



ORIGINAL BREVE

Deleción 9p-. Disgenesia gonadal asociada a retraso mental e hipoplasia del cuerpo calloso. ¿Síndrome de genes contiguos?

F.J. Climent Alcalá^{a,*}, M.A. Molina Rodríguez^b, I. González Casado^b, L. Osona Bris^b,
L. Salamanca Fresno^b, J. Guerrero-Fernández^b, M.L. Martínez-Frías^c y
R. Gracia Bouthelier^b

^aServicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^bServicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^cCentro de Investigación de Anomalías Congénitas, Madrid, España

Recibido el 6 de julio de 2009; aceptado el 24 de octubre de 2009

Disponible en Internet el 6 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Disgenesia gonadal;
Deleción 9p;
Retraso mental;
Cuerpo calloso;
Diferenciación sexual;
DMRT1;
DMRT2

Resumen

Antecedentes: Son muchos los genes que se han implicado en la diferenciación testicular, cuyas alteraciones dan cuadros de trastornos de la diferenciación sexual y cariotipo 46XY. **Caso clínico:** Recién nacido con hipospadias interesrotal, gónadas palpables y pene hipoplásico. Cariotipo 46XY. Ecografía abdominal: testis y sin restos müllerianos. Buena respuesta al test corto de gonadotropinas. Al año presenta retraso psicomotor, hipotonía. Resonancia magnética con atrofia de sustancia blanca frontotemporal y disminución del cuerpo calloso. Biopsia testicular compatible con disgenesia gonadal. Dada la situación intersexual al nacimiento, el retraso psicomotor y la presencia de dismorfias faciales se solicita cariotipo de alta resolución: deleción 46, XY, del(9p)(p23-pter).ish tel (9p-).

Comentarios: Son muchos los genes implicados en la diferenciación testicular, algunos de ellos también influyen sobre el desarrollo de otros tejidos. En el brazo corto del cromosoma 9 se encuentran dos genes, *DMRT1* y *DMRT2*, implicados en la diferenciación sexual, cuyas alteraciones también han sido descritas como causantes de retraso mental. En la evaluación de los trastornos de la diferenciación sexual son muy importantes los signos acompañantes para poder orientar el estudio genético.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjcliment@gmail.com (F.J. Climent Alcalá).

KEYWORDS

Gonadal dysgenesis;
9p deletion;
Mental retardation;
Corpus callosum;
Sexual
differentiation;
DMRT1 and DMRT2

Chromosome 9P deletion: Gonadal dysgenesis associated with mental retardation and hypoplasia of the corpus callosum: A contiguous gene syndrome?**Abstract**

Background: Many genes are involved in testicular differentiation. The alterations of these genes are responsible for sexual differentiation disorders with 46 XY karyotype.

Case: We report the case of a newborn who had an interscrotal hypospadias, palpable gonads and hypoplastic penis. Karyotype 46 XY. Abdominal ultrasound revealed testes and absence of Müllerian remnants. There was a good response to the short gonadotrophin test. At one year he had signs of psychomotor retardation and hypotonia. The magnetic resonance revealed frontal-temporal atrophy and a decrease in the corpus callosum. Testicular biopsy was compatible with gonadal dysgenesis. A preoperative cystography showed a vaginal remnant. Due to the presence of a sexual differentiation disorder, psychomotor retardation and facial dysmorphism, we requested a high-resolution karyotype: deletion 46, XY, del (9p) (p23-pter). Ish tel (9p-).

Discussion: Many genes are involved in testicular differentiation, some of which also affect the development of other tissues. In the short arm of chromosome 9, two genes, DMRT1 and DMRT2, are involved in sexual differentiation. Their alterations have also been described as causing mental retardation. In the evaluation of 46,XY disorders of sex differentiation, the accompanying signs are very important for guiding the genetic study. © 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El desarrollo de las gónadas masculinas y femeninas, así como de los genitales externos, es el resultado de interacciones genéticas y hormonales. El gen *SRY*, localizado en el cromosoma Y, actúa directamente sobre la gónada bipotencial activando la diferenciación testicular¹. Estudios posteriores han demostrado la importancia de otros genes involucrados en la diferenciación sexual, como el gen *WT1* en el cromosoma 11p13², el gen *SF-1* en el 9q33³, el gen *SOX-9* en el 17q24.3-q25.1⁴, el gen *DAX-1* en el cromosoma Xq22⁵ y otros muchos también publicados. No en todos los casos presentan fenotipo completamente femenino, sino que muchas veces se trata de ambigüedad genital más o menos marcada. Aún así, son muchos los casos de trastornos de la diferenciación sexual por disgenesia gonadal, con cariotipo 46XY, que permanecen sin explicación genética conocida, lo que sugiere la existencia de más genes que están aún por descubrir.

Presentamos un caso de trastorno de la diferenciación sexual, disgenesia gonadal, y retraso mental leve en un paciente con deleción 46,XY,del(9p)(p23-pter).ish tel(9p-). Existen trabajos previos que muestran pacientes con fenotipo femenino o ambigüedad genital, con cariotipo 46 XY y alteraciones en el brazo corto del cromosoma 9^{6,7}. Los trastornos en el comportamiento, retraso mental y otras alteraciones también han sido descritos en pacientes afectos por alteraciones de esta región⁸⁻¹⁰.

Caso clínico

Recién nacido que presenta hipospadias interesrotal con palpación de ambas gónadas en labios escrotales, pene hipoplásico, de 2 cm, con meato estrecho (estadio III de Prader) (fig. 1). El embarazo fue controlado, sin ingesta de medicación. Cariotipo en líquido amniótico: 46 XY. Parto a

término, eutócico. PRN: 3.390 g (p = 50), LRN: 52 cm (p = 80), P. Cef.: 36'8 cm (p = 85). Cribado metabólico normal. En la historia no se obtienen antecedentes familiares de interés, salvo un tío paterno con extrofia vesical.

Se solicita un nuevo cariotipo 46 XY, 17 hidroxiprogesterona 2,9 ng/ml, androstendiona 4,4 ng/ml y renina 5,7 ng/ml. Se practica ecografía abdominal en la que no se visualiza imagen de útero ni de vagina y sí se observan imágenes de testes en escroto. La existencia de tejido testicular se confirma con la respuesta al test corto de gonadotropinas (2.500 UI HCG intramuscular en dosis única): testosterona a las 72 h de 2,317 pg/ml. Con todos estos datos se prosigue el estudio con el gen de receptores de andrógenos y la 5 alfa reductasa, que resultan normales.

Con el fin de aumentar el tamaño del pene y lograr mayor virilización, se inicia a los 4 meses tratamiento con cipionato de testosterona observándose el aumento del pene hasta 3,5 cm.

En su evolución se observa retraso psicomotor a partir del año, con marcada hipotonía generalizada. Se realiza resonancia magnética en la que se objetiva leve hipoplasia de vermis inferior, con amplia comunicación del cuarto ventrículo con la cisterna magna (probable variante de Dandy Walker), supratentorialmente hay signos de atrofia de predominio frontotemporal bilateral, a expensas de sustancia blanca, con leve disminución del tamaño del cuerpo calloso.

A los dos años, se interviene de hipospadias severo y criptorquidia bilateral. Se obtiene biopsia de ambos testículos que revela la existencia de tejido testicular. A nivel de la albugínea, presenta pérdida de la colagenización con presencia de túbulos seminíferos en su espesor. El diámetro tubular está ligeramente disminuido, el número de células de Sertoli y de células germinales es bajo. No se observan células tumorales. Esta biopsia es compatible con disgenesia gonadal.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4143321>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4143321>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)