivadas de la ovulación.

## COMENTARIO

En 1954 Wilkins, Grumbach y Van Wyk (1) habían notado la ausencia de la masa de cromatina se-



## CUADRO N° 4

DISGENESIA GONADAL PURA CS + CARIOTIPO XX

	Edad	Ameng rrea	Genit.	Utero	Ovario	Mama	Vello	Talla
C. Z. de H. K-67-42 H. 378.937	30	+	Normal	Hipoplá sico	Nó pal pable	Terap.	Normal	160
L. Z. de C. K-67-44 H. 255.336	38?	+	Normal	Hipoplá sico	Nó pal pable	Terap.	Normal	158
C. Z. V. K-67-37 H. 406.588	28	+	Normal	Hipoplá sico	Nó pal pable	Hipodg sarrol ladas	Hiper trico sis en piernas	158

1- Casada por 6 años.  
2- Casada por 18 años.  
3- Soltera - Biopsia ovárica: Disgenesia.

xual en las células de pacientes del llamado síndrome de Turner. Luego se ha observado como, en casos de mosaicismo XX/XO, la cromatina puede ser positiva. Distintos estudios han señalado la similitud clínica entre ambos grupos de pacientes XO y mosaicos XO/XX (2-3), si bien las anomalías son menos marcadas y frecuentes en el grupo mosaico. En nuestros casos de mosaicismo podemos constatar ciertamente en el grupo mosaico todas las alteraciones presentes en el grupo XO simple. En ambos grupos son constantes desde luego los signos de la deficiencia ovárica y como signos extragenitales la talla pequeña, por debajo de los 150 ctms.; los trastornos óseos como la falta de fusión epifisodiafisaria; el cubitus valgus y el acortamiento de los metacarpianos. La presencia del pterigum colli se presenta igualmente en ambos grupos. Las alteraciones cardiovasculares y en especial la coartación de la aorta descrita en un porcenta-

je de casos no la hemos observado en ninguna de nuestras pacientes. En una de ellas fue apreciable la hipertrofia del clítoris y en un caso de mosaicismo fue notoria la presencia de abundantes nevus en tórax y cuello. En un caso XO anotamos la ausencia del dedo pequeño del pie izquierdo, lo cual hasta ahora no lo hemos visto referido en descripciones de series de pacientes disgenésicas; esta misma paciente tenía hipoplasia ungueal en los dedos de las manos.

Los casos de disgenesia acompañados de un isocromosoma de la rama mayor del X forman un grupo diferenciable entre las disgenesias. En efecto desde su descripción inicial por Blank (4) Fraccaro (5) se anotaron sus diferencias con los casos XO o mosaicos XO/XX. Aunque en ellos la lesión ovárica (disgenesia) es similar y la talla es pequeña, no se presentan las lesiones asociadas como el pterigum colli, genu valgus, cubitus valgus, nevus, acorta-



miento de matorcianos, implantación baja del cabello, cuello corto, separación de los pezones con tórax amplio etc. Por el contrario, en varios informes de este tipo de disgenesia se ha descrito la presencia de tiroiditis autoinmune (6-7), que hasta el presente no se ha presentado en ninguna de nuestras pacientes.

El grupo de la disgenesia gonadal pura es un grupo amplio y diferenciable tanto desde el punto de vista genético como desde el punto de vista clínico. Hoffenberg y Jackson<sup>(8)</sup> describieron pacientes con ovarios de tipo disgenésico similares a los descritos por Wilkins en casos XO (9) pero que tenían una cromatina positiva. Otros se han descrito de similares características, con ovarios disgenésicos y aumento de gonadotrofinas y un cariotipo XY (10).

La presencia de gonadas similares disgenésicas en ambos tipos de pa-

cientes XX y XY señala un tipo de lesión molecular en el sitio (locus) cromosómico determinante del desarrollo ovárico o testicular, según el caso, dando como resultado el establecimiento de una gonada disgenésica y secundariamente a los signos de una deficiencia hormonal, pero con ausencia de los signos asociados al defecto del cromosoma entero que caracterizan los estados monosómicos XO, (talla pequeña, cuello corto, el tórax amplio etc.). En algunos casos de disgenesia gonadal pura se han descrito signos de masculinización como la hipertriosis y la hipertrofia del clítoris (11) no presente en nuestros casos. La naturaleza familiar de la entidad apoya su etiología molecular con asiento en los cromosomas X (para los casos XX) aunque también se ha señalado la posibilidad del compromiso de un autosoma con ingerencia en el desarrollo ovárico (12).

## BIBLIOGRAFIA

1. Wilkins L., Grumbach, M. M., Van Wyk, J. I.: Chromosomal sex in ovarian agenesis. *J. Clin. Endocrin.* 14: 12-70 (1954).
2. De La Chapelle: Cytogenetical and clinical observation in female gonadal dysgenesis. *Acta Endocrin. Supp* 65 (1942).
3. Ferguson - Smith, M. A.: Karyotype - phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J. Med. gen.* 2: 142 (1965).
4. Blank, C. E., Gordon, R. R., Bishop, A.: Atypical Turner Syndrome. *Lancet*, 2: 1450 (1960).
5. Fraccaro, M., Ikkos, D., Lindsten, J., Left R., Kaijser K.: A new type of chromosomal abnormality in gonadal dysgenesis. *Lancet*, 2: 11-14 (1960).
6. Grumbach, M. M., Morishima A.: Chromosomal abnormalities in gonadal dysgenesis. DNA replication of structurally abnormal X chromosomes. Relation to thyroid disease.
7. Sparkes, R. S., Motulsky, A. C.: Hashimoto's disease in Turner's syndrome with isochromosome X. *Lancet*, 1: 947 (1963).
8. Hoffenberg, R., Jackson, W. P.: Gonadal dysgenesis in normal looking females. *Brit. Med. J.* 1: 1281 (1957).



9. Wilkins, L., Fleischman, W.: Ovarian Agenesis: pathology, associated clinical symptoms and bearing on theories of sex differentiation. *J. Clin. Endoc.* 4: 457 (1944).
10. Harrnden, D. G., Stuart, J. S. S.: The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis. *Brit. Med. J.* 2: 1287 (1959).
11. Greemblatt, R. R., Cardona N., Higdon, L.: Gonadal dysgenesis with androgenic manifestations in a tall eunucoid female. *J. Clin. Endocrin.* 16: 235 (1956).
12. Giusti, G., Borghi, A., Salti, M., Bigazzi, U.: "Disgenesia Gonadica Pura", con cariotipo 44 A + XX in soralle figli di cugini. *Acta Genet. Med. et gem.*, 15: 51 (1966).