

## *Disgenesia gonadal*<sup>(\*)</sup>

Por los Dres.:

C. EIBENSCHUTZ,<sup>(\*\*)</sup> O. MATEO DE ACOSTA,<sup>(\*\*\*)</sup> J. R. GÜELL,<sup>(\*\*\*\*)</sup>  
R. PEREIRA<sup>(\*\*\*\*\*)</sup> y el comp. C. EGÜES<sup>(\*\*\*\*\*)</sup>

El síndrome de disgenesia gonadal que durante mucho tiempo se consideró sinónimo del síndrome descrito por Turner en 1938, compete tanto al endocrinólogo como al ginecólogo por sus manifestaciones clínicas.

En el departamento de Endocrinología de los hospitales "Cmdte. M. Fajardo" y "Pedro Borrás" hemos tenido la oportunidad de estudiar 28 casos de disgenesia gonadal en los últimos 3 años, lo que nos ha permitido hacer algunas observaciones que son el motivo de esta presentación.

Haremos especial hincapié en los aspectos clínicos y radiográficos de nuestros casos, con algunos comentarios sobre su posible etiopatogenia.

### MATERIAL Y METODOS

Presentamos 28 casos, cuyas edades al diagnóstico fluctuaron de la siguiente manera:

0- 5 años .....	2
5-10 años .....	6
10-15 años .....	5
15-20 años .....	15

Estas pacientes fueron estudiadas mediante examen clínico, determinaciones hormonales, cromatina sexual, radiográficamente y en algunos casos cariograma y laparotomía con biopsia y estudio histológico de la gonada.

### RESULTADOS

#### *Aspecto clínico*

Llamó nuestra atención el aspecto general de la mayoría de las pacientes, caracterizado por retardo en el crecimiento (nanismo), diámetros corporales transversales muy desarrollados, talle largo (índice de Wilkins,<sup>1</sup> tórax ancho (en escudo), cuello corto o palmeado y cubitus valgus, totalmente diferente del aspecto fino y grácil de los nanismos pituitarios (Figs 1 y 2).

En cuanto a las facies, notamos en la mayoría de ellas la existencia de ojos grandes, con frecuencia bonitos y con desviación antimongólica; pestañas largas, hipertelorismo, expresión adeno-

(\*) Trabajo presentado en el XI Congreso Médico y VII Estomatológico Nacional, celebrado en La Habana del 23 al 26 de febrero de 1966.

(\*\*) Auxiliar Especialista de Endocrinología, Ave. de la Universidad, Habana, Cuba.

(\*\*\*) Director del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Profesor de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana, Ave. de la Universidad, Vedado, Habana, Cuba.

(\*\*\*\*) Auxiliar Especialista de Endocrinología.

(\*\*\*\*\*) Director del Departamento de Radiología, Profesor de la Cátedra de Radiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana, Ave. de la Universidad, Vedado, Habana, Cuba.

(\*\*\*\*\*\*) Técnico del Departamento de Genética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana, Ave. de la Universidad, Vedado, Habana, Cuba.



Fig. 1

corto, con implantación baja del cabello en la nuca.

Entre las anomalías más frecuentes, encontramos el acortamiento de IV°



Fig. 2

*Figs. 1 y 2.—Dos casos de disgenesia gonadal en los que resultan: cubitus valgus, predominio de los diámetros corporales transversales sobre los longitudinales, tórax en escudo y teletelia.*

diana y triste; comisuras labiales desviadas hacia abajo (boca de pez), todo lo cual las hacía parecer semejantes unas a otras (Fig. 3).

El cuello palmecado o pterigium colli estuvo presente en sólo 10 de nuestros casos, pero el resto presentaba un cuello

metacarpiano, determinado clínica y radiográficamente.<sup>3</sup> En general, las manos de nuestros pacientes tenían un aspecto tosco, eran anchas y con dedos cortos.

De las anomalías viscerales descritas en la literatura, encontramos 4 casos: uno con coartación aórtica, otro con ri-



Fig. 3.—Facies típica del síndrome, con pterigium colli.

ñón en herradura, otro en el que coincidían una estenosis aórtica con una ectopia renal y otro que presentaba pelvis renal y uréter doble (Fig. 4).

El linfedema, característico de llamado síndrome de *Bonnevie Ullrich*,<sup>9</sup> se encontró presente en 3 casos en el momento del diagnóstico, uno de éstos tenía ya 20 años de edad (Fig. 5) y se encontró como antecedente en 3 más.

#### Caracteres sexuales y órganos genitales

En todos los casos existía infantilismo sexual, solamente uno de los casos tenía desarrollo mamario verdadero y espontáneo;<sup>6</sup> todos presentaban amenorrea primaria.

Se observó la existencia del vello pubiano en varios casos, mientras que el axilar fue menos frecuente.<sup>7</sup>

El examen ginecológico, la pelvineuromorradiografía y la laparoscopia demostraron tres variantes en el aspecto de los genitales internos:

- I. Presencia de un diafragma fibroso cruzando la pelvis, sin reconocerse formación correspondiente a útero, trompas ni gonadas, en cuyo lugar se encontraba un tejido fibroso (Fig. 6).
- II. Presencia de útero y trompas hipoplásicas y ausencia de formación gonadal propiamente dicha (Figura 7).
- III. Presencia de gonadas, útero y trompas, todas hipoplásicas (Fig. 8).



Fig. 4.—Radiografía de mano en la que se observa la cortadad de IV metacarpiano.



*Fig. 5.—Paciente que presenta la variedad de Bonnevie Ulrich con linfedema de miembros inferiores.*

#### *Anomalías esqueléticas*

La radiografía de cráneo demostró en la mayoría de los casos una silla turca normal o pequeña, frecuentemente cerrada por el ligamento interclinoideo calcificado.



*Fig. 6.—Pelvineumografía con diafragma fibroso que cruza la pelvis.*



*Fig. 7.—Pelvineumografía en la que se ve un útero hipoplásico sin formación gonadal.*

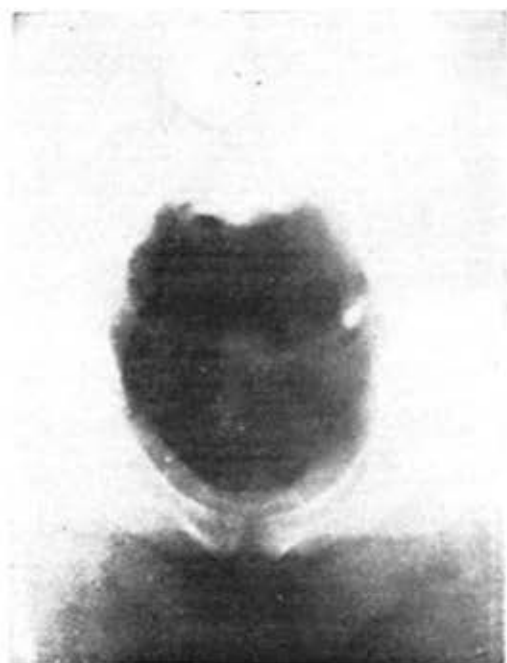


Fig. 8.—Pelvineumografía con útero y ovarios hipoplásicos.

El estudio de la columna vertebral mostró anomalías como: xifosis, lordosis, escoliosis, hipoplasia de cuerpos vertebrales, espina bifida y fusión de vértebras cervicales.

Encontramos osteoporosis y retraso de la edad ósea en la mayoría de los casos, trastorno esquelético ya descrito por muchos autores.<sup>3</sup>

En ángulo carpal determinado por el cruce de las líneas tangentes a los huesos semilunar-escafoides y semilunar-piramidal fue menor de  $132^\circ$  (Figs. 9 y 10) en la mayoría de nuestras pacientes.<sup>22</sup> así como las alteraciones típicas del síndrome en los huesos de la rodilla, que consisten en: cóndilo femoral interno mayor que el externo y descendido, aplanamiento del platillo tibial externo y deformación en pico de la metafisis tibial<sup>12,23</sup> (Figs. 11 y 12).

#### Dosificaciones hormonales

Los esteroides suprarrenales en orina cabían dentro de límites normales, acer-



Fig. 9.—Radiografía de mano con ángulo carpal menor de  $132^\circ$  y IV metacarpiano corto.



Fig. 10

cándose en la mayoría de los casos al límite inferior.<sup>5</sup>

Las gonadotrofinas urinarias fueron de  $>50$  u.r. en la mayoría de los casos; sin embargo, dos se encontraron de  $5 < 50$  u.r. y en cuatro casos fueron de  $<5$  u.r.<sup>17</sup>

La cromatina sexual determinada en los leucocitos de la sangre o en el frotis de la mucosa oral fue negativa en 12 casos. El cariograma mostró fórmulas XX, XO y mosaico XX/XO (Figs. 12 y 13).

Se practicó exploración quirúrgica en 4 de los casos, encontrándose en uno, una gónada pequeña de aspecto macroscópico normal, a no ser por el número menor al normal de folículos primarios determinado histológicamente, otros 2 casos presentaban un rudimento gonadal que al estudio histológico recordaba en uno de ellos al estroma ovárico, mientras que el otro era tejido fibroso no característico en todos se encontró una



Fig. 11

Figs. 10 y 11.—Placas de rodilla con las alteraciones típicas: cóndilo femoral interno mayor que el externo y descendido, platillo tibial externo aplanado y deformación en pico de la metáfisis tibial.



Fig. 12

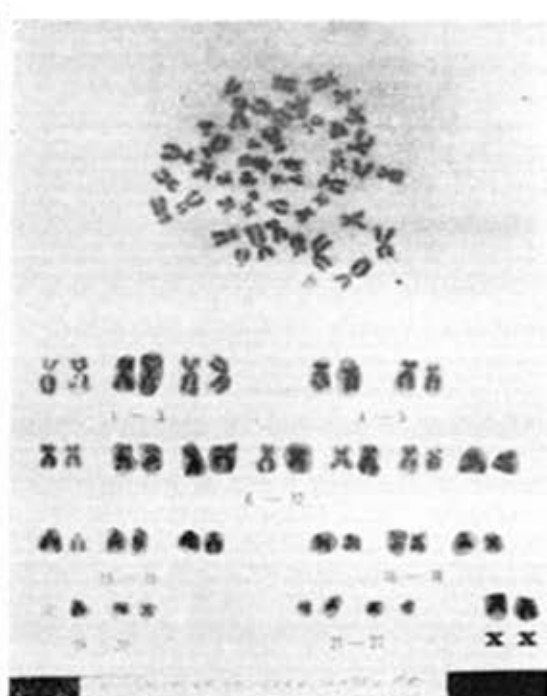


Fig. 13

Figs. 12 y 13.—Cariograma de dos casos con fórmulas XX y XO respectivamente.

formación fibrosa central correspondiente al cuerpo uterino pero sumamente pequeña.

#### COMENTARIOS

El concepto de la disgenia gonadal ha sufrido grandes modificaciones que fue descrito por primera vez por Turner<sup>12</sup> hasta el momento actual.<sup>13,14,15,16,17,18</sup>

Estas modificaciones han sido introducidas gracias al avance en los estudios sobre determinismo y diferenciación sexual,<sup>19</sup> al desarrollo de la genética y a descubrimientos claves como la llamada cromatina sexual y el estudio de los cromosomas sexuales.

En 1954 Hunter consideró estos casos como pseudohermafroditismos masculinos, debido a la ausencia de cromatina

sexual en sus células, característica descrita por Barr en las células del sexo femenino.<sup>12</sup> Este concepto fue apoyado por la teoría de la diferenciación sexual emitida por Jost, quien demostró que en ausencia de gonada activa el embrión desarrolla normalmente como femenino.<sup>14</sup>

El estudio de los cromosomas demostró que no se trataba realmente de sujetos masculinos sino que su fórmula cromosómica constaba en la mayoría de los casos 45 cromosomas en lugar de 46 (45XO en lugar de 46XX). Más adelante se han ido describiendo una variedad cada vez mayor de fórmula cromosómica tipo mosaiquismo, entre los que mencionaremos XO/XX, XO/XY, XO/XXY, XisoX/XX y otros muchos.<sup>15,16</sup>

Estudios recientes sobre el metabolismo de los cromosomas demuestran que el responsable de la aparición de la masa cromatinica es un cromosoma X inactivo por lo que se explica la coexistencia del fenotipo femenino de este síndrome con cromatina positiva o negativa según el caso.

Se han realizado numerosos estudios con el objeto de relacionar los signos clínicos con los hallazgos cromosómicos y se ha afirmado que las anomalías somáticas se deben a la monosomía del brazo corto del cromosoma X, posteriormente se han tomado en cuenta las deleciones y la actividad metabólica de los cromosomas como posibles causas de los estigmas característicos de este síndrome.<sup>24</sup>

En nuestro estudio resalta la gran variedad clínica presente en la disgenesia gonadal, que va desde el caso con grandes anomalías (*Turner* típico) hasta la mujer normal con "insuficiencia ovárica", de donde el diagnóstico es sencillo en ocasiones debido a la presencia de nanismo, infantilismo sexual, cubitus valgus, cuello en esfinge y amenorrea primaria, consideradas éstas como anomalías mayores, mientras que en otros requiere de la laparotomía exploratoria con biopsia y estudio histológico del tejido gonadal, para su confirmación diagnóstica.

Es útil establecer la diferencia entre la sintomatología propiamente endocrina de la disgenesia gonadal, dependiente de un déficit de influjo estrogénico y la sintomatología de orden genético dentro de la cual incluimos las anomalías somáticas, la ausencia o disgenesia de la gonada y el nanismo; pues durante algún tiempo se consideró el déficit estatural como resultado de un trastorno endocrino; pero ha sido demostrado en

varios reportes<sup>15,25,26</sup> que no es debido a un déficit de hormona de crecimiento sino más bien a un trastorno genético que unos consideran variante de la osteogénesis imperfecta y otros encuentran alteraciones del cartilago semejantes a la acondroplasia<sup>25</sup> y otros más lo relacionan con una monosomía del brazo corto del cromosoma X,<sup>14</sup> pero todos están de acuerdo en que los niveles de somatotropina son normales.

Lo cierto es que se debe considerar la posibilidad de disgenesia gonadal en pacientes somáticamente normales con amenorrea primaria y en ciertos casos de "insuficiencia ovárica" y que como se demuestra en este trabajo, es de gran ayuda para el diagnóstico el estudio radiológico del ángulo carpal, del platillo tibial, la determinación de la cromatina sexual y de la fórmula cromosómica, aunque esta última está aún en fase numérica y se escapan a ella alteraciones de otro tipo.

#### CONCLUSIONES

1. La frecuencia del síndrome y lo variado de su cuadro clínico.
2. Valor del nanismo, amenorrea y malformaciones esqueléticas como signos mayores.
3. Valores inconstantes de la gonadotropinuria.
4. Importancia de las alteraciones esqueléticas a nivel del ángulo carpal y el platillo tibial.
5. Pelvineumografía, laparoscopia y laparotomía con biopsia gonadal como eficientes medios auxiliares en el diagnóstico.
6. Los diferentes cariotipos que presenta el síndrome.



## RESUMEN

Se presenta un estudio hecho en 28 casos de disgenesia gonadal; señalando los signos y síntomas más frecuentes así como la variedad clínica del síndrome.

Se hacen conclusiones en cuanto al diagnóstico.

## SUMMARY

A report of 28 cases of gonadal dysgenesis is described.

The more frequent signs and symptoms

and the clinical variety of the syndrome are pointed out.

Conclusions are made regarding diagnosis.

## RESUME

On y présente une étude faite sur 28 cas de dysgénésie gonodale.

On signale les symptômes les plus fréquents ainsi comme la variété clinique du syndrome.

On fait des considérations sur le diagnostic.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Acheson, R. M. and Zampa, G. A.: Skeletal Maturation in ovarian dysgenesis and Turner Syndrome *Lancet* 1: 917, 1961.
- 2.—Albright, F.; Smith, P. H. and Anj Fraser: A Syndrome Characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Report of 11 cases with a disgression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Am. J. Med. Sc.*, 204: 625, 1942.
- 3.—Archibald, R. M.; Finby, N. and De Vito, F.: Endocrine significance of short metacarpals. *J. Clin. Endocrinol.*, 19: 1312, 1959.
- 4.—Bahner, F.: A fertile female with XO sex chromosome constitution. *Lancet*, 11: 100, 1960.
- 5.—Batrinos, M. L.: Urinary excretion of adrenal hormones in gonadal dysgenesis and its response to corticotrophin and gonadotrophin stimulation. *Acta Endocr. (Kbh)* 40: 247-53, 1962.
- 6.—Becker, K.: Ovarian dysgenesis with sexual development and menstruation. (XO-XX Mosaicism) *Proc. Mayo Clin.*, 38: 367-73, 1963.
- 7.—Carr, Dh.: An XO/XX/XXX. Mosaicism in relationship to gonadal dysgenesis in female.
- 8.—Cerviño, J. M.: Gonadal Dysgenesis. Apropos of 31 cases of Turner's syndrome. *An. Fac. Med. Montev.*, 47: 195, 1962.
- 9.—Christiaens, L.: Ulrich-Turner haplo X Syndrome. *Arch. Franc. Pediat.*, 18: 1053, 1961.
- 10.—Danuski, T. S.: Clinical Endocrinology I. Pineal Hypothalamus, Pituitary and Goads Chapter 29 y 30. Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1962.
- 11.—Engel, E.: Current Concepts. Mosaicism. *New Engl. J. Med.*, 272: 34, 1965.
- 12.—Finby, N.: Skeletal abnormalities associated with gonadal dysgenesis. *Amer. J. Roentgen.*, 89: 1222-35, 1963.
- 13.—Forbes, A. J. and col.: The nature of the growth arrest in gonadal dysgenesis, response to human growth hormone. First Int. Congress of Endocrinology advanced abstracts of short communications. *Acta Endocr. (Kbh) Suppl.*, 51: 251, 1960.
- 14.—Gartler, S. M. and Sparkes, R.: The Lyon-Beutler hypothesis and isochromosome X patients with the Turner syndrome. *Lancet*, 2: 411, 1963.
- 15.—Greenblatt, R. B.: Discrepancies in the evaluation of sex chromatin in oral smears and peripheral blood specimens. *Acta. Cytol.* 6: 103, 1962.
- 16.—Greenblatt, R. B.; Vázquez, E. and Mateo de Acosta, O.: Gonadal Dysgenesis. Report of four cases. *Obstet. Gynec.*, 9: 258, 1957.
- 17.—Grossman, E. R.: Pituitary gonadotropine in gonadal dysgenesis: age of appearance and variability in amount of FSH in urine. *Pediatrics*, 25: 298, 1960.
- 18.—Grunboch, H. M.; Van, J. J. and Wilkins, L.: Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis) relationship to male pseudo hermaphroditism and theories of human sex differentiation. *J. Clin. Endoc.*, 15: 116, 1955.
- 19.—Haddad, H. M.; Wilkins; Congenital anomalies associate with gonadal aplasia. Review of 55 cases. *Pediatrics*, 23: 885, 1959.
- 20.—Hoffenberg, R. and Jackson, W. P. U.: Gonadal Dysgenesis. *Modern Concepts. Brit. Med. J.*, 2: 1457, 1957.

- 21.—*Jacobs, P.*: Cytogenetic studies in Primary Amenorrhea *Lancet*, 1: 1183, 1961.
- 22.—*Kosowicz, J.*: The Carpal Sign in Gonadal Dysgenesis *J. Clin. Endocr.*, 22: 949, 1962.
- 23.—*Kosowicz, J.*: The deformity of the medial tibial condyle in nineteen cases of gonadal dysgenesis. *Act. Endocr.*, 31: 321, 1959.
- 24.—*Muldai, S.*: Tritiated thymidine incorporation in an isochromosome for the long arm of the X chromosome in man *Lancet*, 1: 861, 1963.
- 25.—*Pitis, M.; Stanesco, V.; Florea, I.; Ionesco, V. and Et Poenarus*: Sur 50 cas de syndrome de Turner. *Sem. Hop. Paris*, 39: 56, 1963.
- 26.—*Stewart, J. S. S.*: Genetic mechanism in human intersexes. *Lancet*, 1: 285, 1960.
- 27.—*Turner, H. H.*: A Syndrome of Infantilism, Congenital webbed neck and Cubitus Valgus. *Endocrinology*, 23: 566, 1938.
- 28.—*Whitelaw, M. J.*: Growth response in gonadal dysgenesis to the anabolic steroid norethandrolone. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 84: 501-3, 15 Aug., 1962.
- 29.—*Willems, Ch.*: A patient suffering from Turner's syndrome and acromegaly. *Acta. Endocr. (Kbh)* 39: 204-12, Feb., 1962.
- 30.—*Wilkins, L. and Fleischman, F.*: Ovarian Agenesis, Pathology associated clinical symptoms and bearing of the theories of sex differentiation. *J. Clin. Endocr.*, 4: 357, 1944.