

Disgenesia gonadal pura o Síndrome de Swyer-James. A propósito de un caso con degeneración tumoral: melanoma

Dres. D. Russo; M. Blanco; G. Falke; R. Keller; J.C. Puigdevall y C. Bergada

Áreas de Cirugía, Endocrinología y Pediatría del Departamento Materno Infantil. Hospital Universitario Austral. 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. La rutina de laboratorio y el sedimento urinario fueron normales. En la ecografía abdominal presentaba líquido libre en cavidad y una masa sólida intra-pélvica, redondeada, de aspecto heterogéneo que comprimía la vejiga y el útero, desplazándolos hacia abajo y adelante. Se realizó una resonancia nuclear magnética, en la que pudo observarse que la masa correspondía a la gónada derecha, poniendo de manifiesto además extensa invasión hepática y de columna sacro-lumbar. Se tomaron nuevas muestras de sangre para marcadores tumorales. Se abordó por vía laparoscópica con criterio diagnóstico. Durante la cirugía, se resecó completamente el tumor primario, originado en la gónada derecha. Se observó asimismo una extensa siembra peritoneal y hepática de aspecto melanótico, el ovario izquierdo en estría y el útero infantil (2 x 3 cm). Con el diagnóstico presunto de disgenesia gonadal se le indicó el estudio cromosómico de alta resolución (50 mitosis) que informó cariotipo 46 XY en todas las líneas. Los análisis de inmunomarcación y microscópicos informaron melanoma primario de la gónada resecada. Con este diagnóstico se inició una serie de quimioterapia para melanoma avanzado, no obteniéndose respuesta. Se indicaron cuidados paliativos hasta el deceso ocurrido dos meses después.

Palabras clave: Disgenesia gonadal - Tumor abdominal - Melanoma.

Summary

A 14 years old girl having 10-days lumbar pain, polaquiuria and moderate pain to abdominal palpation is reported. Blood and urine analysis were normal. Abdominal ultrasound scan showed cavity free fluid and a 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 laparoscopy, primary tumor mass localized in the right gonad was completely excised. Melanotic peritoneal and hepatic dissemination were observed. The patient had a left streak gonad and infantile uterus (2 x 3 cm). As gonad dysgenesis was suspected, high resolution (50 mitosis) chromosomal study was performed and resulted in cariotype 46 XY. Microscopy of the resected gonad showed melanoma. Chemotherapy was instituted with no tumor response and the patient died two months later.

Index words: Gonad dysgenesis - Abdominal tumor - Melanoma.

Resumo

Apresenta-se o caso de uma menina com 14 anos de idade, há 10 dias dor lombar, polaquiúria e dor discreta, difusa, à palpação abdominal. A rotina de laboratório e sedimento urinário foram normais. Na ultra-sonografia abdominal apresentava líquido livre na cavidade e uma massa sólida pélvica, arredondada, de aspecto heterogéneo que comprimía a bexiga e o útero, deslocando-os para baixo e para frente. Foi realizada uma ressonância nuclear magnética que mostrou que a massa correspondia à góna-

da direita, com extensa invasão hepática e de coluna lombo-sacra. Foram colhidas amostras sanguíneas para marcadores tumorais. Foi realizada videolaparoscopia para diagnóstico. Durante a operação ressecou-se completamente o tumor primário, originado na gônada direita. Observaram-se extensos implantes peritoneal e hepático de aspecto melanótico, ovário esquerdo em fita e útero infantil (2 X 3 cm). Com o diagnóstico de disgenesia gonadal indicou-se estudo cromossômico de alta resolução (50 mitoses) que mostrou cariótipo 46 XY em todas as linhas. As análises microscópicas e de imunomarcadores diagnosticaram melanoma primário na gônada ressecada. Com este diagnóstico iniciou-se quimioterapia para melanoma avançado, sem resposta. Foram indicados cuidados paliativos até o óbito ocorrido dois meses depois.

Palavras chave: Disgenesia gonada - Tumor abdominal - Melanoma.

Introducción

Presentamos una niña de 14 años de edad que ingresó a la guardia del 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 pondero estatural (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 pié no se observó alteraciones, pero en la ecografía abdominal presentaba regular volumen de líquido libre en cavidad y una masa sólida intra-pélvica, redondeada, de aspecto heterogéneo que comprimía la vejiga y útero desplazándolos hacia abajo y adelante. Se realizó resonancia nuclear magnética (RNM: Fig. 1 a,b y c) con la que pudo observarse que la masa correspondía a gónada derecha, poniendo de manifiesto además, extensa invasión hepática y de columna sacro-lumbar. 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 estria 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.

Los análisis de inmuno-marcación y microscópicos informaron melanoma primario de la gónada ressecada. Con este diagnóstico inició una serie de quimioterapia para melanoma avanzado y no obteniéndose respuesta, se le indicó sólo cuidados paliativos. El deceso se presentó 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 lec-



Fig. 1 -a : Tumor primario.

1-b: Compromiso hepático

1-c: Invasión ósea

Marcador	Dosaje	Referencia
a-Fetoproteína:	67.9 ng/ml	(<8,3)
Ag. Carcino-embionario:	0.82 ng/ml	(<3)
b-H.C.G.:	23.9 mU/ml	(<2)
Estradiol:	5.98 pg/ml	(25-261)
F.S.H.:	121.6 mU/ml	(4-13)
L.H.:	61.32 mU/ml	(1-18)
H.I.M (horm. Inhib. Mulleriana):	ausente	

Tabla 1: Resultados de las marcaciones tumorales.

tura 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-James) se caracteriza por una mutación del SRY o región determinante del sexo de cromosoma "Y"^{10,12}. Se cree que esta región cromosómica es la encargada de actuar como disparador de las células de Sertoli¹². 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, del correcto desarrollo testicular y ovárico⁴. Hay al menos dos genes más que son el SOX-9 y el WT-15-9 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 sexual¹⁰⁻¹². 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 diferenciación¹¹. De no tratarse de una mutación puntual estaría indicado el estudio de las niñas del grupo.

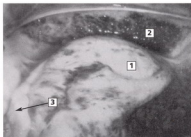


Fig. 2: Imagen laparoscópica que muestra el gran tumor en gónada derecha (1), la siembra peritoneal (2) y la gónada izquierda en estría (3).

Existe suficiente evidencia de la necesidad de la gonadectomía laparoscópica profiláctica en los pacientes afectados^{16,17}. La paciente que aquí presentamos no posee antecedentes de familiares afectados. Lo sorprendente de este caso es el tipo etiológico del tumor. La asociación mas frecuente descrita es de diversos tumores de estirpe germinal tales como los disgerminomas, gonadoblastomas, teratocarcinomas y tumor de seno endodérmico^{16,17}. 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 Massachusetts 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

1. Coutin AS, Hamy M, Fonderville M: La dysgénésie gonadique pure à 46 XY. *J Gynecol.Obstet Biol Reprod* 25: 792-796, 1996.
2. Goodfellow PN, Lovell-Badge R. SRY and sex determination in mammals. *Ann Rev - Genet*; 27:71-92, 1993.
3. Mc Laren A. Sex determination in mammals. *Trends in Genetics*; 4 (6):153: 157, 1998.
4. 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*; 90: 3368-3372, 1993.
5. Fechner PK, Witt LC. Analysis of a kindred with familial pure gonadal dysgenesis. *Pediatr Research*; 45 (4) 89-91, 1999.
6. Nordenskjöld A, Fricke G, Anvret. Absence of mutations in the WT1 gene in patients with XY gonadal dysgenesis. *M. Hum Genet*; 96: 102-104, 1995.
7. 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*; 33: 800-801, 1996.
8. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat*; 9:209-225, 1997.
9. Cameron FJ, Siclair AH. Mutations in SRY an Sox 9: testis-determining genes. *Hum Mutat*; 9: 388-395, 1997.
10. Dubin RA, Oster H. SRY is a transcriptional activator. *Mol Endocrinol*; 8: 1182-1192, 1994.
11. 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*; 11: 3039-3044, 1992.
12. Grosschedl R, Giese K, Pagel J. HMG domain proteins: architectural elements in the assembly of nucleoprotein structures. *Trends Genet*; 10: 94-100, 1994.
13. Tar A, Solym J, Barbaux S. Evidence for a gene located on the X chromosome governing both testis and ovary determination. *Horm Res*; 41: 115, 1994.
14. Gibbons B, Tan SY, Yu CC-W. Risk of gonadoblastoma in female patients with Y chromosome abnormalities and dysgenetic gonads. *J Paediatr & child health*; 35: 210-213, 1999.
15. Mac Mahon RA, Cussen LJ, Walters WAW. Importance of early diagnosis and gonadectomy in 46 XY females. *J Pediatr Surg*; 15: 642-5, 1980.
16. Troche V, Hernandez E. Neoplasia arising in dysgenetic gonads. *Obstet Gynecol Surv*; 41: 74-79, 1986.
17. Ben Romdhane K, Bessrouer A, Ben Amor MS, et al. Dysgénésie gonadique pure à caryotype 46 XY (Síndrome de Swyer) avec gonadoblastome, dysgerminome et carcinoma embryonnaire. *Bull Cancer*; 75: 262-269, 1988.

Trabajo presentado en el 36° Congreso Argentino de Cirugía Pediátrica. Noviembre de 2002. Mar del Plata

Dr. D. Russo
Champagnat 1050
Barrio Pilar House
Casa 50, Pilar