

Reporte de Caso

Gonadoblastoma en paciente con 45,X/46,XY mosaicismo: Reporte de caso y revisión de la literatura

Mercedes Bravo-Taxa^{1,4}, MSc, Luis Taxa-Rojas^{1,4,5}, PhD

Departamento de Patología¹, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú

Departamento de Patología⁴, Laboratorio Oncológico Taxa (LOT), Lima, Perú

Docente e investigador⁵, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú

AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Dra. Mercedes Bravo-Taxa

Dirección Postal: Calle Las Dalias 351, La Molina, Lima 12, Perú

Teléfono: +51 980701186

Lugar de Trabajo: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Dirección: Av. Angamos 2520, Surquillo, Lima 15038, Perú

Email: mercedes.bravo.t@upch.pe

[ORCID](https://orcid.org/0000-0002-6965-4841): 0000-0002-6965-4841

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría ni publicación del presente artículo.

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO

La presente publicación no ha recibido ninguna subvención específica o financiamiento de agencias en los sectores público, comerciales, o sin fines de lucro.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

La Dra. Bravo analizó la información clínica, elaboró el manuscrito y realizó la edición final del mismo. El Dr. Taxa proporcionó los resultados patológicos, brindó orientación profesional al respecto y contribuyó a la revisión crítica del estudio. Todos los autores han leído y aprobado la versión final de este manuscrito.

ABREVIATURAS

GB: Gonadoblastoma

TMSY: síndrome de Turner mosaico con material cromosómico Y

RESUMEN

El mosaicismo 45,X/46,XY es un desorden del desarrollo sexual, con una incidencia estimada de menos de 1 por cada 15 000 nacidos vivos.

Diversos estudios, revelan que el síndrome de Turner mosaico, tiene un riesgo incrementado de desarrollar tumores de células germinales, dentro del cual se encuentra el gonadoblastoma, que es un tumor mixto de células germinales-estromales, clínicamente benigno; sin embargo, posteriormente puede ser origen para el desarrollo de uno o numerosas neoplasias malignas de células germinales; por ello, la gonadectomía profiláctica temprana es a menudo recomendada en paciente con mosaicismo 45,X/46,XY.

Presentamos el caso de una paciente de 11 años con diagnóstico por cariotipo de síndrome de Turner mosaico, la cual fue sometida a gonadectomía profiláctica bilateral.

Palabras clave: Gonadoblastoma, síndrome de Turner, mosaicismo, virilización.

Reporte de Caso

Gonadoblastoma en paciente con 45,X/46,XY mosaicismo: Reporte de caso y revisión de la literatura

INTRODUCCIÓN:

El mosaicismo 45,X/46,XY es un desorden del desarrollo sexual, y aquellos individuos afectados por esta anomalía cromosómica tiene un riesgo incrementado de desarrollar tumores de células germinales, siendo las lesiones pre-malignas: las neoplasias de células germinales intratubulares y los gonadoblastomas; mientras que los tumores malignos que pueden desarrollarse son el disgerminoma, seminoma y tumores no seminomatosos.¹⁻³ Se estima que 15 a 20% de los pacientes con mosaicismo 45,X/46,XY desarrollan tumores premalignos y/o malignos.³ Debido a este mayor riesgo de tumor gonadal, puede estar indicada la gonadectomía profiláctica, comparando el riesgo de malignidad con el potencial de la función gonadal, es decir, la producción de hormonas y la futura fertilidad.³

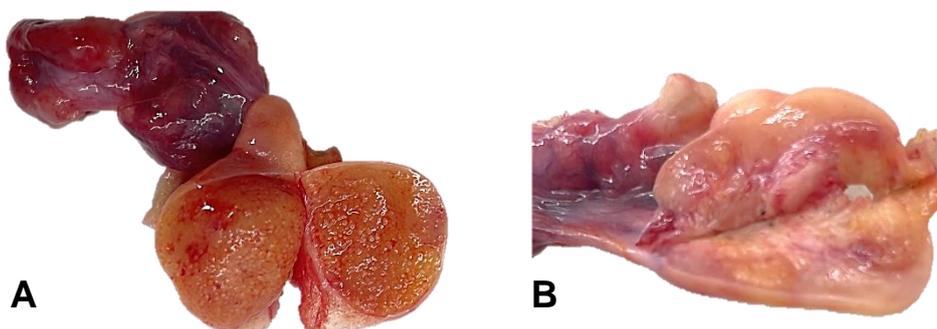
Presentamos el caso de una paciente de 11 años con mosaicismo 45,X/46,XY quien fue sometida a gonadectomía bilateral profiláctica, dado el alto riesgo que poseía de desarrollar un tumor de células germinales.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO:

Paciente de 11 años con diagnóstico por cariotipo de síndrome de Turner mosaico, la cual después de evaluación y controles por pediatría, endocrinología y ginecología, se decide por junta médica someterla a gonadectomía profiláctica bilateral.

Macroscópicamente, el anexo derecho estaba conformado por trompa uterina congestiva y ovario de 1.5 x 1.0 x 1.0 cm, reemplazado por superficie granular pardo amarillento, simulando o con características macroscópicas semejantes a las de un testículo; del mismo modo el anexo izquierdo estaba conformado por trompa uterina congestiva y ovario con nódulos granulares pardo amarillento, semejantes al tumor del anexo derecho. (Figura 1)

Figura 1: (A) *Anexo derecho:* ovario reemplazado por parénquima granular pardo amarillento, semejante o simulando el parénquima testicular. (B) *Anexo izquierdo:* ovario con áreas nodulares de aspecto granular, pardo amarillento.



A la microscopía, ambos ovarios presentaban proliferación difusa de nidos de tamaño variable que contenían dos poblaciones celulares: células germinales y de cordón sexual, estas últimas, localizadas en la periferia de los nidos, los cuales además se encontraban embebidos en cantidades variables de estroma fibromatoso con células Leydig/luteinizadas. Además, dentro de algunos nidos se apreció variable cantidad de material tipo membrana basal.

Las características citológicas de las dos poblaciones de células tumorales fueron: células germinales con abundante citoplasma pálido, núcleo redondo, grande y a menudo nucléolo prominente; mientras, que las células de cordón sexual presentaban escaso citoplasma, núcleo pequeño con nucléolo inconspicuo. (Figura 2 y 3)

Figura 2: *Anexo derecho.* **(A)** Trompa uterina congestiva. **(B)** Ovario con proliferación de nidos de diversos tamaños, separados por cantidad variable de estroma fibromatoso. **(C)** Nidos tumorales compuesto por dos poblaciones de células: células germinales en la parte central (*) y células de cordón sexual hacia la periferia (**).

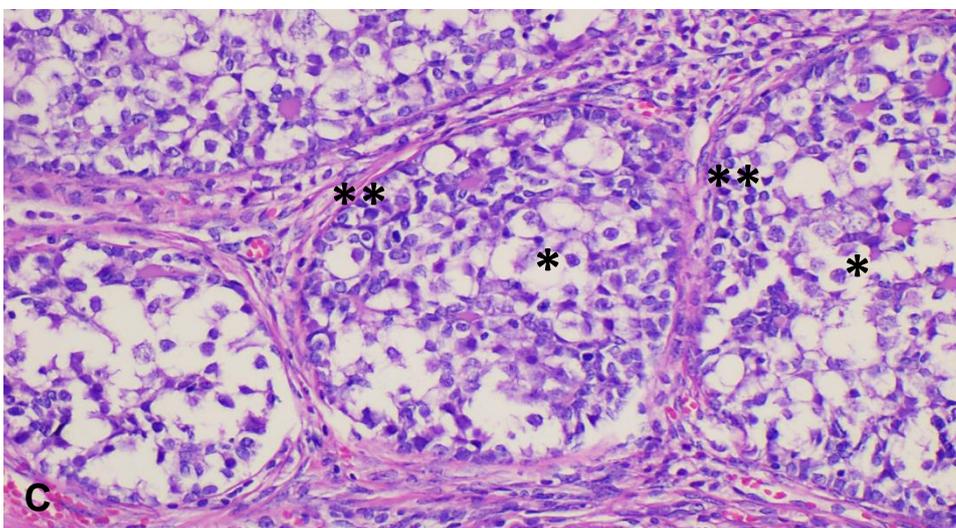
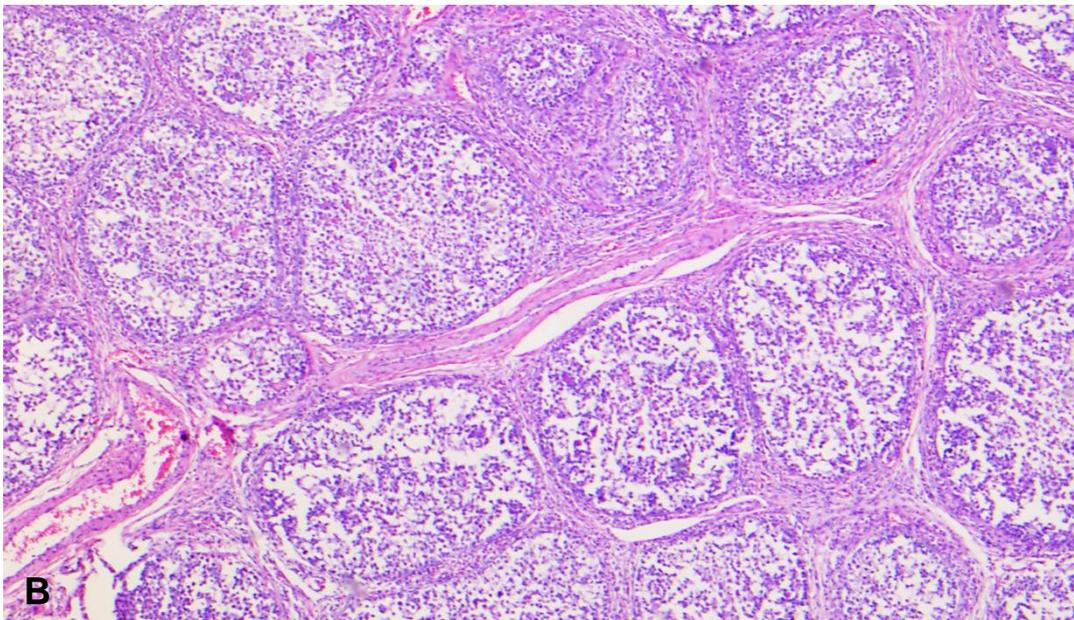
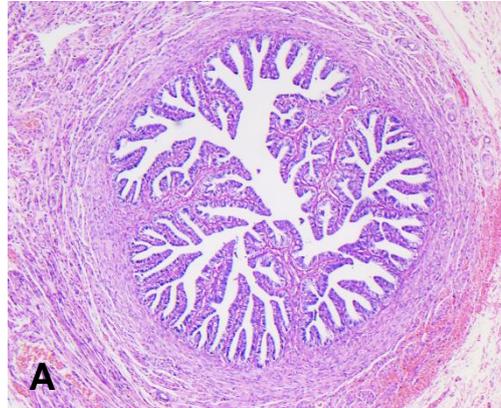
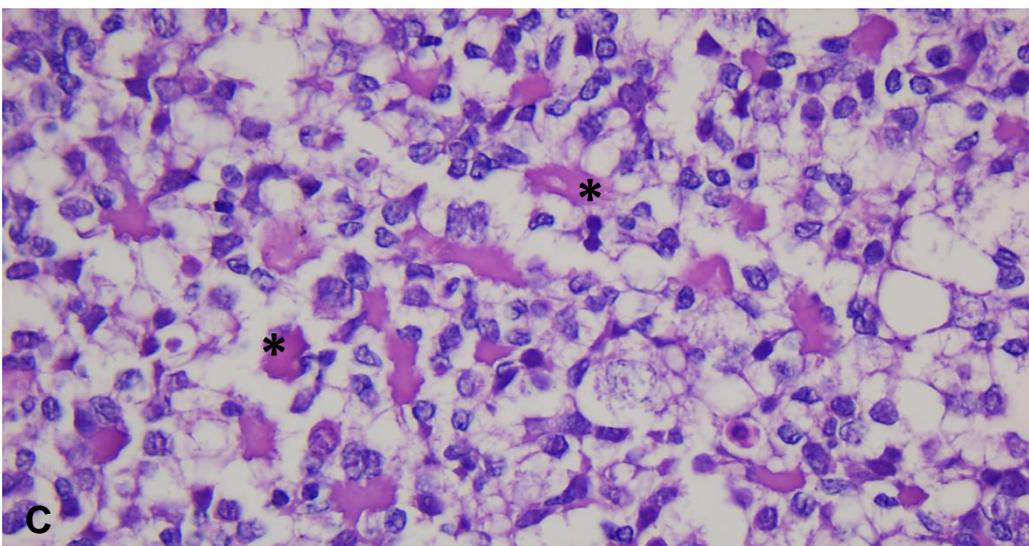
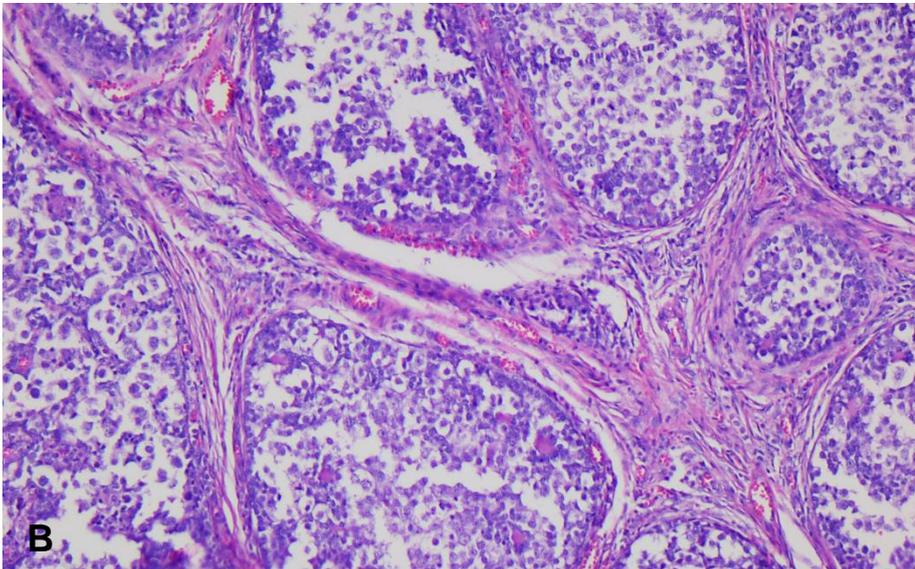


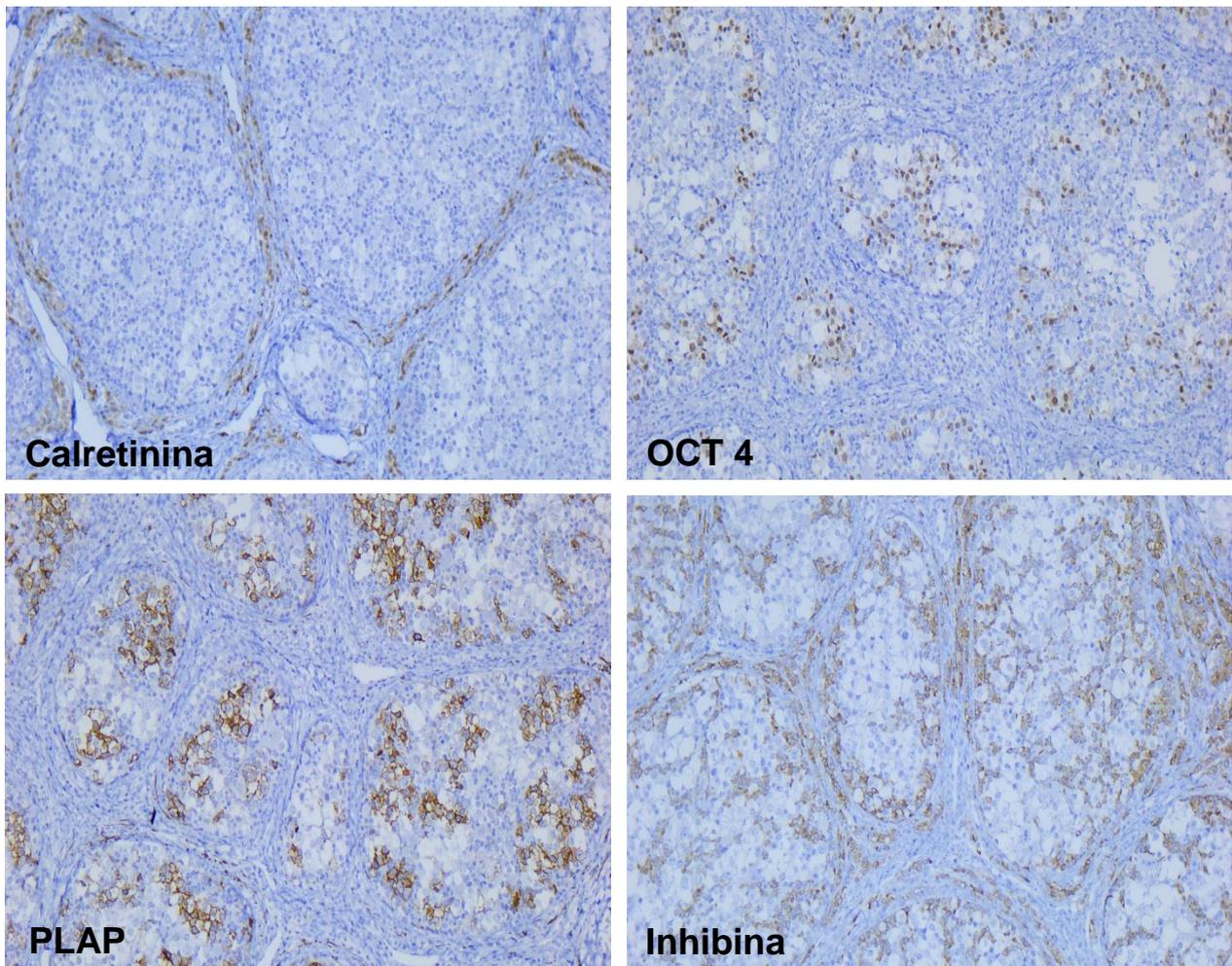
Figura 3: Anexo Izquierdo. (A) Trompa uterina congestiva. **(B)** Ovario con proliferación de nidos de diversos tamaños conformado por dos poblaciones celulares tumorales, separados por cantidad variable de estroma fibromatoso. **(C)** Dentro de los nidos se puede identificar material tipo membrana basal (*).



El perfil inmunohistoquímico reveló positividad para PLAP y OCT4 en las células germinales, positividad para inhibina en las células de cordón sexual y células de Leydig/luteinizadas. Mientras que ambas poblaciones de células

tumorales fueron negativas para calretinina, sin embargo, las células de Leydig/luteinizadas la inmunoexpresan.

Figura 4: *Inmunohistoquímica:* Las células germinales mostraron positividad para PLAP y OCT4; mientras, que las células de cordón sexual y células de Leydig/luteinizadas fueron positivas para inhibina. Por el contrario, tanto las células germinales como las de cordón sexual mostraron negatividad para calretinina.



Con todas estas características morfológicas e inmunohistoquímicas, sumado al antecedente de síndrome de Turner mosaico, se concluyó que la paciente además aquejaba de Gonadoblastoma bilateral, afectando ambos ovarios.

DISCUSIÓN:

La anomalía cromosómica sexual más frecuente en mujeres es el síndrome de Turner, con una incidencia de uno por cada 2000-2500 mujeres nacidas vivas. 6 a 9% de las niñas con síndrome de Turner tiene un cariotipo mosaico, es decir contiene un cromosoma Y estructuralmente anómalo o fragmentos de material cromosómico Y.²

El síndrome de Turner mosaico con material cromosómico Y (TMSY) tiene una incidencia estimada de menos de 1 por cada 15 000 nacidos vivos.³

El fenotipo resultante varía significativamente y puede ir desde los genitales externos femeninos con gónadas estriadas, hasta los genitales externos masculinos con testículos. Los individuos afectados también pueden tener genitales externos ambiguos con testículos disgenéticos o 1 testículo disgenético y una gónada en línea contralateral.⁴ No se ha encontrado correlación entre el fenotipo y el nivel de mosaicismo cariotípico.⁵

TMSY también incrementa el riesgo de desarrollar gonadoblastoma, el que, además, posteriormente puede ser origen para el desarrollo de uno o numerosas neoplasias malignas de células germinales.^{6,7}

Gonadoblastoma (GB) es un tumor mixto de células germinales-estromales, clínicamente benigno, compuesto por células de cordón sexual y células germinales íntimamente entremezcladas adoptando un patrón distintivo tipo nidos. Sin embargo, dada su predisposición a convertirse en una neoplasia maligna de células germinales, la gonadectomía profiláctica temprana es a menudo recomendada. Sin embargo, el tiempo óptimo para la cirugía aún no es claro.^{2,8} La mayor limitante y demora para realizarlo son las inquietudes y poca información que tiene la familia y paciente sobre esta patología, por lo que la toma de decisión requiere de consejería y apoyo médico multidisciplinario, destacando el apoyo psicológico para el paciente y consejería genética para la familia.

Más aún, conociendo el mayor riesgo que tienen los GB en convertirse en una neoplasia de células germinales maligna, la gonadectomía profiláctica puede estar indicada; y en la toma de decisión, por parte de la familia y paciente en conjunto con el equipo médico, el riesgo de malignidad se debe tomar en cuenta y valorar frente a la preservación de la función gonadal, producción de hormonas y futura fertilidad.

GB se desarrolla casi exclusivamente en gónadas disgenéticas de aquellos con mosaicismo que contienen cromosoma Y y de aquellos con disgenesia gonadal pura⁸, además, estos constituyen dos tercios de todos los tumores gonadales.⁹ El riesgo general de desarrollar GB en TMSY es aproximadamente 15-30%, pero es dependiente de la edad, variando del 3 al 4% a los 10 años y hasta el 46% a los 40 años.^{3,7} Sin embargo, el hecho que el GB ocurra con mayor frecuencia en la segunda década de la vida, puede deberse a un diagnóstico tardío de TMSY, lo que a su vez conlleva a una gonadectomía profiláctica posterior.²

Niños y adultos jóvenes son típicamente afectados, la mayoría de ellos detectados antes de los 15 años. Matsumoto et al. reportó una serie de siete mujeres con TMSY, con edades entre 2 a 11 años, cuatro de las cuales desarrollaron GB.⁹

Al examen macroscópico, GB a menudo tiene una apariencia sólida, de color amarillo a grisáceo, otras veces, la superficie de corte puede ser arenosa, o blanda y carnosa, o firme y cartilaginosa, con áreas calcificadas o totalmente

calcificada. Típicamente son tumores pequeños (<3 cm), bilaterales, y la gónada de fondo casi siempre es disgnética.¹⁰ El presente reporte de caso presenta tumores en ambos ovarios, los que median <2.0 cm de diámetro mayor.

GB se caracteriza por estar compuesto de nidos de tamaño variable que contienen células germinales y de cordón sexual primitivas embebidas en un estroma fibromatoso con células Leydig/luteinizadas. Patrones de crecimiento infiltrativos o difusos son menos comúnmente vistos, en algunos casos pueden imitar un germinoma cuando es escaso el número de células de cordón sexual. Por otro lado, las calcificaciones son comunes, y estas van desde pequeñas manchas hasta el reemplazo completo por masas irregulares calcificadas. Los nidos de gonadoblastoma típicamente muestran células germinales con abundante citoplasma pálido, núcleos grandes redondeados y a menudo prominente nucléolo, con variable grado de maduración y presencia de mitosis. Por el contrario, células de cordón sexual tienen escaso citoplasma y núcleo pequeño con nucléolo inconspicuo, estas células están distribuidas en la periferia de los nidos y alrededor de una material tipo membrana basal, el que puede ser variablemente prominente dentro de los nidos.¹⁰ Todas estas características fueron halladas en ambos ovarios del presente reporte de caso, con excepción de la presencia de calcificaciones.

La expresión inmunofenotípica suele presentar células germinales positivas para POU5F1, SALL4, D2-40, OCT3/4, C-kit y podoplanina; mientras, las células de cordón sexual y células de Leydig/luteinizadas son positivas para Inhibina, FOXL2, calretinina, SF1, SOX9, CD56; y puede mostrar positividad para WT1 y AE1/3.¹¹

El pronóstico es excelente, si es puro. No obstante, puede diferenciarse a un tumor de células germinales, como los disgerminomas, y con menor frecuencia a teratomas, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino y coriocarcinoma, y es la presencia de tumor germinal maligno, lo que cambia el pronóstico, dependiendo del tipo y extensión.¹¹ Se ha informado que el crecimiento desregulado en el componente germinal de GB conduce a disgerminoma o seminoma en aproximadamente el 35% de los casos.¹²

CONCLUSIONES:

- El mosaicismo 45,X/46,XY es un desorden del desarrollo sexual
- Los pacientes con mosaicismo 45,X/46,XY tiene un riesgo incrementado de desarrollar tumores de células germinales.
- Gonadoblastoma es un tumor mixto de células germinales-estromales, clínicamente benigno.
- Gonadoblastoma tiene predisposición a convertirse en una neoplasia maligna de células germinales.
- Se debe valorar el beneficio de la gonadectomía profiláctica, a la preservación de la función gonadal y fertilidad.
- Para mejorar la casuística y el mayor conocimiento de esta enfermedad, se recopilarán más casos similares, a fin de poder determinar la incidencia de neoplasia de células germinales desarrolladas en

Gonadoblastoma, el tipo histológico de neoplasia de células germinales más frecuentemente hallada y tener una mejor evaluación y decisión del momento oportuno para realizar una gonadectomía profiláctica.

LISTA DE ABREVIATURAS:

- GB: Gonadoblastoma
- TMSY: síndrome de Turner mosaico con material cromosómico Y

CONFLICTO DE INTERÉS:

Los autores declaran que no existen conflictos de interés respecto a la publicación del presente reporte de caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al: Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006; 27:468
2. Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K, Antao B, Lynch SA, McDermott MB, O'Connell, SM, & Quinn F. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: A 16-year experience. *Journal of pediatric urology*, 2016;12(5), 283.e1–283.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.02.009>
3. Dendrinou ML, Smorgick N, Marsh CA, Smith YR, Quint EH. Occurrence of Gonadoblastoma in Patients with 45,X/46,XY Mosaicism. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 192-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.09.016>
4. Telvi, L., Lebbar, A., Del Pino, O., Barbet, J. P., & Chaussain, J. L. (1999). 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics*, 104(2 Pt 1), 304–308. <https://doi.org/10.1542/peds.104.2.304>
5. Chang, H. J., Clark, R. D., & Bachman, H. (1990). The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *American journal of human genetics*, 46(1), 156–167.
6. Patsalis PC, Sismani C, Hadjimarcou MI, Kitsiou-Tzeli S, Tzezou A, Hadjiathanasiou CG, Velissariou V, Lymberatou E, Moschonas NK, and Skordis N. Detection and incidence of cryptic Y chromosome sequences in Turner syndrome patients. *Clinical genetics*, 1998; 53(4): 249–57. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1998.tb02691.x>
7. Jonson AL, Geller MA, Dickson EL. Gonadal dysgenesis and gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116 (Suppl.2):550-2.
8. Kriplani A, Agarwal N, Parul, Sharma MC, Manchanda R. Bilateral seminomas in a 45X/46XY mosaic with Turner's phenotype: an unusual case of mixed gonadal dysgenesis. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;29:63-6.
9. Matsumoto F, Shimada K, Ida S. Tumors of bilateral streak gonads in patients with disorders of sex development containing Y chromosome material. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014;23:93-7

10. Clement, P. B., & Young, R. H. (2013). Atlas of Gynecologic Surgical Pathology E-Book: Expert Consult: Online. Elsevier Health Sciences, Third Edition 2014
11. Barros, B. A., Moraes, S. G., Coeli, F. B., Assumpção, J. G., De Mello, M. P., Maciel-Guerra, A. T., Carvalho, A. B., Viguetti-Campos, N., Vieira, T. A., Amstalden, E. M., Andrade, J. G., Esquiaveto-Aun, A. M., Marques-de-Faria, A. P., D'Souza-Li, L. F., Lemos-Marini, S. H., & Guerra, G., Jr (2011). OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Human reproduction* (Oxford, England), 26(12), 3450–3455. <https://doi.org/10.1093/humrep/der310>
12. Cools M, van Aerde K, Kersemaekers AM, Boter M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5295-303.