

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos familiar

Marta Canals de Ros^{a,*}, Beatriu Roca Comella^a, Marc Cahuana Bartra^a,
Alejandro Celma Bueso^a, Dolors Güell Puigcercós^b, Ignasi Roig Quilis^c y Jordi Sáez Ferrer^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

Recibido el 3 de noviembre de 2011; aceptado el 10 de julio de 2012

Disponible en Internet el 9 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos;
Trastornos de la diferenciación sexual;
Receptor de andrógenos;
Amenorrea;
Esterilidad

KEYWORDS

Androgen-insensitivity syndrome;
Sex differentiation disorders;
Androgen receptors;
Amenorrhea;
Infertility

Resumen El síndrome de insensibilidad a los andrógenos es el más frecuente de los trastornos del desarrollo sexual con cariotipo XY y fenotipo femenino. Se debe a una mutación en el gen del receptor de andrógenos, situado en el cromosoma X. El diagnóstico suele realizarse en la infancia por hernias inguinales o en la pubertad por amenorrea primaria. Hay riesgo de malignización de las gónadas, por lo que es necesaria su extirpación. Presentamos una paciente de 25 años con amenorrea primaria diagnosticada de síndrome de insensibilidad a los andrógenos que refiere 4 familiares con el mismo diagnóstico.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Familial androgen insensitivity syndrome

Abstract Androgen insensitivity syndrome is the most frequent of the sexual development disorders with 46,XY karyotype and female phenotype. This syndrome is due to a mutation in the androgen receptor gene, which lies on the X-chromosome. Diagnosis is usually made in childhood due to inguinal hernias or during puberty due to primary amenorrhea. Gonadal extirpation is required because of the risk of malignant transformation. We present a 25-year-old patient with primary amenorrhea diagnosed with androgen insensitivity syndrome, who reported four relatives with the same diagnosis.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA), también conocido como síndrome de Morris o feminización testicular, es el más frecuente de los trastornos del desarrollo sexual con cariotipo XY, antes denominados pseudohermafroditismos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sopranis@yahoo.es (M. Canals de Ros).

masculinos¹⁻³. Son individuos con sexo cromosómico y gonadal masculino pero con fenotipo femenino en el caso de SIA completo y con virilización variable en el caso de SIA parcial. Está causado por diversas mutaciones que causan pérdida funcional en el gen que codifica para el receptor de andrógenos, provocando resistencia periférica a los andrógenos⁴. Se transmite por medio de un gen recesivo ligado al cromosoma X materno, responsable del receptor intracelular de andrógenos.

Caso clínico

Paciente de 25 años, de origen paraguayo, que consulta por amenorrea primaria. Como antecedentes personales presenta retraso psicomotor secundario a hipoxia perinatal y epilepsia en tratamiento. No refiere antecedentes familiares de interés en el momento de la anamnesis.

A la exploración física, se trata de una paciente con desarrollo sexual femenino normal para su edad, excepto ausencia de vello axilar y vello pubiano algo escaso (etapa de Tanner 4). Desarrollo mamario normal (etapa de Tanner 5). Mide 170 cm y pesa 60 kg. Los genitales externos femeninos son de aspecto normal, se objetiva: el himen íntegro, con orificio central que permite el paso de una torunda. Se palpan 2 pequeñas hernias inguinales bilaterales en cuyo seno se aprecian sendas formaciones nodulares, de unos 2-3 cm.

Se solicita un perfil analítico hormonal en el que destaca un nivel de testosterona elevado, 49 nmol/l (intervalo de referencia 0,22-2,9), discreta elevación de la Δ -4-androstendiona, 4,38 ng/ml (intervalo de referencia 0,3-3,3), LH elevada (14 mUI/ml), FSH normal (6,71 mUI/ml), estradiol normal (50 pg/ml) y sulfato de dihidroepiandrosterona (S-DHT) normal (7,84 μ mol/l). Un segundo análisis confirma el resultado de testosterona elevada (52 nmol/l).

La ecografía ginecológica transabdominal informa de la ausencia de genitales internos, con sospecha de vagina ciega (6 cm). La ecografía abdominal es normal. Se practica una ecografía de partes blandas del canal inguinal que

objetiva 2 nódulos bilaterales de estructura homogénea, sin lesiones focales, que en el contexto clínico/bioquímico de la paciente serían compatibles con gónadas masculinas. Se realiza una resonancia magnética pelviana que muestra ambos canales inguinales ocupados por sendas estructuras nodulares bien delimitadas y de señal intermedia y homogénea, compatibles con testículos normodesarrollados. También informa de hallazgos radiológicos sugestivos de genitales internos femeninos rudimentarios y no se identifican alteraciones morfológicas a nivel renal.

El estudio citogenético en sangre periférica confirmó la existencia de un cariotipo normal 46,XY.

Con la recopilación de la información clínica y las pruebas complementarias, proponemos el diagnóstico de síndrome de insensibilidad a los andrógenos completo.

En la visita informativa de los resultados obtenidos, reinterrogamos a la madre de la paciente, quien explica que existen otros casos similares en la familia; con dicha información diseñamos el árbol genealógico (fig. 1). Llama la atención que en la generación de la madre de la paciente son 7 hermanas y que ninguna de ellas está afectada por el SIA; sin embargo, son portadoras al menos 3 de ellas, ya que tienen hijas con amenorrea primaria, y alguna de ellas intervenidas de «hernias inguinales», según refiere su tía.

Para completar el estudio se cursó el análisis genético para el gen del receptor de andrógenos (RA). Se hallaron 2 mutaciones puntuales: en el exón 1 se encuentra una mutación R210R silente, en el exón 7 se encuentra un cambio de G por A a nivel del codón 866 que predice en la proteína el cambio del aminoácido 866 (valina por metionina), mutación V866 M. Se efectuó el análisis genético a la hermana, siendo el resultado de ausencia de mutación a nivel del gen del RA. Se recomendó el estudio genético de las tías y primas de la paciente.

Dada la edad de la paciente, se le propuso una orquiectomía inguinal bilateral (fig. 2). La técnica quirúrgica consistió en la disección del cordón inguinal, la ligadura del conducto deferente y de los elementos vasculares por separado y la posterior sección del cordón.

El estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico de parénquima testicular bilateral (derecho 6 × 4 × 2 cm,

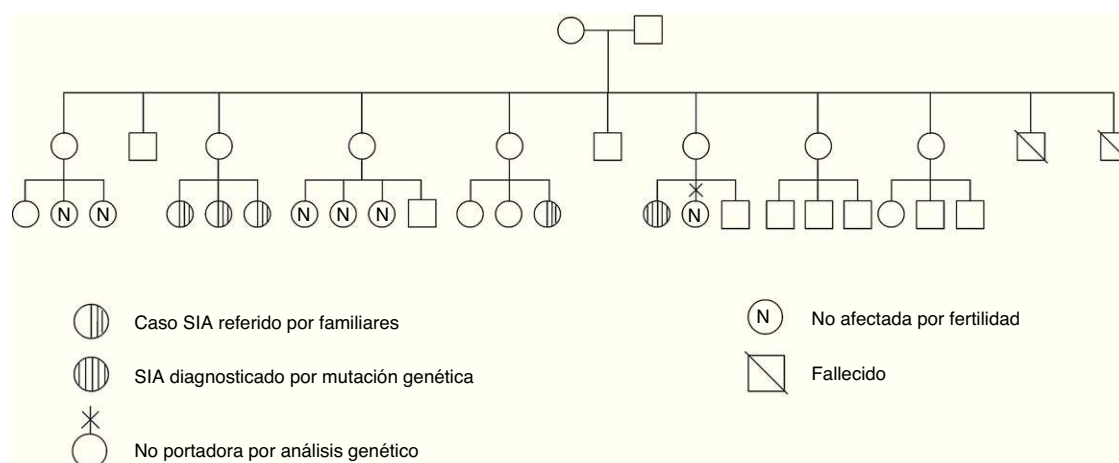


Figura 1 Árbol genealógico de la familia. Nuestra paciente es el miembro diagnosticado por mutación genética. Se observa una familia numerosa, con 4 primas de la paciente afectadas de SIA y destaca que ninguna de sus 6 tías está afectada por la mutación, ya que todas han tenido descendencia.

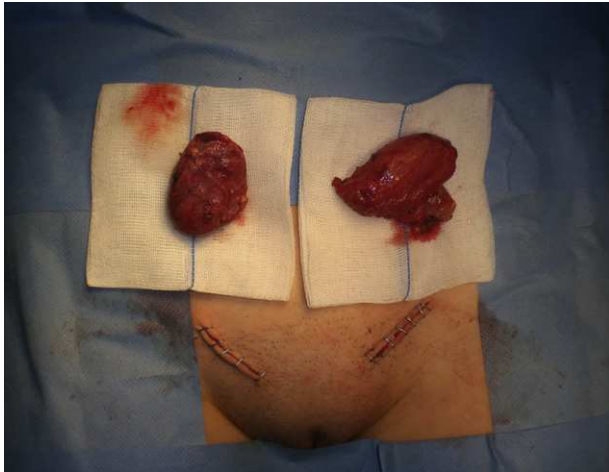


Figura 2 Piezas quirúrgicas. Aspecto macroscópico de las gónadas masculinas extraídas de ambos conductos inguinales durante la orquiectomía.

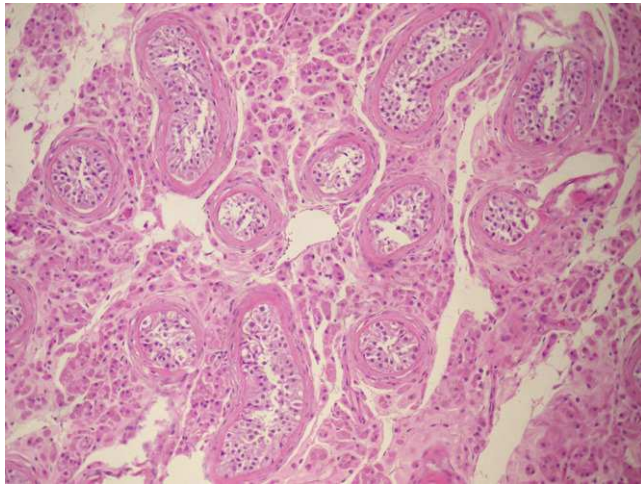


Figura 3 Aspecto microscópico de las gónadas: hiperplasia de células de Leydig en el intersticio, con atrofia tubular, engrosamiento de la membrana basal y atrofia espermatogénica con células de Sertoli.

izquierdo 5 × 4 × 1,8 cm), sin signos de malignización (fig. 3).

Se prescribe tratamiento hormonal sustitutivo combinado continuo con estradiol 20 µg y norestisterona 250 µg por vía transdérmica.

Discusión

El SIA es la tercera causa de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal y la ausencia congénita de vagina, y constituye el 10% del total de los casos de amenorrea primaria¹. Tiene una incidencia de 1/25.000-65.000 recién nacidos varones⁵⁻⁷. El motivo de consulta más habitual es una amenorrea primaria con desarrollo de caracteres sexuales normal, o en prepúberes al encontrar hernias inguinales bilaterales. En algún caso el diagnóstico es prenatal ante un cariotipo XY y visualización de genitales externos femeninos por ecografía.

Su etiología deriva de diversas mutaciones en el gen responsable del receptor intracelular de andrógenos^{8,9}, que conllevan una resistencia congénita total o parcial del efecto de los andrógenos circulantes en los órganos diana^{10,11}. El gen que codifica para el RA se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xq11-12)¹², lo que explica la presencia de un patrón hereditario ligado a X, recesivo, en los 2 tercios de los casos^{8,10}. El tercio restante parece corresponder a mutaciones de novo^{10,13}. Se han identificado alrededor de 200 mutaciones individuales.

En el SIA no se produce la inducción androgénica del desarrollo de los conductos wolffianos (epidídimo, vaso deferente y vesículas seminales) estimulados por la testosterona. Tampoco se produce el desarrollo de la próstata ni de los genitales externos masculinos, ya que requieren del estímulo de la dihidrotestosterona (DHT). Tanto la testosterona como la DHT requieren de la presencia del RA en los tejidos diana. Sin embargo, hay actividad de la hormona antimülleriana (AMH) y el individuo no experimenta desarrollo mülleriano (trompas de Falopio, útero y parte superior de la vagina). Los testículos suelen descender al anillo inguinal porque la AMH media su descenso transabdominal, pero no llegan al pliegue labioescrotal en ausencia de estímulo androgénico. La vagina es corta y tiene un extremo ciego, ya que únicamente se desarrolla la parte inferior que deriva del seno urogenital. El desarrollo de las mamas es normal y hay ausencia o disminución de vello axilar y pubiano¹. Las pacientes con SIA tienen un fenotipo femenino normal.

Encontramos SIA parcial o leve hasta en el 10% de los individuos afectados¹⁴. En estos casos, la virilización en el momento de la pubertad se puede dar en mayor o menor grado dentro de un gran espectro. Actualmente, se llama síndrome de Reifenstein a todas estas formas intermedias¹.

En la forma completa no hay respuesta a los andrógenos, por lo tanto, el desarrollo externo femenino es normal y los recién nacidos deben ser criados como mujeres¹. Actualmente, se considera una buena actuación informar del diagnóstico real a la paciente; además, las pacientes desean comprender su realidad y aprecian esta información. Estas pacientes son estériles, pero su identidad sexual es absolutamente femenina y esta debe ser reforzada, no cuestionada^{1,15}. En algunas mujeres con SIA completo es necesaria la elongación vaginal para la penetración; en cambio, otras tienen una longitud normal y refieren relaciones sexuales satisfactorias^{16,17}. Hay estudios que describen que las mujeres con SIA pueden alcanzar el clímax sexual, lo que indica que los andrógenos no son el único factor que interviene en este aspecto de la sexualidad^{5,16,18,19}, si bien se describe disminución de la libido en algunas mujeres con SIA^{19,20}.

En nuestro caso, el perfil hormonal es típico: LH elevada, niveles de testosterona masculina normales o ligeramente elevados, niveles elevados de estradiol (para un varón) y FSH de normal a elevada¹. Los niveles elevados de LH indican resistencia a nivel hipotálamo-hipofisario a la retroalimentación negativa para la secreción de gonadotropinas mediada por andrógenos. El aumento de LH estimula la producción de esteroides por las células de Leydig, resultando en un aumento de testosterona y estradiol. La aromatización periférica de la testosterona produce un aumento considerable de los estrógenos que, sin llegar a los niveles plasmáticos de una mujer normal en período fértil, son suficientes, en combinación con la resistencia a los andrógenos, para

condicionar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios hacia un patrón femenino en la edad puberal. En las pacientes con SIA, las concentraciones de la AMH y de la inhibina son normales, ya que la función de las células de Sertoli no se ve afectada, por lo que, junto a la presencia de estrógenos, los niveles de FSH no se elevan o solo se elevan ligeramente^{10,21,22}.

Los testículos presentan una histología similar a los testículos criptorquídicos, siendo estos azoospermicos, con células de Leydig hiperplásicas, lo que condiciona un elevado riesgo de degeneración neoplásica. Si bien en estos casos los tumores gonadales son relativamente tardíos, rara vez se detectan antes de los 25 años, y la incidencia es aproximadamente un 5-10%^{14,23}. Los tumores más frecuentes son los benignos y entre ellos el adenoma de células de Sertoli²⁴. El tumor maligno más frecuente es el seminoma^{23,24}.

La práctica habitual es la gonadectomía después de la pubertad, aproximadamente a los 16-18 años, para permitir la feminización completa de una forma fluida^{1,4}. Sin embargo, se han encontrado algunos casos de neoplasia en edades tempranas²⁵⁻²⁷, por lo que actualmente hay una tendencia a realizar la orquiectomía bilateral profiláctica en el momento del diagnóstico. Se indica la gonadectomía prepuberal en los casos en los que las gónadas inguinales son física o estéticamente incómodas, si es necesaria una herniorrafia inguinal o en los casos de SIA parcial ante las primeras manifestaciones clínicas de virilización. De esta manera, también se previene el trauma psicológico que se produciría en la adolescente al someterla a una castración y se evita el riesgo que conllevaría una pérdida de seguimiento de la paciente antes de la gonadectomía²⁸. Por otro lado, hay procedimientos de cirugía plástica que alargan la vagina usando injertos de piel, secciones de intestino, etc. Estos métodos tienen inconvenientes y solo deben ser usados cuando los procedimientos menos invasivos no hayan dado resultado. La vaginoplastia en la infancia tiene normalmente poco éxito y no debe ser practicada.

La detección de este síndrome requiere de un estudio minucioso de otros miembros de la familia por el riesgo de malignización que conlleva si no se realiza la gonadectomía profiláctica. El 60% de las pacientes tiene algún familiar afectado²⁹. La probabilidad de que las supuestas hermanas de los individuos afectados sean XY es 1 de cada 3. La probabilidad de que las hijas de una hermana normal de un individuo afectado sean XY es 1 entre 6¹.

En los casos de SIA es necesaria la terapia hormonal sustitutiva en el momento de iniciar la pubertad, si se realizó gonadectomía prepuberal, o inmediatamente después de la cirugía si ya se completó el desarrollo puberal³⁰.

Conclusión

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos es de herencia recesiva ligada a X y tiene riesgo de neoplasia gonadal, por lo que se debe estudiar a los familiares cercanos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Endocrinología ginecológica e infertilidad. 6.ª ed. Barcelona: Waverly Hispanica; 2000. p. 31-122, p. 339-374.
2. Savage MO, Chaussain JL, Evain D, Roger M, Canlorbe P, Job JC. Endocrine studies in male pseudohermaphroditism in childhood and adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978;8:219-31.
3. Ahmed SF, Hughes IA. The genetics of male undermasculinization. *Clin Endocrinol*. 2002;56:1-18.
4. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones*. 2008;7:217-29.
5. Wisniewski AB, Mazur T. 46 XY DSD with female or ambiguous external genitalia at birth due to androgen insensitivity syndrome, 5 α -reductase-2 deficiency, or 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a review of quality of life outcomes. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009;2009:567430.
6. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev*. 1995;16:271-321.
7. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:658-65.
8. Kuhnle U, Bollinger M, Schwarz HP, Knorr D. Partnership and sexuality in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. First results of a cross-sectional quality-of-life evaluation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993;45:123-6.
9. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*. 1990;346:240-4.
10. Money J, Schwartz M, Lewis VG. Adult heterosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46,XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46, XY androgen insensitivity syndrome compared. *Psychoneuroendocrinology*. 1984;9:405-14.
11. Dittman RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behaviour in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17:153-70.
12. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1989;44:264-9.
13. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxy-lase deficiency. *New Engl J Med*. 1987;316:178-82.
14. Griffin JE. Androgen resistance —the clinical and molecular spectrum. *New Engl J Med*. 1992;326:611-8.
15. Conn J, Gillam L, Conway GS. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ*. 2005;331:628-30.
16. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2664-9.
17. Purves JT, Miles-Thomas J, Migeon C, Gearhart JP. Complete androgen insensitivity: the role of the surgeon. *J Urol*. 2008;180:1716-9.
18. Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome "testicular feminization". *Am J Obstet Gynecol*. 1963;87:731-48.
19. Masica DN, Money J, Ehrhardt AA. Fetal feminization and female gender identity in the testicular feminizing syndrome of androgen insensitivity. *Arch Sex Behav*. 1971;1:131-42.

20. Minto CL, Liao KL-M, Conway GS, Creighton SM. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80:157–64.
21. Balducci R, Ghirri P, Brown TR, Bradford S, Boldrini A, Boscherini B, et al. A clinician looks at androgen resistance. *Steroids*. 1996;61:205–11.
22. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Cooper G, Danner R, Arthur A, et al. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity syndrome: evidence for secondary 5 α -reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1982;54:931–41.
23. Manuel M, Katayama KP, Jones Jr HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;124:293–300.
24. Bangsbøll S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71:63–6.
25. Madueño FJ, Abarca L, Calvo de Mora J, Rodríguez González R, Cuadrado MC, De Armas A, et al. Neoplasia gonadal y síndrome de Morris familiar. *Prog Obstet Ginecol*. 1995;38:49–52.
26. Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:530–1.
27. Müller J, Skakkebaek ME. Testicular carcinoma in situ in children with androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome. *Br Med J*. 1984;288:1419–20.
28. Williams D, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child*. 1993;68:343–4.
29. Boehmer AL, Brinkmann O, Brüggewirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4151–60.
30. Shah R, Woolley MM, Costin G. Testicular feminization: the androgen insensitivity syndrome. *J Pediatr Surg*. 1992;27:757–60.