

# Disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer. A propósito de un caso con degeneración tumoral: melanoma\*

D. Russo<sup>1</sup>, M. Blanco<sup>2</sup>, G. Falke<sup>1</sup>, M. Rocca Rivarola<sup>3</sup>, R. Séller<sup>3</sup>, J.C. Puigdevall<sup>1</sup>, C. Bergada<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Área Cirugía Pediátrica, <sup>2</sup>Área Endocrinología y <sup>3</sup>Área Pediatría. Dto. Materno Infantil. Hospital Universitario Austral. Ciudad de Pilar. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**RESUMEN:** Se presenta una niña de 14 años de edad, con 10 días de evolución de dolor lumbar, polaquiuria y discreto dolor generalizado a la palpación abdominal. Tras diferentes estudios de laboratorio y de imagen se le halló una masa tumoral que abarcaba toda la gónada derecha con siembra metastásica en hígado. Los marcadores tumorales fueron normales. En la exploración quirúrgica, en donde se resecó completamente el tumor primario, se observó además, infiltración peritoneal masiva, ovario izquierdo en estría y un útero de tipo infantil. El diagnóstico presuntivo de disgenesia gonadal pura se confirmó con el estudio cromosómico que reveló ser 46 XY. Los análisis de inmunomarcaje y microscópicos informaron de melanoma primario de la gónada resecada. Con dicho diagnóstico se inició una serie de quimioterapia para melanoma avanzado, no obteniéndose respuesta. Se le indicaron cuidados paliativos hasta su fallecimiento ocurrido dos meses después.

**PALABRAS CLAVE:** Disgenesia gonadal pura; Tumor abdominal; Melanoma.

## PURE GONAD DYSGENESIA OR SWYER SYNDROME.

### A CASE REPORT HAVING TUMORAL DEVELOPMENT: MELANOMA

**ABSTRACT:** A 14 year old girl having 10-days lumbar pain, polaquiuria and moderate pain to palpation is reported. Blood and urine analysis were normal. Abdominal ultrasound scan showed cavity free and solid, rounded, heterogeneous, intrapelvic mass compressing bladder and uterus. Magnetic resonance image was performed showing right gonad compromise with extensive liver and sacro-lumbar spine invasion. Tumoral markers were ruled out. During surgery, primary tumor mass localized in the right gonad was completely excised. Melanotic peritoneal and hepatic dissemination were observed. The patient had left streak gonad and infantile uterus (2 x 3 cm). As gonad dysgenesis was suspected, high resolution chromosomal study was performed and re-

sulted in cariotype 46 XY. Microscopy of the resected gonad showed primary gonad melanoma. Chemotherapy was instituted with no tumor response and the patient died two month later.

**KEY WORDS:** Pure gonad dysgenesis; Abdominal tumor; Melanoma.

## CASO CLÍNICO

Presentamos una niña de 14 años de edad que ingresó en el Hospital Universitario Austral con dolor lumbar y polaquiuria de 10 días de evolución. Al examen físico la niña se encontraba en buen estado general, afebril, con buen crecimiento pondoestatural (Pc: 90 para talla y peso), vello pubiano III, con mamas III blandas. La palpación abdominal, dificultosa por una importante cicatriz retráctil producto de una reducción quirúrgica de invaginación intestinal a los 5 meses de vida, despertó discreto dolor generalizado. Se le realizó una rutina de laboratorio y sedimento urinario con resultados normales. En la Rx de abdomen de pie no se observaron alteraciones, pero en la ecografía abdominal presentaba regular volumen de líquido libre en cavidad y una masa sólida intrapélvica, redondeada, de aspecto heterogéneo que comprimía la vejiga y útero desplazándolos hacia abajo y adelante. Se sugirió realizar un estudio de imágenes por resonancia (Fig. 1 A, B y C) con lo que pudo observarse que la masa correspondía a gónada derecha, poniendo de manifiesto además extensa invasión hepática y de columna sacrolumbar. Se tomaron nuevas muestras de sangre para marcadores tumorales (Tabla I). Se abordó por vía laparoscópica con criterio sólo diagnóstico. Durante la cirugía, por sugerencia del patólogo, se resecó completamente el gran tumor originado en gónada derecha (tumor primario). Se observó asimismo una extensa siembra peritoneal y hepática de aspecto melanótico (Fig. 2), el ovario izquierdo en estría y el útero infantil (2 x 3 cm). Con el diagnóstico presuntivo de disgenesia gonadal se le indicó el estudio cromosómico de alta resolución (50 mitosis) que informó cariotipo 46 XY en todas las líneas.

**Correspondencia:** Dr. Ricardo Daniel Russo. Barrio Privado «Pilar House» Casa «50», Champagnat 1050 (Pilar) 1629 Mar Del Plata. Prov. Bs. As. Argentina.  
Email: drusso@cas.austral.edu.ar

\*Trabajo presentado como poster en el XXXVI Congreso Argentino de Cirugía Pediátrica.

Recibido: Febrero 2005

Aceptado: Diciembre 2005

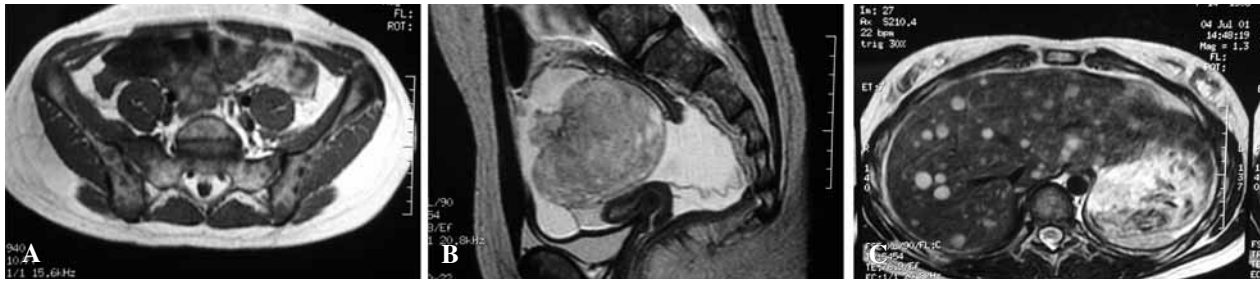


Figura 1. A) RM anteroposterior: tumoración gonadal derecha; B) RM lateral: tumoración gonadal derecha; C) metástasis hepáticas.

Tabla I Marcadores tumorales

Marcador	V. Hallado	V. Ref
$\alpha$ -Fetoproteína	67,9 ng/ml	(< 8,3)
Ag. carcinoembrionario	0,82 ng/ml	(< 3)
$\beta$ -HCG	23,9 mUI/ml	(< 2)
Estradiol	5,98 pg/ml	(25-261)
FSH	121,6 mUI/ml	(4-13)
LH	61,32 mUI/ml	(1-18)

HIM (horm. inhib. mulleriana): ausente.

Los análisis de inmunomarcaje y microscópicos informaron melanoma primario de la gónada reseca. Con este diagnóstico se inició una serie de quimioterapia para melanoma avanzado y, no obteniéndose respuesta, se le indicó entonces sólo cuidados paliativos. Falleció al cabo de dos meses.

## DISCUSIÓN

El motivo de la presentación de este caso es la inusual asociación de disgenesia gonadal pura con una degeneración tumoral hacia melanoma. La paciente presenta un cariotipo 46 XY de lectura uniforme (50 mitosis) y sin antecedentes familiares a resaltar, como se ha visto en la presentación del caso. La disgenesia gonadal pura (síndrome de Swyer) se caracteriza por una mutación del SRY o región determinante del sexo de cromosoma Y<sup>(1,2)</sup>. Se cree que esta región cromosómica es la encargada de actuar como disparador de las células de Sertoli<sup>(3)</sup>. Esto ha sido demostrado en el 15 a 20% de los casos estudiados al presente, confirmando que con los avances genéticos actuales, mucho falta por dilucidar aún, sobre el correcto desarrollo testicular y ovárico<sup>(4)</sup>. Hay al menos dos genes más, el SOX-9 y el WT-1<sup>(5-9)</sup>, que participan en la determinación sexual, generando una cascada de fenómenos donde intervienen diferentes proteínas llamadas HMG (Grupo de Alta Motilidad) cuya función primordial es la de modificar estructuralmente algunas porciones del ADN para expresar regiones que son las encargadas de controlar la diferenciación sexual<sup>(10-12)</sup>.



Figura 2. Siembra hepática y peritoneal.

Un claro ejemplo de ellas son la hormona anti-mulleriana y el gen para la aromatasa (P450-aromatasa), enzima esta última encargada de convertir la testosterona en estradiol. De este modo actuaría permitiendo el pasaje del programa de diferenciación femenina al de masculina.

Existen algunos casos con antecedentes familiares utilizados como modelo de estudio de herencia ligada al sexo, y que explican también la participación del cromosoma X en el complejo proceso de diferenciación<sup>(13)</sup>. De no tratarse de una mutación puntual estaría indicado el estudio de las niñas del grupo. Existe suficiente evidencia de la necesidad de la gonadectomía laparoscópica profiláctica en los pacientes afectados<sup>(14,15)</sup>. El paciente que aquí presentamos no posee antecedentes de familiares afectados. Lo sorprendente de este caso es el tipo etiológico del tumor. La asociación más frecuente descrita es de diversos tumores de estirpe germinal tales como los disgerminomas, gonadoblastomas, teratocarcinomas y tumor de seno endodérmico<sup>(16,17)</sup>. Se han vinculado también a tumores del estroma ovárico, tales como de la granulosa o de la teca, entre otros. La variable tumoral encontrada en nuestro paciente, melanoma, motivó la consulta internacional en centros del más alto nivel técnico y científico como son el Massachusett General Hospital (Boston) y el MD Anderson Institute (Houston) que avalaron nuestro diagnóstico.

La discusión de la etiología de la estirpe tumoral de este caso nos permite especular sobre la teoría del desarrollo de una sola línea celular que involucra el origen ectodérmico a partir, posiblemente, de un teratocarcinoma. Este caso confirma la degeneración en melanoma de una gónada disgenética. La presente publicación se fundamenta en el raro hallazgo de melanoma asociado a gónadas disgenéticas y en la gran controversia que genera la información que debe recibir la familia a la luz de los conocimientos actuales sobre dicha patología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Coutin AS, Hamy M, Fondevilla M, Savigny B, Paineau J, Visset J. La dysgénésie gonadique pure à 46 XY. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1996;**25**:792-796.
- Goodfellow PN, Lowell-Badge R. SRY and sex determination in mammals. *Ann Rev Genet* 1993;**27**:71-92.
- Mc Larem A. Sex determination in mammals. *Trends in Genetics* 1998;**4**(6):153:157.
- Mc Elreavy K, Vilain E, Barbaux S, et al. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;**90**:3368-3372.
- Fechner PY, Witt LC. Analysis of a kindred with familial pure gonadal dysgenesis. *Pediatric Research* 1999;**45**(4):89-91.
- Nordenskjold A, Fricke G, Anvret. Absence of mutations in the WT1 gene in patients with XY gonadal dysgenesis. *M Hum Genet* 1995;**96**:102-104.
- Kwok C, Goodfellow PN, Hawkins JR. Evidence to exclude SOX 9 as a candidate gene for XY sex reversal without skeletal malformation. *J Med Genet* 1996;**33**:800-801.
- Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 1997;**9**:209-225.
- Cameron FJ, Sicclair AH. Mutations in SRY an Sox 9: testi-determining genes. *Hum Mutat* 1997;**9**:388-395.
- Dubin RA, Oster H. SRY is a transcriptional activator. *Mol Endocrinol* 1994;**8**:1182-1192.
- van de Wetering M, Clevers H. Sequence-specific interaction of the HMG box proteins TCF-1 and SRY occurs within the minor groove of a Watson-Crick double helix. *EMBO J* 1992;**11**:3039-3044.
- Grosschedl R, Giese K, Pagel J. HMG domain proteins: architectural elements in the assembly of nucleoprotein structures. *Trends Genet* 1994;**10**:94-100.
- Tar A, Solyom J, Barbaux S, Vilain E, Fellous M, Mc Elreavy K. Evidence for a gene located on the X chromosome governing both testis and ovary determination. *Horm Res* 1994;**41**:115.
- Gibbons B, Tan SY, Yu CC-W, Cheah E, Tan HL. Risk of gonadoblastoma in female patients with Y chromosome abnormalities and dysgenetic gonads. *J Paediat Child Health* 1999; **35**:210-213.
- Mac Mahon RA, Cussen LJ, Walters WAW. Importance of early diagnosis and gonadectomy in 46 XY females. *J Pediatr Surg* 1980; **15**:642-5.
- Troche V, Hernandez E. Neoplasia arising in dysgenetic gonads. *Obstet Gynecol Surg* 1986;**41**:74-79.
- Ben Romdhane K, Bessrou A, Ben Amor MS, Ben Ayed M. Dysgénésie gonadique pure à caryotype 46 XY (Sindrome de Swyer) avec gonadoblastome, dysgerminome et carcinome embryonnaire. *Bull Cancer* 1988;**75**:262-269.