



Disgenesia gonadal completa 46,XY o síndrome de Swyer: reporte de un caso

Complete 46,XY gonadal dysgenesis or Swyer syndrome: A case report.

Alexis Añorve-Vargas,¹ José del Carmen Pérez-López,² Gabriel Juan Mandujano-Álvarez,³ Ever Domínguez-Morales,⁴ Elfego Octavio Contreras-Albavera¹

Resumen

INTRODUCCIÓN: La disgenesia gonadal completa 46,XY (síndrome de Swyer) es una alteración del desarrollo sexual caracterizada por fenotipo femenino, amenorrea primaria, útero normal o rudimentario, estrías gonadales y cariotipo con expresión 46,XY.

CASO CLÍNICO: Paciente de 14 años, con amenorrea primaria e hipogonadismo en estudio. En la exploración física se encontraron: glándulas mamarias con Tanner 1, vello axilar y púbico Tanner 1, genitales externos de apariencia femenina, sin desarrollo secundario; labios mayores lisos, sin rugosidades ni aumento de la pigmentación y labios menores pequeños, no visibles. La histeroscopia reportó: himen íntegro y vagina normal; cuello uterino pequeño, con canal endocervical normal, sin comunicación a la cavidad del útero. El cariotipo de sangre periférica fue 46,XY.

CONCLUSIÓN: La disgenesia gonadal completa 46,XY es una alteración que debe considerarse en las pacientes con amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. La valoración mediante un equipo multidisciplinario permitirá establecer el diagnóstico y tratamiento adecuados para este tipo de padecimiento.

PALABRAS CLAVES: Disgenesia gonadal; amenorrea; genotipo; fenotipo; gonadoblastoma.

Abstract

INTRODUCTION: 46, XY Complete Gonadal Dysgenesis (46, XY DGC), or Swyer Syndrome, is an alteration of sexual development, characterized by a female phenotype; primary amenorrhea; normal or rudimentary uterus; Gonadal striae and 46, XY karyotype.

CASE REPORT: A 14-year-old patient comes for a referral to a second-level care center; due to primary amenorrhea and hypogonadism under study. On physical examination: Tanner 1 breasts; Tanner 1 axillary and pubic hair; female apparent external genitalia without secondary development, smooth labia majora, without roughness, without increased pigmentation; with small non-visible labia minora; hysteroscopy that reported: presence of complete hymen, normal vagina; Small cervix, with normal endocervical canal, without passing into the cavity of the uterus. Peripheral blood karyotype: 46, XY.

CONCLUSION: 46, XY complete gonadal dysgenesis is a clinical entity that should be considered in all patients with primary amenorrhea and absence of secondary sexual characteristics. The multidisciplinary assessment will allow to establish the appropriate diagnosis and treatment for this type of disease.

KEYWORDS: Gonadal dysgenesis; Amenorrhea; Genotype; Phenotype; Gonadoblastoma.

¹ Ginecoobstetra.

² Adscrito a la Clínica de Mínima Invasión.

³ Jefe del servicio de Anatomía Patológica.

⁴ Médico genetista.
Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer, Villahermosa, Tabasco, México.

ORCID
<http://orcid.org/0000-0001-5277-4014>

Recibido: febrero 2021

Aceptado: marzo 2022

Correspondencia

Alexis Añorve Vargas
dra.anorve.va@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Añorve-Vargas A, Pérez-López JC, Mandujano-Álvarez GJ, Domínguez-Morales E, Contreras-Albavera EO. Disgenesia gonadal completa 46,XY o síndrome de Swyer: reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (12): 995-999.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del desarrollo sexual constituyen un amplio grupo de padecimientos originados por anomalías en alguna de las etapas del crecimiento fetal, del sexo genético (cromosomas sexuales), gonadal (ovarios o testículos) y genital interno o externo (masculino o femenino).¹

La disgenesia gonadal completa 46,XY (síndrome de Swyer, OMIM #400044) es una alteración del desarrollo sexual, caracterizada por fenotipo femenino, amenorrea primaria, útero normal o rudimentario, estrías gonadales y cariotipo 46,XY, casi siempre originada por mutaciones o pérdidas en *SRY*, localizada en Yp11.2. La incidencia es de 1 caso por cada 80,000-100,000 nacimientos.^{2,3,4}

La disgenesia gonadal completa 46,XY se produce por mutaciones en *SRY* en el 15 a 20% de los casos. En menor proporción se reportan mutaciones en *SOX9*, *DAX1*, *WNT4* y *SF1*.^{5,6}

CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años, con amenorrea primaria e hipogonadismo en estudio. Dentro de sus antecedentes genéticos-hereditarios reportó: nació del cuarto embarazo; madre de 40 y padre de 43 años, respectivamente; antecedente de consanguinidad negativo en familiares de primer grado y ausencia de familiares con la misma afectación genética-reproductiva. **Figura 1**

En la exploración física se encontraron: cabello liso, frente amplia, no prominente, cejas semi-pobladas, ojos avellanados, narinas antevertidas, labio superior en forma de arco de cupido, pabellones auriculares de implantación límite hacia atrás, acopados, lóbulos auriculares engrosados, cuello corto, ancho, no alado; acantosis nigricans, pecho ancho, glándulas mamarias con Tanner 1, vello axilar y púbico con Tanner

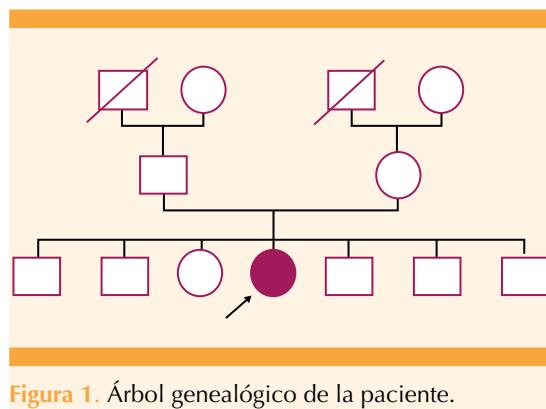


Figura 1. Árbol genealógico de la paciente.

1, genitales externos aparentemente femeninos, sin desarrollo secundario; labios mayores lisos, sin rugosidades ni aumento de la pigmentación, y labios menores pequeños, no visibles, con introito vaginal; obesidad centrípeta, braquidactilia del cuarto y quinto metacarpianos bilaterales (**Figura 2**). Debido a los hallazgos descritos fue valorada



Figura 2. A) Prognatismo y pabellones auriculares acopados. B) Espalda ancha. C) Glándulas mamarias con Tanner 0 y obesidad centrípeta. D) Genitales externos femeninos, con ausencia de caracteres sexuales secundarios.



por un equipo multidisciplinario, integrado por: genetista clínico, ginecoobstetra, endocrinólogo, psicólogo y especialista en Medicina de la reproducción; posterior a la evaluación se solicitaron diversos estudios paraclínicos.

Los estudios de laboratorio reportaron: estradiol menor de 10 pg/mL, prolactina 3.91 ng/mL, FSH 44.61 mIU, LH 9.96 mIU/mL, testosterona 0.22 ng/mL, Gluc 102 mg/dL, Cr 0.45 mg/dL y TSH 2.49 uUI/mL. La histeroscopia evidenció: himen íntegro, vagina normal; cuello uterino pequeño, con canal endocervical normal, glándulas y moco. Se logró llegar hasta el orificio cervical interno, sin pasar a la cavidad del útero. El cariotipo de sangre periférica fue 46,XY. Se analizaron 20 metafases, con una resolución de 450-500 bandas. El hallazgo citogenético, luego de la segunda obtención de la muestra (la primera se efectuó en 2017), reportó la expresión 46,XY (**Figura 3**). Se programó a la paciente a cirugía laparoscópica, con los siguientes hallazgos: útero hipoplásico de 3 x 1.5 x 1.5 cm, salpinges sin alteraciones; no se observó el ovario, pero existía tejido aparente de cintilla gonadal y la salpingectomía bilateral con excéresis de cintilla gonadal bilateral (**Figura 4**). El reporte histopato-

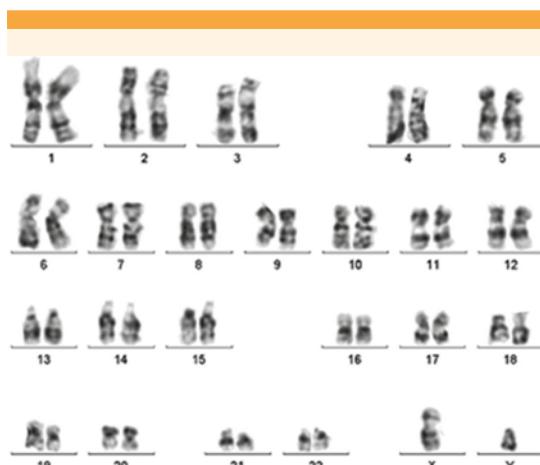


Figura 3. Cariotipo 46,XY.

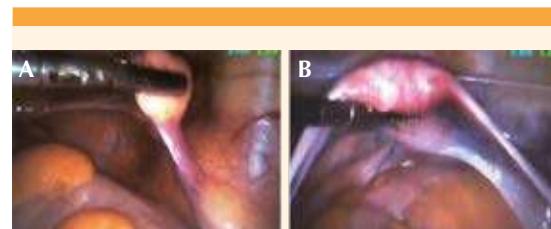


Figura 4. Laparoscopia que muestra: A) útero hipoplásico; B) salpinges normales y ausencia de ovarios, con tejido aparente hacia las cintillas gonadales.

lógico fue: tejido de cintillas con fragmento de conductos epididimarios alternado con fibrosis y vasos congestivos. Los tejidos de las salpinges estaban congestionados. **Figura 5**

Se le indicó terapia de reemplazo hormonal con estrógenos para inducir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y se procedió a la valoración psicológica respectiva.

DISCUSIÓN

La disgenesia gonadal completa 46,XY es una alteración excepcional, se expresa en 1 de cada 100,000 nacimientos, con muy pocos casos reportados en la bibliografía mundial. Los primeros síntomas se observan en la adolescencia (amenorrea primaria y pubertad tardía),^{7,8} que son motivo de consulta médica.

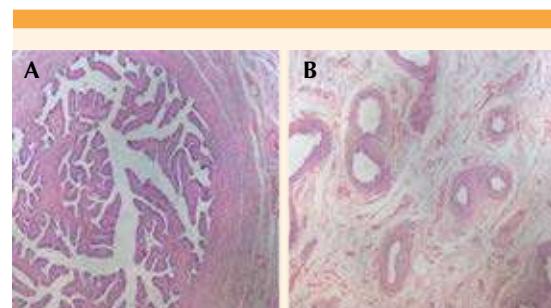


Figura 5. Estudio histopatológico que evidencia las salpinges congestionadas.

Las pacientes con síndrome de Swyer tienen características fenotípicas femeninas, con genitales externos y estructuras funcionales: vagina, útero y trompas de Falopio.⁹ La paciente del caso aquí expuesto tenía útero hipoplásico, con vagina y salpinges. Los estudios de laboratorio revelaron: hipogonadismo hipergonadotrópico (altas concentraciones de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante, y bajas de estradiol y testosterona).

Aunque la determinación molecular de este tipo de disgenesia gonadal ha mejorado, la causa genética subyacente sigue sin conocerse, incluso en el 50% de los casos. Sin embargo, las mutaciones y pérdidas en *SRY* pueden detectarse en el 10-20% de los pacientes con síndrome de Swyer.¹⁰ El diagnóstico molecular de nuestra paciente permitió delinear el genotipo y, con ello, establecer el pronóstico de la enfermedad.

Al momento del diagnóstico, la edad es un factor determinante para el tratamiento de los pacientes con síndrome de Swyer, debido al riesgo de neoplasia gonadal (gonadoblastomas y disgerminomas). La probabilidad de neoplasias se incrementa con la edad: 5% a los 15 años; 27.5% a los 30 años y alrededor del 50% después de los 40 años. De allí el diagnóstico oportuno y la pertinente gonadectomía profiláctica.^{11,12} A la paciente del caso se le practicó gonadectomía profiláctica.

Todas las pacientes con expresión XY completa deben recibir tratamiento hormonal continuo, sobre todo después de la gonadectomía, con la finalidad de lograr el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, inducir la menarquia y evitar neoplasias malignas, además de prevenir la osteoporosis y enfermedad cardiovascular.¹³

Entre las principales causas de amenorrea primaria por insuficiencia ovárica congénita o estructural con fenotipo femenino se incluyen los

síndromes de Turner, Rokitansky-Kuster-Hauser y de insensibilidad a andrógenos.¹⁴ Estos padecimientos deben considerarse en el diagnóstico diferencial de disgenesia gonadal completa 46,XY. **Cuadro 1**

Las pacientes con disgenesia gonadal completa son estériles; sin embargo, pueden embarazarse u optimizar la fertilidad mediante técnicas de reproducción asistida, específicamente de óvulos de donantes, en quienes se han descrito embarazos exitosos.^{15,16,17} La mayor parte de los embarazos reportados finalizaron en cesárea, con obtención de recién nacidos sanos, indicada por embarazos gemelares e inducciones fallidas. Quizá debido a una falla en los receptores hormonales de úteros hipoplásicos, que a su vez condicionan la alteración en la acción de prostaglandinas u oxitocina.^{16,17,18}

La consejería en temas de sexualidad y género es necesaria y conveniente, al igual que el asesoramiento genético y psicológico de manera oportuna. El desarrollo psicosexual lo integran tres componentes: identidad de género, rol de género y orientación sexual. La valoración y el consejo psicológico son decisivos en la atención médica de las pacientes. En general, la mayoría tiene fenotipo femenino completo y debe fortalecerse la identidad de género.^{19,20} La paciente del caso expuesto contó con valoración psicológica.

CONCLUSIÓN

Las alteraciones en el desarrollo sexual son padecimientos complejos que requieren la atención y valoración de un equipo multidisciplinario. La disgenesia gonadal completa 46,XY es un trastorno que debe considerarse en las pacientes con amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. La valoración multidisciplinaria permite establecer la conducta diagnóstica y de tratamiento adecuada para este tipo de padecimiento.

**Cuadro 1.** Diagnóstico diferencial

Síndrome	Amenorrea	Desarrollo puberal	Estructuras müllerianas	Fenotipo	Cariotipo	Herencia	Gen	Locus
Disgenesia gonadal completa	Sí	No	Presentes	Femenino	46,XY	Ligada al cromosoma X	SRY	Yp11.2
Síndrome de Turner	Sí	No	Ausentes Hipodesarrollo	Femenino	45,X	Cromosómica	-	-
Insensibilidad a andrógenos completa	Sí	Sí	Ausentes	Femenino	46,XY	Ligada al cromosoma X Recesiva	AR	Xq12
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser	Sí	Sí	Presentes	Femenino	46,XX	Esporádica	-	-

REFERENCIAS

- J Turk Ger Gynecol Assoc 2015; 16 (4): 252-6. doi: 10.5152/jtgg.2015.15061
1. Audí-Parera L, Azcona-San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez-de la Vega JA, et al. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 1-19. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_anoma.pdf
 2. 46,XY Sex Reversal 1; SRYX1. OMIM: Johns Hopkins University. <https://omim.org/entry/400044>
 3. Çatlı G, Alparslan C, Can PŞ, Keleci S, et al. An unusual presentation of 46,XY pure gonadal dysgenesis: spontaneous breast development and menstruation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7 (2): 159-62. doi:10.4274/jcrpe.1919
 4. Agarwal A, Agarwal S. Swyer syndrome with gonadoblastoma: A clinicoradiological approach. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10 (1): 65-68. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_132_16
 5. Berberoğlu M, Şıklar Z, Ankara University Dsd Ethic Committee. The evaluation of cases with Y-chromosome gonadal dysgenesis: clinical experience over 18 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(1): 30-37. doi:10.4274/jcrpe.4826
 6. Jung EJ, Im DH, Park YH, Byun JM, et al. Female with 46,XY karyotype. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60 (4): 378-82. doi:10.5468/ogs.2017.60.4.378
 7. Iqbal MB, Mushtaq I, Kambale T, Dey I. Swyer syndrome (46XY pure gonadal dysgenesis) presenting with dysgerminoma. *Arch Med Health Sci* 2019; 7: 248-50. doi: 10.4103/amhs.amhs_102_19
 8. Priya PK, Mishra VV, Choudhary S, Rizvi JS. A Case of primary amenorrhea with Swyer syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10 (4): 310-12. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_128_17
 9. Korkmaz H, Özkaya M, Akarsu E. Swyer syndrome: a case report. *Turk Jem* 2014; 2: 56-57. doi: 10.4274/tjem.2365
 10. Wang XB, Liang YL, Zhu ZJ, Zhu Y, et al. A de novo frameshift mutation of the SRY gene leading to a patient with 46,XY complete gonadal dysgenesis. *Asian J Androl* 2019; 21 (5): 522-24. doi: 10.4103/aja.aja_123_18
 11. Malhotra N, Dadhwal V, Sharma KA, Gupta D, et al. The laparoscopic management of Swyer syndrome: Case series.
 12. Milewicz T, Mrozińska S, Szczepański W, Bialas M, et al. Dysgerminoma and gonadoblastoma in the course of Swyer syndrome. *Pol J Pathol* 2016; 67 (4): 411-14. doi: 10.5114/pjp.2016.65876
 13. Jorgensen PB, Kjartansdóttir KR, Fedder J. Care of women with XY karyotype: a clinical practice Guideline. *Fertil Steril* 2010; 94 (1): 105-13. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.087>
 14. Meyer KF, Freitas Filho LG, Silva KI, Trauzcinsky PA, et al. The XY female and Swyer syndrome. *Urol Case Rep* 2019; 26: 100939. doi: 10.1016/j.eucr.2019.100939.
 15. Chander A, Shri R, Muthuvel A, Veluswamy C. Rare case of complete gonadal dysgenesis 46 XY, Swyer syndrome. *Int J Res Med Sci* 2017; 5: 714-6. <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20170181>
 16. Selvaraj K, Ganesh V, Selvaraj P. Successful pregnancy in a patient with a 46,XY karyotype. *Fertil Steril* 2002; 78: 419-20. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03242-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03242-9)
 17. Dirnfeld M, Bider D, Abramovici H, Calderon I, et al. Subsequent successful pregnancy and delivery after intracytoplasmic sperm injection in a patient with XY gonadal dysgenesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 101-2. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(99\)00110-4](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(99)00110-4)
 18. Chen MJ, Yang JH, Mao TL, Ho HN, et al. Successful pregnancy in a gonadectomized woman with 46,XY gonadal dysgenesis and gonadoblastoma. *Fertil Steril* 2005; 84: 217. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.087>
 19. Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K, Antao K, et al. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: A 16-year experience. *J Pediatr Urol* 2016; 12 (5): 283.e1-283.e7. doi: 10.1016/j.jpurol.2016.02.009
 20. Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 (4): 621-27. doi: 10.1111/cen.13255.