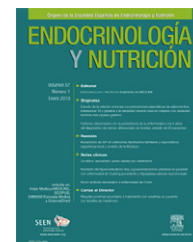




# ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Trastorno en el desarrollo sexual en un paciente 45,X/46,X,DIC(Y)

#### Sexual development disorder in a patient 45,X/46,X,DIC(Y)

En 2006, el Consenso de Chicago<sup>1</sup> sobre el manejo de los trastornos intersexuales propuso la sustitución de términos como intersexuales, hermafroditas y pseudohermafroditismo por el término «trastornos del desarrollo sexual», definido como enfermedades congénitas en las que el desarrollo de los cromosomas, las gónadas, o sexo anatómico es atípico. El nacimiento de un niño con alguna de estas características tiene indiscutiblemente un gran impacto social y psicológico para sus familiares, por lo tanto, es necesaria una rápida evaluación a nivel clínico, hormonal, genético, molecular y radiológico que permita determinar la etiología del caso, así como la orientación terapéutica. La evaluación inicial del niño con ambigüedad genital debería incluir: historia familiar, examen físico completo, evaluación de los cromosomas sexuales y un estudio de la anatomía interna, así como los niveles de la secreción esteroidea gonadal y adrenal. Sin embargo, el diagnóstico de estos niños con sexo no diferenciado es complejo, debido a una etiopatogénesis multifactorial y muy variable.

Se trata de una mujer de 19 años de origen rumana, diagnosticada de hiperplasia suprarrenal congénita en tratamiento farmacológico, derivada a la consulta de Genética Clínica desde el Servicio de Endocrinología. Como antecedentes personales, extirpación de hipertrofia del clítoris a los 3 años previo estudio por laparotomía que constataba la presencia de útero y ovarios. No presenta ningún antecedente familiar de interés. Refería amenorrea primaria e hirsutismo. En el examen físico general se apreció una estatura de 1,50 m, peso de 105 kg, obesidad troncular, fenotipo femenino y signos de virilización intenso en cara, brazos, tórax y piernas, voz grave, genitales externos femeninos normales.

Excepto un nivel bajo del estradiol (< 10 pg/mL), en el resto de los estudios bioquímicos realizados se obtuvieron niveles entre los límites normales, incluida la 17 hidroxiprogesterona (17OHP) de 0,91 ng/mL. La ecografía ginecológica presentaba un útero en anteversión regular y vacío con una histerometría de aproximadamente 59 × 17 × 30 mm, atrófico para la edad de la paciente, e imágenes hipere-

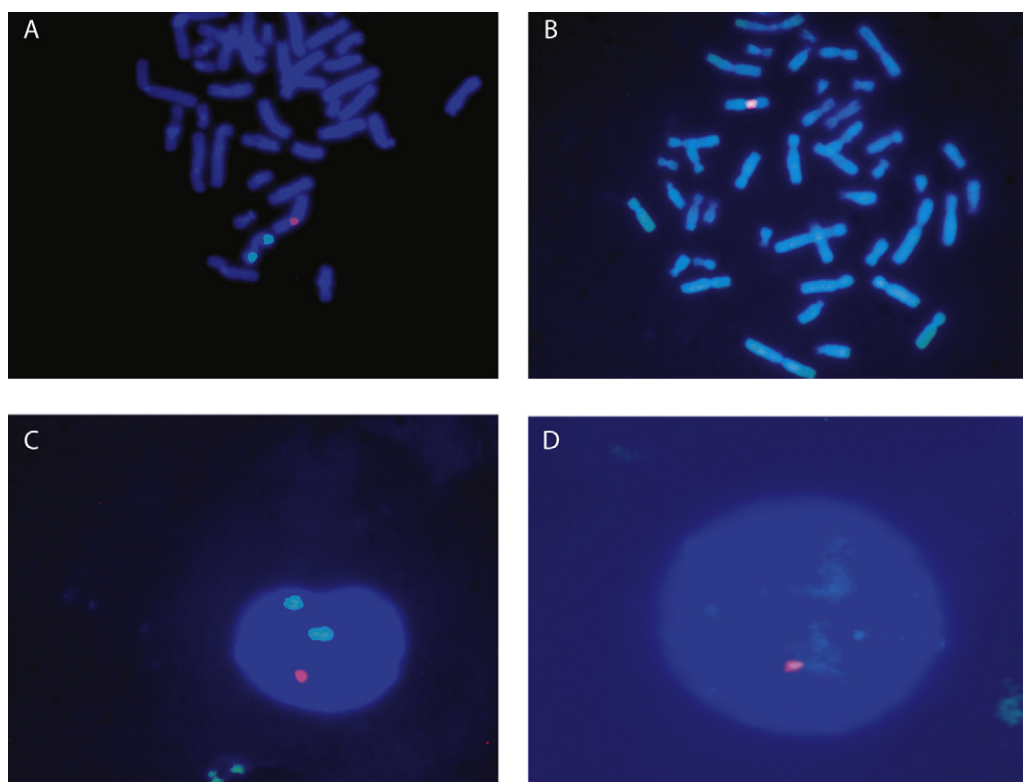
cogénicas ovoideas de 19 × 7 mm y 29 × 16 mm en el lado derecho e izquierdo, respectivamente, sugestivas igualmente de ovarios atróficos para la edad de la paciente. La resonancia magnética (RM) de abdomen confirmó la presencia de útero y ovarios marcadamente atróficos sin otras anomalías genitourinarias. Otra RM constató que las glándulas suprarrenales se encontraban dentro de la normalidad.

El estudio molecular de la hiperplasia suprarrenal congénita no presentó ninguna mutación responsable del desarrollo de la enfermedad. Se realizó el estudio del cariotipo en sangre periférica que presentó: en 14 metafases analizadas 46 cromosomas con fórmula sexual XY y en 6 metafases estudiadas tenían 45 cromosomas con fórmula sexual X. Se realizó la técnica de citogenética molecular de hibridación in situ fluorescente (FISH) con sonda centromérica del cromosoma X e Y [Ysis CEPX (DXZ1)/Y(DYZ1)]. La sonda DXZ1 mostró una señal para la región centromérica del cromosoma X en el 30% de los núcleos mientras que la sonda DYZ1 manifestó dos señales para la región centromérica del cromosoma Y en el 70% de los núcleos (fig. 1). La fórmula cromosómica convencional resultó: mos 45, X[30] ish (cepX[DXZ1]+)/46, X, dic(Y) [70] ish (cepX[DXZ1]+)/Y[DYZ1]++). No se pudo realizar el estudio familiar porque no vivían en España (fig. 1).

El estudio de la región determinante del sexo (SRY), de la región del factor de azoospermia (AZF) y del gen de la supresión de azoospermia (DAZ) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando sondas de 20 locis a lo largo del cromosoma Y (SRY, DYS271, DYS148, DYS273, KALY, DYS212, SMCY, DYS215, DYS218, DYS219, DYS221, DYS223, DYS224, DYF51S1, DYS236, DAZ, DYS240), detectó la presencia de todas las regiones estudiadas del cromosoma en las células de sangre periférica del paciente.

El diagnóstico definitivo fue síndrome de Turner, mosaicismo 45,X/46,X, dic(Y).

La hiperplasia suprarrenal congénita se debe a una deficiencia en una u otra de las enzimas de la biosíntesis de cortisol. En aproximadamente el 95% de los casos, se debe a la deficiencia de la 21-hidroxilasa que se altera en zona fascicular de la corteza suprarrenal de tal forma que la 17OHP no se convierte a 11 desoxicortisol. Debido a la síntesis defectuosa de cortisol, se incrementan los niveles de ACTH, lo que resulta en la sobreproducción y acumulación de precursores de cortisol, en particular 17OHP. Esto hace que la producción excesiva de andrógenos produzca virilización<sup>2</sup>.



**Figura 1** FISH realizada con sonda centromérica para el cromosoma X (rojo) y el cromosoma Y (verde). A y B: metafases, C y D: núcleos. A: metafase con 2 señales verdes (2 centrómeros de cromosoma Y) y una señal roja (un centrómero del cromosoma X), B: metafase con una señal roja (un centrómero del cromosoma X) C: núcleo con 2 señales verdes (2 centrómeros del cromosoma Y) y una señal roja (un centrómero del cromosoma X), D: metafase con una señal roja (un centrómero del cromosoma X).

El caso presentado estaba en tratamiento por una hiperplasia suprarrenal congénita y con un antecedente personal de intervención de hipertrofia del clítoris. Con el estudio molecular realizado se descartó que la paciente presentara una mutación causante del trastorno del desarrollo sexual.

El mosaicismo de los cromosomas sexuales, que consiste en un 45,X asociado con otra línea celular que contiene un cromosoma Y estructuralmente normal o anormal, representa una de las principales causas de genitales ambiguos<sup>3</sup>. En la mayoría de los casos de mosaicismo 45,X/46,XY, la causa se considera la pérdida de la no disyunción del cromosoma Y después de la fertilización normal disómica<sup>4</sup>. Se estima un 7% la frecuencia del cromosoma o fragmentos de cromosoma Y en el síndrome de Turner<sup>5</sup>. La proporción del mosaicismo y los tejidos afectados determina la expresión clínica del defecto. En un porcentaje elevado de pacientes en el que el cariotipo presenta la línea 45,X, aparecen estigmas turnerianos de intensidad muy variable como es el caso de nuestra paciente. Después de la pubertad se suele producir un aumento de gonadotropinas y una producción de andrógenos muy variable de unos pacientes a otros que determina una virilización de intensidad también muy variable.

El gen de la región determinante del sexo (SRY del cromosoma Y) es un factor de transcripción en el brazo corto del cromosoma Y que es crítico para el desarrollo de los testículos. Las mutaciones en el gen de SRY en los individuos XY conlleva un desarrollo fenotípico femenino, mientras que

los pacientes con cariotipo 45,X portador del gen SRY en un autosoma tienen un fenotipo masculino<sup>6</sup>. La temprana detección de secuencias del cromosoma Y es importante debido al alto riesgo de desarrollo de tumores gonadales especialmente gonadoblastoma, que es una rara neoplasia gonadal. La mayoría de los ellos se desarrolla en mujeres portadoras de un cariotipo anormal en que al menos una parte de la región centromérica del brazo corto del cromosoma Y está presente, una región que a menudo se refiere como el locus GBY<sup>7</sup>. Se estima el riesgo de gonadoblastoma o disgerminoma aproximadamente entre un 10%<sup>5</sup> y un 35%<sup>8</sup>. Ante el mosaicismo de cromosoma X y el cromosoma Y, y la detección de secuencias específicas del cromosoma Y en los pacientes con mosaicismo 45X/46XY es necesaria con el fin de detectar el riesgo de gonadoblastoma y de recomendar la gonadectomía.

Pacientes diagnosticados de trastorno en el desarrollo sexual pueden tener alteraciones psicosociales. Nuestra paciente se consideraba mujer, y el hecho de que conocía la línea celular conteniendo el cromosoma Y no le generó ningún conflicto psicológico. La identidad de género es un tema complejo y sensible, y el médico debe tener un debate abierto y franco con la persona y en el caso que sea necesario se debe plantear la derivación a profesionales psiquiatras o psicólogos expertos que atiendan trastornos de identidad sexual.

A pesar de haber recibido consejo genético adecuado, la paciente no quiso realizar la gonadectomía preventiva y

exéresis de estructuras wolffianas para evitar el riesgo de tumores y porque puede producir virilización.

En resumen, a la paciente, a los 3 años, se le realizó una laparoscopia confirmando útero y ovarios y se intervino de hipertrofia del clítoris. La paciente fue diagnosticada y tratada como una hiperplasia suprarrenal congénita. A los 19 años se le realizó un cariotipo en sangre periférica presentando dos líneas celulares, 45,X/46,XY, siendo el cromosoma Y dicéntrico, es decir, un cromosoma constituido por dos segmentos que provienen de dos cromátides de un mismo cromosoma<sup>9</sup>. Dado que el cariotipo no siempre identifica el cromosoma o fragmentos del cromosoma Y, se debe de realizar estudios moleculares o de FISH utilizando una sonda centromérica Y, ante cualquier paciente con síndrome de Turner con un cromosoma marcador o un fragmento de sexo cromosómico de origen desconocido, y complementar el estudio si fuera necesario<sup>10</sup>. El desarrollo de las técnicas moleculares y citogenéticas durante los últimos años han permitido confirmar y reconducir el diagnóstico y el tratamiento en este caso presentado.

## Bibliografía

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006 Aug;118:e488-500.
2. Santomé Collazo JL, Cirujano Segura A, Ferreiro Fernández B, Casado Fúnez C, Muñoz-Pacheco R, Ezquieta Zubizaray B. Simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia: adaptation and prospective validation of the molecular screening. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jul 10;135:195-201.
3. American Academy of Pediatrics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics*. 2000;106:138-42.
4. Robinson WP, Binkert F, Bernasconi F, Lorda-Sanchez I, Werder EA, Schinzel A. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. *Am J Hum Genet*. 1995;56:444-51.
5. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85:3199-202.
6. Maier EM, Leitner C, Löhns U, Kuhnle U. True hermaphroditism in an XY individual due to a familial point mutation of the SRY gene. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003 Apr-May;16:575-80.
7. Hertel JD, Huettner PC, Dehner LP, Pfeifer JD. The chromosome Y-linked testis-specific protein locus TSPY1 is characteristically present in gonadoblastoma. *Hum Pathol*. 2010 Nov;41:1544-9.
8. Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM, Drop SL, Wolffebuttel KP, Bourguignon JP, Slowikowska-Hilczler J, Kula K, Faradz SM, Oosterhuis JW, L. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91:2404-13.
9. Abdelmoula NB, Amouri A. Dicentric Y chromosome. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2005 Jul-Aug;63:363-75.
10. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92:10-25.

Yolanda García Benítez<sup>a</sup>, Ana Cristina Muñoz-Boyer<sup>a</sup>, Mercedes Santos Reyero<sup>b</sup> y M. Concepción Alonso-Cerezo<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Genética Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Endocrino, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: calonsoc.hlpr@salud.madrid.org (M.C. Alonso-Cerezo).

doi:10.1016/j.endonu.2011.09.013

## Tirotoxicosis por tiroiditis subaguda en el postoperatorio de un tirotropinoma

### Thyrotoxicosis induced by subacute thyroiditis after surgery for a thyrotropinoma

Los tumores hipofisarios secretores de tirotropina (TSH) son infrecuentes; la mayoría de las series apuntan a una frecuencia menor del 1%, y por lo tanto son una causa rara de hipertirodismo<sup>1</sup>. Recientemente se habla de una frecuencia algo más elevada (menos del 2%), con una incidencia de un caso por millón<sup>2</sup>. Lo que no está claro es si la incidencia ha aumentado o bien si lo que ocurre es que se diagnostican con mayor precisión por la mejoría en las técnicas de diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas son similares a otras formas más frecuentes de hipertirodismo. Bioquímicamente se caracterizan por la presencia de hormonas periféricas elevadas con una TSH normal o elevada. Es importante hacer el

diagnóstico diferencial con la resistencia a hormonas tiroideas (RHT), ya sea periférica o hipofisaria, cuya principal diferencia es la ausencia de síntomas en la RHT periférica, mientras que en la hipofisaria si suelen presentar síntomas leves de hipertirodismo.

Existen pocos casos descritos en la literatura de aparición de tiroiditis subaguda tras la cirugía del adenoma productor de TSH<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de 37 años que acudió a la consulta de endocrinología tras presentar clínica de sudoración, vómitos, diarrea y palpitations nocturnas de 2 meses de evolución. Entre sus antecedentes personales y familiares no existía enfermedad tiroidea. Reinterrogada específicamente, no refería pérdida de peso ni otra sintomatología asociada, y no ingería sal yodada habitualmente. En la exploración física, la paciente presentaba peso de 62 kg, con índice de masa corporal de 26 kg/m<sup>2</sup>, tensión arterial 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, con ausencia de temblor distal, ni exoftalmos. Presentaba bocio grado 1, elástico, sin nódulos aparentes.