

UN CASO DE DESORDEN DEL DESARROLLO SEXUAL EN UN CANINO MESTIZO

S. Valencia¹, J. C. González¹, J. C. Rincón^{1*}

Artículo recibido: 3 de agosto de 2016 • Aprobado: 31 de marzo de 2017

RESUMEN

Los desórdenes del desarrollo sexual se pueden presentar en diferentes animales domésticos, aunque no son muy comunes. Se clasifican en tres grupos de anomalías: del desarrollo cromosómico, del desarrollo gonadal y del sexo fenotípico, y presentan diferentes subcategorías. El objetivo de este trabajo fue describir las características fenotípicas, cromosómicas y anatómicas de los órganos reproductores de un paciente canino, aparentemente hembra, de 3 años de edad, con desorden del desarrollo sexual, que presentaba una protuberancia a nivel vaginal con sangrado y presencia de pus; en la anamnesis reportan comportamiento de macho. Se realizó un examen general por sistemas, ecografía abdominal ventral, radiografía latero-lateral, cuadro hemático y cariotipo con bandas R-replicativas. Tras la evaluación se encontró un clítoris agrandado (pseudopene) con orificio uretral que mostró resistencia a la colocación de una sonda. La radiografía mostró una estructura similar al hueso del pene y la ecografía reveló una estructura compatible con el cuello del útero en una hembra y una estructura lateral parecida al tejido gonadal. El cariotipo fue típico de un macho, compatible con un macho pseudohermafrodita, lo cual permite clasificar al individuo como XY, con un desorden del desarrollo sexual fenotípico (78, XY) según la nueva clasificación. Con las herramientas diagnósticas disponibles en Colombia es posible realizar un diagnóstico diferencial adecuado. Sin embargo, falta disponibilidad de pruebas diagnósticas específicas como FISH y mediciones serológicas.

Palabras clave: ambigüedad sexual, intersexualidad, hermafroditismo canino.

A CASE OF A DISORDER SEXUAL DEVELOPMENT IN A HYBRID DOG

ABSTRACT

The disorders of sex development can occur in different domestic animals, but they are not very common. They are classified as sex chromosomal disorders, gonadal sex development disorders and phenotypic sex disorders and have different subcategories. The aim of this study was to describe the phenotypic, chromosomal and anatomical traits of the reproductive organs of a canine patient 3-year-old, apparently female with disorder of sexual development, which presented a protuberance into the vagina with bleeding and pus, which anamnesis male behavior report. A general examination was performed by systems, ventral abdominal ultrasound, latero-lateral radiography, blood count and karyotype

¹ Grupo de Investigación BIOPEC, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Tecnológica de Pereira. Carrera 27 #10-02 Barrio Álamos (Risarcaldá, Colombia).

* Autor para correspondencia: rincon.juan@utp.edu.co

whit R-replicative bands. After the evaluation found an enlarged clitoris (pseudopene) with urethral opening that showed resistance to placing a catheter. Radiography showed a structure similar to penis bone and the ultrasonography a structure consistent with the cervix in a female and a structure similar to gonadal tissue in the side. The karyotype was typical of a male, compatible with a male pseudo-hermaphrodite, which classifies the individual as XY with a phenotypic disorder of sex development (78, XY) according to the new classification. With the diagnostic tools found in Colombia is possible to make an appropriate differential diagnosis. But nevertheless, lack of availability of specific diagnostic tests such as FISH and serological measurements.

Key words: Sexual ambiguity, intersex, canine hermaphroditism.

INTRODUCCIÓN

La definición del sexo de los animales en algunas ocasiones puede ser compleja, sobre todo en los casos donde se presentan anomalías en el desarrollo del tracto reproductivo, ya que los individuos afectados pueden tener partes o todos los órganos genitales de ambos sexos, resultando en una variedad de fenotipos diferentes (Feldman y Nelson 2007; Maxie 2007; Meyers-Wallen y Patterson 1989), esto dificulta la realización de un diagnóstico preciso, sobre todo si se tienen en cuenta los pocos reportes y casuística específica para los diferentes casos.

Existen diversos tipos de intersexualidad que se clasifican en anormalidades del sexo cromosómico, anormalidades del sexo gonadal o anormalidades del sexo fenotípico, con diferentes subcategorías, de acuerdo a la nueva clasificación para caninos (Poth *et al.* 2010). Estos tipos de intersexualidad se subclasifican tradicionalmente como verdaderos hermafroditas y pseudohermafroditas, machos y hembras, pero ello ha sido replanteado tras la propuesta de Poth *et al.* (2010), teniendo en cuenta la gran particularidad de anormalidades y causas diferentes que se pueden presentar en el desarrollo.

Actualmente la clasificación tradicional aún es aceptada y define a los hermafroditas

verdaderos como individuos que presentan ambos tipos de tejidos, ovárico y testicular, en cualquier combinación viable. Pueden ser de tres tipos: 1) ovotestis bilateral, cuando presenta ovotestis en ambos lados; 2) ovotestis unilateral, cuando tiene ovotestis a un lado y al otro lado solo tejido ovárico o testicular y 3) ovotestis lateral, cuando se presenta tejido ovárico de un lado y tejido testicular al lado opuesto. Por otra parte, el pseudohermafroditismo se caracteriza por la presencia de un sólo tipo de tejido gonadal, sea ovárico o testicular, pero con el fenotipo sexual opuesto. Los individuos afectados se clasifican como pseudohermafrodita hembra o macho de acuerdo con su sexo gonadal (Hare 1976).

Aunque los casos de desorden del desarrollo sexual no representan peligro para la vida o la salud de los caninos, en ocasiones se presenta en hembras un pseudopene sobresaliente, el cual se puede lacerar y producir sangrado e infección, además de trastornos de la conducta que pueden ser controlados mediante la remoción del tejido gonadal (Feldman y Nelson 2007).

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este trabajo fue describir las características fenotípicas, cromosómicas y anatómicas de los órganos reproductores de un paciente canino con desorden del desarrollo sexual en la ciudad de Pereira, Colombia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

En febrero de 2015 se presentó a consulta en la clínica veterinaria Lucky Pet's Center de la ciudad de Pereira, un canino hembra de tres años de edad, cruce de labrador, con 20 kg de peso corporal, que evidenciaba una protuberancia a nivel de la vagina con sangrado y presencia de pus (Figura 1). En la anamnesis la propietaria reporta que la paciente presenta comportamientos anormales, ya que levanta la pata al orinar e intenta montar otras hembras. Posteriormente, se procedió a realizar un examen general por sistemas, una ecografía abdominal ventral, radiografía latero-lateral y la toma de sangre para realizar un cuadro hemático.

Ante la sospecha de ambigüedad genital se tomó una muestra de sangre periférica en un tubo BD vacutainer con heparina como anticoagulante, con el que posteriormente se realizó un cultivo de linfocitos en cuatro medios diferentes con RPMI 1.640, suplementado con suero fetal bovino al 10% y se realizó la incubación por 60 horas. Seis horas antes de la cosecha los medios fueron tratados con un pulso de BrdU y 1 hora antes con Colcemid. Transcurrido este tiempo se cosechó cada medio. Posteriormente se gotearon placas de los cuatro cultivos y se les aplicó el protocolo de tinción diferencial para la obtención de bandas R-replicativas. Se observó al microscopio y se evaluaron 30 mitosis a las cuales se les hizo conteo cromosómico para la detección de los cromosomas sexuales. La prueba fue realizada en el laboratorio de genética de la Universidad Nacional de Colombia sede Medellín.

RESULTADOS

Al chequeo clínico se halló una frecuencia respiratoria de 40 rpm, llenado capilar de

menos de 1 segundo y una frecuencia cardíaca de 120 ppm. El examen por sistemas se encontró normal, a excepción del sistema reproductivo en el que se evidencia un clítoris agrandado (pseudopene) con presencia de un orificio uretral el cual mostró resistencia a la colocación de una sonda. La imagen ecográfica evidencia una estructura radio opaca caudal a nivel del clítoris, similar al hueso del pene. Las imágenes ecográficas revelaron un área anecogénica tubular bajo la vejiga, compatible con el cuello del útero en una hembra (Figura 2). Aunque se observa una estructura lateral parecida al tejido gonadal, no fue posible su confirmación. Se realizó un cuadro hemático el cual exhibió una leve leucocitosis (22.500 leucocitos/ μ l) y leve neutrofilia (11,907%), causada posiblemente por el proceso de inflamación en el clítoris.

En las 30 metafases observadas al microscopio, se obtuvo un número cromosómico $2n=78$, característico del canino, con 76 cromosomas somáticos acrocéntricos y dos sexuales metacéntricos de diferente tamaño, correspondientes a los cromosomas X y Y, como se señala en la Figura 3. Con lo observado se puede determinar que el sexo cariotípico de animal corresponde a un macho, lo que contrasta con el sexo fenotípico observado y los genitales.

De acuerdo con la clasificación de intersexualidad tradicional el hallazgo es compatible con un pseudohermadrodita macho, aunque no fue posible hacer análisis del tejido gonadal debido a la negación del propietario a realizar alguna intervención quirúrgica. No obstante, según la clasificación reciente propuesta por Poth *et al.* (2010), el paciente puede ser diagnosticado como macho con un desorden del desarrollo sexual (DSD) fenotípico (78, XY). Sin embargo, no es posible asegurar si hay persistencia de los



FIGURA 1. Genitales externos de un canino con presencia de un clítoris agrandado (pseudopene).

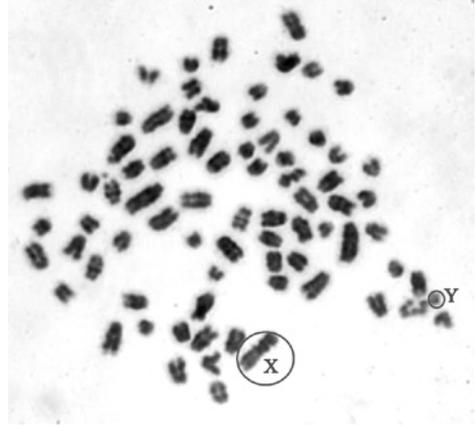


FIGURA 3. Metafase de leucocitos $2n=78, XY$. Señalados en círculos se observan 76 autosomas acrocéntricos y cromosomas sexuales metacéntricos de diferente tamaño.



FIGURA 2. Ecografía que muestra un área anecogénica similar al cuello del útero con ubicación ventral a la vejiga.

conductos Mülllerianos (78, XY, DSD, PMDS) o si es un macho con fallo de la masculinización dependiente de andrógenos (78, XY, DSD).

DISCUSIÓN

Los desórdenes del desarrollo sexual son poco frecuentes en caninos. Diversos casos, con desórdenes diferentes de sexo cromosómico.

sómico, gonadal o fenotípico, han sido reportados en razas como Coker Spaniel (Kim y Kim 2006), Basset Hound (Hubler *et al.* 1999), Pug (Bartel *et al.* 2015), Weimaraner (Martin *et al.* 2011), Poodle (Goldschmidt *et al.* 2001), Yorkshire Terrier (Schelling *et al.* 2001) y Labrador (Wernham y Jerram 2006), entre otros.

Se encontró que el canino que se presentaba como hembra, cromosómicamente era un macho genético, con lo cual se puede clasificar como macho con un desorden del desarrollo sexual fenotípico (78, XY, DSD). Es importante tener en cuenta que en los mamíferos el desarrollo y diferenciación sexual es un proceso mediado por la síntesis y acción de varias proteínas y hormonas fetales diferentes (Miller 2002).

El sexo fenotípico es regulado por las gónadas después de la diferenciación; si las gónadas toman una vía testicular, se producen dos hormonas responsables de la masculinización, la primera de ellas es el factor de inhibición mulleriano (FIM) y la segunda es la testosterona, la cual es convertida en di-hidrotestosterona (DHT) en el tejido blanco (Alam *et al.* 2007). La ausencia de DHT genera el desarrollo de genitales externos similares a las líneas femeninas, lo cual pudo haberse presentado en este caso, aunque como el perro fue rescatado de la calle se desconocen los antecedentes. En algunos casos, el hiper-estrogenismo y los bajos niveles de testosterona contribuyen a la disgénesis de los genitales externos de macho y el criptorquidismo unilateral o bilateral (Brown *et al.* 1976). Sin embargo, en este caso no hay evidencias de algún tratamiento hormonal que hubiera influido para generar el desorden.

En el caso del pseudohermafroditismo macho, algunos problemas genéticos pueden generar resistencia a andrógenos

o desordenes asociados a su biosíntesis. En algunas ocasiones las hormonas no pueden ejercer su efecto en los tejidos debido a la deficiencia de 5 α -reductasa, lo cual impide la formación de DHT, que es la forma activa de la testosterona (Miller 2002). Existen dos isoenzimas diferentes, la de tipo I y tipo II, que al mutar generan resistencia a andrógenos y disminución en la formación de DHT, respectivamente. Otra causa de pseudohermafroditismo macho puede ser la agénesis de células de Leydig por un problema de secreción de las células de Sertoli (Alam *et al.* 2007). Sin embargo en este caso, no puede asegurarse alguna de estas causas como más posible que otra.

En el desarrollo del presente caso se utilizó el examen clínico apoyado de ecografía, radiografía y cariotipo con bandas R-replicativas. Sin embargo, de acuerdo al caso, es posible utilizar diferentes herramientas que permitan llegar a un diagnóstico correcto (Corona y León *et al.* 2014; Martin *et al.* 2011; Sánchez y Raiteri 2013); en este sentido, el uso de diferentes alternativas debe depender de los hallazgos de las imágenes diagnósticas y el examen clínico, para tomar decisiones que permitan realizar un adecuado diagnóstico.

El diagnóstico diferencial de individuos intersexo comúnmente se realiza con el apoyo de imágenes ecográficas, laparotomía exploratoria, inspección de las gónadas, cariotipo y la apariencia fenotípica externa de los órganos reproductivos (Kuiper y Distl 2004). No obstante, se recomienda usar pruebas histológicas de las estructuras gonadales y pruebas serológicas para testosterona después de estímulo con gonadotropinas, así como el uso de pruebas de citogenética como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para poder detectar secuencias específicas de ADN

que permitan aclarar completamente los casos y entender las alteraciones genéticas, si están presentes (Martin *et al.* 2011).

En el presente caso no fue posible realizar la intervención quirúrgica por la negación de la propietaria a someter a cirugía a su mascota. Sin embargo, para la evaluación correcta de los casos se recomienda realizar laparotomía exploratoria para confirmar la presencia de útero y tejido testicular y realizar histología de aquellos tejidos gonadales que se logren hallar. Adicionalmente, es recomendable retirar las estructuras para evitar posibles patologías del tracto reproductivo y conseguir la disminución de la influencia hormonal (Güveniç *et al.* 2006). Igualmente se recomienda la extracción del pseudopene para mejorar la calidad de vida del paciente, además para evitar confusiones con otras alteraciones como el tumor venéreo transmisible y la hiperplasia vaginal (Inforzato *et al.* 2009).

CONCLUSIONES

Con las herramientas utilizadas en este trabajo y disponibles en Colombia para caninos, es posible solucionar adecuadamente casos de ambigüedad sexual y tomar decisiones pertinentes de acuerdo a cada caso. Sin embargo, en el país se presenta una dificultad para efectuar pruebas diagnósticas como la técnica FISH y medición de niveles de testosterona, antes y después de la sensibilización con gonadotropina coriónica humana u otra gonadotropina, para la resolución de estos casos en caninos.

REFERENCIAS

Alam MR, Cho YG, Cho SJ, Lee JI, Lee HB, Tae HJ, Kim IS, Kim NS. 2007. Male pseudoher-

maphroditism in dogs: three case reports. *Vet Med (Praha)*. 52(2): 74–78.

Bartel C, Meyer F, Schafer-Somi S, Walter I. 2015. Expression of steroid hormone receptors in the genital structures of a true hermaphrodite pug dog. *Reprod Domest Anim*. 50(1): 164-167. Doi: 10.1111/rda.12458.

Brown TT, Buerk JD, McEntee K. 1976. Male pseudohermaphroditism, cryptorchism, and Sertoli cell neoplasia in three miniature schnauzers. *J Am Vet Med Assoc*. 169(8): 821–825.

Corona JL, León I. 2014. Primer caso de hermafroditismo verdadero en una perra mestiza en Isla de Toas, Venezuela. *RedVet*. 15(2): 1-6.

Feldman EC, Nelson RW. 2007. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction: With Veterinary Consult Access*. 3° ed. Saunders. 1089 p.

Goldschmidt B, El-Jaick KB, Souza LM, Carvalho ECQ, Moura Filho VLS, Benevides IM. 2001. Cryptorchidism associated with 78,xy/79,xy mosaicism in dog. *Isr J Vet Med*. 56(2): 56–58.

Güveniç K, Toydemir F, Sontaş H, Şenünver A. 2006. A Cocker Spaniel bitch with uterus unicornis (Unilateral cornual agenesis). *J Fac Vet Med Istanbul Univ*. 32(3): 69-73.

Hare WC. 1976. Intersexuality in the dog. *Can Vet J*. 17(1): 7-15.

Hubler M, Hauser B, Meyers-Wallen VN, Arnold S. 1999. Sry-negative XX true hermaphrodite in a Basset hound. *Theriogenology*. 51(7): 1391-1403. Doi: 10.1016/S0093-691X(99)00082-5.

Inforzato G, Santos W, Climeni B, Filadelpho A. 2009. Pseudo-hermafroditismo em cães – Revisão de literatura. *Rev Cient Electrónica Med Vet*. 7(12): 1-6.

Kim K, Kim O. 2006. A hermaphrodite dog with bilateral ovotestes and pyometra. 7(1): 87-88. Doi: 10.4142/jvs.2006.7.1.87.

Kuiper H, Distl O. 2004. Intersexuality in dogs: causes and genetics. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 111(6): 251-258.

Martin L, Quero AAM, Ferré DM, Albarracín L, Hynes V, Larripa IB, Gorla NB. 2011. Un caso de hermafroditismo verdadero 78, XX en una perra Weimaraner. *Arch Med Vet*. 43(3): 299–302. Doi: 10.4067/S0301-732X2011000300013.

- Maxie MG, editor. 2007. Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. 5^a ed. Edinburgh (ES): Elsevier Saunders Ltda. 2340 p.
- Meyers-Wallen VN, Patterson DF. 1989. Sexual differentiation and inherited disorders of sexual development in the dog. *J Reprod Fertil Suppl.* 39: 57-64.
- Miller WL. 2002. Disorders of androgen biosynthesis. *Semin Reprod Med.* 20(3): 205–216. Doi: 10.1055/s-2002-35385” 10.1055/s-2002-35385.
- Poth T, Breuer W, Walter B, Hecht W, Hermanns W. 2010. Disorders of sex development in the dog—Adoption of a new nomenclature and reclassification of reported cases. *Anim Reprod Sci.* 121(3-4): 197–207. Doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.04.011.
- Sánchez A, Raiteri L. 2013. Pseudohermafroditismo canino: descripción de un caso. *Rev Inv Vet Perú.* 24(4): 551–554. Doi: 10.15381/rivep.v24i4.2734.
- Schelling C, Pienkowska A, Arnold S, Hauser B, Switonski M. 2001. A male to female sex-reversed dog with a reciprocal translocation. *J Reprod Fertil Suppl.* 57: 435–438.
- Wernham BGJ, Jerram RM. 2006. Male pseudohermafroditism in a Labrador Retriever, and a review of mammalian sexual differentiation. *N Z Vet J.* 54(5): 248-252. Doi: 10.1080/00480169.2006.36706.

Article citation:

Valencia S, Gonzalez JC, Rincón JC. 2017. Un caso de desorden del desarrollo sexual en un canino mestizo. [A case of a disorder sexual development in a hybrid dog]. *Rev Med Vet Zoot.* 64(2): 70-76. Doi: 10.15446/rfmvz.v64n2.67211.