

## **Síndrome de Frasier en una adolescente: asociación con disgenesia gonadal y enfermedad renal crónica**

Frasier Syndrome in an adolescent: association to gonadal dysgenesis and renal chronic disease

Dra. Yaribel Fernández Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4108-3258>

Dra. Rosa María Sardinás Solís<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3863-3690>

Dra. Yania Aguilera Yumbet<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3005-1808>

<sup>1</sup>Hospital Infantil Norte Docente Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [yaribel.fernandez@infomed.sld.cu](mailto:yaribel.fernandez@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

Se describe el caso clínico de una adolescente de 16 años de edad, con aparente buen estado de salud, quien había sido atendida desde hacía 3 años aproximadamente en la consulta de Pediatría por presentar falta de desarrollo puberal, amenorrea primaria, así como aumento de volumen en miembros inferiores. Se le realizaron los exámenes complementarios pertinentes y dado el conjunto de elementos clínicos que presentaba, incluida una proteinuria significativa asociada a dismorfismos corporales e hipogenitalismo, se consultó el caso con un equipo multidisciplinario, integrado por nefrólogos, endocrinólogos, genetistas y psicólogos. Se le diagnosticó el síndrome de Frasier, como una asociación síndrome nefrótico-disgenesia gonadal.

**Palabras clave:** adolescente; síndrome de Frasier; síndrome nefrótico; disformismo corporal; proteinuria; disgenesia gonadal.

## **ABSTRACT**

The case report of a 16 years adolescent with apparent good health state who had been attended approximately for 3 years in the Pediatrics service to present lack of puberal changes, primary amenorrhoea, as well as increase of volume in lower members is described. The pertinent and complementary examinations were carried out and taking into account the group of clinical elements she presented, including a significant proteinuria associated with corporal dysmorfisms and hypogenitalism, the case was exposed to a multidisciplinary team, formed by nephrologists, Endocrinology specialists, geneticists and psychologists. Frasier syndrome was diagnosed, associated to nephrotic syndrome and gonadal dysgenesis.

**Key words:** adolescent; Frasier syndrome; nephrotic syndrome; corporal dysformism; proteinuria; gonadal dysgenesis.

Recibido: 23/01/2019

Aprobado: 05/06/2019

## **Introducción**

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en Pediatría,<sup>(1)</sup> caracterizada por proteinuria  $>40$  mg/m<sup>2</sup>/h), hipoalbuminemia  $<2,5$  g/dL), edema, dislipemia y alteraciones endocrinas. Este se clasifica en primario (idiopático, genético y congénito) y secundario (glomerulonefritis, nefropatía del colágeno IV, enfermedades sistémicas e infecciosas, microangiopatía trombótica, neoplasias y fármacos).<sup>(2)</sup>

Según datos del registro español de biopsias renales, el SN es la forma clínica más frecuente (31,8 %) y la glomerulopatía por lesiones mínimas es la más común en menores de 15 años (23,2 %) y las rápidamente progresivas en mayores de 65 años (16,8 %).

Por su parte, el síndrome nefrótico genético se debe a mutaciones de las proteínas podocitarias y se presenta desde el período fetal a la vida adulta. Se define por la presencia de dichas mutaciones en pacientes con SN aislado corticorresistente, generalmente precoz y grave, aunque se puede presentar a cualquier edad.

Los SN sindrómicos con mutaciones genéticas presentan SN asociado a cuadros malformativos característicos, tales como el síndrome de Denis-Drash (SDD) y el de Frasier (SF), cromosoma 11p13. Este último se debe a mutaciones en el gen WT1, que codifica una proteína necesaria para el desarrollo renal y gonadal.<sup>(3)</sup>

El síndrome de Frasier fue reconocido como entidad clínica en 1962, cuando George Frasier describió dos familias con criptoftalmos, sindactilia, anomalías genitales, estenosis laríngea, malformaciones auditivas y renales. Se caracteriza por una glomerulopatía progresiva y una disgenesia gonadal, donde la proteinuria se inicia más tardíamente durante la infancia, aunque existen formas en las que se detecta entre los 2 y 6 años de edad, incluso, más tarde; asimismo, se incrementa de forma gradual con la edad y no responde al tratamiento. Generalmente los pacientes tienen genitales externos femeninos y la evaluación de una amenorrea primaria permite diagnosticar el síndrome de Frasier.<sup>(4)</sup>

En pacientes del sexo femenino el tracto genitourinario se desarrolla normalmente, mientras que en los varones (46 XY) se observa un sexo reverso completo, con disgenesia gonadal. Progresa a la insuficiencia renal crónica terminal más lentamente que el SDD y tiene glomeruloesclerosis focal y segmentaria como lesión glomerular básica. En algunos casos se asocia con un elevado riesgo de desarrollar gonadoblastoma, para lo cual se indica tratamiento quirúrgico.<sup>(4)</sup>

## **Caso clínico**

Se describe el caso clínico de una adolescente de 16 años de edad, con aparente buen estado de salud, quien había sido atendida desde hacía 3 años aproximadamente en la consulta de Pediatría por presentar falta de desarrollo puberal, amenorrea primaria,

así como aumento de volumen en miembros inferiores, por lo cual se decidió ingresarla para realizarle un estudio minucioso.

### **Examen físico**

- Tejido celular subcutáneo infiltrado por edema en miembros inferiores, de fácil godet, blando, frío y no doloroso.
- Genitales externos: En la etapa infantil presentaba labios menores pequeños, pálidos, hendidura cutáneo-uretral hacia delante; en la puberal, pilosidad púbica escasa y ausencia de desarrollo mamario (Fig.)



**Fig.** Expresión fenotípica de los genitales externos

### **Exámenes complementarios**

- Hemoglobina: 118 g/L; hematocrito: 038; leucocitos:  $7,6 \times 10^9$
- Creatinina: 161 mmol/L; urea: 9,2 mmol/L; colesterol: 7,8 mmol/L
- Proteínas totales: 56 g/L; albúmina: 25 g/L; globulina: 26 g/L
- Filtrado glomerular en orina de 24 h: 41 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC
- Proteinuria de 24 h: 5,4 g/24 h
- Estudios hormonales: hipogonadismo primario prepuberal hipergonadotrópico.

- Gonadotropinas: hormona foliculoestimulante (FSH) en 170mUI/mL; hormona luteinizante (LH): 60,1 mUI/mL
- Prolactina: 14,9 ng/mL; betaestradiol: 31,4 ng/mL
- Cariotipo: 46 XY, 16 metafases y delección del gen SRY

### **Exámenes imagenológicos**

- Ecografía ginecológica y renal: Útero pequeño, de tipo infantil, de 10x16 mm. No se visualizaron anejos; riñones pequeños, con mala relación corticomedular.
- Videoendoscopia: Se observó rudimento uterino, agenesia de ovario derecho y esbozo de ovario izquierdo de 3 cm.
- Biopsia gonadal: Tejido rudimentario de la trompa de Falopio, restos de conductos embrionarios pequeños y conductos circulares revestidos de epitelio cilíndrico, situado en un estroma fibromatoso. Ausencia de tejido gonadal.
- Biopsia renal: Lesiones hialinas segmentarias, compatibles con una glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
- Radiografía de manos: La edad ósea estaba acorde con la edad biológica y no presentaba alteraciones óseas.
- Radiografía de cráneo y silla turca: Resultados normales, sin alteraciones hipofisarias.

### **Diagnóstico**

Se diagnosticó insuficiencia renal crónica de grado III-B, atribuible a una glomeruloesclerosis focal y segmentaria, además de disgenesia gonadal pura y síndrome de Frasier.

### **Conducta a seguir**

- Tratamiento para la nefropatía de base, prevención de los factores de progresión hacia la insuficiencia renal crónica terminal y preparación para las terapias

sustitutivas de la función renal.

- Tratamiento sustitutivo de la función ovárica con estrógenos conjugados a dosis de impregnación estrogénica y tratamiento quirúrgico profiláctico de las gónadas.
- Asesoramiento psicológico personal (sobre la insuficiencia renal crónica terminal) y familiar (relacionado con el trastorno de diferenciación sexual).
- Asesoramiento genético.

## Comentarios

Esta paciente presentó una disgenesia gonadal con glomerulopatía focal y segmentaria corticorresistente y un cariotipo 46 XY con delección del gen SRY. Aunque no se determinó la mutación del gen WT1, por consenso de los integrantes de un equipo multidisciplinario se concluyó que se trataba de un síndrome nefrótico genético sindrómico, del tipo síndrome de Frasier, cuya prevalencia es desconocida y pertenece al grupo de enfermedades consideradas raras, según lo descrito en los informes periódicos de Orphanet,<sup>(4)</sup> que hasta julio del 2017 registraba alrededor de 88 casos o familias con esta afectación.

Desde el punto de vista nefrológico, el síndrome nefrótico no respondió al tratamiento esteroideo convencional, por lo que se decidió indicarle una terapia inmunosupresora más potente con micofenolato mofetil, usada con cuidado e individualizada, en dependencia de la presentación, respuesta clínica, estadio de la función renal e histología según el resultado de la biopsia renal percutánea; asimismo, se actuó sobre los factores de progresión de la enfermedad renal crónica y se indicaron medidas de nefroprotección.

Desde el punto de vista endocrinológico, como también se muestra en la bibliografía consultada<sup>(5,6)</sup> se llegó al diagnóstico de amenorrea primaria; igualmente, se presentaron anomalías de diferenciación sexual (disgenesia gonadal) con necesidad de terapias hormonales sustitutivas, además de vigilancia intensiva del riesgo de

gonadoblastoma y su malignización, para lo cual requeriría tratamiento quirúrgico, como en otros casos descritos internacionalmente.<sup>(7,8,9,10)</sup>

Por otra parte, por tratarse de una alteración heredable, se le ofreció consejo genético tanto a la paciente como a la familia sobre la enfermedad, donde se les explicó que no era posible la procreación, debido a la imposibilidad de quedar embarazada y al riesgo de transmitir el gen mutado a sus descendientes, ya que presentaba un cariotipo 46 XY con delección del gen SRY, órganos genitales externos hipodesarrollados y los internos disgenésicos.

En todo momento se ha tratado y seguido a la paciente por un personal especializado en psicología médica, dado el trastorno de la diferenciación sexual y la enfermedad renal crónica que padece, con necesidades dialíticas futuras, lo cual modificará su estilo de vida permanentemente, además de ser una adolescente con un diagnóstico que afecta diferentes esferas de su vida social por las alteraciones que presenta a nivel sexual y reproductivo, que afecta la percepción de su imagen física e identidad sexual. Se ha enfatizado en la interrelación del personal médico con sus padres, ya que estos no han aceptado completamente la situación de salud de su hija.

## **Referencias bibliográficas**

1. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:283-301.
2. Mendizabal S, Román E. Síndrome nefrótico idiopático. En: Cruz Hernández M *Tratado de Pediatría.* 11 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 388.
3. Fernandes J, Parpacén L, Pizzi R, Hernández E, Fung L, Centeno I. Amenorrea primaria: experiencia de la Unidad de Endocrinología Ginecológica del Hospital Universitario de Caracas (Revisión de la literatura). *Rev Obstet Ginecol Venez* 2016;76(1):34-52.

4. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes periódicos de Orphanet. 2019 [citado 22/12/2018]; 2. Disponible en: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por prevalencia decreciente o casos.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf)
5. Hernández E, FungL, Pizzi R, Núñez M. Trastorno del desarrollo sexual 46, XY tipo ovotesticular por síndrome de Frasier. Caso clínico. Rev Obstet Ginecol Venez. 2016;76(1):67-71.
6. Pizzi R, Parpacén L, Fernandes J, Hernández E, Fung L, Centeno I. Trastornos de diferenciación sexual. Rev Obstet Ginecol Venez. 2016; 76(2): 133-42.
7. Ezaki J, Hashimoto K, Asano T, Kanda S, Akioka Y, Hattori M, et al. Gonadal tumor in Frasier syndrome: a review and classification. Cancer Prev Res (Phila). 2015; 8(4):271-6.
8. Hashimoto K, Horibe YU, Ezaki J, Kanno T, Takahashi N, Akizawa Y, et al. Laparoscopically removed streak gonad revealed gonadoblastoma in Frasier Syndrome. Anticancer Res. 2017;37(7):3975-9.
9. Bouman MB, van der Sluis WB, Nurmohamed SA, van Tellingen A, Meijerink WJ. Total laparoscopic colocolpooiesis in a kidney transplant recipient with Frasier Syndrome. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2016;22(1): 11-3.
10. Finken MJ, Hendriks YM, van der Voorn JP, Veening MA, Lombardi MP, Rotteveel J. WT1 deletion leading to severe 46, XY gonadal dysgenesis, Wilms tumor and gonadoblastoma: case report. Horm Res Paediatr.2015;83(3):211-6.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).