

Mosaicismo sexual

Sexual mosaicism

Tania M. Espinosa Reyes^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6979-1291>

Wendy Valdés Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5128-9519>

Henry Pérez López²

¹Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

²Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: tania.espinosa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los trastornos del desarrollo sexual son estados congénitos en los cuales el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico. Por tratarse de un caso sumamente raro consideramos de interés su presentación. Se presenta adolescente masculino de 15 años, con antecedentes de genitales atípicos al nacer, desarrollo de baja talla y estigmas turnerianos, pubertad espontánea y normal. Los estudios genéticos determinaron como sexo cromosómico un mosaico 45,X/46,XY/47,XYY, y sexo molecular varón. Se inscribió socialmente como varón, se le realizó cirugía de reconstrucción genital y utilizó tratamiento con hormona de crecimiento biosintética que mantiene actualmente. La evolución clínica ha sido favorable con adecuada integración social. Ante la presencia de genitales atípicos al nacer se necesita de un manejo multidisciplinario. El diagnóstico etiológico de los trastornos de la diferenciación sexual requiere de una alta pericia médica. Un tratamiento integral en estos pacientes les garantiza una buena calidad de vida.

Palabras clave: trastorno del desarrollo sexual; mosaicismo; genitales ambiguos.

ABSTRACT

Sexual development's disorders are congenital states in which the development of the chromosomal, anatomic or gonadal sex is atypical. Since this is a very rare case, we consider it as of interests for presentation. It is presented a teenager, 15-years-old male, with a history of atypical genitalia at birth, development of short height and Turner's stigmas, and spontaneous and normal puberty. The genetic studies identified as chromosomal sex a mosaic 45,X/46,XY/47,XYY and male as molecular sex. He was socially registered as a male, he had a genital reconstruction surgery and he was under treatment with biosynthetic growth hormone that he currently maintains. The clinical evolution has been favourable with adequate social integration. In the presence of atypical genitalia at birth, it is needed a multidisciplinary management. The etiological diagnosis of disorders of sexual differentiation requires a high level of medical expertise. A comprehensive treatment in these patients guarantees them a good quality of life.

Keywords: sex development's disorder; mosaicism; ambiguous genitalia.

Recibido: 09/05/2019

Aceptado: 07/10/2019

Introducción

La diferenciación sexual es un proceso secuencial, en el que se produce una combinación del sexo cromosómico, gonadal, fenotípico y social, cuyo inicio se establece desde el momento de la fecundación^(1,2,3). El desarrollo sexual adecuado requiere de la presencia de cromosomas sexuales normales (en número y estructura); el desarrollo de las gónadas correspondientes, los conductos sexuales y los genitales externos; y de un medio ambiente hormonal adecuado⁽²⁾. Las distintas alteraciones de estos factores traerán por resultado

anomalías en el desarrollo sexual que, en muchos casos, van a traducirse en masculinización incompleta de genitales o grados variables de virilización, de acuerdo con la intensidad y el momento en que se produjo la ruptura de este equilibrio. Se estima que ocurre 1 por cada 5500 nacimientos⁽¹⁾.

Cuando el aspecto de los genitales externos es inespecífico y no permite la asignación inequívoca de un determinado sexo, masculino o femenino, se denominan genitales atípicos⁽¹⁾. Al referirse a la intersexualidad, los términos usualmente utilizados por investigadores y clínicos incluyen: intersexo, pseudohermafroditismo, hermafroditismo, trastornos de la diferenciación sexual, errores sexuales del cuerpo, defectos de los órganos sexuales, y otros. Sin embargo, existen evidencias de que esta terminología se asocia con sentimientos de vergüenza y aislamiento en pacientes y familiares, por lo que debe evitarse^(1,2,3). Recientemente se ha propuesto el término “Trastornos del Desarrollo Sexual” (TDS) definidos como estados congénitos en los cuales el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico⁽¹⁾.

Estas entidades conforman un grupo complejo y heterogéneo. A continuación, se enuncia la clasificación causal de estos trastornos:^(1,2,3)

- TDS por alteraciones del sexo cromosómico
 - 45,X (síndrome de Turner y sus variantes).
 - 47,XXY (síndrome Klinefelter y sus variantes),
 - 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta),
 - 46,XX/46,XY (TDS quimera ovotesticular).

- TDS 46,XY (antiguo pseudohermafroditismo masculino)
 - Desórdenes en el desarrollo gonadal (testicular),
 - Desórdenes en la síntesis /acción androgénica,
 - Otras (hipospadias severas, extrofia cloacal).

- TDS 46, XX (antiguo pseudohermafroditismo femenino)
 - Desórdenes del desarrollo gonadal,
 - Exceso de andrógenos fetal, placentario o materno,
 - Otros.

Presentación del caso

Se presenta el caso de un adolescente masculino de 15 años, con antecedentes de genitales atípicos al nacer, razón por la cual fue remitido al servicio de Endocrinología. A los 10 días de nacido se recibe en la consulta de endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), en ese momento inscrito como femenino.

Antecedentes patológicos familiares:

- Hipertensión arterial en abuelos,
- No endocrinopatías ni consanguinidad.

Antecedentes prenatales:

- Producto de segunda gestación, fisiológica, con seguimiento en consultas prenatales, según programa establecido, que transcurrió con amenaza de aborto no medicada,
- Anemia y moniliasis tratadas,
- No antecedentes de ingestión y/o exposición a productos hormonales ni tóxicos.

Antecedentes natales:

- Parto distócico (cesárea) por presentación anómala,
- Peso al nacer (3062 gr),
- Talla (50 cm) y circunferencia cefálica (34.5 cm): Normales,
- Apgar 9/9,
- No asfixia perinatal, no requirió oxigenoterapia.

Antecedentes posnatales:

- Caída del ombligo 14 días con granuloma,
- Lactancia mixta,
- Buen desarrollo psicomotor,
- No episodios de vómitos, diarreas o deshidratación.

Al examen físico de recién nacido solo se detectó como alterado la existencia de genitales atípicos: presencia de pliegues labioescrotales, en el derecho se palpaba una tumoración que impresionaba un testículo de 2 ml, y en el izquierdo no se palpaba gónada. Estructura fálica de 1.5 cm con orificio uretral distal. Presencia de orificio vaginal con secreción blanquecina y permeable (sonda que penetra 1.5 cm).

En ese momento se le realizaron complementarios siguientes:

- Ionograma: Normal,
- Medición sérica de 17 OH progesterona: 1 nmol/L (normal),
- Ultrasonido abdominal: Órganos abdominales normales, suprarrenales no visibles, no imágenes de genitales internos femeninos,
- Ultrasonido cerebral, cardiaco y renal: Normales,
- Cistografía miccional: Normal. No presencia de seno urogenital,
- Cromatina oral: 0 % de cuerpos de Barr.

Estudio citogenético: En una primera instancia se estudiaron 20 células con resultado de cariotipo 45X, pero se repitió el estudio con 100 células con determinación de sexo cromosómico: mosaico 45X (90 %)/46XY (5 %)/47XYY (5 %), y sexo molecular varón. Cuando aún no se encontraba disponible el resultado de la 17 OH progesterona se inició tratamiento con prednisona 5 mg al día dividido en 3 dosis, ante la posibilidad de hiperplasia adrenal congénita, medicación que posteriormente se suspendió al descartarse esta entidad.

Con los estudios realizados se diagnosticó como un TDS por alteraciones cromosómicas. Se valoró en comisión multidisciplinaria (genética, endocrinología, psicología, urología) y se decidió realizar reasignación de sexo a masculino, con cirugía de reconstrucción genital y gonadectomía izquierda. Se utilizó propionato de testosterona 15 mg intramuscular mensual por 3 dosis, lográndose crecimiento del pene en longitud. El acompañamiento psicológico fue permanente durante esa etapa.

Regresó a consulta con 12 años, preocupado por su desarrollo pondoestatural. Al interrogatorio se comprobó identidad psicosexual masculina, y no se identificó ninguna sintomatología clínica. Según la talla materna (163 cm), y la talla paterna (166 cm), se determinó como talla media esperada (TME) 171cm, la que se ubica entre 50 - 75 percentil.

Examen físico:

Como elementos a señalar en el examen físico se observa la presencia de estigmas turnerianos: ojos grandes almendrados con pestañas largas, nevos pigmentados, implantación baja de pabellones auriculares, y muy discreto pterigion en el cuello.

Genitales externos:

- Apariencia masculina,
- Teste derecho descendido de 4-5 ml.,
- Teste izquierdo no palpable,
- Pene con orificio uretral distal, de 2cm.,
- Tanner I.

Antropometría

Peso 30 Kg y talla 136 cm. Valoración por las tablas cubanas de crecimiento y desarrollo: Peso/Edad: 10 – 25 percentil (11 años) T/E: 10 percentil (10,2 años). P/T: 50 – 75 percentil (normopeso). Al analizar la curva de crecimiento en el anexo 1 se observa una caída del canal percentilar, por lo cual se considera una baja talla dinámica.

Los complementarios realizados mostraron FSH, LH y testosterona en valores puberales, función tiroidea normal y la exploración de la hormona de crecimiento (GH) también fue normal.

En los estudios de imagen se observa radiografía de silla turca normal. La radiografía de edad ósea se correspondía con 10 años, la cual se diagnosticó como baja talla dinámica y una pubertad incipiente espontánea. Se decidió iniciar tratamiento con GH biosintética (Norditropin 15 click) teniendo en cuenta los siguientes criterios, tener en su fórmula cromosómica un alto porcentaje de líneas celulares correspondientes con 45 X, la disminución del ritmo de crecimiento para esa etapa de

la vida y la ubicación en un canal percentilar muy por debajo del esperado según talla media parental (ver señalización en la figura) (Fig.1).

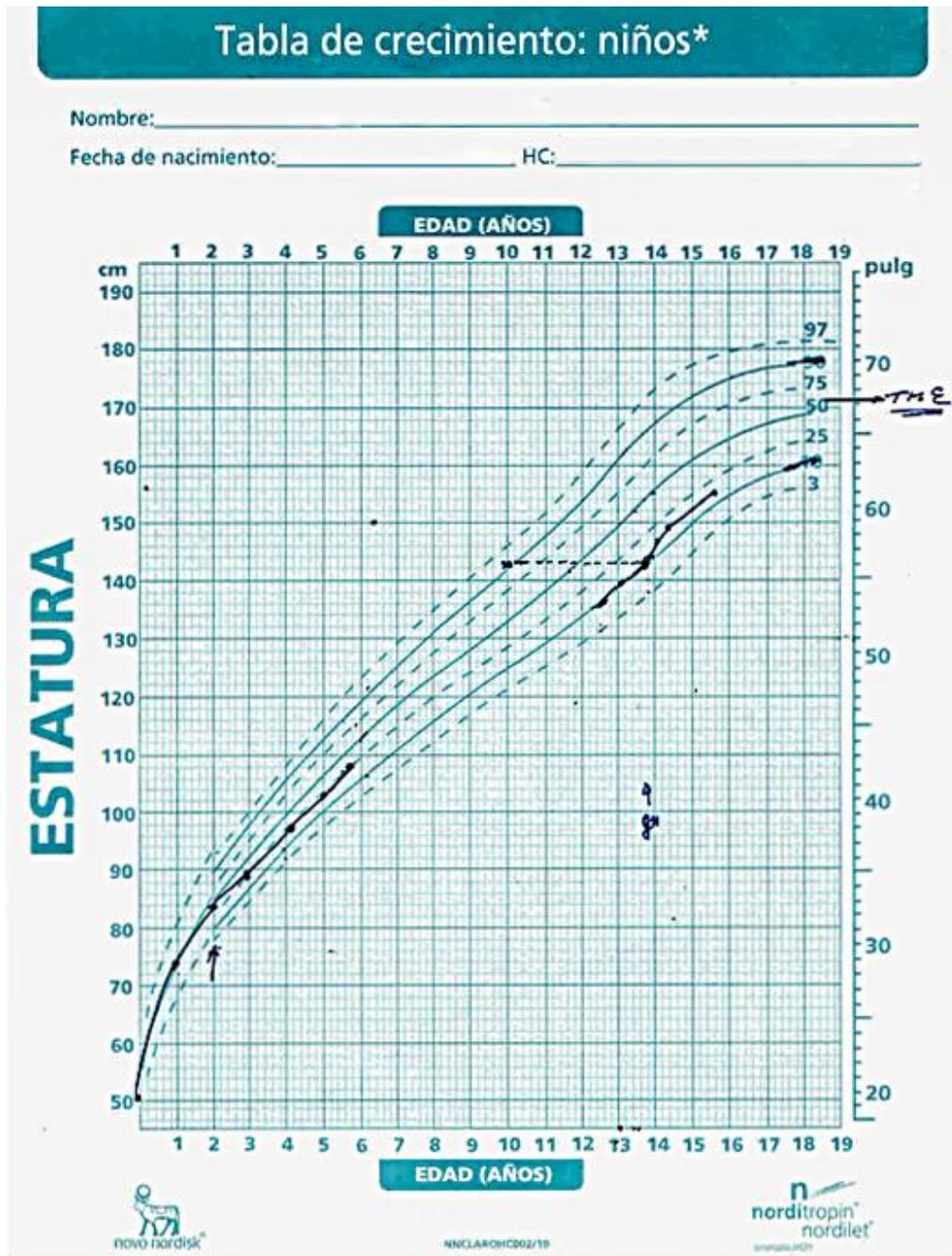


Fig. 1 - Ritmo de crecimiento y ubicación en el canal percentil.

Actualmente el paciente presenta 15 años. La evolución ha sido favorable, con una velocidad de crecimiento normal bajo tratamiento medicamentoso, que logró un ascenso en el canal de crecimiento y alcanzó el estadio final de desarrollo puberal (Tanner V).

Examen físico actual:

- Peso 45.5 Kg Talla 155 cm P/E: 25-50 percentil T/E: 10-25 percentil. P/T: 50-75 percentil. (normopeso),
- Diámetro biacromial > diámetro bitrocantérico,
- Desarrollo muscular de tipo masculino,
- Desarrollo puberal: vello sexual y pene Tanner V,
- Testículo derecho de 15 ml. Mantiene tratamiento con GH 18 click con interlínea de crecimiento abierta discretamente.

Discusión

La presencia de genitales atípicos al nacer se considera una emergencia social, por la necesidad de identificar al recién nacido y asignar un sexo para la crianza.⁽³⁾ Desde el punto de vista médico, es imprescindible descartar en primera instancia el diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita, causa más frecuente de genitales atípicos al nacer.^(1,2,3) Por el riesgo de presentar una forma clásica de hiperplasia perdedora de sal (potencialmente mortal), con vómitos, diarreas, deshidratación, y desbalance electrolítico debido a la pérdida de sodio que de no ser diagnosticada y oportunamente tratada podría hacer peligrar la vida, se orienta iniciar tratamiento sustitutivo con esteroides hasta obtener la normalidad de los exámenes complementarios.⁽¹⁾ El esteroide ideal es la hidrocortisona por ser más fisiológico⁽³⁾, pero cuando se inició el tratamiento del paciente no contábamos con este medicamento, por lo cual se utilizó prednisona.

El mosaicismo implica la coexistencia de dos o más poblaciones celulares de diferentes constituciones cromosómicas, derivadas de un solo cigoto. Para detectar aquellos mosaicismos de baja frecuencia con un intervalo de confianza de un 95 % es necesario el estudio de más de 59 metafases, además de considerar la interfase por FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) para los cromosomas X y Y.⁽⁴⁾ El primer mosaicismo fue descrito por

Ford⁽⁵⁾ y otros en 1959, quienes observaron que pacientes con síndrome de Klinefelter podían presentar mosaicismo 47,XXY/46,XX. Posteriormente, *Fraccaro* y otros⁽⁶⁾ por un lado y *Ford* por otro, observaron casi simultáneamente mosaicismo 45,XO/46,XX en mujeres con síndrome de Turner. A partir de ese momento, otros autores describieron otros tipos de mosaicismo, como XY/XO, XXX/XO, XXX/XX, XXY/XY.⁽⁷⁾ En 1960 *Cooper* y otros⁽⁸⁾ describieron un mosaicismo hasta entonces no reportado de tipo XYY/XO, publicado en una revista científica de alto impacto. En 2015 se describe por vez primera⁽⁹⁾ un caso de mosaicismo 45,XO, 46,XY, 47,XYY en una niña de 13 años de edad que consultó por talla baja.

En particular, los mosaicismos por aneuploidías de los cromosomas sexuales son muy infrecuentes. En un análisis de 16 950 casos de diagnóstico prenatal citogenético por amniocentesis, realizados en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica de La Habana durante el período 1984 - 2007, fueron hallados 48 casos de mosaicos cromosómicos, de ellos 18 correspondieron a mosaicos de aneuploidías sexuales,⁽¹⁰⁾ ninguno con tres líneas celulares, similar al caso presentado.

En EE.UU. de 600 casos estudiados con aneuploidía del cromosoma Y, solo 24 presentaban el mosaico 45X/46XY/47XYY, 6 casos como diagnóstico prenatal y 18 como posnatal.⁽¹¹⁾

La existencia del cromosoma Y en mosaicismos turnerianos corresponde solo al 2 – 5 % de los casos. En todos los sujetos, la severidad del fenotipo se relacionará con el porcentaje y distribución de cada una de las líneas celulares. Las manifestaciones clínicas resultado de cada fórmula cromosómica en el paciente que se presenta, se exponen a continuación (Fig. 2).

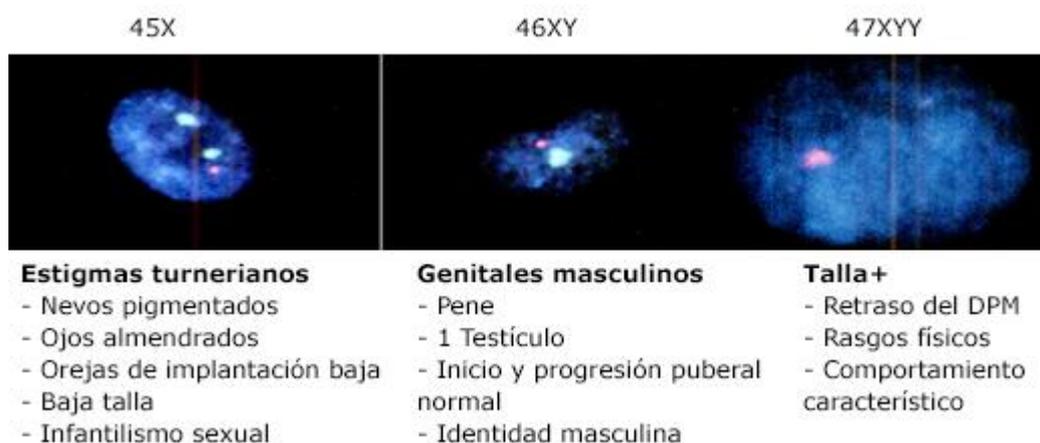


Fig. 2 – Correlación clínica-genética.

La formación del sexo 45,X/46,XY/47,XYY, puede ser debido al menos por dos mecanismos, el primero es la no disyunción paterna en la meiosis II, seguido por la pérdida del cromosoma en las mitosis subsecuentes. El segundo es un error en la mitosis que explica el diferente número de mosaico en los distintos tejidos.⁽¹¹⁾ El fenotipo de los mosaicismos es muy variable y dependerá del tipo de mutación, el porcentaje de las células afectadas, y la distribución del cambio genético en los tejidos.⁽¹²⁾ Los casos de mosaicismos de cromosomas sexuales reportados en la literatura muestran gran diversidad.^(11,12,13,14,15) Los pacientes con sexo cromosómico igual al del caso clínico no siempre se diagnostican en etapa de lactante, debido a que las distintas publicaciones de casos señalan fenotipos que varían desde femenino normal, masculino normal y genitales atípicos, siendo más frecuente el primero. Por ese motivo pasan inadvertidos hasta presentar infertilidad o alguna otra manifestación que requiera de investigaciones complementarias. La manifestación con genitales atípicos es la menos frecuente y se describe su asociación -aunque no en todas las ocasiones- con algunos estigmas turnerianos, debido a la línea celular 45X,⁽¹¹⁾ predominante en nuestro paciente.

La baja talla que se diagnosticó en la adolescencia pensamos es otra manifestación de los rasgos de síndrome de Turner, por lo cual, junto a la posibilidad de crecimiento por interlínea permeable, y la afectación psicológica que pudiera acarrear la baja estatura, se decidió tratamiento con hormona de crecimiento.

El inicio puberal espontáneo y la progresión normal, con identidad psicosexual masculina y valores de testosterona adecuados, se encuentran en relación a la línea 46XY y al rol del sexo molecular del paciente con las implicaciones correspondientes al gen SRY. Aunque, esta línea celular (46XY) solo representaba el 5 %, probablemente, predominaba en las gónadas.

En relación al cariotipo 47XYY en general no traduce un fenotipo típico, aunque se ha mencionado talla ligeramente superior a los hermanos, retraso del desarrollo psicomotor, extremidades largas, acné facial, y comportamiento característico con alteraciones de conducta.⁽³⁾ Ninguno de estos elementos está presente en el paciente.

La inscripción legal de un niño con uno u otro sexo, debe diferirse hasta llegar al diagnóstico definitivo para evitar errores que ocasionen secuelas negativas. En este caso el diagnóstico fue precoz y el tratamiento temprano, el cual, junto con el acompañamiento psicológico y el

apoyo familiar, resultó en un adolescente masculino con una buena integración social. La atención óptima de personas con TDS requiere de un equipo multidisciplinario experimentado que debe incluir endocrinólogos pediatras, urólogos/cirujanos, psicólogo/psiquiatra, genetistas, neonatólogos, trabajadores sociales. Otros profesionales de la salud podrían ser requeridos en la atención a recién nacidos con esta condición e incluso sus familiares pudieran necesitar apoyo y acompañamiento durante las diferentes etapas de la vida; en todos los casos es preciso la instrucción, educación y entrenamiento en los aspectos de manejo de los TDS por parte del equipo de salud.

Conclusiones

Los TDS constituyen entidades poco frecuentes en pediatría. Ante la presencia de genitales atípicos al nacer se necesita de un manejo multidisciplinario. El diagnóstico etiológico de los trastornos de la diferenciación sexual es complejo, y requiere de una alta pericia médica. Un tratamiento integral, temprano, con acompañamiento psicológico, y en conjunto con la familia, considerando los principios de la ética médica, les proporciona una buena calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Sk KK, Kim J. Disorders of sexual development. Korean J Urol. 2012;53:1-8.
2. Autores cubanos. Pediatría. Vol. VI. La Habana: Ciencias Médicas; 2011. p. 503-8.
3. Hernández M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo Arias M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4 ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 244-74.
4. González JL, Sepúlveda AJ. Disgenesia gonadal mixta: un caso de síndrome de Turner en mosaicismo 45,X/47,XYY. Ginecol Obstet Mex. 2018;86(1):47-53.
5. Ford CE, Polani PE, Briggs JH, Bishop PM. A presumptive human XXY/XX mosaic. Nature. 1959;183:1030-2.

6. Fraccaro M, Gemzell CM, Lindsten M. Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Acta Endocrinol.* 1960;34:496-507.
7. Cabrejas GM, Fuentes GC, Pérez GL, González CN, Díez LI. Mosaicism XXY/X0. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(2):118-22.
8. Hirschhorn K, Decker WH, Cooper HL. Human intersex with chromosome mosaicism of type XY/X0: Report of case. *New Eng J Med.* 1960;263:1044-8.
9. Yüce O, Döger E, Celik N, Emeksiz HC, Camurdan MO, Bideci A. Gonadoblastoma with dysgerminoma in a phenotypically turner-like girl with 45X/46XY karyotype. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7:336-9.
10. Méndez Rosado LA, Quiñones Maza O, Román I, Barrios A, Soriano M, González N. Mosaicismo de aneuploidías de los cromosomas sexuales en el diagnóstico prenatal. *Revista Cubana de Genética Comunitaria.* [Internet] 2013 [citado: 12/03/2018]; 42:98–101. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n3/rcgc060308.htm>
11. Hsu LYF. Phenotype Karyotype Correlations of Y Chromosome Aneuploidy With Emphasis on Structural Aberrations in Postnatally Diagnosed Cases. *American Journal of Medical Genetics.* 1994;53:108-40.
12. Spinner NB, Conlin LK. Mosaicism and clinical genetics. *Am J Med Genet. Part C Semin Med Genet.* 2014;9999:1–9.
13. Burgmermeir C, Leriche C. Laparoscopy in the surgical treatment of disorders of sexual development. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;29(9):730-3.
14. Bulakbasi T, Sahin FI, Yil maz Z, Zeyneloglu HB. A 45,X/47,XYY/46,XY karyotype and y chromosome microdeletion in an infertile male. *BJMG.* [Internet] 2008 [citado: 12/03/2018]; 11(1):51-4. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/247884843>
15. Chowdhury MAK, Anwar R, Saha A. Ambiguous genitalia—a social dilemma in Bangladesh: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports.* [Internet] 2018 [citado: 12/03/2018]; 42:98–101. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.11.067>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses que interfiera con la posible publicación del presente artículo.

Contribución de los autores

Tania Mayvel Espinosa Reyes (seguimiento de evolución al paciente desde su diagnóstico, organización de la información y revisión final del manuscrito).

Wendy Valdés Gómez y Henry Pérez López (revisión de historias clínicas, recolección de información bibliográfica y redacción del artículo).