

DISGENESIA GONADAL CON TUMOR MIXTO DE CELULAS GERMINALES EN MUJER CON CARIOTIPO 46 XY.

AUTORES:

Simón Orostegui Correa (1), Heydi Ramírez Salazar (1)

Alvaro Pumarejo Armenta (2), Mauricio González (2), Natascha Ortiz (3),

Ricardo Sánchez (3)

1. Especialistas en Entrenamiento Grupo Ginecología Oncológica,
Instituto Nacional Cancerología (Bogotá, DC. Colombia)
2. Profesores grupo Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de
Cancerología (Bogotá, DC. Colombia)
3. Epidemiólogos Clínicos. Grupo de Investigaciones, Instituto Nacional de
Cancerología (Bogotá, DC. Colombia)

INTRODUCCION

El desarrollo sexual de los mamíferos es un proceso complejo que se divide en dos pasos básicos, el primero de ellos la determinación de la gónada y el segundo la diferenciación, permitiendo el adecuado desarrollo del tracto urogenital. La determinación gonadal sexual implica la decisión de formar un ovario o un testículo a partir de un primordio gonadal indiferente. La determinación masculina ha sido equiparada con la determinación testicular; sin embargo un fenotipo masculino depende también de la producción de varias hormonas, entre ellas factor anti-mülleriano y hormonas esteroideas sexuales, al inicio de la gestación a partir del desarrollo testicular, si un testículo falla en su desarrollo lo que genera un déficit consecuente en la diferenciación hormonal el individuo se puede presentar con genitales

ambiguos o con un fenotipo completamente femenino; clínicamente esta condición se llama disgenesia gonadal 46 XY. (4)

La disgenesia gonadal puede tener tres formas de presentación:

- La primera de ellas es su forma pura, o síndrome de Swyer, descrito inicialmente por G.L. Swyer en 1955, en la cual se presentan bandeletas gonadales sin desarrollo testicular, estructuras müllerianas bien desarrolladas, ausencia de estructuras wolffianas y fenotipo femenino.
- En segunda instancia se puede encontrar la disgenesia gonadal mixta, en la cual el patrón gonadal usual consiste en encontrar la presencia de una bandeleta gonadal en un lado y testículo disgenético o normal en el lado contralateral.
- Por último se tiene la disgenesia gonadal parcial, en la cual existe testículos disgenéticos bilaterales y una mezcla de estructuras wolffianas y müllerianas, usualmente correlacionadas con la extensión de diferenciación testicular. (3)

Los tumores de células germinales explican el 30% de todos los tumores de ovario, de los cuales el 95% corresponden a teratomas quísticos (1) y un 3% a tumores malignos, dentro de éste porcentaje un 8% corresponde a los germinales mixtos (2); Este grupo de tumores, germinales, suele afectar principalmente a mujeres jóvenes.

No hemos encontrado reportes hasta el momento de casos en la literatura de un tumor de células germinales mixto asociado a disgenesia gonadal; como es el caso que se presenta a continuación.

2. REPORTE DE UN CASO.

Al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, (Colombia), en agosto de 2004, ingresa una paciente de 21 años de edad, por cuadro de 2 meses de evolución de aumento del perímetro y sensación de masa abdominal, astenia, adinamia, al momento de su ingreso, el síntoma cardinal de su consulta es fiebre y disuria de ardor.

Como antecedentes refiere amenorrea primaria únicamente; a la revisión por sistemas refiere de 6 meses de evolución aumento progresivo de estatura, distribución androide del vello y la grasa corporal y acné.

Al examen físico se encuentra con Tanner 3, hirsutismo marcado, gran masa abdominal que ocupa hipo y mesogastrio, asociado a ascitis a tensión, clitoromegalia de 1.5cm, cérvix de aspecto hipoplásico, gran masa de consistencia petrea que abomba los fondos de saco vaginales, no se logra identificar útero ni anexos dada la ascitis a tensión, sin más datos positivos al examen físico.

Se hospitaliza dadas sus condiciones generales para adelantar estudios de extensión y dar tratamiento a IVU que se confirma con paraclínicos en la consulta de urgencias, se realizan los siguientes estudios:

Ecografía abdomino-pélvica que muestra masa sólida levemente heterogénea que ocupa abdomen y pelvis posiblemente compatible con neoplasia de cordones sexuales.

Placa de tórax muestra derrame pleural leve, se realiza toracentesis cuyo estudio citológico fue negativo para malignidad.

Perfil hormonal mostró FSH: 24.1mUI/ml, LH:62.8 mUI/ml, TSH: 3.1 mUI/ml, Estradiol 139 pm/lit, Cortisol 19.2pg/dl, Testosterona 0,939nmol/lit, DHEAS 34,10, Prolactina 1340mUI/li.

Marcadores tumorales: Ca125:365UI/ml, BHCG:26.7mUI/ml, AFP:9255UI/ml, Cariotipo en 15 células analizadas se encuentran 46 XY.

Se decide llevar a laparotomía exploratoria más biopsia por congelación en la cual se encuentran los siguientes hallazgos: ascitis hemorrágica de 2000cc, tumor gonadal izquierdo de 30cm, predominio sólido con aspecto cerebroide adherido a colón y omento, gónada derecha atrófica en forma de bandeleta , útero hipoplásico de 5cm, ganglio paraórtico de 2,5cm, fondo de saco posterior con compromiso tumoral. Se realiza gonadectomía y salpinguectomía bilateral, omentectomía, se considera citorreducción subóptima del 90%, se estadifica como IIIC, reporte definitivo de patología informa tumor de células germinales mixto: 60% seno endodérmico, 20% carcinoma embrionario, 20% disgerminoma, compromiso por neoplasia en implante de pared abdominal y fondo de saco de douglas, epiplón negativo, bandeleta ovárica izquierda con estroma ovárico adyacente a epidídimo y rete testis correspondiente a gónada disgenética, estudios de inmunohistoquímica son positivos para AE1, AE3, Inhibina repetida en dos ocasiones así como TLAP, CD30, AFP, HCG y CD117 son negativas, con diagnóstico de Cáncer de ovario estadio IIIC del tipo de células germinales mixto.

Se decide enviar a tratamiento complementario con quimioterapia por parte del grupo de oncología clínica, prescribiéndose esquema BEP, del cual al momento de redactar el presente artículo la paciente ha recibido dos ciclos, evidenciando significativa disminución de los marcadores tumorales, AFP

posterior al primer ciclo de quimioterapia en 15UI/ml, encontrándose clínicamente en buen estado funcional con Índice de Karnofsky del 100%, no se documentó presencia de masas abdominales al examen físico y la ecografía abdomino - pélvica y la placa de tórax fueron negativas, tuvo además adecuada tolerancia y respuesta a la quimioterapia ; se completaran 6 ciclos de dicho esquema y se continuarán controles estrictos cada 4 meses.

3. DISCUSION

A partir de la revisión de la literatura acerca de los tópicos que involucran éste caso, se considera que corresponde a una disgenesia gonadal mixta cuya presentación es extremadamente infrecuente basados en los pocos casos reportados en la literatura, a diferencia del síndrome de Swyer primer diagnóstico diferencial desde el punto de vista genético, cuya incidencia es de 1:20000 (5).

El síndrome de Swyer, es una alteración de reversión sexual que resulta de una regresión testicular embriológica, que es inducida por diversas alteraciones, como pueden ser mutaciones en el gen SRY del cromosoma Y (Región de determinación sexual del cromosoma Y) tan solo en un 20% de este tipo de disgenesias, siendo este uno de los principales genes estudiados, pueden presentarse otras alteraciones que provoquen la disgenesia gonadal tal como son: mutaciones en el gen que codifica los receptores androgénicos (AR), mutaciones en el gen MRY del cromosoma Y (región específica masculina del cromosoma Y), duplicación del gen de reversión sexual dosis sensitivo (DDS) localizado a nivel del cromosoma X (Xp21.3). (6 - 7)

Aproximadamente el 30% de los pacientes con disgenesia gonadal desarrollan tumores en sus gonadas principalmente gonadoblastomas que corresponden a tumores benignos compuestos por células germinales y células de los cordones sexuales y estromales, éstos mismos pacientes pueden desarrollar disgerminomas, los cuales corresponden a un tumor maligno y potencialmente metastásico, el cual según estudios moleculares recientes está estrechamente relacionado con la presencia de aberraciones estructurales del cromosoma Y, bien sea deleciones o mutaciones del gen SRY.(6)

Dado que nuestra paciente presentaba síntomas característicos se tomó al gonadoblastoma como uno de los diagnósticos diferenciales, éste tumor fue descrito inicialmente por Scully en 1953. Casi siempre crece en una gónada disgenética con la presencia de un cromosoma Y. Aproximadamente la mitad de los 74 gonadoblastomas revisados por Scully mostraban un aumento de tamaño por la presencia de disgerminoma; otros tumores de células germinales fueron observados en solo 8 casos (10.8%) los cuales incluyeron tumor del saco de yolk carcinoma embrionario y teratoma. (8-9)

Debido a que en el informe histopatológico definitivo del tumor, no se encontró presencia de células estromales o de los cordones sexuales se considero que se trataba de un tumor mixto de células germinales teniendo como componentes, saco de yolk, 60%, carcinoma embrionario 20%, disgerminoma 20%.

Los tumores de células germinales se presentan generalmente en mujeres jóvenes y niñas, en un 60% en menores de 20 años y un 80% en menores de 30 años. Los síntomas más frecuentes incluyen masa pélvica de crecimiento rápido, dolor y/o irregularidades menstruales. Al momento de la laparotomía se encuentra que la mayoría de ellos están confinados a un solo ovario, lo que correspondería con un estado I del cáncer de ovario.

Los tumores malignos de células germinales explican solo el 3% de todos los tumores malignos ováricos y de estos solo el 8% son tumores de células germinales mixtos.

Históricamente los tumores de células germinales, exceptuando los disgerminomas y teratomas inmaduros de bajo grado eran fatales.

Avances en el tratamiento de éstos tumores en los últimos 20 años, incluyendo cirugía conservadora, estadificación completa y combinación de quimioterapia, especialmente bleomicina, etoposido y platino (BEP) ha reportado altas tasas de curación así como conservación de la fertilidad y función ovárica. (10)

El tumor descrito en éste caso ha tenido una adecuada respuesta clínica y paraclínica a la cirugía, y a la quimioterapia con BEP, a pesar de solo contar con 2 ciclos de tratamiento a la fecha de la publicación, encontramos a nivel de marcadores: disminución hasta niveles normales de AFP y Ca 125.

Se debe considerar la importancia del estudio de la amenorrea primaria, la identificación oportuna de su causa, ya que esta más que una patología es la manifestación de un sin número de alteraciones, de identificarse tempranamente que se trata de una disgenesia gonadal se debe realizar la gonadectomía profiláctica para evitar su malignización y presentación clínica como la que acabamos de observar, con las consecuencias propias de ello, no solo desde la óptica física y clínica sino desde la perspectiva psicológica de identidad personal y sexual, ya que una de las consecuencias importantes que implicaron gran reflexión y trabajo interdisciplinario por parte los servicios de psicología y psiquiatría fue el choque psicológico y crisis de identidad presentado por nuestra paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 74:921-26.
2. Gershenson DM, Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer*. 1993;1571(4 suppl):1581-90.
3. Iliopoulos D, Volakakis N, et al. Description and molecular analysis of SRY and AR genes in a patient with 46 XY pure gonadal dysgenesis (Swyer Syndrome). *Annales de Genetique* 47 (2004) 185-90
4. Veitia R, Salas - CortésL, Ottolenghi C. Et al. Testis determination in mammals: more questions than answers. *Molecular and Cellular Endocrinology* 179 (2001) 3-16
5. Vogel – Motusky. In *Human Genetics: Sexual differentiation*. Ed Springer 2000. cap 3-7
6. Morerio C, Calvari V, Rosanda C, Porta S. et al. XY female with a dysgerminoma and no mutation in the coding sequence of the SRY gene. *Cancer genetics and cytogenetics* 136 (2002)58-61.
7. Mitchell C, Harley V. Biochemical defects in eight SRY missense mutations causing XY gonadal dysgenesis. *Molecular genetics and metabolism* 77 (2002)217-225.
8. Obata N, Nakashima N, Michiyasu K, Kikkawa F. et al, Gonadoblastoma with dysgerminoma in one ovary and gonadoblastoma with dysgerminoma and yolk sac, tumor in contralateral ovary in a girl with 46 XX karyotype. *Gynecologic Oncology* 58,124-128 (1995)

9. Scully R. Gonadoblastoma a review of 74 cases. *Cancer* . 25, 1340 – 1356 (1970)
10. Kammerer D, Baurick K, Black W., et al. Endodermal sinus tumor and embryonal carcinoma of the ovary in a 53 year –old woman. *Gynecologic Oncology* 63, 133-137. (1996)

I/472/2005

- Disgucia Condal
- Celulas germinativas
- Tumor mixto maligno

Instituto Nacional de Cancerología



INC002763