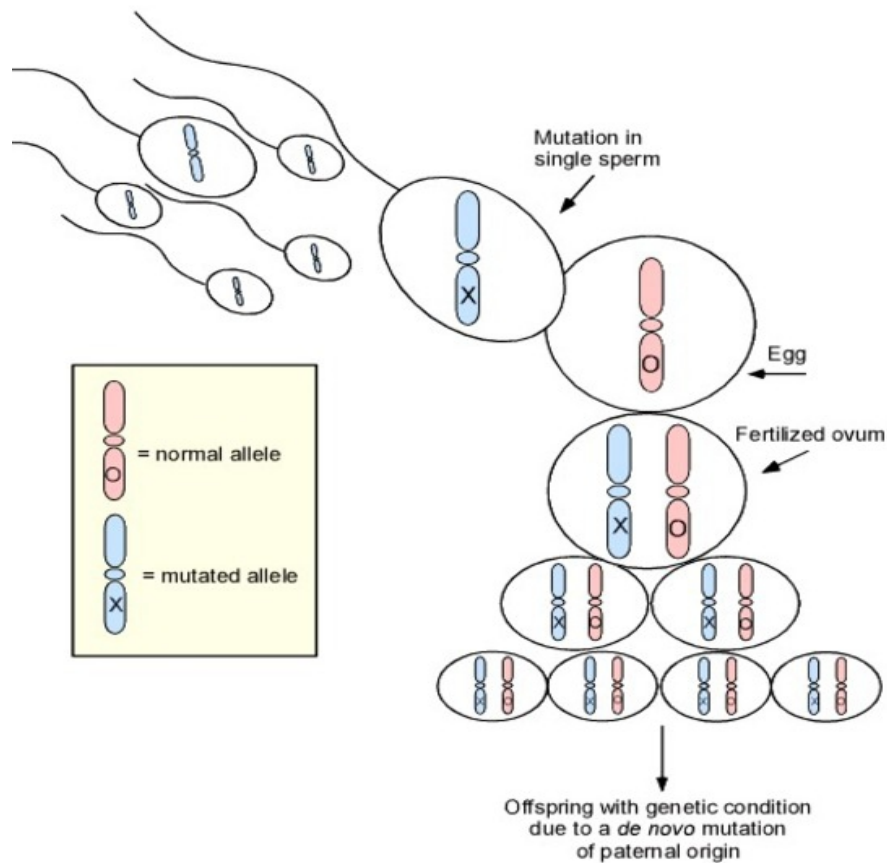




Síndrome de Swyer

El síndrome de Swyer, descrito por primera vez por el Dr. Swyer en 1955, es un desorden poco frecuente (entre 1:20.000 - 1:80.000 nacimientos), caracterizado por la falla en el desarrollo de las glándulas sexuales, en particular los ovarios. El síndrome de Swyer se clasifica como un Desorden del Desarrollo Sexual (DSD en inglés), el cual incluye cualquier alteración del par de cromosomas sexuales, del desarrollo de las gónadas o de los genitales. Las niñas con síndrome de Swyer tienen un par de cromosomas sexuales XY (característico de los niños) en lugar de XX como el de las niñas. A pesar de tener el par de cromosomas sexuales XY, las niñas con síndrome de Swyer tienen aspecto femenino y tienen genitales y estructuras femeninas funcionales incluyendo vagina, útero y trompas de falopio.

Las niñas con síndrome de Swyer carecen de ovarios, los cuales son reemplazados durante la pubertad por tejido cicatrizal fibroso. Debido a la ausencia de ovarios, estas niñas no producen hormonas sexuales y por lo tanto no experimentan los cambios que se dan durante la pubertad (a menos que se realice terapia de reemplazo hormonal). Se ha identificado la presencia de mutación en varios genes diferentes como causa de este síndrome. Esto puede ser el resultado de mutaciones *de novo*, o puede ser heredada en forma autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X, o ligada al cromosoma Y.



Signos y síntomas

La mayoría de los individuos con síndrome de Swyer no presentan síntomas llamativos hasta el inicio de la pubertad, momento en el que hay ausencia del periodo (amenorrea primaria). En este momento, se descubre que estas niñas carecen de ovarios y que, por lo tanto, no tienen hormonas sexuales (estrogenos y progesterona) que son necesarias para producir los cambios observados en la pubertad. Cuando se establece la terapia de reemplazo hormonal, estas niñas desarrollan las mamas, vello axilar y púbico, ciclos menstruales regulares y otros aspectos del desarrollo normal que ocurren durante la pubertad.

Las mujeres con síndrome de Swyer pueden ser altas y frecuentemente presentan un útero pequeño y un clítoris ligeramente agrandado en comparación con otras mujeres. Debido a la ausencia de ovarios, estas mujeres son infértiles. Sin embargo, pueden quedar embarazadas mediante la implantación de embriones obtenidos por donación de ovocitos.

Un problema que puede surgir en mujeres con síndrome de Swyer con mayor prevalencia que en el resto de la población femenina, es el desarrollo de cáncer a partir del teji-

do gonadal no desarrollado. Aproximadamente 30% de las mujeres con síndrome de Swyer desarrollan gonadoblastoma, un tumor benigno que ocurre en personas con desarrollo defectuoso de las gónadas. Este tumor en general no se maligniza o genera metástasis. Sin embargo, los gonadoblastomas pueden degenerar en tumores malignos como el disgerminoma, el cual fue reportado con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de Swyer. Los tumores gonadales pueden desarrollarse a cualquier edad, incluso durante la infancia aún antes de que se sospeche la presencia del síndrome de Swyer.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO

■ Disgenesia Gonadal Pura Sd de Swyer



Imagen 1. Características fenotípicas de la paciente descrita. Tomada con autorización.

Causas

En la mayoría de los casos de síndrome de Swyer, la causa exacta del desorden no se conoce con exactitud. Se cree que alteraciones (mutaciones) en uno o más genes involucrados en la diferenciación sexual normal de fetos con un par de cromosomas sexuales XY son la causa de este síndrome.

En aproximadamente 15-20% de los pacientes el síndrome de Swyer se produce por mutaciones del gen *SRY* ubicado en el cromosoma Y, o por delección (pérdida) de un segmento del cromosoma Y que contiene al gen *SRY*. Este gen es crítico en la iniciación de la determinación del sexo varón, al producir la transformación del tejido gonadal indiferenciado en testículos. La ausencia o mutación de este gen resulta en falla en la formación de los testículos.

Otros genes sospechados de intervenir en la producción del síndrome de Swyer son: *NROB1* ubicado en el cromosoma X, *DHH* en el cromosoma 12, *SF1* o *NR5A1*, *WNT4*, *CBX2*, *GATA4*, y *WWOX*.

Se considera que algunos casos de síndrome de Swyer no son heredados, sino que se producen por una mutación genética durante el desarrollo (mutación *de novo*) o una anomalía que ocurre espontáneamente, sin causa conocida. Sin embargo, algunas mujeres con síndrome de Swyer, cuya causa es una mutación en el gen *SRY* del cromosoma Y, tuvieron padres e incluso hermanos con la misma mutación del gen *SRY* pero que no desarrollaron el síndrome. Se especula que otros genes o factores en combinación con la mutación en el gene *SRY* pueden ser necesarias para el desarrollo del síndrome en estos pacientes.

Debido a la complejidad de los factores genéticos involucrados en el síndrome de Swyer, se recomienda que las personas afectadas busquen orientación genética para obtener respuestas a sus preguntas.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Swyer se realiza a través de una exhaustiva evaluación clínica, una detallada anamnesis, la identificación de características fenotípicas (la falta de períodos, ovarios no desarrollados y fibrosados), y una serie de análisis incluyendo el cariotipo (permite visualizar todos los cromosomas de una célula). Los análisis genéticos moleculares permiten determinar si hay mutación de alguno de los genes asociados con el síndrome. El análisis de los familiares directos puede ayudar a determinar si la condición es esporádica o hereditaria.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de Swyer se lleva a cabo instaurando terapia de reemplazo hormonal, principalmente de estrógenos y progesterona, lo cual se inicia habitualmente en la pubertad. Además de ayudar con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, el tratamiento hormonal ayuda a prevenir la pérdida de calcio de los huesos y el desarrollo de osteoporosis en edad avanzada.

Los ovarios fibrosados son habitualmente removidos mediante cirugía para prevenir el desarrollo de tumores gonadales.

Los individuos que tienen mutaciones en el gen *SF1* pueden desarrollar insuficiencia adrenal. Esto debe investigarse y tratarse apropiadamente si es detectado.

Información tomada de la National Organization for Rare Disorders (NORD)