

Víctor González-Sánchez^a, Oscar Moreno-Pérez^a,
Ruth Sánchez-Ortiga^a, Elena Gastaldo Simeón^b,
Antonio Miguel Picó Alfonso^{a,*}

^a Endocrinology and Nutrition Department, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Paediatric Endocrinology Department, Hospital de la Ribera, Alzira, España

* Corresponding author.

E-mail address: pico_ant@gva.es (A.M. Picó Alfonso).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.03.010>

Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos con persistencia de restos müllerianos. Descripción de un caso

Complete androgen insensitivity syndrome with persistent müllerian remnants. A case report

La diferenciación sexual es un proceso que se inicia precozmente durante la embriogénesis. En los varones, el gen SRY, ubicado en el brazo corto del cromosoma Y, codifica para el factor determinante testicular que determina la diferenciación de la gónada hacia testículo. La síntesis de andrógenos testiculares por las células de Leydig se inicia a partir de la octava semana del desarrollo, estimulada inicialmente por la gonadotropina coriónica (HCG) placentaria y, posteriormente, por la hormona luteinizante (LH). Las gonadotropinas fetales estimulan la producción a nivel testicular de hormona antimülleriana (AMH), que estimula la regresión de los conductos de Müller en los varones. La testosterona, cuya acción se inicia en la novena semana una vez que el receptor de andrógenos (RA) se encuentra presente, permite estabilizar los conductos de Wolff y su diferenciación hacia epidídimo, *vas deferens* y vesículas seminales. La conversión de la testosterona en su metabolito más activo, la dehidrotestosterona (DHT) permite el crecimiento del tubérculo genital dando origen al pene y el cierre del rafe ventral, originando la uretra penéana y el rafe escrotal (fig. 1).

El síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (SICA) es un desorden del desarrollo sexual XY en que existe una pérdida de función del RA. Se presenta en individuos con cariotipo 46 XY con genitales externos de fenotipo femenino.

Presentamos el caso de un recién nacido a término producto de un embarazo fisiológico, primera hija de padres sanos no consanguíneos. El peso de nacimiento fue 3.420 g y la longitud de nacimiento 50 cm, con Apgar 9-10. Al examen físico presentaba genitales externos femeninos normales y 2 masas de 1 cm en ambos conductos inguinales, por lo que se sospechó una hernia inguinal. La ecografía abdominal demostró la presencia de un proceso peritoneo-vaginal persistente en ambas regiones inguinales con herniación del contenido abdominal y 2 formaciones ovoideas homogéneas de un centímetro de diámetro con flujo al doppler en su interior, sin folículos sugerentes de gónadas. A los 2 días de vida presentaba LH y hormona folículo estimulante (FSH) menores a 0,1 IU/L (valores de referencia (VR): 0,02–7,0 mIU/l), testosterona de 1,45 nmol/L (VR: 0,42–0,72 nmol/L) y estradiol <73,4 pmol/L (esperable niveles marcadamente elevados).

Frente a la sospecha de gónadas en canal inguinal, la paciente fue sometida a cirugía al tercer día de vida. Una vaginoscopia intraoperatoria no mostró cuello uterino. La biopsia gonadal mostró un fragmento de parénquima testicular constituido por cordones sólidos con células de Sertoli y gonias, sin identificar células de Leydig. La biopsia de gónada izquierda mostraba un elevado número de gonias, hidátide quística y numerosas estructuras tubulares compatibles con epidídimo. En la vecindad, presentaba un conducto compatible con resto mülleriano (fig. 2). Se restituyeron ambos testículos en el abdomen.

El estudio del cariotipo fue 46 XY. El estudio molecular del gen del RA halló un cambio de base en el exón 5, que sustituía una arginina por glutamina en el codón 752 (R752X), mutación comunicada previamente en la literatura en un paciente con SICA¹, lo que confirmó el diagnóstico. El

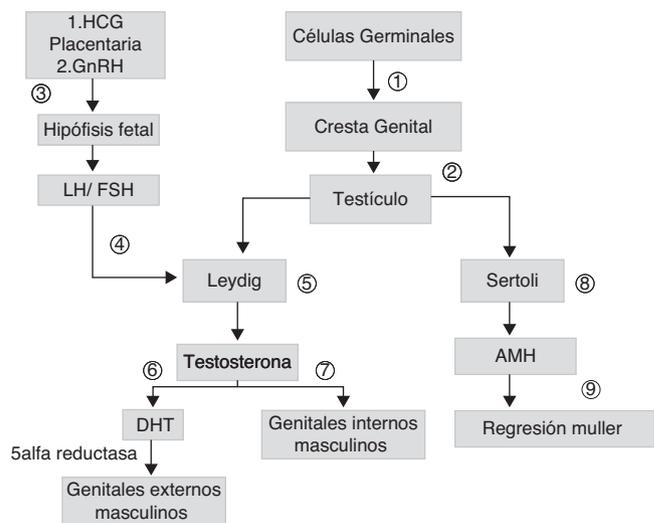


Figura 1 Esquema de desarrollo sexual embrionario: las células germinales migran hacia las crestas genitales (1), forman los cordones sexuales primitivos dando origen a los testículos (2). Las células de Leydig, son estimuladas por la gonadotropina coriónica (HCG) placentaria y, posteriormente, por hormona luteinizante (LH) (4), que depende de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnHRH) secretada por el hipotálamo fetal (3), que estimula la producción de gonadotropinas. Estas estimulan la producción de andrógenos (7) y de hormona antimülleriana (AMH) (8), que permite la regresión de los conductos de Müller (9). La testosterona secretada inicialmente (7), permite el desarrollo de genitales internos masculinos. La conversión de testosterona a dehidrotestosterona (DHT) permite la formación de los genitales externos masculinos (6).

estudio molecular de la madre fue positivo para la misma mutación. Esta no presentaba alteraciones fenotípicas.

El SICA es una enfermedad autosómica recesiva ligada al cromosoma X, causada por una mutación en el RA que puede ser heredada (70%) o producirse de novo (30%). El gen se ubica en la región cromosómica Xq11-12, y está compuesto por 8 exones que codifican para una proteína de 919 aminoácidos. Tiene 4 dominios funcionales: NTD (*N-terminal transactivation domain*) codificado en el exón 1, DBD (*DNA binding domain*) codificado en los exones 2 y 3, una región bisagra, y LBD (*Ligand binding domain*) codificado por los exones 4 a 8². El RA se encuentra en el citoplasma celular unido a proteínas, y al unirse el ligando se trasloca al núcleo donde se une al DNA. Una misma mutación puede producir diferentes fenotipos en la misma familia afectada³.

La prevalencia se estima entre 2 a 5 en 100.000⁴. Se presenta clínicamente en individuos con cariotipo 46 XY y genitales externos femeninos normales, una vagina con fondo ciego y testes intra-abdominales. Las células de Leydig producen testosterona en cantidad adecuada para un varón de esa edad, la cual es transformada a dehidrotestosterona (DHT) a través de la 5-alfareductasa en forma normal, pero al presentar un RA no funcionante el efecto de la DHT es prácticamente nulo. La producción de AMH por las células de Sertoli y la síntesis de su receptor AMHR2 no estarían afectadas por la alteración del RA. Esto permitiría una acción normal de la AMH durante el período embrionario, explicando la regresión de estructuras mullerianas (tercio superior de la vagina, útero y ovarios) en pacientes con SICA.

El SICA debe sospecharse en 2 instancias: en un recién nacido fenotípicamente femenino con hernia inguinal bilateral, puesto que estas son poco frecuentes en mujeres. Entre 1 y 2% de estas lesiones corresponderían a SICA⁵. La segunda forma de presentación es en la adolescente con desarrollo mamario adecuado y vello púbico y/o axilar escaso o ausente, con amenorrea primaria, en que se demuestra la ausencia útero y ovarios.

La LH y la testosterona durante los 3 primeros meses de vida son normales o en el límite superior. En pacientes que

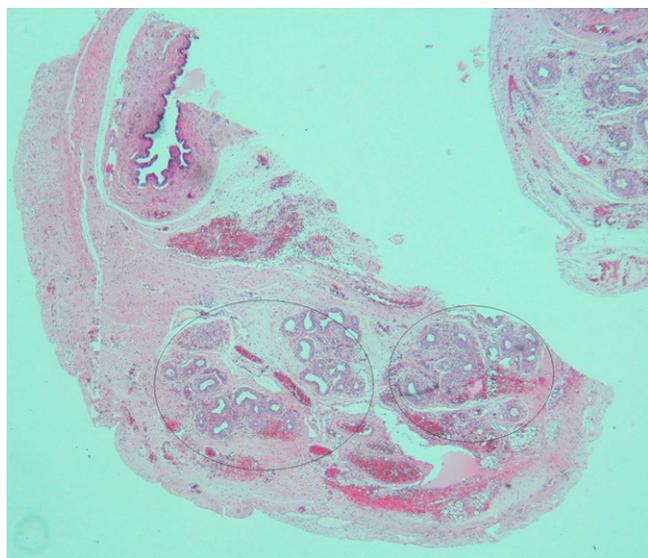


Figura 2 Biopsia testicular que muestra imágenes (en círculos negros) que podrían corresponder a remanentes mullerianos.

conservan las gónadas, la reactivación del eje hipotálamo-hipofisiario durante la pubertad induce la actividad de la célula de Leydig, elevando los andrógenos intratesticulares y permitiendo la detención de la proliferación de las células de Sertoli. Por insensibilidad del RA en el núcleo de estas, se mantiene la producción de AMH⁶. La testosterona y la LH se mantienen elevadas por resistencia androgénica hipotálamo-hipofisiaria. La testosterona se aromatiza a estrógenos en forma periférica, lo que explica el desarrollo mamario femenino normal observado en estos casos⁷. Parece ser seguro mantener las gónadas *in situ* hasta la pubertad, puesto que el riesgo de gonadoblastoma u otros tumores aumentaría después de este momento⁸.

La presencia de restos mullerianos ha sido comunicada en forma esporádica y no tiene consecuencias clínicas. Se han sugerido diversas hipótesis respecto a su persistencia, como 1 la presencia de defectos en la secreción o función de la AMH 2, la ausencia de respuesta de los tejidos mullerianos a la acción de la AMH, por la presencia de altos niveles de estrógenos (secundarios a la conversión periférica de testosterona), o 3 un descenso testicular precoz, que ubica a las estructuras mullerianas fuera del rango de la acción de la AMH durante la embriogénesis⁹. Estas hipótesis fueron evaluadas en un feto de 20 semanas con diagnóstico prenatal de SICA y presencia de remanentes mullerianos. Se observaron 3 fenómenos, primero, un aumento de la expresión de AMH por las células de Sertoli, segundo, una menor expresión de células mesenquimáticas peritubulares positivas para el receptor de AMH (AMHR2) y, finalmente, hiperplasia de células de Leydig. Estos hallazgos sugieren una nueva hipótesis respecto a la acción de la AMH durante el período embrionario, basada en una resistencia prenatal a AMH¹⁰.

En conclusión, la presencia de estructuras mullerianas menores en los casos de SICA puede ser más frecuente de lo hasta ahora comunicado, no debe hacer dudar del diagnóstico y no modifica la evolución ni el tratamiento.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Alejandro Martínez-Aguayo por la revisión crítica del manuscrito.

Bibliografía

1. Cabral DF, Maciel-Guerra AT, Hackel C. Mutations of androgen receptor gene in Brazilian patients with male pseudohermaphroditism. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31:775-8.
2. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones (Athens).* 2008;7:217-29.
3. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Variable expressivity and mutation databases: The androgen receptor gene mutations database. *Hum Mutat.* 2001;17:382-8.
4. Boehmer AL, Brinkmann O, Bruggenwirth 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.
5. Deeb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? *BJU Int.* 2005;96:401-3.

6. Grinspon RP, Rey RA. Anti-mullerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:81-92.
7. Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80:324-9.
8. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol*. 2006;208: 518-27.
9. Nichols JL, Bieber EJ, Gell JS. Case of sisters with complete androgen insensitivity syndrome and discordant Mullerian remnants. *Fertil Steril*. 2009;91:932e15-8.
10. Corbetta S, Muzza M, Avagliano L, Bulfamante G, Gaetti L, Eller-Vainicher C, et al. Gonadal structures in a fetus with complete androgen insensitivity syndrome and persistent Mullerian derivatives: comparison with normal fetal development. *Fertil Steril*. 2011;95:1119e9-00000014e.

Francisca Grob^a, Mario Varela^b, José Domingo Arce^c, Virginia Martínez^d y Hernán García Bruce^{a,*}

^a *División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*

^b *Departamento de Cirugía Pediátrica, Clínica Santa María Santiago, Chile*

^c *Departamento de Radiología Pediátrica, Clínica Santa María, Santiago, Chile*

^d *Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Santa María, Santiago, Chile*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hgarciab@gmail.com (H. García Bruce).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.03.011>

Síndrome de Boucher-Neuhäuser

Boucher-Neuhäuser syndrome

El síndrome de Boucher-Neuhäuser (SBN) es una condición clínica caracterizada por la tríada de hipogonadismo hipogonadotrópico, ataxia cerebelosa y degeneración retinocoroidal^{1,2}. En etapas tempranas, esta patología resulta de difícil diagnóstico ya que los componentes de la tríada se desarrollan en diferentes momentos de la vida de los pacientes con una amplia variabilidad entre los pocos sujetos descritos hasta la fecha³.

Presentamos el caso de un paciente varón de 26 años de edad, natural y procedente del Estado Mérida (Venezuela) sin antecedentes familiares de consanguinidad ni enfermedades importantes en sus padres y hermanos, quien fue referido a la Unidad de Endocrinología por ausencia de caracteres sexuales secundarios, refiriendo además disminución de agudeza visual bilateral a partir de los 16 años y marcha inestable desde los 20 años.

El examen físico reveló peso corporal de 57 kg, talla 160,0 cm, brazada 165,7 cm, índice de masa corporal de 22,2 kg/m², hábito eunucoide, voz de tonalidad aguda, ginecomastia bilateral, nistagmus horizontal bilateral con fase rápida a la derecha, agudeza visual corregida de ojo derecho que contaba dedos a 50 cm, y ojo izquierdo 20/80, presión intraocular de 12 mmHg en ambos ojos, vello púbico Tanner II, pene de 4 cm de longitud, testículo derecho de 2 mL e izquierdo de 3 mL (orquidómetro de Prader) ambos en bolsas escrotales hipoplásicas. El examen neurológico reveló marcha atáxica, ataxia troncal a predominio derecho, postura distónica, disdiadococinesia, disimetría, hipotonía e hiporeflexia global. No se encontraron alteraciones en la sensibilidad superficial ni profunda, tampoco anosmia ni alteraciones cardiovasculares.

El examen del fondo ocular evidenció en ambos ojos un disco óptico pálido, vasos retinianos con leve tortuosidad y distrofia retinocoroidal caracterizada por atrofia difusa del epitelio pigmentario de la retina, con depósito de pigmento hacia la periferia y visualización de vasos coroideos.

La angiografía con fluoresceína demostró en ambos ojos un árbol vascular conservado con atrofia difusa del epitelio pigmentario de la retina y zonas hiperfluorescentes con acúmulo de colorante. Se realizó tomografía de coherencia óptica, apreciándose adelgazamiento retiniano con alteraciones de las capas externas y un epitelio pigmentario engrosado e irregular de predominio foveal que afectaba la coriocapilaris (fig. 1).

En los análisis de laboratorio no se encontraron alteraciones hematológicas; sin embargo, se observó hipersegmentación de neutrófilos en frotis de sangre periférica. La bioquímica sanguínea demostró valores normales de glucemia, función renal, calcio y fósforo, hormona foliculo estimulante (FSH): 0,5 mUI/mL (valores normales [VN]: 0,7-11), hormona luteinizante (LH): 0,3 mUI/mL (VN: 0,8-7,6), testosterona total: 0,9 ng/mL (VN: 2,45-18), prolactina: 8,4 ng/mL (VN hombres: 0-15), tirotropina: 1,2 mUI/mL (VN: 0,3-4,2), tiroxina libre: 0,9 ng/dL (VN: 0,8-2). Las concentraciones plasmáticas de LH y FSH no aumentaron a los 30, 60 y 90 minutos después de la administración intravenosa de 100 µg de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

En 50 metafases analizadas el cariotipo fue 46, XY; la radiografía de mano y muñeca izquierda reveló una edad ósea de 16 años de acuerdo al atlas de Greulich y Pyle. En la resonancia magnética cerebral se evidenció un aumento en la amplitud y profundidad de ambos hemisferios cerebelosos compatible con atrofia cerebelosa (fig. 2). La densitometría ósea mostró una densidad mineral ósea de L1-L4 de 0,749 g/cm², que relacionado con la población de la misma edad cronológica (26 años) corresponde a un Z-score de -3,1 desviación estándar (DS), y respecto a la población de la misma edad ósea (16 años) el Z-score era de -2,5 DS. A nivel de cuello femoral total la masa ósea fue de 0,687 g/cm², lo cual corresponde a un Z-score de -2,1 DS y -1,9 DS relacionado con la población de 26 y 16 años, respectivamente. Asimismo, la densidad mineral ósea en cuerpo total fue de 1,047 g/cm² que corresponde a un Z-score de -1,7 DS (26 años) y -1,2 DS (16 años).

Con el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico, se indicó enantato de testosterona de depósito a dosis de