



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“DISGENESIA GONADAL MIXTA ASOCIADO A MOSAICO
CROMOSÓMICO TIPO 45X/46XY: REPORTE DE UN CASO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DANIELA CRISTINA CÁRDENAS GÓMEZ

DIRECTOR: DR. CRISTIAN RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“DISGENESIA GONADAL MIXTA ASOCIADO A MOSAICO
CROMOSÓMICO TIPO 45X/46XY: REPORTE DE UN CASO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DANIELA CRISTINA CÁRDENAS GÓMEZ

DIRECTOR: DR. CRISTIAN RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Daniela Cristina Cárdenas Gómez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1450041338. Declaro ser el autor de la obra: “**Disgenesia gonadal mixta asociado a mosaico cromosómico tipo 45X/46XY: Reporte de un caso**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 08 de febrero de 2024

F: 

Daniela Cristina Cárdenas Gómez
C.I. 1450041338

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Disgenesia gonadal mixta asociado a mosaico cromosómico tipo 45X/46XY: Reporte de un caso**" realizado por **Daniela Cristina Cárdenas Gómez** con documento de identidad No. **1450041338**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 08 de febrero de 2024



F:

Dr. Cristian Ramírez Portilla
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, porque sin fe es imposible lograr nuestros sueños.

A mis padres, Graciela y Saúl por siempre apoyarme y enseñarme a nunca rendirme para perseguir mis sueños.

AGRADECIMIENTO

Mi principal agradecimiento a mis padres Saul y Graciela, por ser mi pilar fundamental y apoyo incondicional para alcanzar cada una de mis metas.

A mis hermanos Ana, Paola, Michelle y Saul, quienes, a pesar de la distancia, estuvieron presentes con palabras de apoyo para jamás rendirme.

A mis compañeras de clase, que me acompañaron durante todo este proceso y fueron parte de este arduo esfuerzo y dedicación para concluir esta etapa.

A los catedráticos de la Universidad Católica de Cuenca por haberme transmitido sus conocimientos académicos. A mi tutor de tesis Dr. Cristian Ramírez por dedicar parte de su tiempo y ser guía para culminar mi trabajo de titulación.

RESUMEN

Antecedentes: la disgenesia gonadal mixta es un subtipo de los trastornos del desarrollo sexual (DSD) asociados con anomalías en los cromosomas sexuales, es una entidad poco frecuente, pero constituyen una causa importante de infertilidad. Afecta a 1 de cada 10 000 recién nacidos vivos. Presentan un cariotipo en mosaico con fórmula mos 45,X/46,XY, puede presentarse con un fenotipo masculino normal, genitales ambiguos o características del síndrome de Turner, para el diagnóstico precoz es importante una buena valoración clínica acompañada de exámenes especiales. En nuestro medio hasta el momento la literatura no ha reportado este tipo de caso clínico.

Descripción del caso: paciente de 8 años de edad de género masculino, fue atendido en el Hospital Vicente Corral Moscoso por presentar desde el nacimiento hipospadias penoscrotal, quien fue intervenido quirúrgicamente a los dos años de edad para resolución de hipospadias; la misma que no tuvo éxito ya que no se mantuvo seguimiento ni se realizó más intervenciones quirúrgicas necesarias en este paciente. Al momento se observa dentro del examen físico talla baja, criptorquidia y pene curvo. Por presentar alteración de desarrollo sexual tipo hipospadias se solicitó cariotipo, que reportó como 45,X/46XY, dos años después se solicitó estudio molecular en busca del gen SRY el cual resultó positivo. Motivo por el cual se hace el diagnóstico de disgenesia gonadal mixta.

Conclusión: es necesario realizar el diagnóstico temprano para brindar un tratamiento transdisciplinario apropiado para evitar complicaciones, enfocado a las características particulares de cada caso. Otras alternativas de tratamiento incluyen la cirugía correctiva y terapia hormonal.

Palabras clave: Cromosomas sexuales, Disgenesia gonadal mixta, Hipospadias, Mosaicismo.

ABSTRACT

Background: Mixed gonadal dysgenesis is a subtype of disorders of sex development (DSD) associated with abnormalities in sex chromosomes, constituting a rare but relevant cause of infertility. It affects 1 in 10,000 live births, presenting a mosaic karyotype with mos 45,X/46,XY formula, with a typical male phenotype, ambiguous genitalia, or features of Turner syndrome. A good clinical evaluation and special tests are essential for an early diagnosis. In our region, no cases of this clinical presentation have yet been documented in the literature.

Case description: An 8-year-old male patient was treated at the Vicente Corral Moscoso Hospital for presenting penoscrotal hypospadias since birth. At two years of age, hypospadias corrective surgery was attempted but proved unsuccessful due to the lack of subsequent follow-up, obviating the need for further surgery. Presently, physical examination shows short stature, cryptorchidism, and a curved penis. A karyotype was requested for presenting DSD, hypospadias type, which was reported as 45,X/46XY. Two years later, a molecular study was undertaken in search of the SRY gene, which was positive. For this reason, the diagnosis of mixed gonadal dysgenesis was made. Conclusion: Early diagnosis is necessary to provide an appropriate transdisciplinary treatment focused on the particular characteristics of each case to avoid complications. Other treatment alternatives include corrective surgery and hormonal therapy.

Keywords: Sex chromosomes, Mixed gonadal dysgenesis, Hypospadias, Mosaicism.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN	10
REPORTE DEL CASO.....	12
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20
GLOSARIO.....	23
ANEXOS.....	25

INTRODUCCIÓN

Las anomalías del desarrollo sexual (ADS) o desarrollo sexual diferente (DSD) son un grupo amplio de condiciones complejas entre los criterios fenotípico, incluida la discordancia congénita de los genitales externos e internos, gonadal y cromosómico, que definen la diferenciación sexual (1).

La prevalencia de los trastornos del desarrollo sexual es muy baja, pero los afectados requieren un manejo individualizado para mejorar los resultados psicológicos, sexuales y reproductivos (2). De acuerdo con la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) de Trastornos del Desarrollo Sexual la etiología principal es la hiperplasia suprarrenal congénita y las anomalías cromosómicas, presentando una frecuencia inferior a 1 de cada 2000 recién nacidos, por lo que se incluyen dentro de las “enfermedades raras” (3) y constituyen alrededor del 50% de todos los casos de ambigüedad genital neonatal (4). A nivel mundial se ha estimado que la tasa de incidencia de disgenesia testicular o gonadal mixta corresponde a 1 de cada 10 000 recién nacidos (5).

La disgenesia gonadal mixta (DGM) se caracteriza principalmente por presentar un cariotipo 45,X/46,XY (6). La variabilidad fenotípica de los pacientes portadores de un cariotipo en mosaico que incluye un linaje 45,X varía desde el síndrome de Turner hasta un varón aparentemente normal. En relación al desarrollo gonadal, la DGM se caracteriza por ovario en estría y testículo disgenético homolateral. El cariotipo mosaico 45,X/46,XY puede atribuirse a una alteración estructural del cromosoma Y. Las consecuencias fenotípicas del mosaicismo 45,X/46,XY no están relacionadas con las proporciones de cada linaje celular (7).

La DGM y otras alteraciones del desarrollo sexual presentan manifestaciones detectables desde el nacimiento, en forma de ambigüedad genital o discordancia entre el genotipo y el fenotipo sexual, también, en la pubertad y adolescencia. Constituye todo un reto diagnóstico y la asignación de género del recién nacido resulta una decisión compleja y crítica, es preciso una atención médica y psicosocial multidisciplinar (3). Dentro del tratamiento se ha descrito como una de las situaciones clínicas más complejas, pues se debe tener en cuenta la presencia de estructuras masculinas o femeninas, la infertilidad, el riesgo de malignidad y repercusión en el ámbito social y cultural (8).

Actualmente, existen nuevas pautas para el tratamiento y atención de las personas que tienen una diferencia del desarrollo sexual (DSD) (5), se debe tener en cuenta que el fenotipo 45,X/46,XY varía ampliamente y es importante un alto índice de sospecha para asegurar un diagnóstico precoz, pues tener un diagnóstico específico es fundamental para el tratamiento inicial, el apoyo y la educación, así como para planificar la atención a largo plazo durante la adolescencia y la edad adulta (9).

En este reporte de caso, describimos a un preadolescente con hipospadia penoscrotal desde el nacimiento, por lo cual se realizan diferentes estudios y se obtiene el diagnóstico de disgenesia gonadal mixta como causa de anomalía del desarrollo sexual, por una alteración cromosómica 45,X/46,XY, su estudio radica en la importancia de realizar una buena valoración clínica,

anamnesis y estudios complementarios, para realizar un diagnóstico precoz, debido a que el fenotipo de esta afección se considera muy heterogéneo, y puede ser difícil reconocer a los individuos con mosaicismo 45,X/46,XY.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 8 años de edad, domiciliado en el cantón Sucúa, Barrio la Cruz. Antecedentes prenatales, madre 25 años G3 P1 C2 A0, controles prenatales seis, ecografías dos, todas normales. Antecedentes natales, cesárea a las 39 semanas por podálico, antecedentes postnatales hospitalizado por cinco días para valoración genética, seno materno hasta 1 año seis meses, ablactación seis meses, sedestación seis meses, camina 1 año 4 meses.

A los 4 días de nacido se realiza ecografía abdominal en la que no se observa imágenes patológicas. Además, se realiza cariotipo de sangre periférica convencional con resultado mos 45X,[18]/46,XY[12], se analizó 30 metafases mediante Bandas GTG y se reconoce la presencia de dos líneas celulares: una línea celular hipodiploide caracterizada por presentar un solo cromosoma sexual en el 60% del material analizado y el 40% de las metafases estudiadas son citogenéticamente normales con genotipo XY, lo que concluye síndrome en mosaico sobre cromosomas sexuales. También se realiza un ecocardiograma transtorácico en modo M, bidimensional, con Doppler continuo y pulsátil y el reporte concluyó morfología adecuada. Resultados de inmunología de 17OH progesterona 2.27 ng/ml (valores de referencia: 1.2-20), siendo en infantes a término de 2 a 5 días, con peso mayor a 2500g, el punto de corte recomendado por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica es de 22 ng/ml, estando dentro de valores normales y descartando hiperplasia suprarrenal congénita.

A los dos años de vida se realiza ecografía abdominal que no demuestra imágenes de aspecto patológico, además se solicitó un estudio molecular para detección de microdeleciones del cromosoma Y mediante la técnica PCR multiplex, optimizada para identificar 20 sitios específicos de la región AZF (Factor de azoospermia) incluyendo al gen SRY del cromosoma Y humano y se determinó:

- La ausencia de deleciones en los 20 sitios analizados (Tabla 1 y Tabla 2).
- La presencia del gen SRY, el cual determina la masculinización del individuo.
- La presencia de los controles de amplificación ligados al cromosoma X, lo cual valida el resultado obtenido.

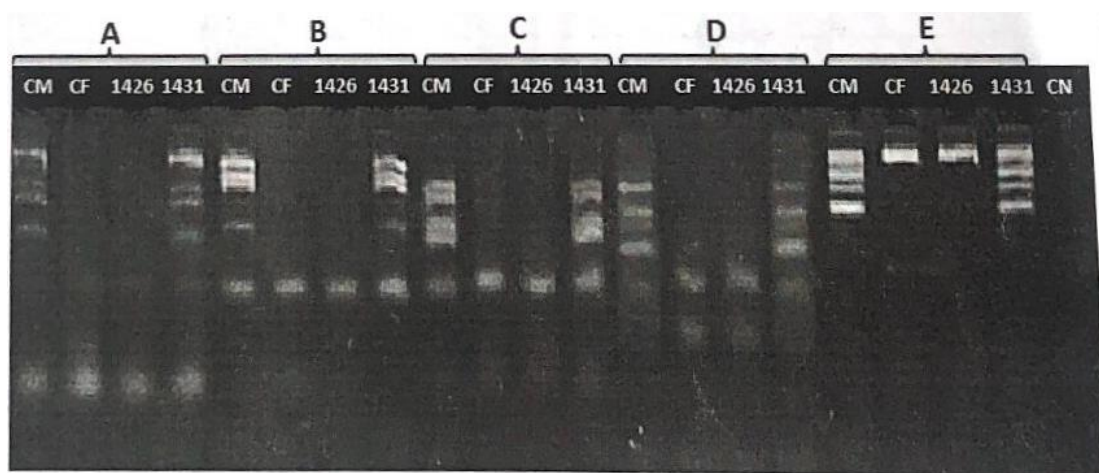


Figura 1. Estudio de microdeleciones del cromosoma Y.
Fuente: archivos del paciente.

Tabla 1. Interpretación:

CM: Control masculino	A= Multiplex A Master Mix
CF: Control femenino	B= Multiplex B Master Mix
Paciente: (ADN 1431)	C= Multiplex C Master Mix
CN: Control Negativo	D= Multiplex D Master Mix
	E= Multiplex E Master Mix

Tabla 2. Nombre, tamaño molecular y posición cromosómica de los productos amplificados.

Fuente: archivos del paciente

Multiplex A Master Mix				Muestra 1431 +/-
STS	Locus	Tamaño (pb)	Posición Mapa Y	Resultado
SY254	DAZ	380	18	+
SY157	DYS240	290	20	+
SY81	DYS271	209	2	+
SY130	DYS221	173	11	+
SY182	KAL-Y	125	5	+
	SMCX	83	Control	+

Multiplex B Master Mix				Muestra 1431 +/-
STS	Locus	Tamaño (pb)	Posición Mapa Y	Resultado
SY2PR3	SMCY	362	7	+
SY127	DYS218	274	9	+
SY242	DAZ	233	16	+
SY208	DAZ	140	17	+
	SMCX	83	Control	+

Multiplex C Master Mix				Muestra 1431 +/-
STS	Locus	Tamaño (pb)	Posición Mapa Y	Resultado
SY128	DYS219	228	10	+
SY121	DYS212	190	6	+
SY145	DYF51S1	143	14	+
SY255	DAZ	124	19	+
	SMCX	83	Control	+

Multiplex D Master Mix				Muestra 1431 +/-
STS	Locus	Tamaño (pb)	Posición Mapa Y	Resultado
SY133	DYS223	177	12	+
SY152	DYS236	125	15	+
SY124	DYS215	109	8	+
	SMCX	83	Control	+

Multiplex E Master Mix				Muestra 1431 +/-
STS	Locus	Tamaño (pb)	Posición Mapa Y	Resultado
SY14	ZFX/ZFY	496	Control	+
SY134	SRY	400	1	+
SY86	DYS224	303	13	+
SY84	DYS148	232	3	+
	DYS273	177	4	+

Se registra con (+) la presencia y con (-) la ausencia del gen en la muestra analizada.

A los 32 meses paciente fue intervenido quirúrgicamente para corrección de hipospadia, mismo que no tuvo éxito.



Figura 2. A. Hipospadia penoscrotal. Fuente: propia

Además, se realiza nuevamente cariotipo en sangre que revela 45X/46,XY (31 metafases/9 metafases).

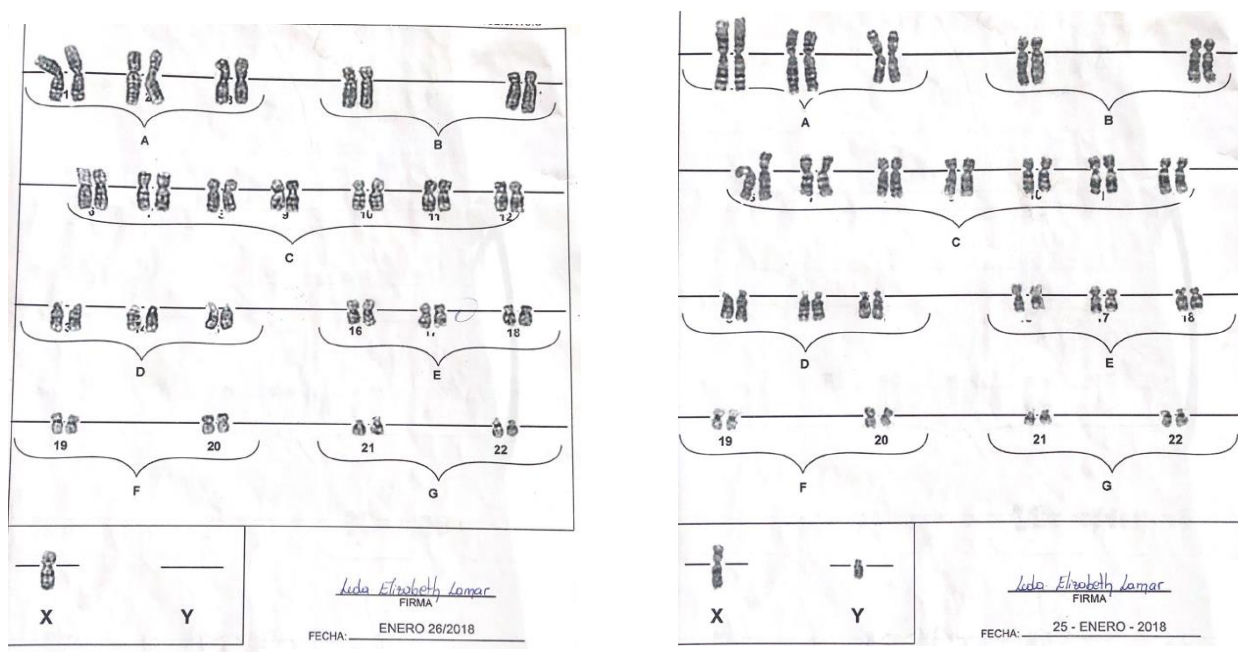


Figura 3. Cariotipo del paciente.
Fuente: archivos del paciente.

Se solicitó hibridación fluorescente in situ (FISH) para aclaración adicional de un cariotipo 45X,[31]/46,XY[9]. Con el siguiente resultado molecular-citogenético:45,[45]/46,XY[55]. Por lo que se trata de una disgenesia gonadal mixta asociado a un mosaico cromosómico tipo 45X/46,XY. Además, se realizó una ecografía testicular en el año 2018 que reportó: ovillos germinales compatibles con testículos, se localizan en el canal inguinal profundo bilateralmente, flujo vascular conservado, el testículo derecho mide 1.5x0.48x1.07cm, volumen de 0.4mm y el testículo izquierdo mide 1.4x0.5x1.3cm. Volumen de 0.56mm (Figura 2).

Y en la ecografía pélvica no se observa imágenes compatibles con órganos pélvicos femeninos por este medio de imagen.

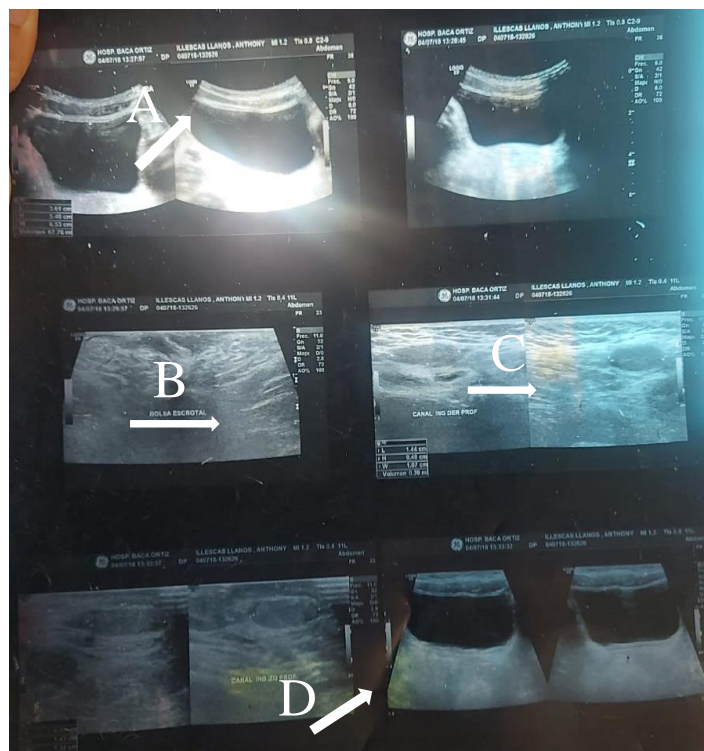


Figura 4. A. Vejiga, B. Bolsa escrotal, C. Canal Inguinal derecho profundo, D. Canal inguinal izquierdo profundo. Fuente: archivos del paciente.

A los 3 años de edad, se realizó ecografía pélvica: no presentó órganos femeninos internos y la ecografía testicular evidenció: gónadas en anillo inguinal profundo. En los paraclínicos, perfil glucémico normal, ligera hipertrigliceridemia en 105 mg/dl (valores de referencia: 85 mg/dl), colesterol, electrolitos, transaminasas, somatomedina y proteína transportadora, hormona del crecimiento basal, perfil tiroideo y ACTH (hormona adrenocorticotrópica) se encontró dentro de parámetros normales. Sin embargo, presenta talla baja severa con somatomedina normal pero muy bajo ritmo de crecimiento, por lo que se solicitó test de clonidina, con los siguientes resultados:

Test de clonidina: se utilizó 75mg de catapresan.

GH (hormona del crecimiento) en ayunas: 0.34 UI/ml (valor de referencia: hasta 5.0 UI/ml)

GH 60 minutos: 1.38 UI/ml

GH 90 minutos: 2.62 UI/ml

GH 120 minutos: 4.11 UI/ml

Concluyendo que el test de clonidina se espera que a las 2 horas después de la estimulación, la concentración de GH alcance al menos 5 veces su valor inicial, siendo esta prueba normal.

Se solicitó marcadores tumorales con los siguientes resultados: 17 beta estradiol (estrógenos) inferior a 5,00 pg/ml (valor de referencia: 5,0 a 20pg/ml) y 17 hidroxiprogestero de 0,23 ng/ml (valor de referencia: hombre 0,05 a 1,6ng/ml), encontrándose dichos valores dentro de la normalidad. Y los exámenes hormonales con resultados de: estradiol 36.1pg/ml (valor referencial: hombre <56) y 17-hidroxiprogestero: 0,1 ng/ml (valor referencial: niños de 3 a 14 años 0.06-1.38) dentro de los rangos de normalidad.

A los 4 años 8 meses se solicitó carpograma que informó: núcleos de osificación de los huesos del carpo y metacarpo, así como las características de las epífisis distales de radio y cúbito corresponde a una edad ósea en promedio de 2 años 8 meses (Figura 2).



Figura 5. Carpograma (edad ósea).
Fuente: archivos del paciente.

Al examen físico presenta talla para la edad menor 3 desviaciones estándar y peso para la edad menor 2 desviaciones estándar, en área genital se evidencia pene corto, encorvado, hipospadia penoscrotal y criptorquidia.

Se ha realizado controles permanentes, a los 6 años la valoración hormonal muestra: testosterona total: 0.02 ng/ml (Valores de referencia: 0-0.03) y hormona antimulleriana 4000.00 ng/ml (valor de referencia: 38.79- 294.19) y también una ecografía testicular que reveló: bolsa escrotal vacía, testículos localizados en conducto inguinal respectivo, de tamaño disminuido para la edad, ecogenicidad homogénea, no se visualizan lesiones focales y flujo vascular habitual. (Referencia para la edad 0.6+/- 0.1cc) y un ecocardiograma sin alteraciones

EVOLUCION

Paciente actualmente asintomático, acude a consulta en Centro de salud INNFA Sucúa para seguimiento, es beneficiario del Bono Joaquín Gallegos Lara, por lo que se realiza control mensual, además se realiza controles en Hospital Pediátrico "Baca Ortiz", posterior a su nacimiento, por servicios de endocrinología, genetista, neurología y urología pediátrica, por presentar alteración del desarrollo sexual, también está en espera de una laparoscopia endoscópica exploratoria y primer tiempo de uretroplastia con injerto de prepucio para corrección de hipospadia.

DISCUSIÓN

La disgenesia gonadal mixta (DGM) es un término que se usa para describir a las personas que tienen mosaicismos cromosómicos asociados a una anomalía numérica de los cromosomas sexuales resultante del mosaicismo del cromosoma Y, así como gónada disgenética y una anatomía reproductiva interna y externa variable (5).

La evaluación clínica de un individuo con desarrollo genital atípico o ambiguo comienza con una anamnesis y un examen físico completo (6). Sin embargo, un hombre aparentemente normal puede pasar desapercibido fácilmente (8).

La presentación clínica puede estar en un espectro con arreglos cromosómicos variables (45,X/46,XY o 46,XX/46,XY), así como caracterizaciones gonadales variables (gónadas estriadas u ovarios/testículos normales). Pueden dar lugar a gran variedad de fenotipos encontrando desde diferentes grados de ambigüedad sexual en recién nacidos, hasta fenotipos normales o fenotipos de síndrome de Turner (9,10).

De acuerdo al examen físico realizado al nacimiento en el paciente se presentó hipospadia penoscrotal y criptorquidia, lo cual fueron las únicas manifestaciones clínicas. Sin embargo, la DGM es la anomalía cromosómica más común con genitales ambiguos. Tal como presentó Ljubicic M et al., (10) en su estudio en 63 pacientes masculinos con mosaicismo, encontró que el motivo del diagnóstico fue el 55,6% por anomalías genitales. Contrastando con Debo B et al., (11) en su estudio de cohorte en Bélgica en 21 individuos fueron las características fenotípicas de Turner en el 76,2%.

El cariotipo prenatal ha permitido detectar el mosaicismo de los cromosomas sexuales y las discrepancias entre el sexo cromosómico y el sexo fenotípico, ya sea con ecografía prenatal o al nacer el niño (8). Entre la amplia variedad de DSD, el mosaicismo 45,X/46,XY es un cariotipo raro y su prevalencia es de aproximadamente 1 de cada 10.000 recién nacidos (5). Toda la evidencia encontrada apoya la realización de un cariotipo, la cual fue realizada al paciente, el cariotipo inicial reveló mos 45X,/46, XY. Posteriormente se realizó cariotipo de mayor resolución con técnica FISH, siendo mos 45X,[45]/46, XY[55] y gen SRY presente. Aunque 45X/46XY es el cariotipo más común en DGM (6), también se encuentra un cariotipo 45X/47XYY o 45X/46XY/47XYY (5).

Debo B et al., (11) en pacientes con mosaicismo cromosómico confirmó la presencia de SRY en todos los casos, incluso en niñas con genitales atípicos, siendo entonces la presencia de este gen no específico y estando presente en el paciente masculino. Así mismo, Correya M et al., (12) en el 2021 reportó 2 casos de trastornos de la diferenciación sexual, ambos con genitales ambiguos con un patrón cromosómico en mosaico 45XO/46XY. Siendo discordante con la principal presentación clínica de este tipo de pacientes. Además Carreño C et al., (13) en el 2022 reporta el caso de un paciente masculino de 14 años que desde el nacimiento presentó hipospadia, criptorquidia y coartación aórtica con cariotipo previo normal, sin embargo, debido a una evolución inadecuada (baja estatura), se realizó FISH, identificándose un mosaicismo

45,X/46,XY. Por ello, es importante mantener una vigilancia del paciente y realizar estudios de mayor resolución, como es la técnica FISH, misma que fue realizada en el paciente.

El cariotipo del paciente fue 45,X/46,XY, siendo este el más frecuente en la DGM, es coma , Lo cual se evidencia en el estudio de Man E et al., (14) en Londres en 607 niños y jóvenes con DSD durante un período de 25 años, encontró que el DSD del cromosoma sexual se presentó en el 11,2%, siendo más comúnmente el mosaicismo 45,X/46,XY o variaciones de este cariotipo 82,4%. De manera similar, con Pan L et al., (2) en su estudio en China pacientes con mosaicismo 45,X/46,XY reportó que la disgenesia gonadal completa y la DGM fueron los subtipos patogénicos más comunes.

Por lo general, los individuos con el cariotipo 45,X/46,XY suelen tener estatura baja. El motivo de esta característica fenotípica no está claro. Sin embargo, la baja estatura no es un hallazgo consistente en todos los individuos. Pero varios estudios señalan que la talla disminuida está presente en la mayoría de los pacientes con este cariotipo, tal como Das D, Jabbar P, (15) en su estudio en India en 10 pacientes con DGM, determinó que la baja estatura fue vista universalmente.

Dentro del manejo de la DGM se ha descrito como una de las situaciones clínicas más complejas (13), es multidisciplinario e incluye vigilancia similar a la de Turner, asignación de sexo adecuada, cirugías de reconstrucción genital oportunas, gonadectomía, monitoreo gonadal y terapia de reemplazo hormonal (15). Al paciente se le asignó el sexo masculino, debido a la presencia de testículos, ausencia de estructuras femeninas mediante técnica de imagen como ecografía y tomografía computarizada, luego de un acuerdo por los especialistas de endocrinología, urología y genetistas. Además, en lo que se refiere al manejo por endocrinología, no se decide el tratamiento con hormona del crecimiento, debido al riesgo de desarrollo de gonadoblastoma (16).

No obstante, hay que recalcar que aquellos pacientes con DSD, en particular aquellos con segmentos del cromosoma Y, tienen un mayor riesgo de tumores de células germinales como el gonadoblastoma, presente en el 15 al 40% en pacientes con mosaicismo 45,X/46,XY (7, 18). En el paciente no se realizó ninguna medida profiláctica como la gonadectomía, sin embargo, se planificó la cirugía reconstructiva gonadal mediante la uretroplastia misma que no tuvo éxito en el paciente. Al respecto sobre el riesgo de desarrollo de neoplasia maligna, Pan L et al., (2) en su estudio en niños y adolescentes con mosaicismo 45,X/46,XY encontró gonadoblastoma en el 18,8%.

Por todo lo expuesto, se considera que la gonadectomía es una medida frecuente en estos pacientes. Según el estudio de Wong Y et al., (19) sobre los resultados quirúrgicos a largo plazo en pacientes con cariotipo 45,X/46,XY, encontró en el 55% tumores de células germinales gonadales y ninguno tuvo recurrencia , por lo tanto, la mayoría se benefician de una cirugía gonadal oportuna, mientras que la cirugía reconstructiva de genitales puede considerarse en pacientes seleccionados. En el paciente se decidió vigilancia periódica y cirugía reconstructiva de hipospadias. También el control estricto por endocrinología debido a que constituye un pilar clave para el manejo de estos pacientes tanto en la niñez, adolescencia y vida adulta (20).

CONCLUSIONES

El mosaicismo 45,X/46,XY, es un trastorno poco común del desarrollo sexual y probablemente infradiagnosticada, es fenotípicamente muy heterogéneo y varía desde un varón o mujer normal, ambigüedad genital, hasta fenotipos del síndrome de Turner, existen pocos estudios centrados en el fenotipo y los detalles genéticos del mismo. El tratamiento de la DGM se ha descrito como una de las situaciones clínicas más complejas, hay que tener en cuenta la presencia de estructuras masculinas o femeninas, la infertilidad, el riesgo de malignidad y repercusión en el ámbito social y cultural, entonces no existe una estrategia de tratamiento acordada universalmente.

El cariotipo estándar estudia el patrón cromosómico en 20 a 30 células durante la división en metafase, mientras que el análisis FISH, se estudian en 100 células en la interfase, por lo que este estudio brinda mejores resultados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran intereses en competencia relacionados con el tema o los materiales discutidos en este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hosseinirad H, Yadegari P, Mohanazadeh Falahieh F, Nouraei S, Paktinat S, Afsharzadeh N, et al. Disorders of sex development and female reproductive capacity: A literature review. <https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/101080/1939636820211937376> [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 12];67(5):323–36. Available from: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/abs/10.1080/19396368.2021.1937376>
2. Pan L, Su Z, Song J, Xu W, Liu X, Zhang L, et al. Growth data and tumour risk of 32 Chinese children and adolescents with 45,X/46,XY mosaicism. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 12];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060547/>
3. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD). *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 12];89(5):315.e1-315.e19. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-guia-actuacion-anomalias-diferenciacion-sexual-articulo-S1695403318302893>
4. Acosta-Rodríguez AL, Mendoza-Rojas VC, Acosta-Rodríguez AL, Mendoza-Rojas VC. Abordaje del recién nacido con alteraciones del desarrollo sexual. *Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 12];51(4):333–42. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072019000400333&lng=en&nrm=iso&tlng=es
5. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 12];85(3):158–80. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/442975>
6. Carreño-Martínez AC, Rojas VCM, Forero JAG, Figueroa VH, Contreras-García GA. 45,X/46,XY Mosaicism with Male Phenotype: Case Report. *Urol Int* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 12];106(5):533–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34929697/>
7. Berberoğlu M, Şıklar Z. The Evaluation of Cases with Y-Chromosome Gonadal Dysgenesis: Clinical Experience over 18 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 12];10(1):30–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28825592/>
8. Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, Garvey E. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: Considerations in newborns and adolescents. *Semin Pediatr Surg*. 2019 ;28(5):150841.
9. Reyes AP, León NY, Frost ER, Harley VR. Genetic control of typical and atypical sex development. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 12]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37020056/>

10. Ljubcic ML, Jørgensen A, Acerini C, Andrade J, Balsamo A, Bertelloni S, et al. Clinical but Not Histological Outcomes in Males With 45,X/46,XY Mosaicism Vary Depending on Reason for Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 11];104(10):4366–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127831/>
11. Debo B, Van Loocke M, De Groote K, De Leenheer E, Cools M. Multidisciplinary Approach to the Child with Sex Chromosomal Mosaicism Including a Y-Containing Cell Line. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 11];18(3):1–19. Available from: </pmc/articles/PMC7908257/>
12. Correya M, Babu R, Archana B, Ravirajendiran S. Disorders of sexual differentiation: Report of two rare cases. *Indian J Pathol Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 10];64(2):390–3. Available from: https://dx.doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_358_20
13. Carreño-Martínez AC, Rojas VCM, Forero JAG, Figueroa VH, Contreras-García GA. 45,X/46,XY Mosaicism with Male Phenotype: Case Report. *Urol Int* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 10];106(5):533–6. Available from: <https://karger.com/uin/article/106/5/533/827107/45-X-46-XY-Mosaicism-with-Male-Phenotype-Case>
14. Man E, Mushtaq I, Barnicoat A, Carmichael P, Hughes CR, Davies K, et al. A Single-Center, Observational Study of 607 Children and Young People Presenting With Differences of Sex Development (DSD). *J Endocr Soc* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 13];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36419940/>
15. Das D V., Jabbar PK. Clinical and Reproductive Characteristics of Patients with Mixed Gonadal Dysgenesis (45,X/46, XY). *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 11];71(4):399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34566299/>
16. Das D. Growth Hormone Dynamics among Children with Mixed Gonadal Dysgenesis (45,X/46,XY). *Acta Endocrinol (Buchar)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 11];17(1):117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539919/>
17. Berklite L, Witchel SF, Yatsenko SA, Schneck FX, Reyes-Múgica M. Early Bilateral Gonadoblastoma Associated With 45,X/46,XY Mosaicism: The Spectrum of Undifferentiated Gonadal Tissue and Gonadoblastoma in the First Months of Life. <https://doi.org/10.1177/1093526618824469> [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 12];22(4):380–5. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1093526618824469>
18. Huang YC, Lee CT, Wu MZ, Liu SY, Tung YC, Ho HN, et al. The spectrum of 45,X/46,XY mosaicism in Taiwanese children: The experience of a single center. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019 ;118(1):450–6.
19. WONG YS, PANG KKY, TAM YH. Surgery in Chinese children affected by 45,X/46,XY disorders of sex development: A 20-year experience in a single center. *J Pediatr Surg*. 2022 ;57(7):1398–403.

20. Wilke MVMB, Costa EC, Leite JCL, Lucena IRS, Hemesath TP, Carvalho CG, et al. Spontaneous Pubertal Onset in a Male Patient With Mixed Gonadal Dysgenesis With Mosaicism 45,X/ 46, X, mar (Y)/ 47,X,mar(Y),+mar(Y) - Pediatric Case Report. *Urology* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 10];158:204–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2021.08.018>

GLOSARIO

Cromosoma sexual: cromosoma (X en la mujer y X o Y en el hombre) del par determinante del sexo en la especie humana y en la mayoría de los mamíferos. Las células somáticas presentan un par XX en la mujer y un par XY en el hombre además de los 22 pares de autosomas, mientras que los gametos, haploides, tienen 22 autosomas además de un cromosoma X en la mujer y uno X o uno Y en el hombre.

Hipospadia: apertura congénita anormal de la uretra en la cara inferior del pene o en la vagina. Según el lugar de apertura en el varón, se clasifica en balánico, peneano, penoescrotal, escrotal y perineal.

Mosaicismo: síndrome de Turner: trastorno del sexo cromosómico que origina un cariotipo 45,X en la mitad de los casos y mosaicismos 45,X/46,XX o anomalías estructurales del cromosoma X en los restantes. El fenotipo es femenino, con estatura baja, amenorrea primaria, gónadas acintadas vestigiales y una combinación variable de malformaciones congénitas que afectan sobre todo a la válvula aórtica y a la porción torácica de la aorta (coartación aórtica). El aspecto de la cara es característico, con implantación baja del cabello y las orejas, ojos separados y pliegues cutáneos laterales en el cuello; también es característico el codo valgo. El tratamiento con hormona del crecimiento (GH) mejora sensiblemente la talla de estas pacientes, y alcanzados los 12 o 13 años de edad debe procederse a un tratamiento sustitutivo con estrógenos.

Cariotipo: imagen, generalmente fotográfica, de los cromosomas metafásicos de una célula o individuo, ordenados por tamaño de mayor a menor, que resulta de suma utilidad para el diagnóstico de las cromosopatías.

Gen SRY: el gen SRY está situado en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11.3) y es un factor crítico para iniciar la determinación del sexo masculino al activar el tejido gonadal no diferenciado para que se transforme en testículos. La ausencia o mutación de este gen, que son en su mayoría de novo aunque algunos individuos heredan el gen mutado, hace que los testículos no se formen.

Hiperplasia suprarrenal congénita: trastorno debido a defectos hereditarios recesivos que afectan a alguno de los genes que codifican las enzimas que catalizan la secuencia de la síntesis de cortisol. La carencia en mayor proporción de las enzimas suprarrenales necesarias para la síntesis de este determina su deficiencia, lo que conlleva a un fallo en los mecanismos de retrocontrol de la corticotropina (ACTH), que se sintetiza en gran cantidad. Se origina, como consecuencia anatómica, una hiperplasia de la corteza suprarrenal, y funcionalmente un aumento de los productos situados por encima del bloqueo metabólico y una lógica disminución de aquellos otros producidos por debajo del mismo. Existen diversos tipos clínicos. 1) Deficiencia en 21-hidroxilasa. Constituye más del 90 % de todas las hiperplasias. La enzima CYP21A2 hidroliza la progesterona y la 17-OH-progesterona hacia 11-desoxicorticosterona (DOC) y 11-desoxicortisol, respectivamente, siendo ambas hidroxilaciones necesarias para la formación, también respectivamente, de aldosterona y de cortisol, hormonas deficitarias en este proceso.

Ambigüedad genital: es un trastorno congénito sexual en el que los genitales externos no presentan una característica clara propia del género masculino o femenino.

Genotipo: constitución genética propia de una célula o un organismo; conjunto de los genes heredados por un individuo.

Fenotipo: conjunto de rasgos o caracteres macroscópicos, microscópicos y bioquímicos resultantes de la expresión del genotipo y de la interacción de este con el medio.

Criptorquidia: anomalía del desarrollo consistente en que uno o ambos testículos se hallan permanentemente fuera del escroto, en algún punto del trayecto que normalmente siguen en su descenso desde el abdomen hasta la bolsa escrotal. El testículo puede quedar retenido en el abdomen, en el conducto inguinal o en la raíz del escroto, a la altura del orificio inguinal superficial o interno del conducto inguinal. El tratamiento consiste en la administración de gonadotropina y, si no se consigue resultado, debe procederse a la cirugía. La criptorquidia no resuelta puede originar complicaciones importantes como disminución de la fertilidad, degeneraciones neoplásicas, traumatismos y accidentes vasculares.

Uretroplastia: operación quirúrgica destinada a la reparación de la uretra, a la corrección de una estenosis o dilatación (uretrocele) o a su reconstrucción, generalmente utilizando injertos de la mucosa bucal o injertos cutáneos que modelan la uretra sobre una sonda que ocupa su lugar.

Gonadoblastoma: tumor benigno de células germinales del ovario o del testículo, que se localiza en las gónadas disgenéticas de individuos, mayoritariamente de fenotipo femenino, con un cariotipo 46 XY. En ocasiones produce cantidades anormales de estrógenos, y puede ser el origen de tumores malignos de células germinales.

ANEXOS


Anexo 1. Asentimiento informado

Anexo 2. Consentimiento informado

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Daniela Cristina Cárdenas Gómez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1450041338**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Disgenesia gonadal mixta asociado a mosaico cromosómico tipo 45X/46XY: Reporte de un caso”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **08 de febrero de 2024**

F: 

Daniela Cristina Cárdenas Gómez
C.I. 1450041338