

Caso clínico

Enfoque del adulto con disgenesia gonadal mixta

Yessica Agudelo Zapata  ^{1, 2}

¹Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín, Colombia

²Promedan IPS, Medellín, Colombia

Cómo citar: Agudelo Zapata Y. Enfoque del adulto con disgenesia gonadal mixta. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e723. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.723>

Recibido: 5/Abril/2020

Aceptado: 1/Enero/2022

Publicado: 2/Febrero/2022

Resumen

Introducción: las anomalías en la diferenciación sexual a nivel gonadal dan lugar a las disgenesias gonadales, siendo la disgenesia gonadal mixta una de las más frecuentes.

Objetivo: presentar el enfoque y manejo del adulto con disgenesia gonadal mixta a través de un caso clínico.

Presentación del caso: se presenta el caso de un paciente de 32 años con ambigüedad sexual desde el nacimiento, quien durante la infancia no fue intervenido quirúrgicamente y no tuvo ningún tipo de seguimiento en el tiempo. El paciente ya adulto se identifica con el género masculino, tiene hipogonadismo hipergonadotrófico y un cariotipo 45,X/46,XY que hace diagnóstico de disgenesia gonadal mixta.

Discusión y conclusión: en este artículo se discute su enfoque, seguimiento y manejo multidisciplinario apropiado para evitar complicaciones. También se resalta la importancia de la autonomía del paciente y la individualización del tratamiento.

Palabras clave: disgenesia gonadal mixta, hipogonadismo, mosaicismo, ambigüedad sexual.

Destacados

- Los trastornos de la diferenciación sexual, incluida la disgenesia gonadal mixta, requieren un enfoque integral y manejo multidisciplinario.
- Cada vez es más frecuente que los pacientes con disgenesia gonadal mixta prefieran el seguimiento clínico y difieran de las decisiones como gonadectomía y genitoplastia, en la edad adulta.
- En los trastornos de la diferenciación sexual es importante permitir la autonomía del paciente y la individualización del tratamiento.

 **Correspondencia:** Yessica Agudelo Zapata, Calle 19A # 44-25, consultorio 1603, Edificio Salud y Servicios, Ciudad del Río, Medellín, Colombia. Correo-e: yessiaz86@gmail.com

Approach to the adult patient with mixed gonadal dysgenesis

Abstract

Introduction: abnormalities in sexual differentiation at the gonadal level give rise to gonadal dysgenesis, with mixed gonadal dysgenesis being one of the most frequent.

Objective: to present the approach and management of the adult with mixed gonadal dysgenesis through a clinical case.

Case presentation: A 32 years old patient with sexual ambiguity without any follow-up or surgery is presented. The patient is identified as male gender, has hypergonadotrophic hypogonadism, and a 45,X/46,XY mosaicism was found in the karyotype. A mixed gonadal dysgenesis was diagnosed.

Discussion and conclusion: This paper discusses the appropriate multidisciplinary approach and management to avoid complications. Also, this paper emphasizes the importance of the patient's autonomy and the individualization of the treatment.

Key words: Mixed gonadal dysgenesis, hypogonadism, mosaicism, sexual ambiguity.

Highlights

- Disorders of sexual differentiation, including mixed gonadal dysgenesis, require a comprehensive approach and multidisciplinary management.
- Increasingly, patients with mixed gonadal dysgenesis prefer clinical follow-up and defer decisions such as gonadectomy and genitoplasty, in adulthood.
- In disorders of sexual differentiation it is important to allow patient autonomy and individualization of treatment.

Introducción

La disgenesia gonadal mixta (DGM) es un desorden del desarrollo sexual (DDS) (1). Comúnmente se presenta en forma de genitales ambiguos al nacer, por lo que el enfoque inicial lo realizan los servicios de pediatría (2).

La transición de un paciente con ambigüedad sexual de los servicios de Endocrinología pediátrica a Endocrinología del adulto es un reto, debido a que actualmente existen consensos revisados que incluyen nuevos aspectos médicos, éticos, y legales que retan la práctica actual del tratamiento y el seguimiento de estos pacientes, difiriendo para algunos casos en decisiones complejas como gonadectomía y genitoplastia a la edad adulta (2).

El seguimiento adecuado pediátrico y adulto de estos pacientes es fundamental para la prevención de complicaciones asociadas tales como: desarrollo de neoplasia por parte de las gónadas con cromatina Y, retraso en el crecimiento, déficit de hormonas sexuales con repercusiones en la salud ósea, infertilidad, alteraciones psicosexuales y deterioro en la calidad de vida (2).

El objetivo de este reporte de caso clínico es presentar un paciente con diagnóstico de DGM

con ambigüedad sexual que llegó al servicio de Endocrinología de adultos a los 32 años sin gonadectomía, sin genitoplastia, sin ningún tipo de seguimiento en la infancia y con hipogonadismo. Se discute sobre el enfoque, el manejo y el seguimiento apropiado del paciente adulto con DGM. Además, se resalta el papel de los grupos multidisciplinarios y se enfatiza la importancia de la individualización del tratamiento y la autonomía del paciente.

Presentación del caso

Paciente de 32 años identificado con el género masculino, natural y procedente de Rionegro, Antioquia. Consulta por primera vez a Endocrinología del adulto remitido por Urología. Tiene historia clínica del año 1986 donde se menciona el diagnóstico al nacer de genitales externos ambiguos. Fue registrado inicialmente con género femenino y durante su primer año de vida fue llevado a laparoscopia diagnóstica, encontrando estructuras similares a trompas y ovarios; luego, del ovario izquierdo se tomó una biopsia que demostró ser un testículo disgenético y el cariotipo inicial del año 1986 fue reportado

en la historia como mosaicismo cromosómico tipo 46,XY/47,XXY/45,X.

En 1986, la madre no estuvo de acuerdo con la cirugía de reasignación de sexo, por lo tanto, el paciente continuó con la ambigüedad sin ningún tipo de intervención, además, por dificultades en su seguridad social no tuvo seguimiento por parte de un grupo multidisciplinario o endocrinólogo pediatra.

Actualmente, el paciente se identifica con el género masculino, con síntomas claros de hipogonadismo dada la disminución de erecciones matinales, libido y masa muscular, además con

disfunción sexual debido a dificultades anatómicas para tener una erección completa.

Al examen físico, el paciente presenta talla de 150 cm, peso de 52 kg, implantación baja del cabello en zona nugal pero no frontal, frente prominente, proporción del segmento superior con respecto al inferior mayor de 1, hipertelorismo mamario y pie equino varo (figura 1). Al examen de genitales presentaba: pene Tanner III con hipospadias del tipo posterior, nivel pene escrotal, vello púbico Tanner IV, canal vaginal completo con himen íntegro que permite el paso del hisopo y formaciones labioescrotales sin testículos palpables.



Figura 1. Apariencia general del paciente

Fuente: tomada con el consentimiento del paciente.

Los laboratorios evidenciaron hipogonadismo hipergonadotrófico (tabla 1) y un cariotipo de 31 metafases de bandejo R evidenció mosaicismo cromosómico 45,X /46,XY (figura 2), mientras que la resonancia magnética no evidenció útero ni próstata, pero se identificó una estructura gonadal de 15 mm del lado derecho, por lo que se remitió a Ginecología para gonadectomía y allí fue valorado por un grupo multidisciplinario y llevado

a cirugía vía laparoscopia en el 2019. La patología evidenció testículos impúberes sin malignidad y además se encontró un útero.

Tras la cirugía, se inició la terapia de reemplazo hormonal con testosterona, se formularon suplementos de calcio y vitamina D, dada la baja masa ósea sin osteoporosis, se remitió a salud mental y a Urología para genitoplastia.

Tabla 1. Paraclínicos

Fecha	Paraclínico	Resultado	Valor de referencia
18/10/2018	Testosterona total	337 ng/dL	350-1197 ng/dL
18/10/2018	PTHS	57,6 nmol/L	11,2-78,1 nmol/L
18/10/2018	Índice de andrógenos libre	1,38%	2-3%
18/10/2018	DEAHS	277,5 ug/dL	160-449 ug/dL
18/10/2018	17 OH progesterona	1,30 ng/mL	0,5-2,1 ng/mL
18/10/2018	TSH	2,4 mU/L	0,35-4,9 mU/L
18/10/2018	T4 libre	0,9 ng/dL	0,7-1,48 ng/dL
18/10/2018	Prolactina	14,8 ng/mL	4,6-21,4 ng/mL
18/10/2018	Estradiol total	18,7 pg/mL	25,8-60,7 pg/mL
18/10/2018	FSH	54,1 mUI/mL	1,5-12,4 mUI/MI
18/10/2018	LH	31,52 mUI/mL	1,7-8,6 mUI/mL
31/07/2019	Glucosa	83mg/dL	70-100 mg/dL
31/07/2019	PTH	35 pg/mL	15,0-65,0 pg/mL
31/07/2019	Fósforo	3,8 mg/dL	2,5-4,5 mg/dL
31/07/2019	25 hidroxivitamina D	25 ng/mL	20-100 ng/mL

Nota aclaratoria: PTHS: proteína transportadora de hormonas sexuales; DEAHS: dehidroepiandrosterona sulfato; TSH: hormona estimulante de tiroides; FSH: hormona foliculo estimulante; LH: hormona luteinizante; PTH: hormona paratiroidea.

Fuente: elaboración propia.

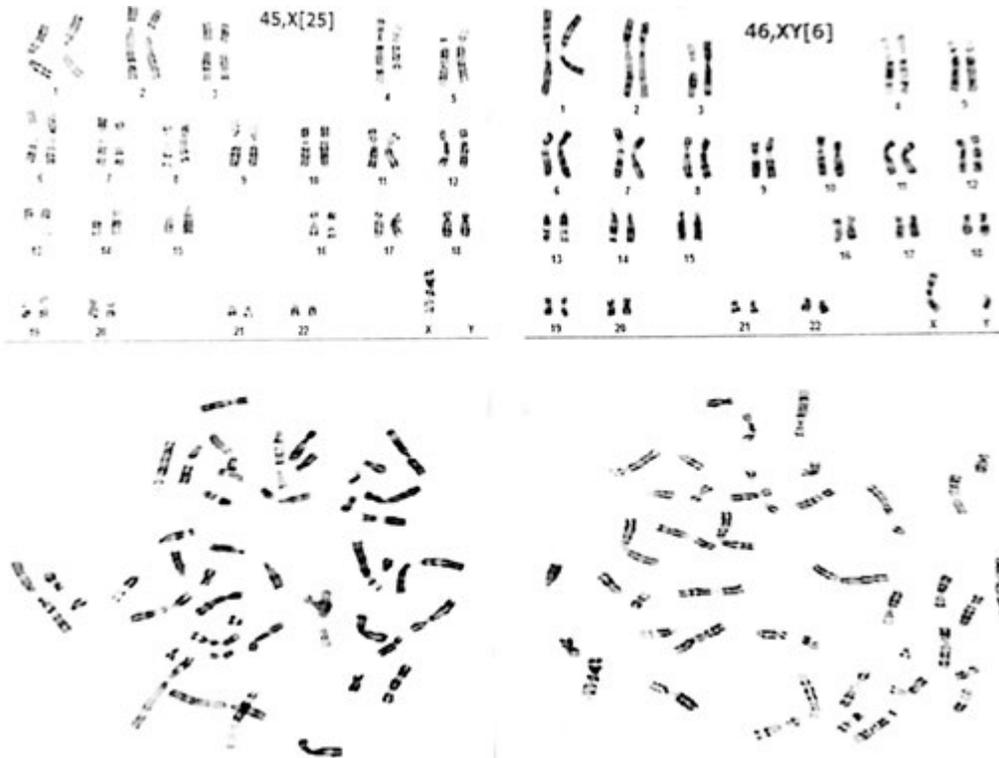


Figura 2. Cariotipo del paciente

Nota aclaratoria: cariotipo con bandas R, número de mitosis analizadas 31. Se encontró una constitución cromosómica anormal, mosaico 45,X/46,XY, lo cual indica la presencia de dos líneas celulares: una 46,XY sin re-arreglos numéricos o estructurales menores y un patrón de bandas de los cromosomas normales, la otra línea celular presenta pérdida del cromosoma Y.

Fuente: historia clínica del paciente.

Discusión

Las anomalías en la diferenciación sexual a nivel gonadal dan lugar a las disgenesias gonadales, las cuales son trastornos del desarrollo embrionario que impiden la diferenciación hacia testículo u ovario (3). Dentro de las disgenesias gonadales se incluye el síndrome de Turner, la disgenesia gonadal pura (DGP), la DGM y el desorden del desarrollo sexual ovotesticular, este último se define como la presencia tanto de tejido testicular como de tejido ovárico de forma separada o más frecuentemente en una misma gónada, conocida como ovotestes (3).

La DGP se clasifica en 46,XX o 46,XY según el sexo cromosómico, y en parciales o completas según el grado de diferenciación de la gónada.

Dentro de la DGP con cariotipo 46,XY, la falta completa de diferenciación testicular constituye la DGP completa 46,XY, conocida como síndrome de Swyer, la cual tiene como resultado un fenotipo femenino (4), mientras que en la variante parcial o incompleta existen testículos disgenéticos que conducirían a distintos grados de virilización (4).

Por su parte, el término DGM en general se aplica para describir a las personas que tienen mosaicismo cromosómico, así como gónadas disgenéticas y anatomía reproductiva interna y externa variable (5).

El término se redefinió con la declaración del consenso del año 2006 (5) donde las condiciones cromosómicas se clasificaron en nuevas categorías separadas. La declaración de consenso actualizada

en 2016 incluyó el término 'quimerismo' en la categoría que enumera DGM (6).

La presentación clínica puede estar en un espectro con diferentes complementos cromosómicos (p. ej., 45,X / 46,XY o 46,XX / 46,XY y otros), así como diversas caracterizaciones gonadales (2). En el caso del paciente se prefirió dejar el diagnóstico del cariotipo del año 2018, dado que se trata de un cariotipo que se realizó en un laboratorio conocido y fue bien reportado.

La DGM está caracterizada por pacientes que cursan habitualmente con genitales externos ambiguos al momento del nacimiento y a nivel gonadal pueden presentar tejido fibroso en banda o un testículo disgenético, habitualmente presentan estructuras derivadas de los conductos de Müller (útero, vagina y trompas), esto último atribuible a la poca producción de testosterona de origen testicular y a la imposibilidad de producir hormona antimülleriana (7).

Por su cariotipo, estos pacientes pueden presentar o no estigmas turnerianos como *Pterigium colli*, hipertelorismo mamario, tórax en escudo, implantación baja del cabello frontal y nugal y de pabellones auriculares, así como pliegue epicántico (7).

Con relación a este caso, el paciente tenía una clara presencia de estructuras müllerianas, útero y vagina, adicionalmente tenía un testículo inmaduro disgenético como se describió en la patología y su cariotipo fue 45,X/46,XY, por lo cual se trata de una DGM y no de una DGP, si bien tenía algunos estigmas turnerianos, es claro que por sus genitales ambiguos no era un síndrome de Turner, en el que además el fenotipo es femenino y no había lugar al diagnóstico de un desorden del desarrollo sexual ovotesticular, porque la gónada del paciente no era un ovoteste sino un testículo disgenético.

Los pacientes adultos con DGM deben ser enfocados inicialmente con una historia clínica completa que retome seguimiento pediátrico, crecimiento, desarrollo, anamnesis, pasando por un examen físico completo que describa además las facies, las características fenotípicas de síndromes y un cuidadoso examen de caracteres sexuales primarios y secundarios (1).

Por otro lado, se deben solicitar exámenes completos: en primer lugar, el cariotipo si aún no lo tiene y el estudio molecular cuando sea indicado, en segundo lugar, laboratorios para evaluación de: eje gonadotropo en busca de hipogonadismo, función tiroidea, perfil calcio-fósforo, perfil metabólico, entre otros (1). Sobre las imágenes, la mejor aproximación es la resonancia magnética de pelvis para la descripción de los genitales internos y para el seguimiento de gónadas que no se visualizan por ecografía (1). La ecografía es la herramienta de elección para el seguimiento de la gónada, en especial la que fue llevada a orquidopexia. En cuanto a marcadores de malignidad, tales como la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica, se ha concluido que no tienen evidencia suficiente que soporte su uso en este escenario (1).

El riesgo de malignidad de la gónada disgenética está entre 15 y 35% y el tumor germinal más común es el gonadoblastoma (8), por lo tanto, una de las decisiones más importantes en los pacientes con DGM es si se llevan o no a gonadectomía (1).

La decisión, según el algoritmo de Cools et al. (1) se toma de acuerdo con el puntaje de masculinización externa (para otros autores si el sexo asignado es femenino se utiliza la escala de Prader). Para el algoritmo de Cools et al., los pacientes se clasifican en tres grupos: aquellos con subvirilización leve, con genitales ambiguos y con feminización (2). En general, para los pacientes con subvirilización leve se debe contemplar hacer la orquidopexia, debe haber un examen regular físico cada tres meses y una ecografía anual (2), se debe realizar una biopsia prepuberal entre 1 y 9 años y una biopsia pospuberal entre los 17 y los 25 años para evaluar el riesgo tumoral por inmunohistoquímica y, en caso de malignidad, el paciente se debe llevar a gonadectomía (2).

El paciente con ambigüedad sexual se debe llevar a resección de la gónada si hay imposibilidad de traerla a una posición escrotal, si hay hipogonadismo con necesidad de terapia de reemplazo hormonal o sospecha de malignidad (2). Finalmente, en el caso de los pacientes feminizados, se considerará la gonadectomía electiva y la posibilidad de criopreservación (2).

Sobre la genitoplastia, el aspecto más importante para hacerla en el periodo neonatal es una obstrucción urinaria o vaginal que requiere intervención inmediata (2), pero, en general, el consenso propone que la genitoplastia, ya sea cirugía de feminización o masculinización, se puede diferir a edades en las cuales el paciente ya tenga un rol social de género establecido, usualmente durante la adolescencia o adultez joven (2).

En cuanto al inicio de la terapia de reemplazo hormonal, esta debe ser ofrecida para los que tengan indicación, debe estar guiada por un endocrinólogo y de acuerdo con las guías de manejo clínico correspondientes, al igual que el seguimiento de la masa ósea y la suplencia de minerales o vitaminas (2).

Los pacientes con DGM requieren un manejo por grupo multidisciplinario con seguimiento desde la infancia hasta la etapa adulta, debido a los temas complejos que se tienen que abordar como la gonadectomía, la identidad sexual, el rol de género, el crecimiento, la fertilidad, el inicio de la terapia de reemplazo hormonal, la genitoplastia, etc. Es claro que el empoderamiento de los equipos en el manejo del adulto se hace necesario y se sugiere un manejo individualizado, permitiendo la autonomía del paciente para la toma de decisiones (1, 2).

En este caso, el seguimiento del paciente durante la infancia y la adolescencia fue escaso, por lo tanto, la pubertad y el crecimiento no fueron vigilados, el hipogonadismo no fue diagnosticado a tiempo, al igual que su salud mental no fue atendida y no se realizó una gonadectomía, ni un seguimiento clínico a las gónadas (2); sin embargo, este caso pone en la mesa aspectos éticos que tienen que ver con la independencia y la autonomía de la persona. La madre del paciente, en 1986, tomó una decisión que el paciente describe como acertada y fue evitar intervenciones invasivas para readecuar su sexo sin su consentimiento.

Conclusiones

En las últimas décadas se ha discutido ampliamente sobre aspectos jurídicos, éticos, sociales de los desórdenes del desarrollo sexual, llevando a la reivindicación de los derechos de

estas personas y cambiando el paradigma de su atención (9).

Hoy parece claro que toda práctica quirúrgica como la genitoplastia debe contar con el consentimiento informado de las personas y que, en el caso de los menores de edad, se debe esperar a que ellos mismos puedan tomar una decisión libre, consciente y genuina (6).

Es así como el debate sigue abierto en el mundo y los servicios de adultos que tratan la DGM, como Endocrinología del adulto, deben estar mejor preparados para hacer un seguimiento apropiado a estos pacientes, quienes cada vez vienen difiriendo decisiones como las quirúrgicas a la edad de adulto joven en atribución a sus derechos.

Actualmente, el paciente va a ser llevado a cirugía de masculinización de genitales por el servicio de Urología, está en terapia de reemplazo hormonal con testosterona, recibe suplementos de calcio y vitamina D y atención psicológica apropiada.

Declaración de fuentes de financiación

El estudio presentado no recibió ningún tipo de financiación.

Conflictos de interés

La autora del presente estudio declara que no tuvo conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Referencias

- [1] Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7):415–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0010-8>
- [2] Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, Garvey E. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: Considerations in newborns

- and adolescents. *Semin Pediatr Surg.* 2019;28(5):150841. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2019.150841>
- [3] Mendoza V, Pinillos P, García R. Trastorno de desarrollo sexual 46,XX ovotesticular: presentación de un caso SRY negativo con ovotestes bilateral en el Hospital Universitario de Santander (HUS). *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):77–82.
- [4] Guerrero-Gómez DA, Agudelo-Zapata Y, Sandoval-Alzate H, Maldonado-Acosta L, Arteaga-Díaz JM, Franco-Vega R. Amenorrea primaria y disgerminoma en una paciente con disgenesia gonadal pura, reporte de caso. *Rev Endocrino.* 2017;3(4):36–8. DOI: <https://doi.org/10.53853/encr.3.4.15>
- [5] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006;118(2):e488–500. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738>
- [6] Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158–80. DOI: <https://doi.org/10.1159/000442975>
- [7] Lindhardt-Johansen M, Hagen CP, Rajpert-de Meyts E, Kjærgaard S, Petersen BL, Skakkebaek NE, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):E1540–9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1388>
- [8] Tam Y, Wong Y, Pang K, To K, Yiu A, Wong H, et al. Tumor risk of children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis in relation to their clinical presentations: Further insights into the gonadal management. *J Pediatr Surg.* 2016;51(9):1462–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.03.006>
- [9] Cardenas JA, Velásquez JD. Responsabilidad del estado por intervenciones de reasignación de sexo y adecuación genital temprana. *Rev Digit Der Administ.* 2017;18:287–323. DOI: <https://doi.org/10.18601/21452946.n18.12>