



# MARTES CLÍNICO

**SONIA CHIA GONZALES**

MR3 ENDODRINOLOGÍA

ENERO 2015

# AGENDA



**Presentación del Caso Clínico**

---



**Discusión del Caso**

---



**Revisión del Tema**

---



**Conclusiones**

---

**MUJER DE 18 AÑOS**  
*Natural: Comunidad Nativa. Satipo -Junín*  
*Procedencia : Lima*

**FUNCIONES BIOLÓGICAS**

Apetito: Conservado  
Sed: Aumentada  
Sueño: Conservado  
Peso: Conservado  
Deposición: c/2 días  
Orina: Ausente

Dolor Pélvico Intermitente

Masa palpable en hemiabdomen inferior

15 AÑOS  
No menstrua

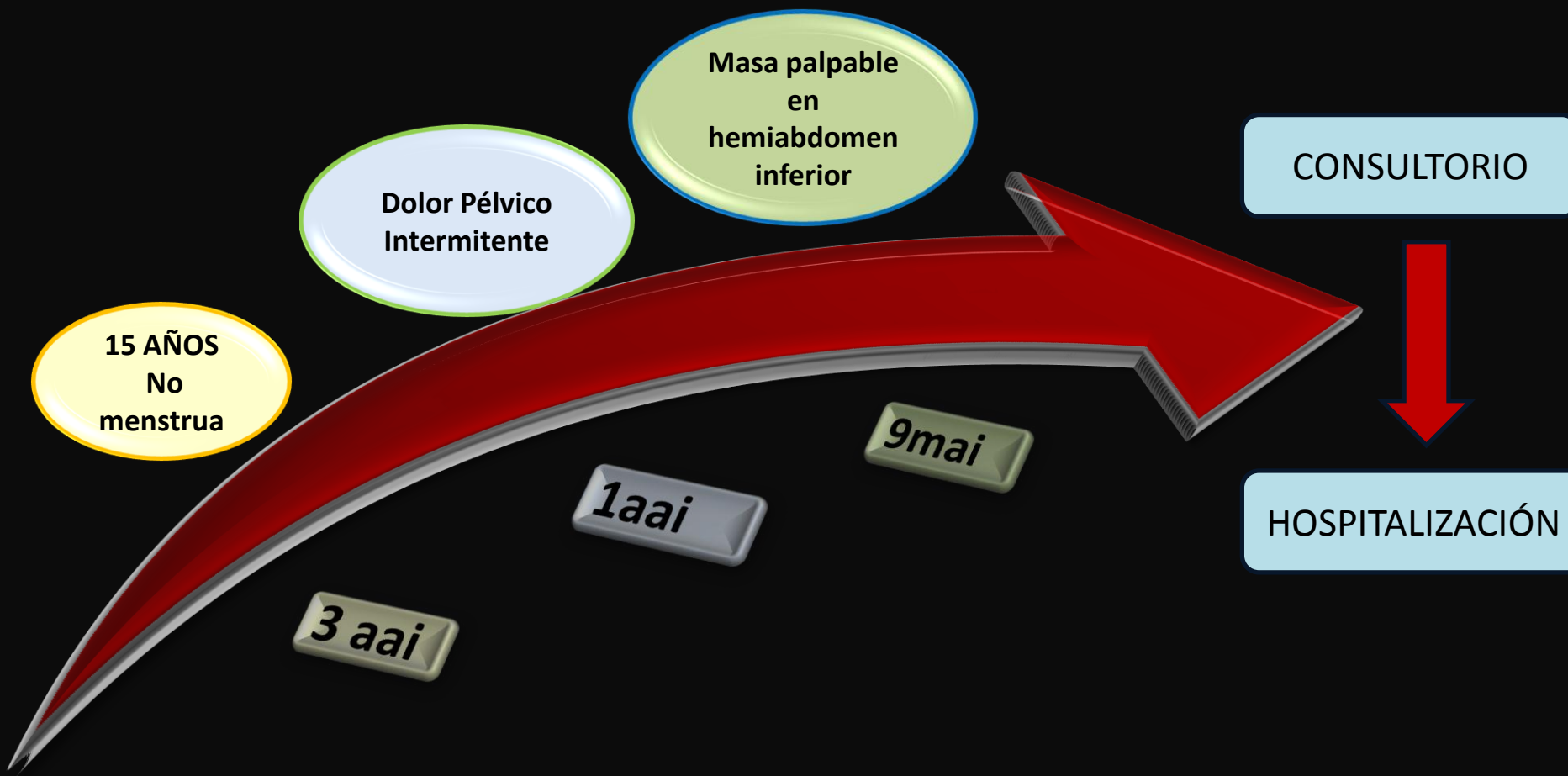
CONSULTORIO

1aai

9mai

3 aai

HOSPITALIZACIÓN



# ANTECEDENTES

## PATOLOGICOS

- ERCT, Síndrome Nefrótico rápidamente progresivo 2008. Glomerulopatía primaria. Inicio de Diálisis Peritoneal Ambulatoria.
- Hipertensión Arterial 2008
- TBC Ganglionar 2008

## HOSPITALIZACIONES

- Peritonitis micótica refractaria a tratamiento por *Cándida No Albicans*, Retiro del Catéter de diálisis peritoneal 2011
- Catéter de hemodiálisis Junio 2011. Entra a lista de espera para Trasplante Renal.

## FAMILIAR

- Aparentemente sanos

## GINECOBSTETRICO

- Menarquia ausente

## EXAMEN FISICO

### FUNCIONES VITALES:

**PA:**130/85    **FC:** 90 X'    **FR:** 20x    **SO2:** 98%    **FiO2:**21%

**Peso:** 41.3Kg    **Talla:** 1.49m    **IMC:** 26

**Biometría:** Envergadura : 152, Segmento inferior: 75, Segmento superior: 72.

**PIEL:** T-H palidez terrosa, llenado capilar < 2"

**TCSC:** conservado, no edemas

**Cabeza y cuello:** no se palpa tiroides.

**T Y P:** MV pasa bien en ACP no ruidos agregados

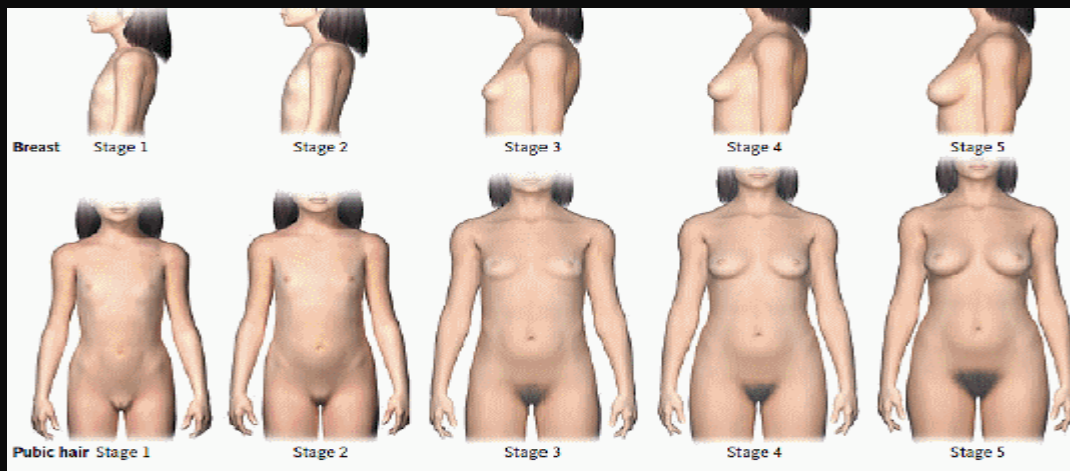
**CV:** RC rítmicos, no soplos.

**ABD:** RHA (+), Masa de consistencia dura, no móvil de 5cm x 4cm, a 2 cm por debajo de región umbilical, doloroso a la palpación.

**GU:** Ausencia de vello axilar, púbico, ausencia de botón mamario (Tanner 1), genitales fenotípicamente femeninos. Ausencia de hirsutismo.

**SNC:** Despierta, Glasgow 15, no signos meníngeos, no focalización, ROT conservados.





### Desarrollo mamario

- **Estadio 1 (S1)**  
Mamas infantiles. Sólo el pezón está ligeramente sobreelevado
- **Estadio 2 (S2)**  
Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola
- **Estadio 3 (S3)**  
Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano
- **Estadio 4 (S4)**  
La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama
- **Estadio 5 (S5)**  
Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, y sólo sobresale el pezón (Nota: en algunos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4)

### Desarrollo del vello pubiano

- **Estadio 1 (P1)**  
Ligera vellosidad infantil
- **Estadio 2 (P2)**  
Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios
- **Estadio 3 (P3)**  
Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios
- **Estadio 4 (P4)**  
Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos)
- **Estadio 5 (P5)**  
Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino, (también en la cara interna de los muslos). En el 10% de los casos, se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6)



# EXAMENES AUXILIARES

HEMOGRAMA	
HEMOGLOBINA	8.9
HEMATOCRITO	27
VCM	96.8
HCM	31.8
CHCM	32.8

HEMOGRAMA	
LEUCOCITOS	7840
S	6.33
E	0.32
B	0.01
M	0.42
L	0.75
PLAQUETAS	308 000
INR	1.13
TP	13.6
TTP	34.0

BIOQUIMICO	
GLUCOSA	85
UREA	96.9
CREATININA	8.8
SODIO	140
POTASIO	4.0
COLORO	101
PROT. TOT	5.5
ALBUMINA	3.2
CALCIO	9.7
FOSFORO	4.7
MAGNESIO	2.0

Grupo Sanguineo: O +  
T. Sangria: 2.00  
T. Coagulacion: 6.00



# AL MOMENTO

Amenorrea

Tanner 1

Dolor Pélvico

Masa Pélvica

Sd Nefrótico rápidamente  
progresivo

ERCT en Diálisis

AMENORRREA

# DEFINICION

## AMENORREA

Ausencia de Menstruación

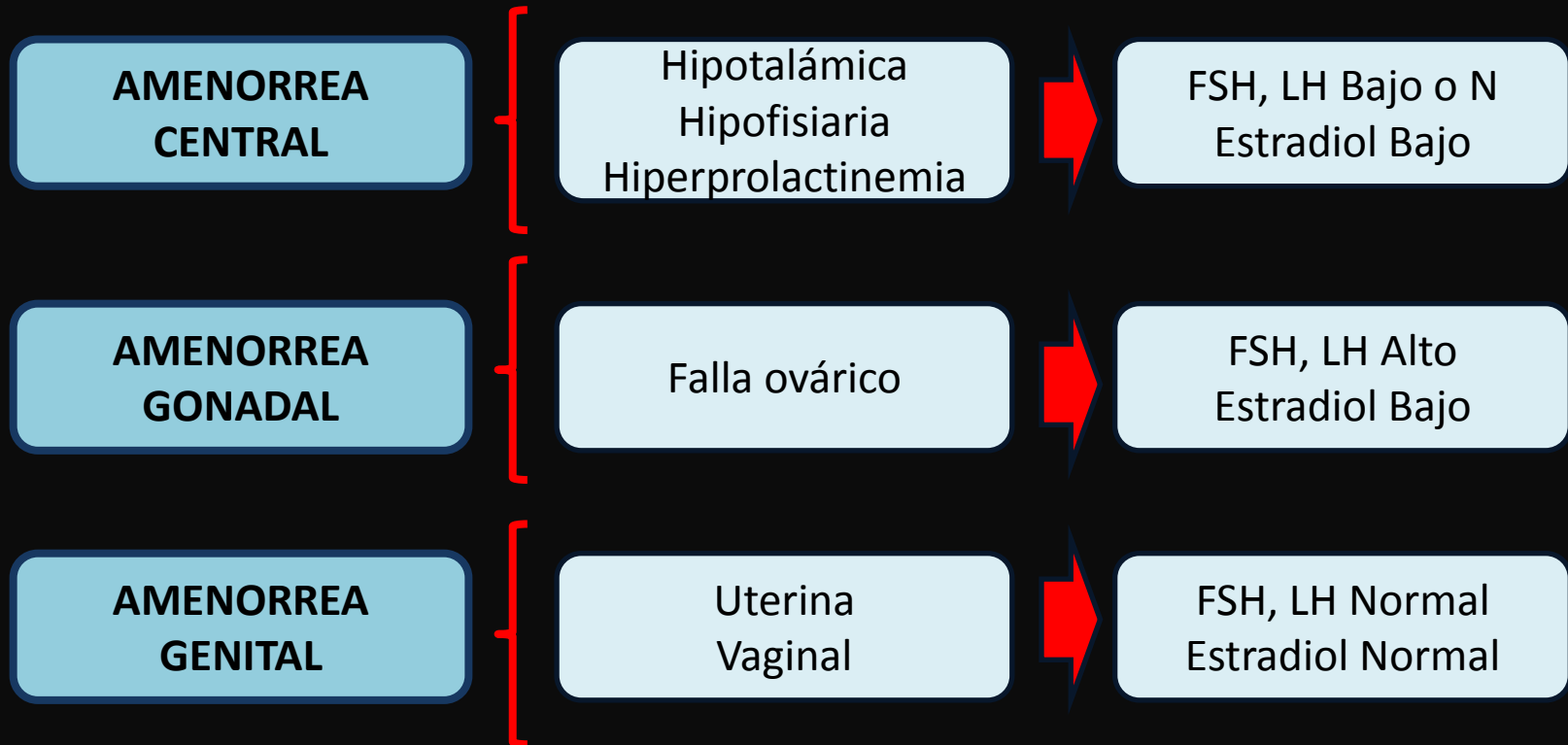
### PRIMARIA

- 15 años sin desarrollo de caracteres sexuales
- 16 años con desarrollo de caracteres sexuales

### SECUNDARIA

- Durante 3 meses previa menstruación regular
- Durante 9 meses previa oligomenorrea

# CLASIFICACIÓN DE AMENORRREA



# AMENORREA PRIMARIA

Tanner 1

NO

Desarrollo Mamario

SI

FSH

Ecografía

Normal o Bajo

Alto

Útero

Ausente

Presente

Hipogonadismo  
Hipogonadotropico

Hipogonadismo  
Hipergonadotropico

Desordenes  
del desarrollo  
mulleriano

Obstrucción  
de Flujo

1/3 sup  
vagina  
Trompas  
Utero

Himen  
imperforado  
Cinequias  
Tumores

- Enfermedades Crónicas: **ERC**, Enferm Tiroidea, Inmunodeficiencia, Enferm Hepatica
- Deficit hipotalamico hipofisiario
- Sd de Kallman

- Falla Ovarica (Disgenesia Gonadal)
- Defectos en la produccion enzimatica de androgenos
- Qtx, Rtx, Qx

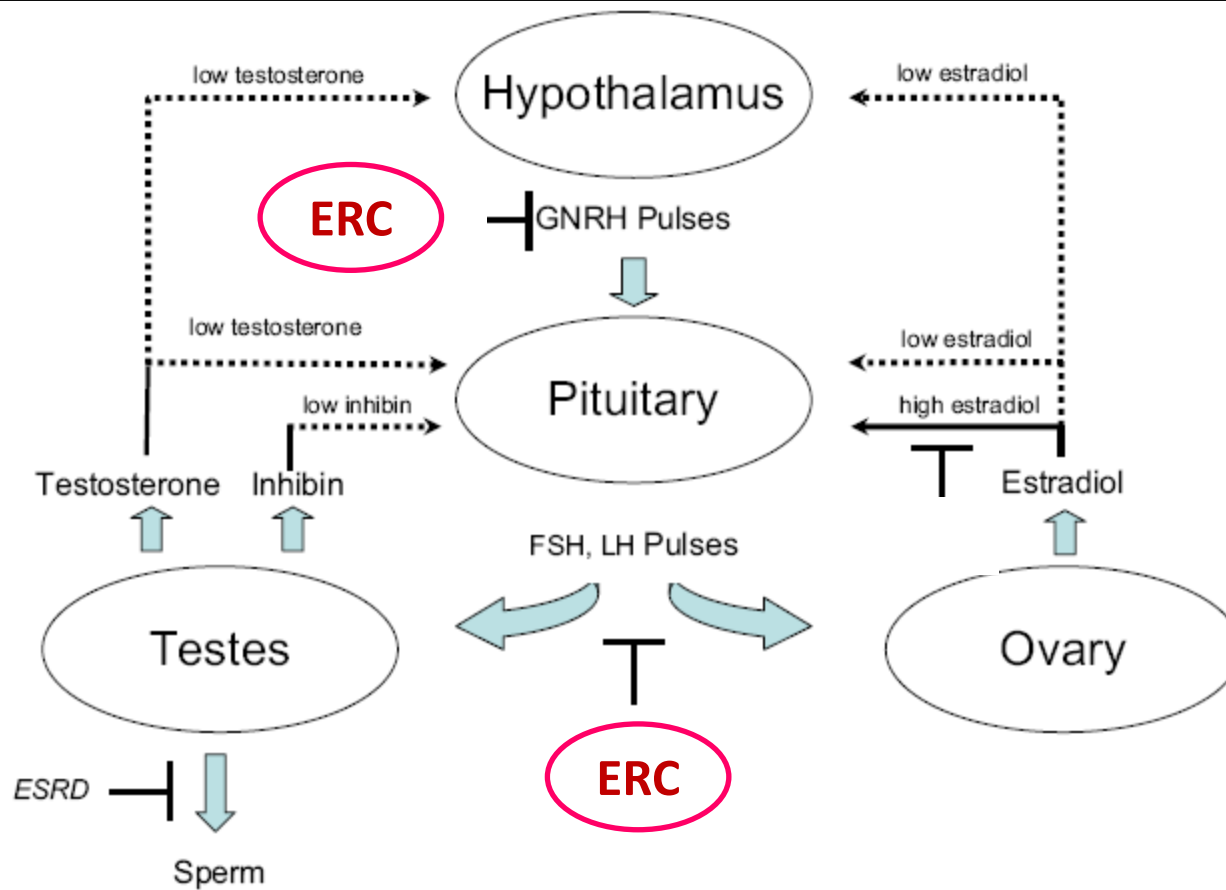




Figure 1. The hypothalamic-pituitary-gonadotropin axis in men and women with ESRD. Reprinted with permission.<sup>13</sup>

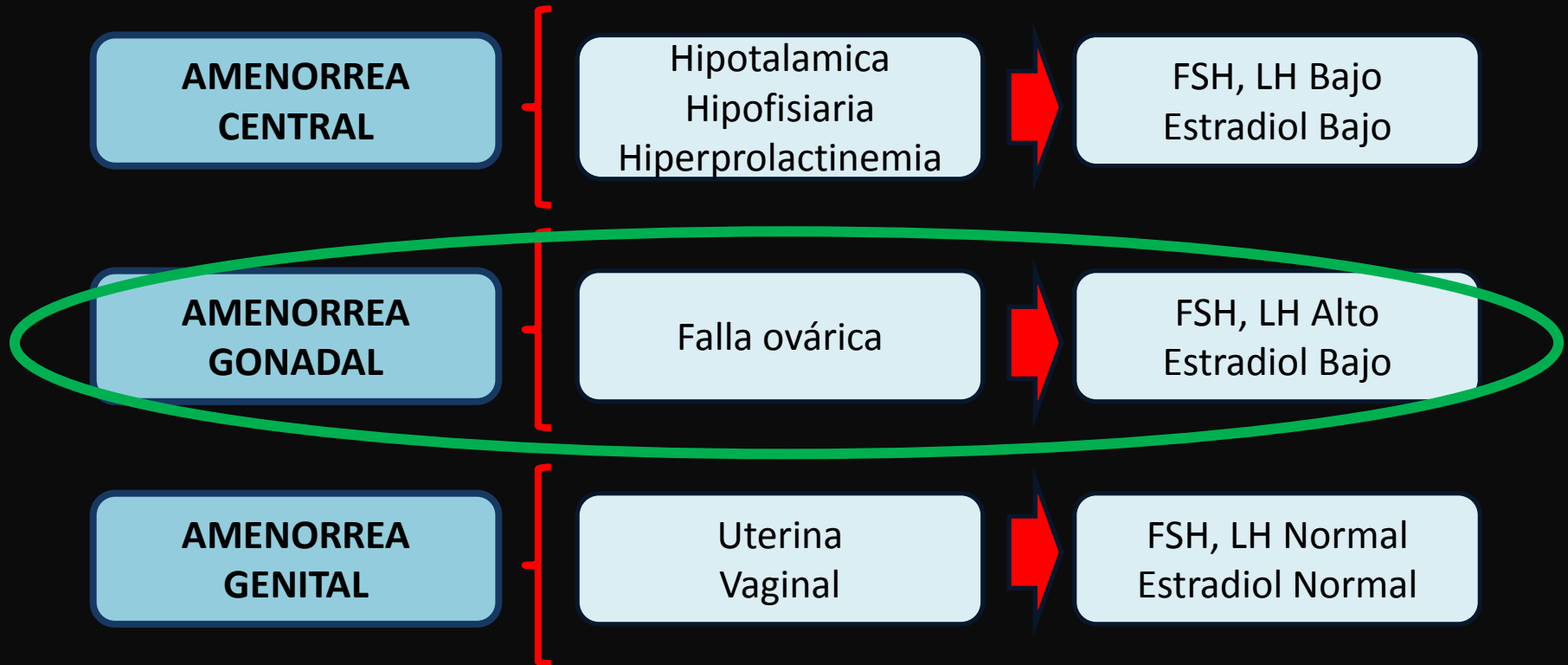
Changes in Fertility and Hormone Replacement Therapy in Kidney Disease.  
 Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 20, No 3 (May), 2013: pp 240-245

# DOSAJE HORMONAL

	23/08		Valores Normales
	FSH	<b>180</b>	4.3 - 11.3
	LH	<b>60</b>	2.6 - 7.9
	ESTRADIOL	<b>17</b>	66 - 411
	PROLACTINA	<b>16</b>	1.9-25
	TSH	<b>2.52</b>	0.4-4
	T4 Libre	<b>0.85</b>	0.8-1.9

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPICO

# CLASIFICACIÓN DE AMENORRREA





# AMENORREA PRIMARIA

Tanner 1 ←

**NO**

Desarrollo Mamario

**SI**

**FSH**

**Ecografía**

Normal o  
Bajo

Alto

Útero

Ausente

Presente

Hipogonadismo  
Hipogonadotrópico

Hipogonadismo  
Hipergonadotrópico

Desordenes  
del desarrollo  
mulleriano

Obstrucción  
de Flujo

- Enfermedades Crónicas: **ERC**, Enferm Tiroidea, Inmunodeficiencia, Enferm Hepática
- Déficit hipotalámico hipofisiario
- Sd de Kallman

- Falla Ovárica (Disgenesia Gonadal)
- Defectos en la producción enzimática de andrógenos
- Qtx, Rtx, Qx

1/3 sup  
vagina  
Trompas  
Utero

Himen  
imperforado  
Cinequias  
Tumores

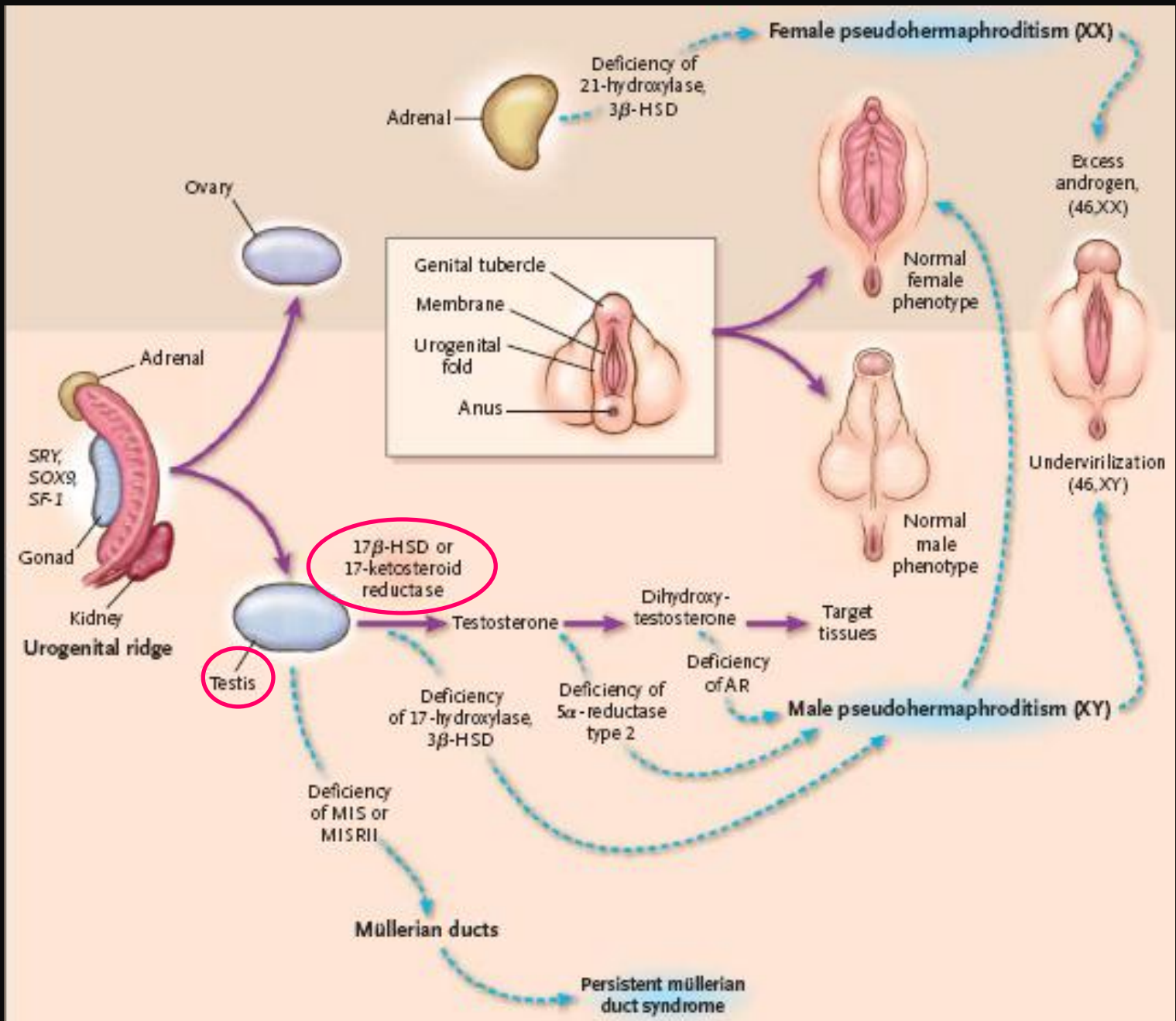
## AMENORREA 1° CON AUMENTO DE GONADOTROPINAS

<b>Defectos Congénitos</b>	Disgenesia Gonadal	Síndrome de Turner clásico y mosaico, Disgenesia Gonadal 46XY, 46XX
	Defectos enzimáticos	Deficiencia 17 alfa hidroxilasa (Virilización)
<b>Defectos Adquiridos</b>	Alteraciones Autoinmunes	Hipotiroidismo, Sd poliglandular.
	Causas físicas	Irradiación, Quimioterapia

# FENOTIPO DE SINDROME DE TURNER



Micrognatia  
Cuello corto  
Orejas con implantación baja  
Cuello alado  
Implantación baja de cabello  
Acortamiento de 4to  
metacarpiano  
Cuvitus valgus  
Uñas frágiles



Sex Determination and Differentiation

# AL MOMENTO

Amenorrea Primaria

Tanner 1



HIPOGONADISMO  
HIPERGONADOTROFICO



DISGENESIA  
GONADAL

Masa Pélvica

ERC

# DISGENESIA GONADAL

SOSPECHA de Desordenes del Desarrollo Sexual



CARIOTIPO



ANORMAL

MOSAICO

NORMAL



CROMOSOMA  
SEXUAL X0



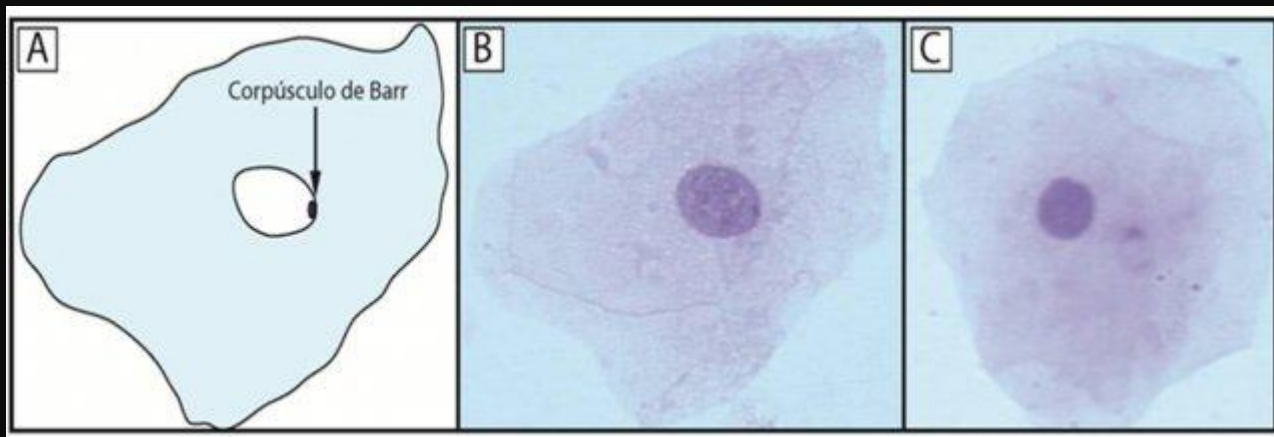
MOSAICISMO  
X0



46 XY  
46 XX

# COPUSCULO DE BARR

Condensación de la cromatina sexual de uno de los cromosomas X, que se inactiva en presencia del cromosoma Y

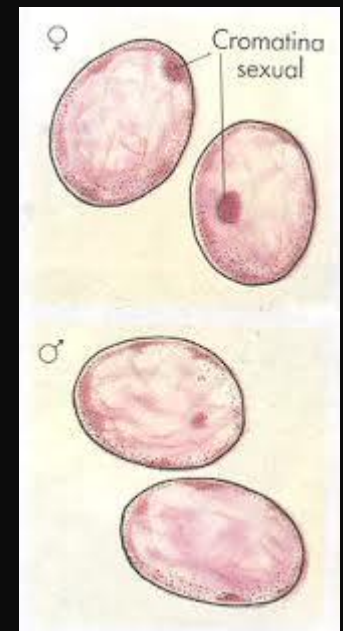


Lo contiene solo el 20% de células bucales

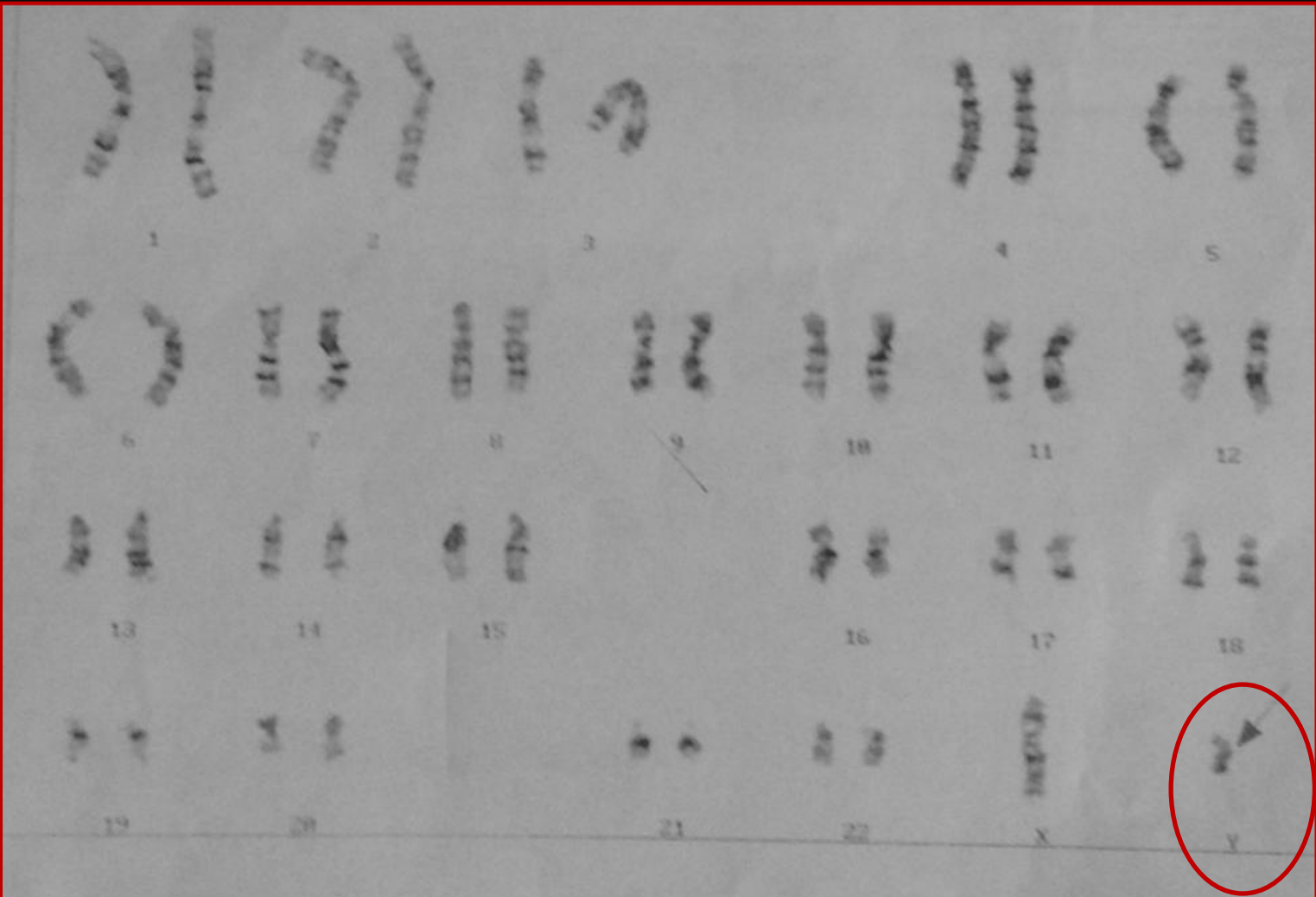


# CROMATINA SEXUAL CORPUSCULO DE BARR

- Mucosa bucal
- Células escamosas superficiales sin atipia significativas
- No se observa corpúsculo de BAAR.



# CARIOTIPO



Técnica de Bandas GTG

Cariotipo 46,XY

Comentario CARIOTIPO MASCULINO

**CARIOTIPO: 46XY**  
**CARIOTIPO MASCULINO**

# DESORDENES DEL DESARROLLO SEXUAL

PREVIO	PROPUESTO
Intersexo	Desorden del desarrollo sexual
Pseudohermafroditismo Masculino. Feminización de XY masculino. Testículos	DSD 46 XY
Pseudohermafroditismo Femenino. Sobrevirilización de XX femenino. Ovarios	DSD 46 XX
Verdadero Hermafroditismo	DSD Ovotesticular
XX sexo reverso. Testiculos	46XX testicular
XY sexo reverso. Ovarios	46XY disgenesia gonadal completa

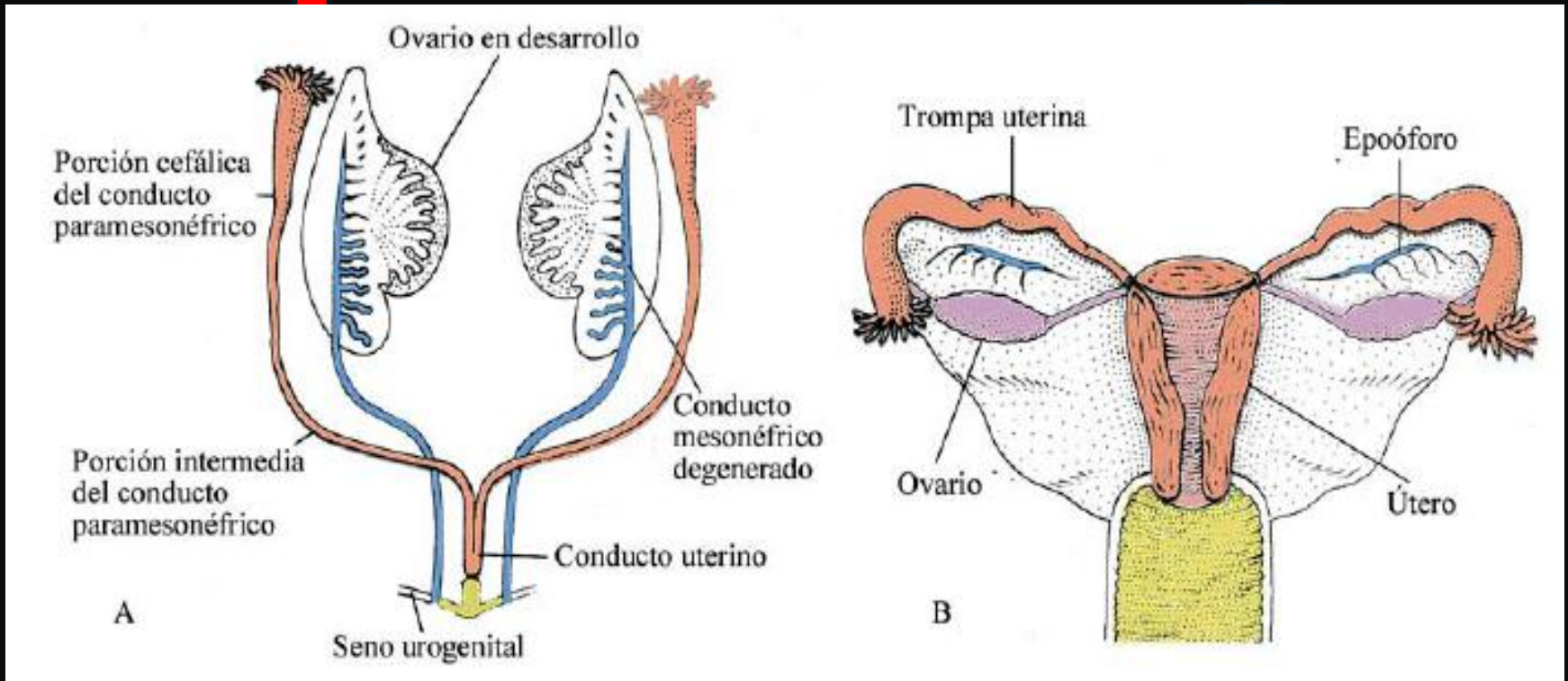
**DISGENESIA  
GONADAL 46XY**

Historia Familiar, Examen Fisico,  
Cariotipo, US, FSH, LH, Estradiol.

**Ausente**

**Derivados Mullerianos**

**Presente**



# ECOGRAFIA TRANSVAGINAL

- Masa en anexo derecho de 54x 41 pared de 3 mm
- Ovario Izquierdo de 30 x 20 x 21 mm
- Utero 57x31 x28 mm

**DISGENESIA  
GONADAL 46XY**

Historia Familiar, Examen Fisico,  
Cariotipo, US, FSH, LH, Estradiol.

**Ausente**

**Derivados Mullerianos**

**Presente**

**Anormalidades  
Enzimaticas**

**46 XY  
Disgenetico**

Deficit 17 a  
hidroxilasa  
Deficit de 5 a  
reductasa

Mutacion ARX  
Mutacion CBX2  
Mutacion CBX2  
Mutación WT1  
Mutacion SF1

# AL MOMENTO

Amenorrea Primaria

Tanner 1



HIPOGONADISMO  
HIPERGONADOTROFICO



DISGENESIA  
GONADAL



46XY CON  
RESTOS  
MULLERIANOS

Masa Pélvica


ERC



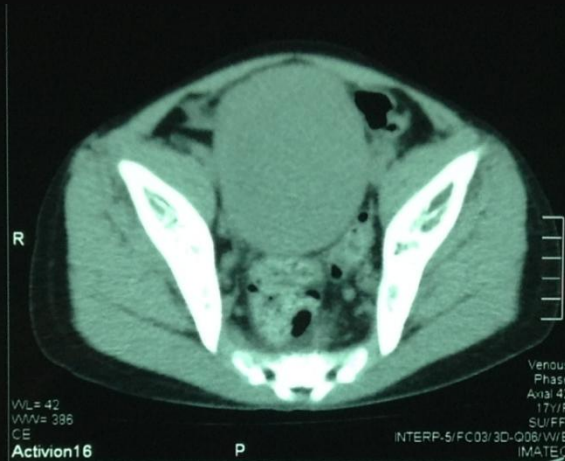
# MASA PELVICA

# ECOGRAFIA TRANSVAGINAL

- Útero 57x31 x28 mm

 Tumoración sólida en cavidad pélvica abdominal 64x54 mm x76mm. Doppler con IR 0.55, borderline D/c NM Ovario

# TEM DE ABDOMEN Y PELVIS



C14-6343  
LL (266 50)  
1834 6 46  
90 62mm  
+0 00

**CAMACHO CANO ZULEMA**  
2014 07 26 10 09 58 625  
120kV/30mAs/EC  
0.75s/7.0mm/1.0x16  
HP15.0

C14-6343  
LL (266 50)  
5834 6 47  
-98 38mm  
+0 00

**CAMACHO CANO ZULEMA**  
2014 07 26 10 09 58 626  
120kV/30mAs/EC  
0.75s/7.0mm/1.0x16  
HP15.0

C14-6343  
LL (266 50)  
5834 6 48  
-104 13mm  
+0 00

**CAMACHO CANO ZULEMA**  
2014 07 26 10 09 58 627  
120kV/30mAs/EC  
0.75s/7.0mm/1.0x16  
HP15.0



- Utero impresionada miomatosa
- Imagen solida en mesogastrio de 155 x 84 x 76 mm

# Marcadores Tumoraes

MARCADORES		Valores Normales
CA 125	6.48	1.9-16.3
CEA	1.06	0.21-2.5
<b>βHCG</b>	<b>265</b>	<b>Postivo &gt;15</b>
Alfa fetoproteina	1.01	0.5-5
<b>DHL</b>	<b>1406</b>	<b>100-300</b>

# Marcadores Tumoraes

Tumor	HGC	AFP	DHL
Disgerminoma	+/-	-	+
Tumor seno endodérmico	-	+	+/-
Teratoma inmaduro	-	+/-	+/-
Carcinoma embrionario	+/-	+	+/-
Coriocarcinoma	+	-	-
Poliembrioma	+/-	+/-	-
Mixtos	+	+	+

Masa solida pelvica con IR  
borderline

bHCG positiva

LDH alto

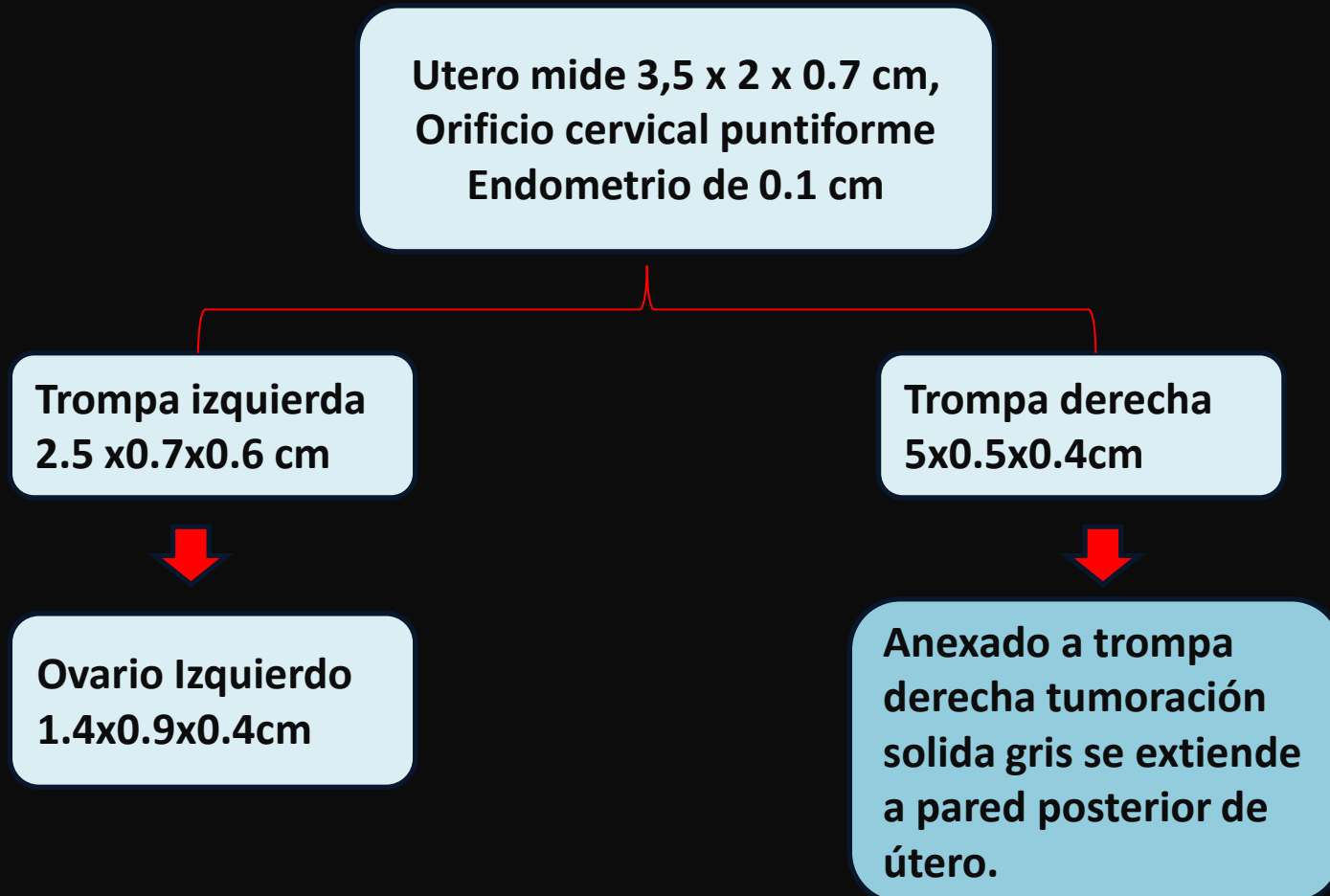


D/C DISGERMINOMA  
D/C CARCINOMA EMBRIONARIO

# LAPAROTOMIA EXPLORATORIA

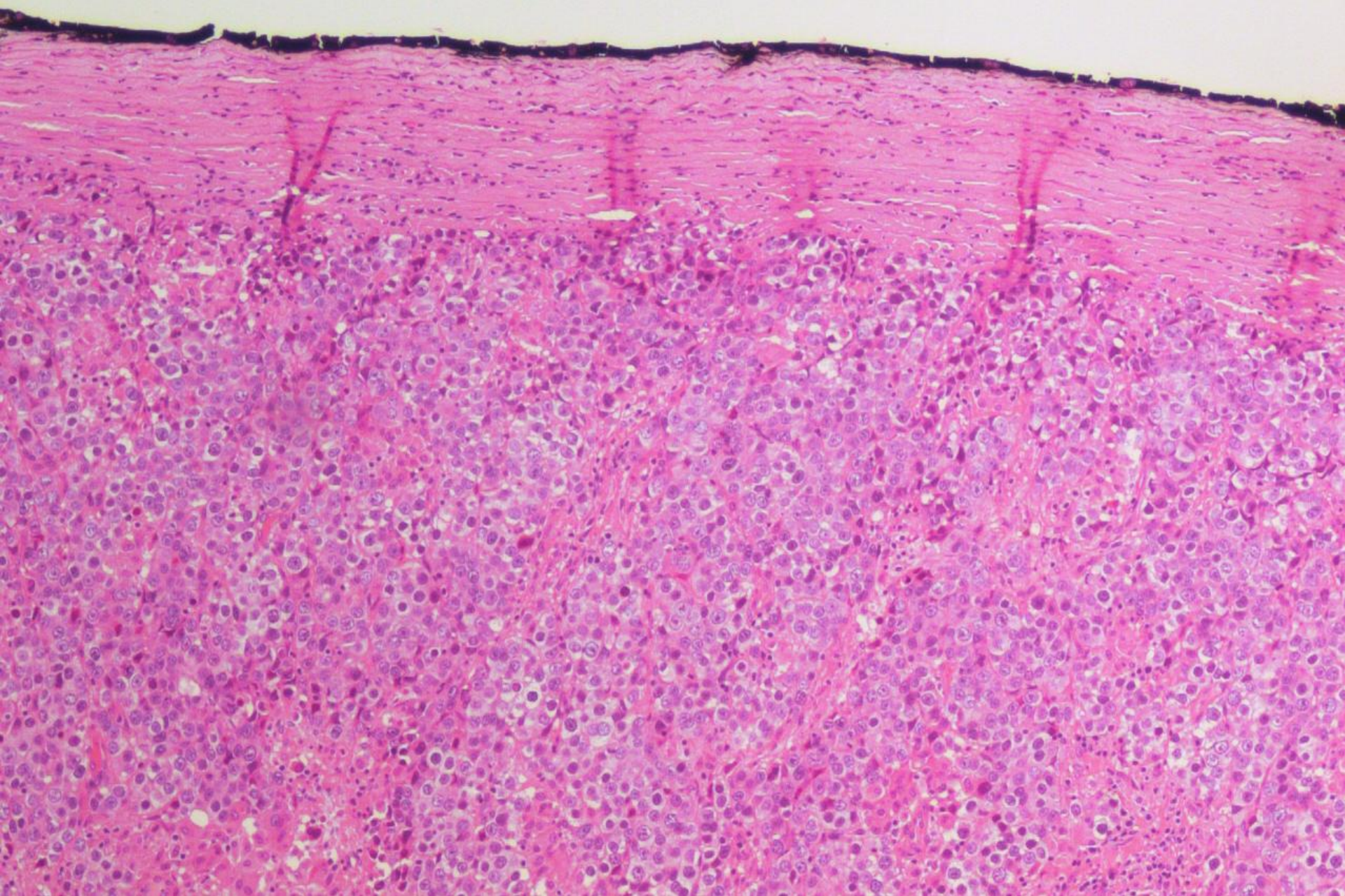
# EXAMEN ANATOMO PATOLOGICO

- EXAMEN MACROSCOPICO





# ANATOMÍA PATOLÓGICA

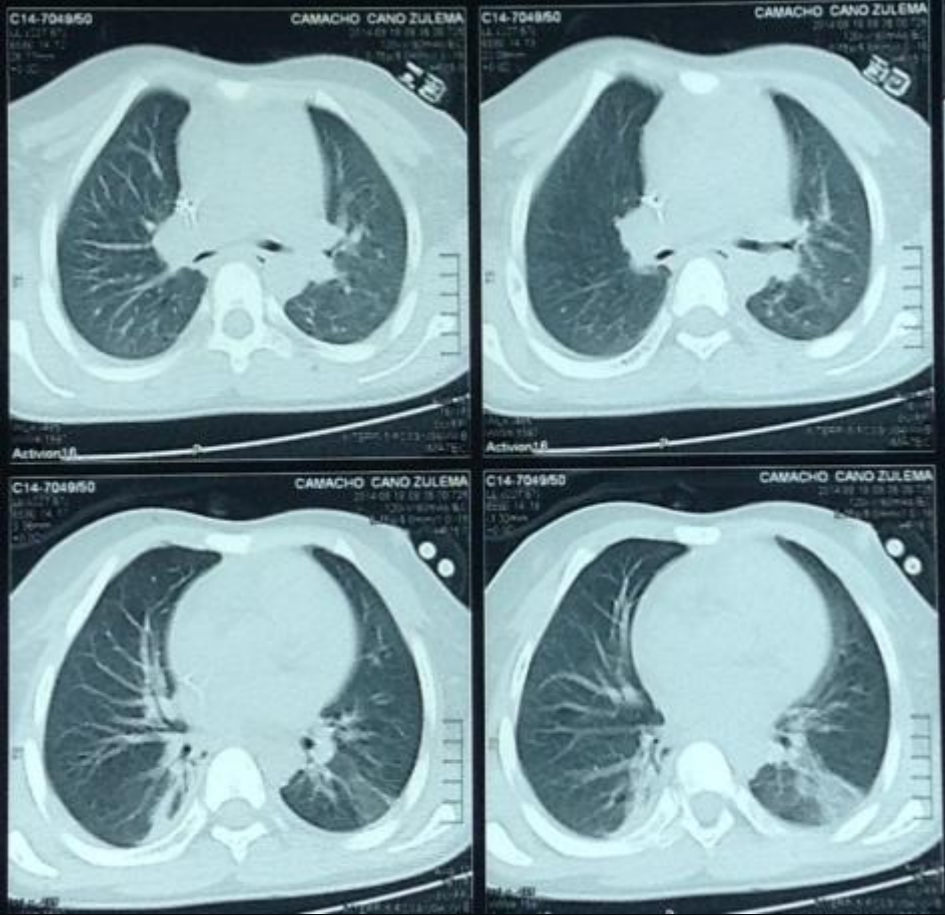


Células de núcleo redondo uniforme, citoplasma claro, tractos fibrosos con linfocitos. DISGERMINOMA.

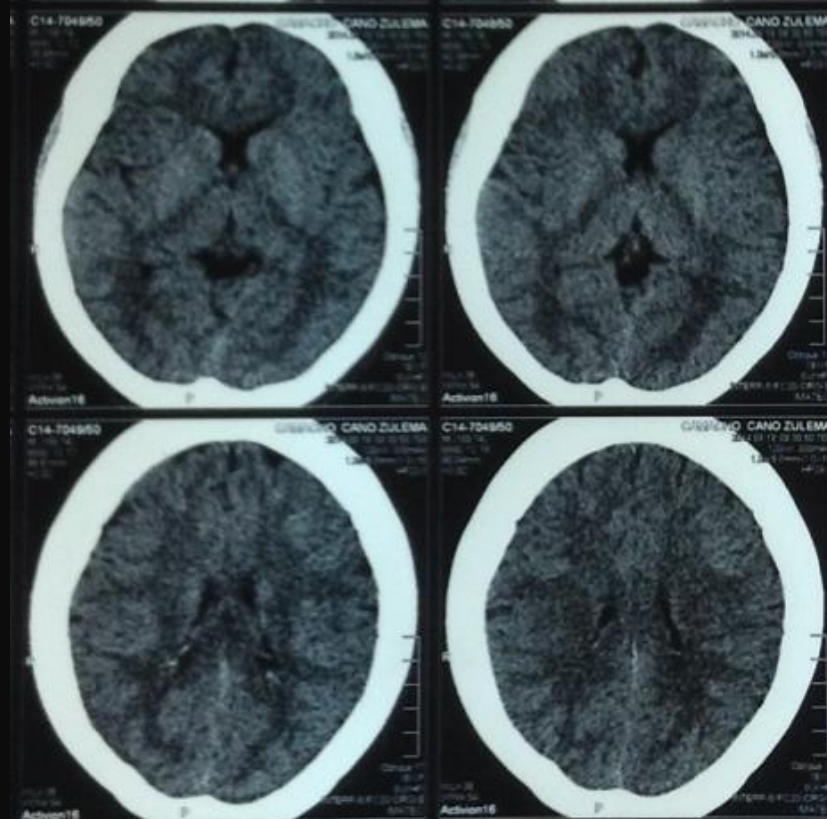
# EXAMEN MICROSCOPICO

- Ganglios linfáticos libres de neoplasia
- Cérvix sin alteraciones, endometrio inactivo, ovario con múltiples focos de calcificación, folículos atróficos.
- Disgerminoma con células de sincitiotrofoblasto y aéreas de necrosis y atipia celular.

# TAC DE TORAX



# TAC CEREBRAL



# Disgerminoma Estadio Clinico IIIa

Paciente presenta compromiso de pared abdominal, con presencia de nódulos

**Staging:** International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging

- Stage I - Limited to ovaries
  - Ia - Limited to 1 ovary
  - Ib - Limited to both ovaries
  - Ic - Ascites with malignant cells on peritoneal washings or extension beyond the capsule in either Ia or Ib
- Stage II - Pelvic extension
  - IIa - Involvement of uterus or fallopian tubes
  - IIb - Extension to the bladder or rectum
  - IIc - Stage IIa or IIb but with positive peritoneal washings
- Stage III - Peritoneal implants outside of pelvis
  - IIIa - Microscopic seeding of abdominal surfaces
  - IIIb - Abdominal peritoneal implants smaller than 2 cm
  - IIIc - Abdominal implants larger than 2 cm or positive lymph nodes
- Stage IV - Distant metastases
  - Pleural effusions - Must confirm with positive cytology to be deemed stage IV
  - Any involvement of the liver parenchyma

# Disgerminoma Estadio Clinico IIIa

Management of Germ Cell Tumors of the ovary

Stage	Surgery (fertility-sparing surgery when indicated)	Chemotherapy	Surveillance policy
<b>Dysgerminoma</b>			
Stage IA	X	-	X
Stage IB-IC	X	X	(X)
Stage IIA-IV	X	X	
<b>Immature teratoma</b>			
Stage IA G1	X	-	X
Stage IA G2-G3	X	X	(X)*
Stage IB-IC	X	X	(X)
Stage IIA-IV	X	X	
<b>Yolk sac tumor</b>			
Stage IA-IB	X	X	X
other stages	X	X	

X=suggested

(X) = suggested by some authors

- = no therapy

\* Properly surgical staged

# AL MOMENTO

Amenorrea Primaria



HIPOGONADISMO  
HIPERGONADOTROFICO

Masa Pélvica



DISGENESIA  
GONADAL

DISGERMINOMA  
Illa



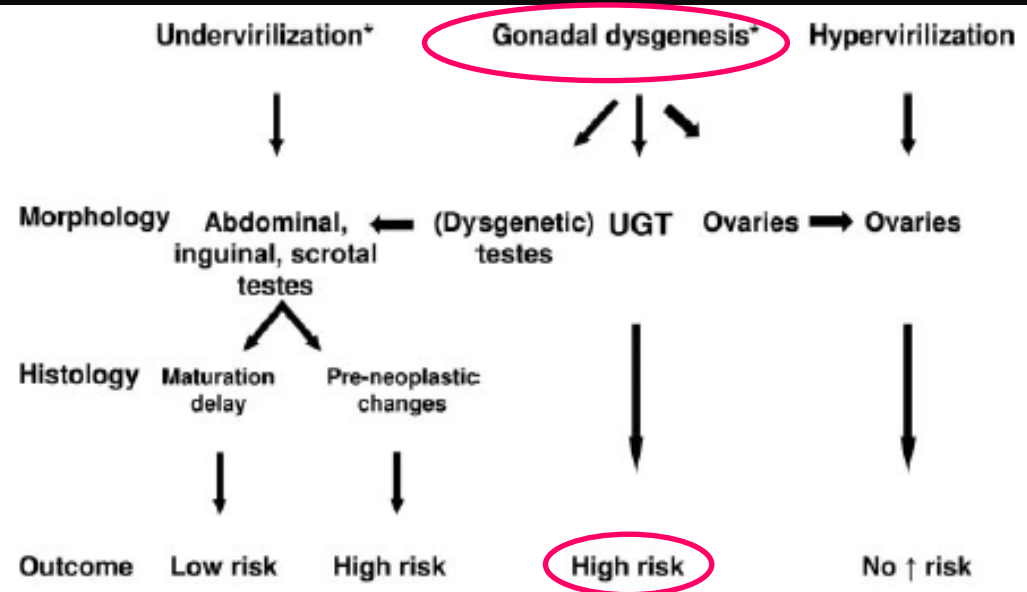
46XY CON  
RESTOS  
MULLERIANOS

ERC



# RIESGO DE MALIGNIDAD EN DISGENESIA GONADAL

FIG. 7. Classification of patients with DSD. The risk for tumor development is related to the pattern and degree of gonadal differentiation.



\* No risk in the absence of germ cells or in the absence of the TSPY gene (in peripheral blood and/or gonadal tissue)

**DISGENESIA  
GONADAL 46XY**

Historia Familiar, Examen Fisico,  
Cariotipo, US, FSH, LH, Estradiol.

**Ausente**

**Derivados Mullerianos**

**Presente**

**Anormalidades  
Enzimaticas**

**46 XY  
Disgenetico**

Deficit 17 a  
hidroxilasa  
Deficit de 5 a  
reductasa

Mutación ARX(Sd X)  
Mutación CBX2  
Mutación WT1(Sd Frasier, Sd  
Denys Drash)  
Mutación SF1(Sd Swyer)

**Disgenesia Gonadal Cariotipo 46 XY**



**NEOPLASIA DE CELULA  
GERMINAL (DISGERMINOMA)**



**D/C SD DE DENYS DRASH  
D/C SD DE SWYER  
D/C SD DE FRASIER**

# CARACTERISICAS

	<b>SINDROME DE DENYS-DRASH</b>	<b>SINDROME DE SWYER</b>	<b>SINDROME DE FRASIER</b>
<b>CARIOTIPO</b>	46 XY	46 XY	46 XY
<b>GEN</b>	WT1	SF1	WT1
<b>GENITALES EXTERNOS FEMENINOS</b>	SI	SI	SI
<b>DERIVADOS MULLERIANOS</b>	SI	SI	SI
<b>NEOPLASIA DE CEL GERMINAL</b>	Gonadoblastoma Disgerminoma	Gonadoblastoma Disgerminoma	Gonadoblastoma Disgerminoma
<b>RIESGO DE TUMOR DE WILMS</b>	SI	NO	NO

# AL MOMENTO

Amenorrea Primaria



HIPOGONADISMO  
HIPERGONADOTROFICO



DISGENESIA  
GONADAL



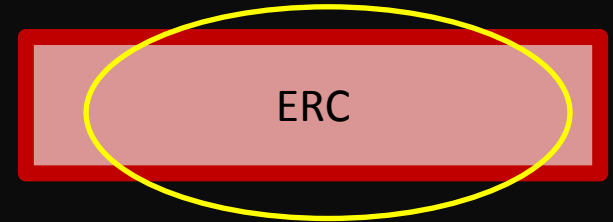
DSD 46XY CON  
RESTOS  
MULLERIANOS

Masa Pélvica



DISGERMINOMA IIIa

ERC



# CARACTERISICAS

	SINDROME DE DENYS-DRASH	SINDROME DE SWYER	SINDROME DE FRASIER
<b>CARIOTIPO</b>	46 XY	46 XY	46 XY
<b>GEN</b>	WT1	SF1	WT1
<b>GENITALES EXTERNOS FEMENINOS</b>	SI	SI	SI
<b>DERIVADOS MULLERIANOS</b>	SI	SI	SI
<b>NEOPLASIA DE CEL GERMINAL</b>	Gonadoblastoma Disgerminoma	Gonadoblastoma Disgerminoma	Gonadoblastoma Disgerminoma
<b>RIESGO DE TUMOR DE WILMS</b>	SI	NO	NO
<b>ENFERMEDAD RENAL CRONICA</b>	SI	NO	SI

Disgenesia Gonadal Cariotipo 46 XY



DISGERMINOMA



ERC



D/C SD DE DENYS DRASH  
D/C SD DE FRASIER

# CLINICA DE SINDROME DE DENYS DRASH Y FRASIER

Sindrome de Denys Drash	Sindrome de Frasier
Desorden del desarrollo sexual	Desorden del desarrollo sexual
Nefropatía: Esclerosis Difusa Mesangial	Nefropatía: Glomeruloesclerosis focal segmentaria
Presentación temprana: 0-3 años	Presentación Tardía: 10-20 años
Gonadoblastoma	Gonadoblastoma
Alto riesgo de tumor de Wilms	No riesgo de tumor de Wilms

Frasier and Denys-Drash syndromes: different disorders or part of a spectrum? *Arch Dis Child* 1999;81:365–369

WT1 gene mutation responsible for male sex reversal and renal failure: the Frasier syndrome *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 110 (2003) 111–113



**DISGENESIA GONADAL  
46XY**



**DISGERMINOMA**



**ENFERMEDAD RENAL  
CRONICA**



**SINDROME DE  
FRASIER**

**MUTACION DE  
WT-1 GEN  
SUPRESOR  
DEL TUMOR DE  
WILMS**



SINDROME DE  
FRASIER

# INTRODUCCION

- 1 de cada 1 000 000, Autosómico Dominante.
- El cariotipo 46 XY, fenotipo femenino, 46 XX raro.
- Genital externo femenino y Desarrollo de conductos de Müller, pero con estrías gonadales.
- Las mutaciones en el sitio de empalme en el intrón 9 del Gen supresor del Tumor de Wilms (WT1).
- Gen imprescindible para el desarrollo normal y función del tracto urogenital.

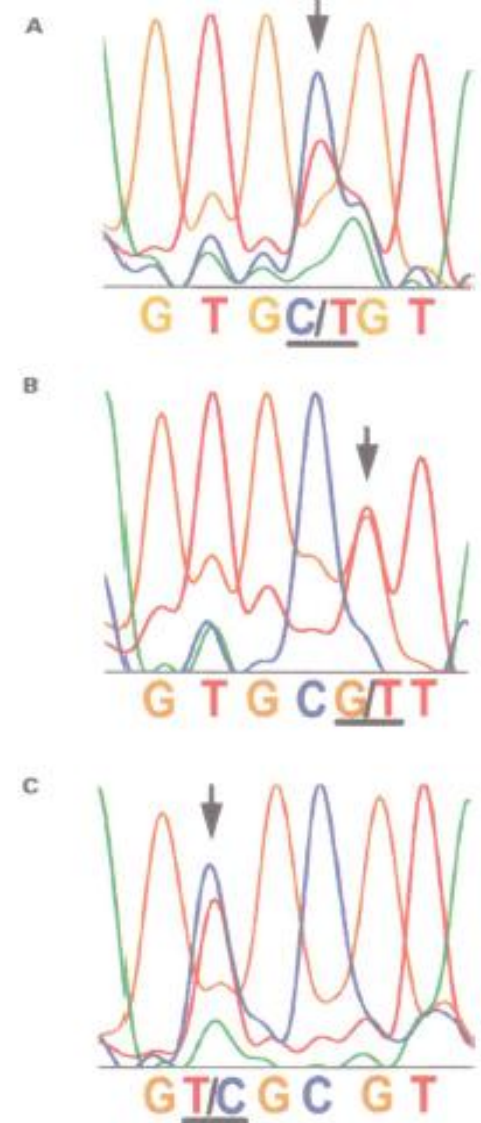
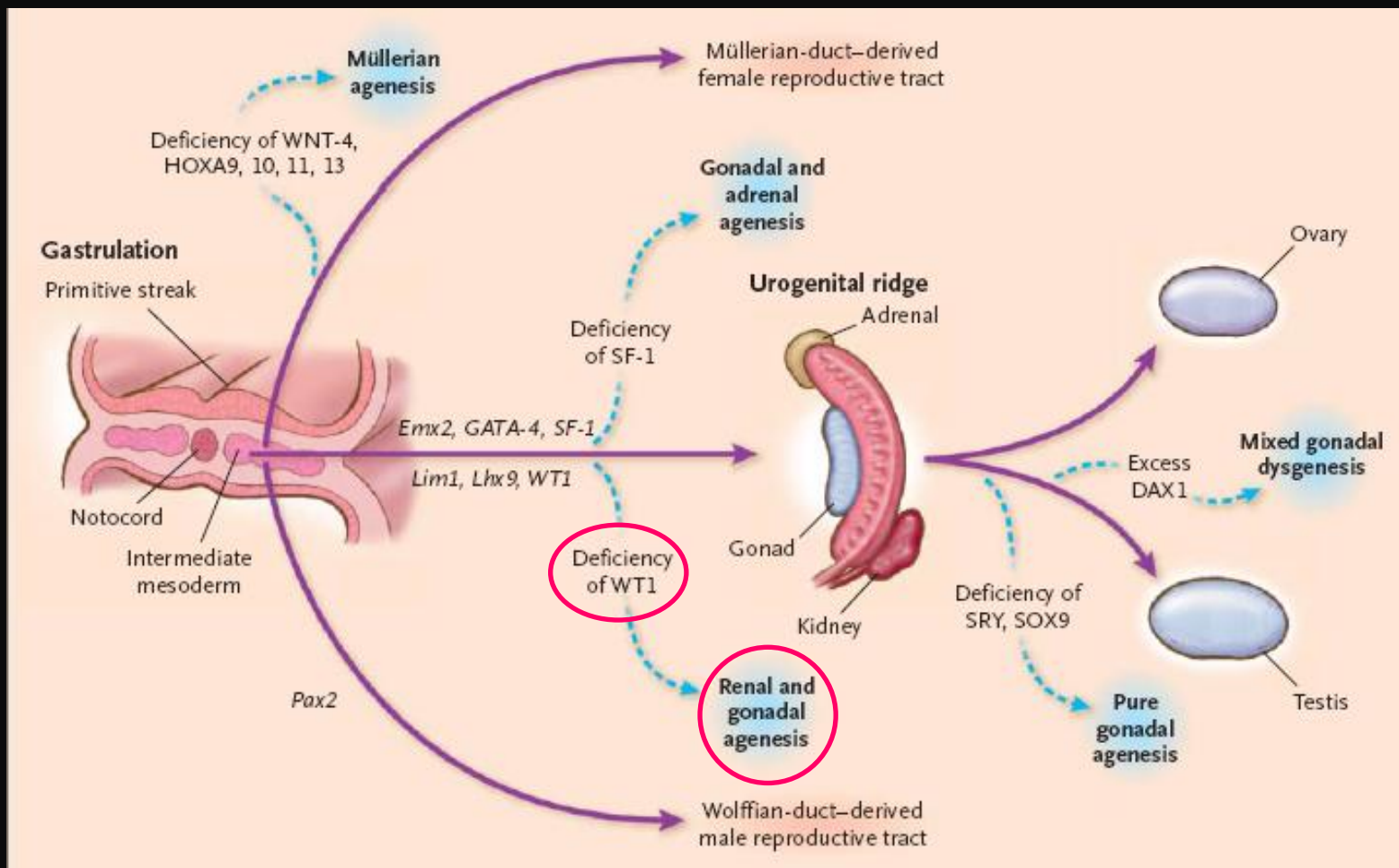
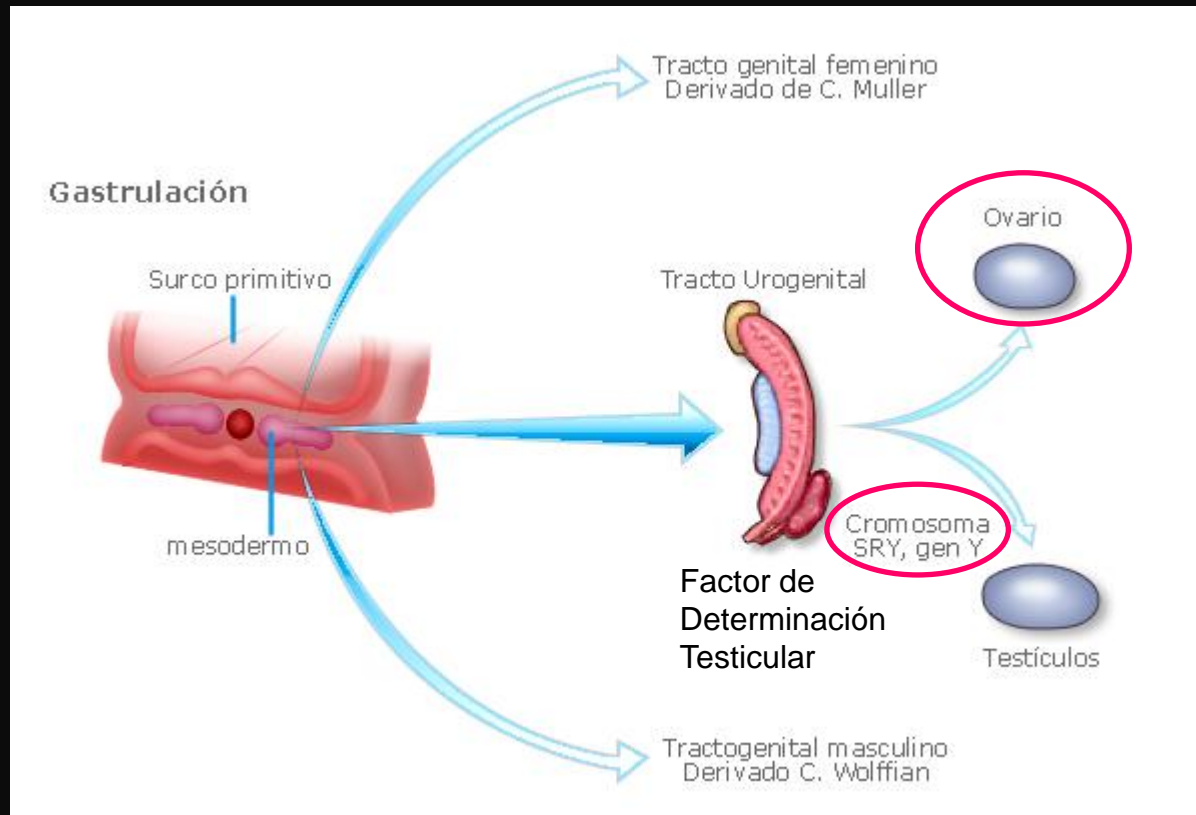


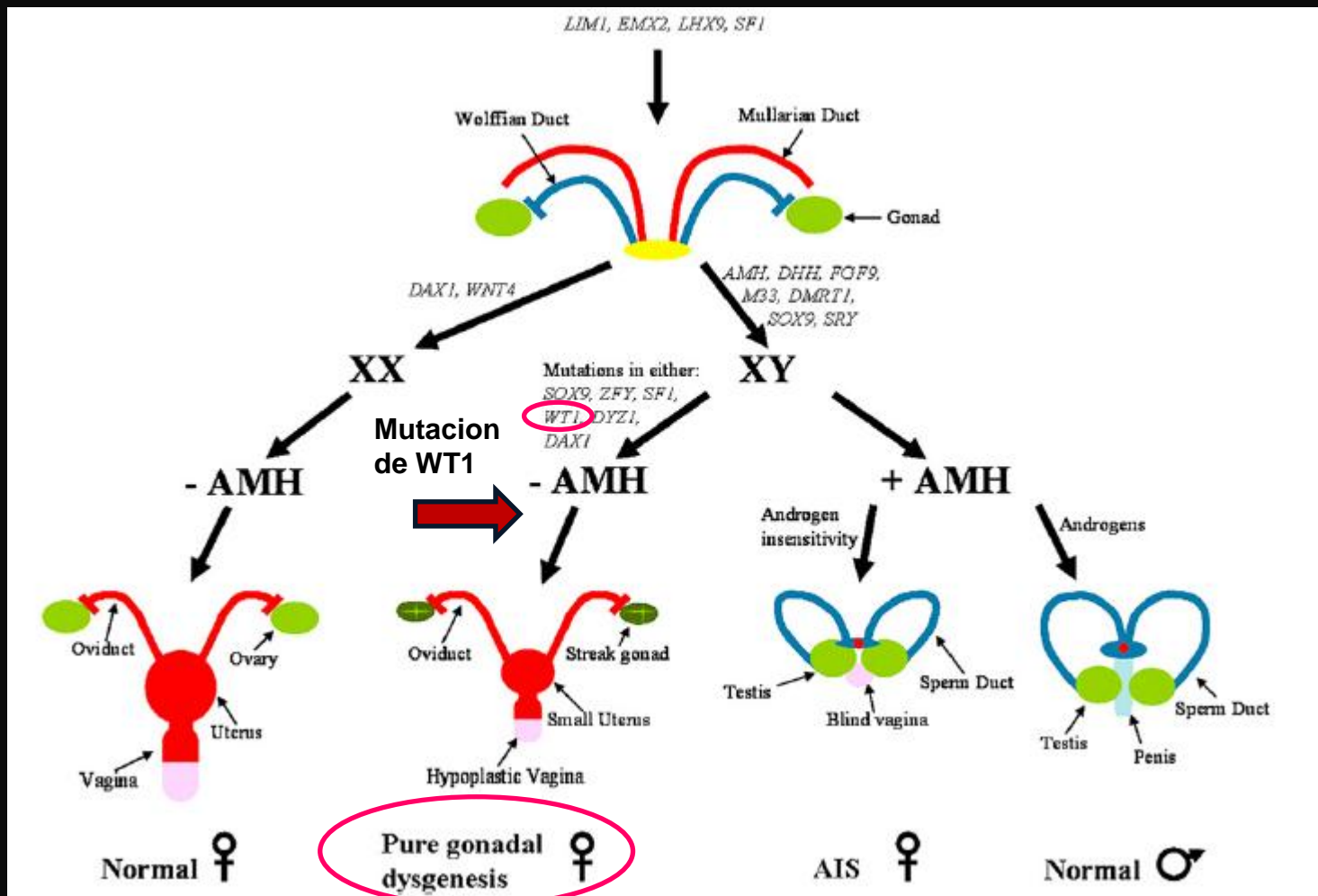
Figure 1 Direct DNA sequence analysis of the intron 9 splicing donor site of the WT1 gene from patients with intronic mutations (patients I.1, I.2, I.3, I.4, and I.5). Sequences from (A) patients I.1-3, (B) patient I.4, and (C) patient I.5. Arrows point to the mutations. Heterozygous mutations were found at +4 (C to T), +5 (G to T), and +2 (T to C) positions of intron 9 in A, B, and C, respectively.





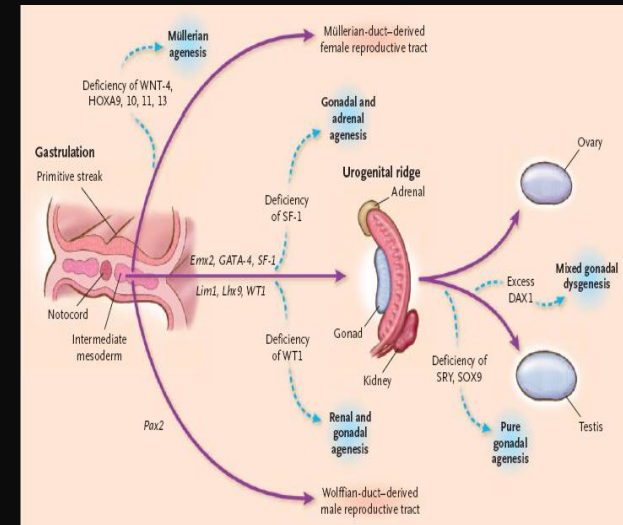
Mutación WT1 → ausencia de región Lisina, Treonina, Serina; causa disminución de producción de SRY (Factor de Determinación Testicular)

# DESARROLLO EMBRIOLOGICO



# SINDROME DE FRASIER

- Primera evaluación por amenorrea primaria durante la adolescencia
- Síndrome Nefrótico resistente a esteroides
- Pacientes con glomerulopatía progresiva, con Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria
- Nefropatías son resistentes al tratamiento médico, y el trasplante renal es la alternativa terapéutica.



# Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome

Sheila Santín,\* Gemma Bullich,\* Bárbara Tazón-Vega,\* Rafael García-Maset,† Isabel Giménez,† Irene Silva,\* Patricia Ruíz,\* José Ballarín,† Roser Torra,† and Elisabet Ars\*

**Table 1. Datos clínicos de acuerdo con el estado de mutación de 125 pacientes procedentes de 110 familias con Síndrome Nefrótico**

	Age at Onset of NS (Mean ± SD [years], Median, Range [years])	Response to CR (No. of Patients with NR/ NG/NA)	Response to IS with/without ACEI (No. of Patients with NR/PR/NG/ NA)	Histology (No. of Patients with CNF/ DMS/MCNS/FSGS/ NP)	ESRD (No. of patients [%])	Age at ESRD (Mean ± SD [years], Median, Range [years])	Progression Time to ESRD (Mean ± SD [years], Median, Range [years])	Kidney Transplant (No. of patients [%])
Patients with <i>WT1</i> mutations	19.0 (10 0.0– 39.0) 1.3 ± 1.2; n = 5	3/2/0	3/2/0/0	0/2/0/3/0	2 (40)	26.0 (15.0 to 50.0) 0.3 ± 0.2, n = 2	9.0 (4.0 to 13.0) 0.2 ± 0.2, n = 2	1 (50)
Patients with <i>TRPC6</i> mutations	1.0 (0.2 to 2.8) 24.4 ± 16.9; n = 4	3/1/0	0/1/1/2	0/0/0/3/1	1 (25)	3.0 (1.0 to 5.0) 39.0, n = 1	2.4 (0.7 to 4.0) 14.0, n = 1	1 (100)
Patients with <i>INF2</i> mutations	25.0 (7.2 to 41.0) 32.0 ± 16.6; n = 5	0/5/0	0/0/5/0	0/0/0/5/1	4 (80)	36.5 ± 17.3, n = 4 33.5 (21.0 to 58.0)	4.5 ± 4.0, n = 4 4.5 (1.0 to 8.0)	4 (100)

CR, corticoids; IS, immunosuppressants; MCNS, minimal change nephrotic syndrome; NA, not available; NG, not given; NP, not performed; NR, no response; PR, partial response.



# SINDROME DE FRASIER

- Gónadas disgenéticas están asociados con un aumento del riesgo de transformación neoplásica.
- Riesgo de gonadoblastoma en una gónada disgenética que contiene material cromosómico Y.
- Asociación con disgerminoma con menor frecuencia. Se recomienda Gonadectomía profiláctica.

# RIESGO DE MALIGNIDAD

**TABLE 4 Risk of Germ Cell Malignancy According to Diagnosis**

Risk Group	Disorder	Malignancy Risk, %	Recommended Action	Patients, <i>n</i>	Studies, <i>n</i>
High	GD <sup>a</sup> (+Y) <sup>b</sup> intraabdominal	15–35	Gonadectomy <sup>c</sup>	12	>350
	PAIS nonscrotal	50	Gonadectomy <sup>c</sup>	2	24
	Frasier	60	Gonadectomy <sup>c</sup>	1	15
	Denys-Drash (+Y)	40	Gonadectomy <sup>c</sup>	1	5
Intermediate	Turner (+Y)	12	Gonadectomy <sup>c</sup>	11	43
	17 $\beta$ -hydroxysteroid	28	Watchful waiting	2	7
	GD (+Y) <sup>b</sup> scrotal	Unknown	Biopsy <sup>d</sup> and irradiation?	0	0
	PAIS scrotal gonad	Unknown	Biopsy <sup>d</sup> and irradiation?	0	0
Low	CAIS	2	Biopsy <sup>d</sup> and ???	2	55
	Ovotesticular DSD	3	Testicular tissue removal?	3	426
	Turner (–Y)	1	None	11	557
No (?)	5 $\alpha$ RD2	0	Unresolved	1	3
	Leydig cell hypoplasia	0	Unresolved	1	2

<sup>a</sup> Gonadal dysgenesis (including not further specified, 46,XY, 46,X/46,XY, mixed, partial, and complete).

<sup>b</sup> GBY region positive, including the TSPY (testis-specific protein Y encoded) gene.

<sup>c</sup> At time of diagnosis.

<sup>d</sup> At puberty, allowing investigation of at least 30 seminiferous tubules, preferentially diagnosis on the basis of OCT3/4 immunohistochemistry.

# State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management

Bonnie McCann-Crosby<sup>1\*</sup>, Roshanak Mansouri<sup>2</sup>, Jennifer E Dietrich<sup>2</sup>, Laurence B McCullough<sup>3</sup>, V Reid Sutton<sup>4</sup>, Elise G Austin<sup>4</sup>, Bruce Schlomer<sup>5</sup>, David R Roth<sup>5</sup>, Lefkothea Karaviti<sup>1</sup>, Sheila Gunn<sup>1</sup>, M John Hicks<sup>6</sup> and Charles G Macias<sup>7</sup>

**Table 1 GRADE evaluation of literature for timing of gonadectomy**

Study	Type of study	Diagnoses	Location of gonads that show malignancy: if specified	Conclusions from each study regarding timing of gonadectomy	Design limitations
Wunsch, et al. 2012 [33]	Observational Cohort study	8 patients with CGD underwent gonadectomy: –Ages ranged from 1–25 years –3 patients (37.5%) had evidence of <i>in situ</i> neoplasia (ages 3, 12, 18); –2 of these patients also had dysgerminoma. 12 patients with PGD had gonadal tissue evaluation: 1 patient (8.3%) had gonadoblastoma at age 6	All patients with CGD had intra-abdominal gonads  All patients with PGD had intra-abdominal streak gonads.	Early gonadectomy for patients with CGD  For patients with PGD and non-scrotal gonads, early gonadectomy may be warranted	Small sample size, lack of blinding, lack of allocation concealment
Johansen, et al. 2012 [34]	Observational Retrospective study	15 patients with PGD (45X/46,XY and variants) had gonadal samples for review: –3 patients (20%) had evidence of <i>In situ</i> Neoplasia:  –2 males (ages 2 and 14) and 1 female (age 4) had CIS	14 year old male had left inguinal dysgenetic testis with CIS  2 year old male with right inguinal dysgenetic testis  4 year old female with left inguinal dysgenetic testis	No specific recommendations for timing, does indicate that CIS originates before puberty	Small sample size, lack of blinding, lack of allocation concealment, ascertainment bias
Martinerie, et al. 2012 [35]	Observational Retrospective Study	20 boys with PGD (45,X/46,XY) were studied  –2 patients (10%) had evidence of malignancy:  Dysgerminoma found in a 13 year old male. Seminoma found in a 23 year old male.	13 year old with intra-abdominal streak gonad  23 year old with intrascrotal dysgenetic testis (inguinal at birth with orchidopexy at 9 years of age).	No specific recommendations for timing of gonadectomy.  Recommend strict surveillance of gonads and testicular function in patients with PGD raised as males	Small sample size, lack of blinding, lack of allocation concealment
Rocha, et al. 2011 [20]	Observational Retrospective study	9 patients with XY CGD who had histology available.  –Gonadoblastoma in 4 patients (44%) ages 14–17, Two of which also had dysgerminoma (22%)	Abdominal	Recommend gonadectomy at diagnosis	Limited sample size, lack of blinding, lack of allocation concealment
Cools, et al. 2011 [36]	Observational study	Obtained 84 gonadal samples from 39 patients with PGD who were 45,X/46, XY:  – <i>In Situ</i> Neoplasia found in 4 different patients (10.2%).	1 patient with mild undervirilization had right abdominal gonad with gonadoblastoma (age not specified)  1 patient with ambiguous phenotype had left abdominal gonad with gonadoblastoma (age 1)	In females with PGD, tumor risk is limited but gonads are not functional, making gonadectomy the most reasonable option.  Malignancy risk in males appears inversely related to degree of virilization (more virilized, less risk).	Small sample size, lack of blinding, lack of allocation concealment, selection bias (no gonadal tissue from undiagnosed 45,X/46,XY males).

# REEMPLAZO HORMONAL

- Bajas dosis de reemplazo hormonal.
  - Etinilestradiol 0.02-0.1 mg/dl
  - Parches transdermico 0.05-0.1 mg – 1 a 2 v/sem
- Permite desarrollo sexual, aumenta densidad mineral ósea, previene de osteoporosis, aumenta HDL y reduce LDL.

# SEGUIMIENTO

CIRUGIA  
14 DE  
AGOSTO



bHCG CUANTITATIVO		VALORES NORMALES
26/07/14	265	Postivo >15
20/08/14	31	Postivo >15
23/08/14	19.8	Postivo >15

# Disgerminoma Estadio Clinico IIIa

Management of Germ Cell Tumors of the ovary

Stage	Surgery (fertility-sparing surgery when indicated)	Chemotherapy	Surveillance policy
Dysgerminoma			
Stage IA	X	-	X
Stage IB-IC	X	X	(X)
Stage IIA-IV	X	X	
Immature teratoma			
Stage IA G1	X	-	X
Stage IA G2-G3	X	X	(X)*
Stage IB-IC	X	X	(X)
Stage IIA-IV	X	X	
Yolk sac tumor			
Stage IA-IB	X	X	X
other stages	X	X	

X=suggested

(X) = suggested by some authors

- = no therapy

\* Properly surgical staged

PACIENTE RECIBIO QUIMIOTERAPIA 4 CICLOS POR 3 DIAS (ETOPOSIDO, CISPLATINO)

# CONCLUSIONES

- Detección temprana de causa de Amenorrea.
- Se recomienda Gonadectomía profiláctica en Disgenesia Gonadal.
- Se recomienda estudio Genético en pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides.
- Tratamiento temprano de reemplazo hormonal, para el desarrollo sexual, disminuir riesgo de osteoporosis, y minimizar alteraciones en el perfil lipídico.

GRACIAS