

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Adenoma de células de Sertoli bilateral en paciente con síndrome de insensibilidad a los andrógenos



Pablo Verdecchia^{a,*}, Gemma Escribano^a, Tamara García^a, Laura Cusiné^a,
Irene Mora^a, Jordi Casalots^b y Angel Guerra^a

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Igualada, Igualada, Barcelona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Igualada, Igualada, Barcelona, España

Recibido el 4 de diciembre de 2013; aceptado el 11 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 10 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos;
Amenorrea primaria;
Fenotipo femenino;
Gónadas masculinas;
Adenoma de células de Sertoli

KEYWORDS

Androgen insensitivity syndrome;
Primary amenorrhea;
Female phenotype;
Masculine gonads;
Sertoli cell adenoma

Resumen El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se caracteriza por la presencia de fenotipo femenino, gónadas masculinas y cariotipo 46,XY. Es la causa más común de pseudohermafroditismo masculino y la tercera causa más frecuente de amenorrea primaria, después de la disgenesia gonadal y la ausencia congénita de vagina. Es una entidad cuya importancia radica en su diagnóstico precoz en la pubertad por el riesgo de desarrollo de tumores testiculares. En este artículo se presenta un caso de diagnóstico tardío de síndrome de insensibilidad a los andrógenos asociado a adenoma de células de Sertoli.

© 2013 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bilateral Sertoli cell adenoma in a patient with androgen insensitivity syndrome

Abstract Androgen insensitivity syndrome is characterized by the presence of a female phenotype, masculine gonads, and 46,XY karyotype. This syndrome is the most common cause of masculine pseudohermaphroditism and is the third most frequent cause of primary amenorrhea after gonadal dysgenesis and congenital absence of the vagina. The importance of this entity lies in its early diagnosis in puberty because of the risk of testicular tumors. In this article, we present a case of late diagnosis of androgen insensitivity syndrome related to Sertoli cell adenoma.

© 2013 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos es la causa más común de pseudohermafroditismo masculino y la tercera causa más frecuente de amenorrea primaria, después de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pverdecchia@hotmail.com (P. Verdecchia).

disgenesia gonadal (síndrome de Swyer) y la ausencia congénita de vagina (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser).

Fue descrito por primera vez por Morris como síndrome de feminización testicular.

Su frecuencia en la población oscila entre 1/20.000 y 1/60.000 nacimientos¹.

Es consecuencia de una resistencia periférica a la acción de los andrógenos y se hereda de manera recesiva ligada a X. Esta resistencia se debe a una variedad de alteraciones que van desde una ausencia total de receptores hasta alteraciones de unión posreceptor. Estas alteraciones se traducen clínicamente en varios cuadros, entre los que se incluyen el síndrome de insensibilidad a los andrógenos completo e incompleto (síndrome de Reifenstein). La forma completa se caracteriza por cariotipo 46,XY, la presencia de fenotipo femenino, vagina corta y ciega, ausencia de útero y trompas de Falopio, y presencia de testículos. Estos suelen estar mal descendidos, lo que constituye un riesgo para el desarrollo de neoplasias testiculares, el cual aumenta con la edad. Afortunadamente, este síndrome es diagnosticado en la pubertad, por lo que el riesgo de malignización desaparece con la gonadectomía profiláctica, pero hay casos que se diagnostican tardíamente en la edad adulta. En este artículo, se presenta un caso de diagnóstico tardío de síndrome de insensibilidad a los andrógenos asociado a adenoma de células de Sertoli.

Caso clínico

Paciente de 56 años, que consulta por dolor en la fosa ilíaca derecha y el hipogastrio. De la anamnesis se recoge como antecedente quirúrgico la apendicectomía y como antecedentes ginecoobstétricos la menarquia a los 12 años, ciclos regulares, nuligesta y menopausia a los 50 años. A la exploración física, la paciente presenta fenotipo femenino normal, con genitales externos de apariencia normal, ausencia de vello púbico; al tacto vaginal se objetiva una vagina rígida de 2 cm de profundidad, no se tacta cérvix, y a la palpación bimanual se objetiva una masa fija que ocupa todo el hipogastrio y que llega a nivel umbilical.

En la ecografía vaginal se observan 3 formaciones. La primera en el fondo de saco de Douglas, de aspecto quístico,



Figura 1 Ecografía transvaginal: masa heterogénea.



Figura 2 RMN: tumor sólido abdominal.

de límites bien definidos, de 59 × 83 mm, sin papilas ni excrecencias; Doppler color negativo. Cranealmente a la primera, una imagen tubular heterogénea de 49 × 30 mm, y sobre esta segunda, una tercera imagen heterogénea de 117 × 64,1 mm (fig. 1), ambas Doppler color negativo. No se evidencia formación pélvica compatible con útero. Se decide realizar una resonancia magnética (RMN) y solicitar marcadores tumorales. La RMN informa de tumoración sólida de aproximadamente 130 mm de diámetro transversal, a nivel de la línea media infraumbilical (fig. 2), con estructuras compatibles con tumoraciones mesenquimales (fig. 3). En el fondo de saco de Douglas se detecta una formación quística de paredes finas, compatible con cistadenoma ovárico y, además, se informa de la falta de un útero claramente visible

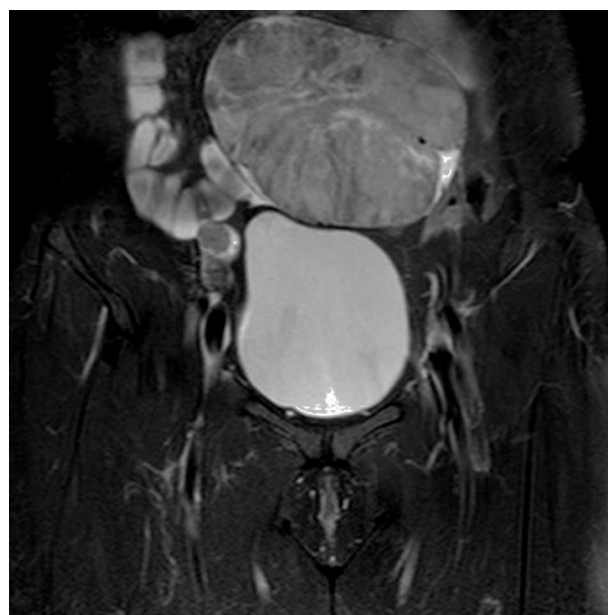


Figura 3 RMN: tumor sólido en relación con la vejiga.

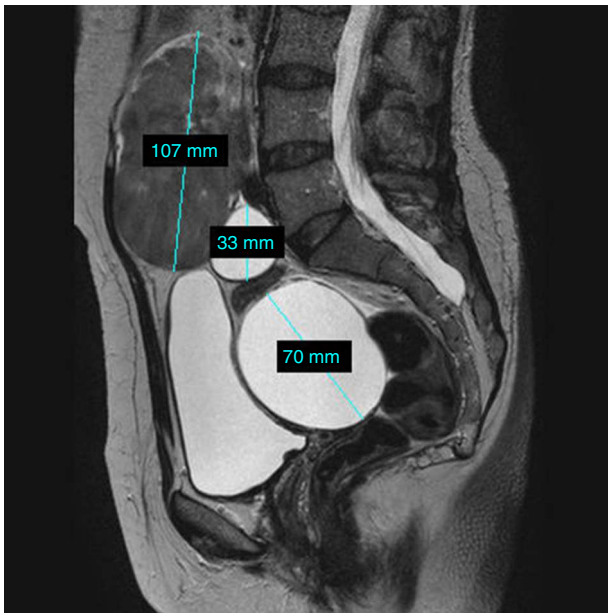


Figura 4 RMN; tumor sólido, masas quísticas y ausencia de útero.

(fig. 4). No se observan imágenes adenopáticas ni líquido peritoneal.

Los marcadores tumorales reportan niveles dentro de la normalidad (alfafetoproteína 1,9 $\mu\text{g/L}$, CA 125 30,4 U/mL, CA 15-3 18,2 U/mL, CA 19-9 17,4 U/mL, CEA 14 $\mu\text{g/L}$).

Se realiza una laparoscopia exploradora en la que se constata la ausencia de útero (fig. 5). En la zona anexial derecha, se observa una formación nacarada de 20 mm de diámetro; caudal a la misma se observa una masa quística torsionada de 50 mm (fig. 6) y en la zona anexial izquierda una formación sólido-quística de 150 \times 120 mm (figs. 7-9). No se observan implantes peritoneales. Se decide convertir a laparotomía al no poder descartar la ausencia de malignidad. Se realiza exéresis de las masas antes descritas. El postoperatorio cursa dentro de la normalidad.

El análisis anatomopatológico informa adenoma de células de Sertoli bilateral (fig. 10) y el citogenético muestra un

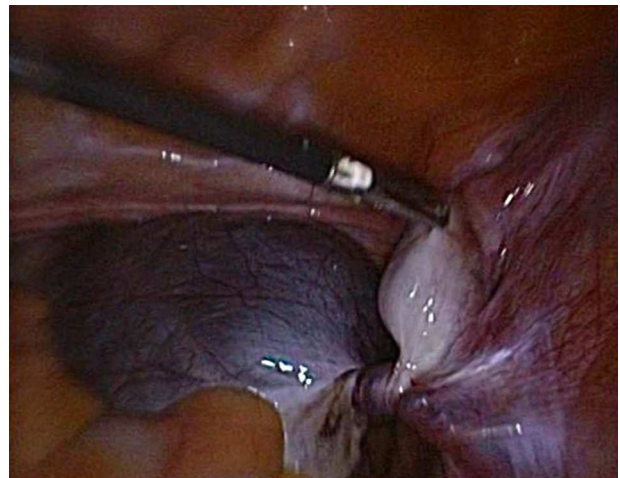


Figura 6 Masa quística torsionada.

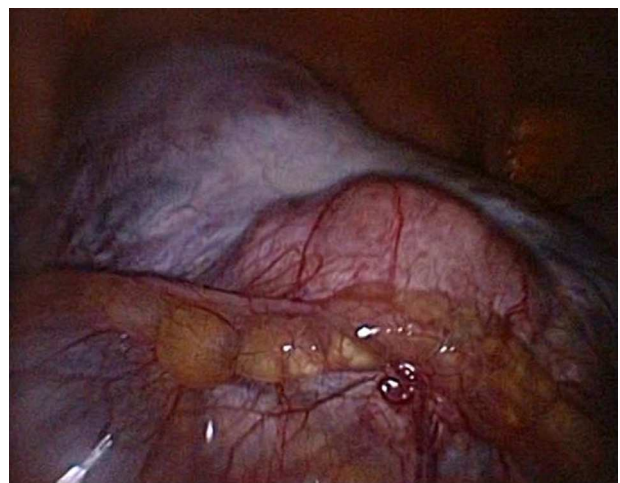


Figura 7 Zona anexial izquierda, masa sólido quística.

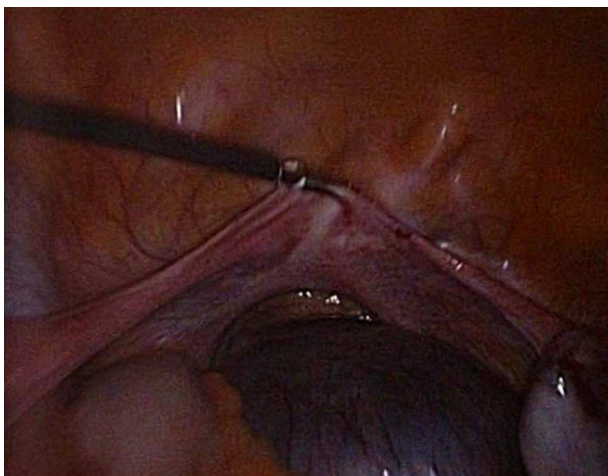


Figura 5 Cavidad pélvica, ausencia de útero.

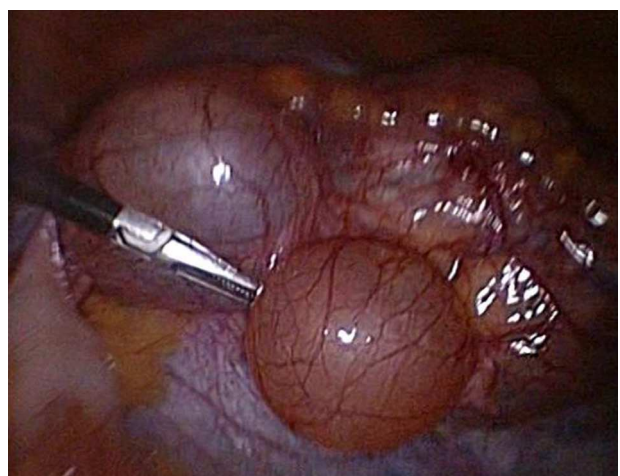


Figura 8 Zona anexial izquierda, masa sólido quística.

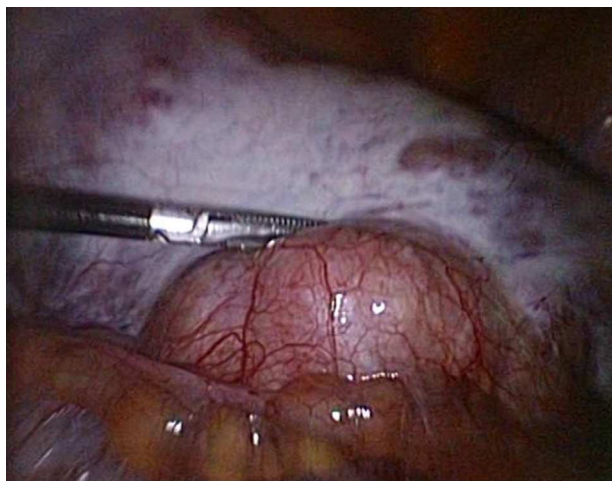


Figura 9 Zona anexial izquierda, masa sólida quística.

cariotipo masculino (46,XY). Se establece el diagnóstico de síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

Discusión

En el síndrome de insensibilidad a los andrógenos la secreción de testosterona inhibe el desarrollo de los conductos de Müller, por lo que no existen órganos genitales internos femeninos. No obstante, el desarrollo fenotípico es femenino, ya que los tejidos periféricos no reconocen la testosterona. Se diagnostica típicamente en la pubertad, puesto que produce amenorrea primaria y esterilidad; solo en algunos casos, como en el que aquí se presenta, puede diagnosticarse en la edad adulta. Aunque es una forma de presentación rara, en la literatura existen varias publicaciones previas de diagnósticos tardíos de este síndrome por asociación a tumoraciones de las gónadas²⁻⁵.

En el caso de una paciente con fenotipo femenino normal y evidencia o alta sospecha de ausencia de útero en una primera exploración física y ecográfica, el diagnóstico diferencial se ha de realizar entre el síndrome de insensibilidad a

los andrógenos y el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser; en este caso, las gónadas son ovarios y el cariotipo 46,XX. La exploración quirúrgica de las gónadas en el caso de tumoraciones de las mismas, que pueden ser bilaterales, como en el caso que presentamos, no siempre permite distinguir si estamos ante testículos u ovarios, por lo que el estudio citogenético en sangre periférica es crucial para poder hacer el diagnóstico diferencial. Stewart et al.⁶ proponen una alternativa al estudio citogenético, que es la detección del cromosoma Y mediante hibridación in situ fluorescente en las muestras de tumoraciones gonadales de pacientes con fenotipo femenino.

Con respecto al papel de las pruebas de imagen en el proceso diagnóstico, la ecografía aporta una alta sospecha de ausencia uterina y la RMN, considerada como técnica *gold standard*, permite completar y precisar el estudio anatómico, como ocurrió en nuestro caso.

El estudio hormonal en pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos no desempeña un papel fundamental en el proceso diagnóstico pero en caso de realizarse se encuentran niveles de testosterona normal o ligeramente elevados, hormona luteinizante elevada, hormona folículo estimulante normal o elevada y estradiol elevado (con respecto a los valores normales para un hombre).

Desde el punto de vista anatomopatológico, los testículos de las pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos presentan una hiperplasia de células de Leydig, ausencia de diferenciación tubular y disminución importante o ausencia de células germinales⁵. Los tumores de células de Leydig son los tumores de los cordones sexuales más frecuentes en la población general. El adenoma de Pick (adenoma de células de Sertoli) es una lesión poco frecuente, no neoplásica, que suele ser un hallazgo incidental en el examen microscópico del testículo, generalmente no descendido. La posibilidad de encontrarnos con una neoplasia en estas pacientes se ha de contemplar sobre todo en las pacientes de mayor edad. El riesgo de desarrollo de una tumoración maligna en una paciente con síndrome de insensibilización a los andrógenos a los 25 años es del 3,6%, mientras que a los 50 años es de un 33%⁷. Wysocka et al.² e Iwamoto et al.⁵ han publicado casos de tumoraciones malignas en los que existen metástasis con origen en un adenoma de células de Sertoli y un tumor maligno de células de Leydig.

La relación familiar en este síndrome es habitual. Baksu et al.⁸ reportan un caso de 2 hermanas con la misma patología e Iwamoto et al.⁵ presentan una paciente con 6 hermanas, 4 de las cuales eran amenorreicas y de las 2 restantes una tenía una hija con amenorrea primaria. Nuestra paciente presenta una hermana con diagnóstico en la edad tardía de agenesia uterina que, al igual que ella, refiere ciclos menstruales regulares en la primera visita ginecológica. En este caso, no se ha hecho confirmación diagnóstica por decisión de la paciente.

La paciente actualmente se encuentra asintomática y es controlada regularmente en el Servicio de Ginecología de nuestro hospital.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

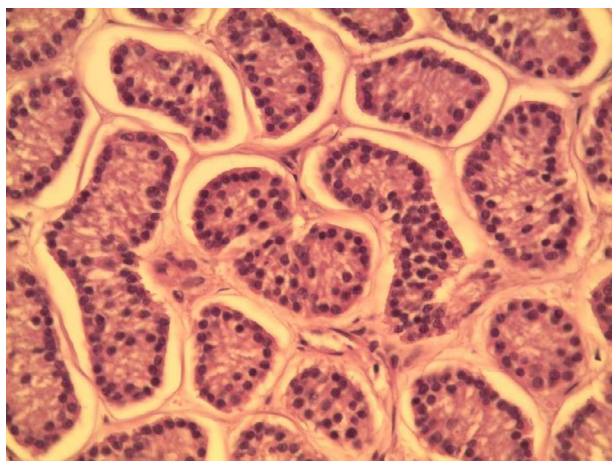


Figura 10 Túbulo revestido por células de Sertoli inmaduras.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Speroff L, Fritz MA. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006: 114–5. p. 338–342.
2. Wysocka B, Serkies K, Debniak J, Jassem J, Limon J. Sertoli cell tumor in androgen insensitivity syndrome. A case report. *Gynecol Oncol.* 1999;75:480–3.
3. Fleckenstein H, Gunawan B, Brinck U, Wuttke W. Simultaneous Sertoli cell tumor and adenocarcinoma of the tunica vaginalis testis in a patient with testicular feminization. *Gynecol Oncol.* 2002;84:460–3.
4. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): A clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1991;10:126–44.
5. Iwamoto I, Yanazume S, Fujino T, Yoshioka T. Leydig cell tumor in an elderly patient with complete androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Oncol.* 2005;96:870–2.
6. Stewart CJ, Baker E, Beaton C, Crook M, Peverall J. Detection of Y-chromosome in gonadal tumours using fluorescence in situ hybridization: Diagnostic value in intersex conditions including older patients with clinically unsuspected androgen insensitivity syndrome. *Histopathol.* 2008;52:175–82.
7. Handa N, Nagasaki A, Tsunoda M, Ohgami H, Kawanami T, Sueishi K, et al. Yolk sac tumor in a case of testicular feminization syndrome. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1366–8.
8. Baksu A, Kabukcuoglu F, Bakau B, Goker N. Bilateral sertoli cell adenoma and serous cyst in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Eur J Obst Gynecol.* 2004;114:104–7.