

Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos *Complete androgen insensitivity syndrome*

María Laura Solana¹; Analía Paris²

¹Especialista en Ginecología y Obstetricia ²Especialista en Endocrinología, Lincoln, Pcia. de Buenos Aires
analiaparis@botmail.com.ar

Resumen

El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA), también conocido como síndrome de Morris, es una afección genética ligada al cromosoma X producida por un desorden en el receptor de andrógenos (RA), asociada con agenesia vaginal y uterina, y presencia de testículos con producción normal de andrógenos en mujeres con cariotipo 46,XY.

El manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, debe incluir gonadectomía, reemplazo hormonal, dilatación vaginal y atención psicológica.

En este trabajo se realiza una revisión de la literatura y se describen dos casos clínicos.

Abstract

Complete insensitivity to androgen syndrome (CIAS), also known as Morris syndrome, is a genetic disorder X-linked, produced by a disorder in the androgen receptor (AR) associated with vaginal and uterine agenesis, presence of testicles and normal production of androgens in women with karyotype 46, XY. The management must be performed by a multidisciplinary team and should include gonadectomy, hormone replacement, vaginal dilation and psychological attention.

In this paper we review the literature and describe two clinical cases.

Introducción

Los primeros reportes de insensibilidad a los andrógenos provienen del siglo XIX e incluyen la suposición de que tanto la reina Isabel I de Inglaterra como Juana de Arco estaban afectadas por esta condición. En 1953, Morris describe por primera vez el cuadro clínico de “feminización testicular” luego de la revisión de 82 casos recolectados de la literatura; dichos pacientes presentaban fenotipo femenino, escaso vello corporal, genitales externos de tipo femenino y presencia de testículo (1).

Los síndromes de insensibilidad son anomalías en la diferenciación sexual que se clasifican dentro de “los trastornos del desarrollo sexual” y se originan por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (RA) localizado en brazo largo del cromosoma X, que impiden el desarrollo normal de los genitales internos y externos en sujetos genéticamente masculinos (2).

La fisiopatología es la falta de respuesta completa o parcial a los andrógenos en los tejidos diana,

siendo normal la producción de testosterona en el testículo. La forma completa se caracteriza por fenotipo femenino con desarrollo mamario normal, escaso vello púbico y axilar, genitales externos femeninos, vagina en fondo de saco ciego y cariotipo 46 XY (3). Las gónadas se localizan en el labio mayor, en el canal inguinal o intraabdominalmente.

Mientras que en la forma parcial se presenta con virilización mínima y genitales ambiguos, el síndrome de insensibilidad leve a los andrógenos se presenta con infertilidad, sin alteraciones en los genitales en pacientes virilizados (4).

En este trabajo se realiza una revisión del síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos y se describen dos casos clínicos.

Caso clínico 1

Paciente mujer que consulta a los 17 años por amenorrea primaria.

Antecedentes personales: cirugía de hernia inguinal bilateral a los 16 meses de vida.

Antecedentes familiares: se destaca que la madre de la paciente tiene una hermana, una tía y una prima vía materna con amenorrea primaria.

Examen físico: fenotipo femenino normal con escaso vello axilar y pubiano; en la colposcopia, introito pequeño, no se visualiza cuello de útero.

Exámenes complementarios:

Laboratorio: LH: 27,4 UI/ml (VR 2,4-12,6 UI/ml); FSH: 21,6 UI/ml (VR 3,5-12,5 UI/ml); estradiol: 105 pg/ml (VR 24,5-195 pg/ml); testosterona: 0,7 ng/ml (VR 0,06-0,82 ng/dl).

Ecografía ginecológica: no se visualiza útero ni anexo.

Estudio genético: cariotipo 46, XY. Junto con los exámenes clínicos, dosaje hormonal y análisis cromosómico se realiza diagnóstico de síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos.

La paciente concurre en forma esporádica a la consulta, no completa los estudios de imágenes para localización de las gónadas para su posterior extirpación quirúrgica ni la dilatación vaginal.

Seis años posteriores al diagnóstico, consulta la hermana menor de la paciente a los 16 años por amenorrea primaria y se realiza también el diagnóstico de síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos.

Caso clínico 2

Paciente mujer que consulta a los 16 años por amenorrea primaria.

Antecedentes personales: cirugía de hernia inguinal bilateral a los 7 años de edad.

Antecedentes familiares: hipotiroidismo materno.

Examen físico: fenotipo femenino normal, escaso vello pubiano y axilar, colposcopia con vagina hipoplásica.

Exámenes complementarios:

Laboratorio: LH: 31,6 UI/ml (VR 2,4-12,6 UI/ml); FSH: 14,2 UI/ml (VR 3,5-12,5 UI/ml); estradiol: 99 pg/ml (VR 24,5-195 pg/ml); testosterona: 0,6 ng/ml (VR 0,06-0,82 ng/ml).

Ecografía ginecológica: no se visualiza útero ni anexos.

Estudio genético: cariotipo 46, XY.

Se realizó extirpación de las gónadas y dilatación vaginal. Actualmente se encuentra en tratamiento hormonal sustitutivo con anticonceptivos orales y en seguimiento por psicología.

Epidemiología

La prevalencia de este trastorno se estima entre 1:20.000 a 1:99.000 nacidos vivos varones. Se presenta en forma recesiva ligada al cromosoma X, pero más del 30% de las mutaciones son esporádicas, *de novo*. La prevalencia se eleva del 0.8 al 2.4% cuando se estudia a mujeres con hernias inguinales (5).

Genética

El RA pertenece a una subfamilia de la gran familia de factores de transcripción nuclear. La unión de los andrógenos a su receptor induce un cambio estructural en el RA que convierte al receptor de un estado inactivo a su forma activa favoreciendo su unión al ADN (6) (Figura 1).

El gen del RA está localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq11-q12), comprende ocho exones y codifica para una proteína de 114 kd.

El exón 1 es el más largo y codifica la porción amino-terminal de la proteína. La función de esta región es iniciar la transcripción génica. Los exones 2 y 3 codifican el dominio de unión al ADN, estructuralmente constituyen los dedos de zinc. Las mutaciones de esta región condicionan un receptor no funcional debido a su incapacidad para la unión al ADN y por ende, el no inicio de la actividad de transcripción génica. El exón 4 codifica la porción denominada "hinge", dominio implicado en la configuración de la estructura del receptor. Los exones del 5 al 8 codifican la porción del receptor requerida para la unión de los andrógenos al receptor, en este dominio es donde se ha detectado el mayor número de mutaciones. Las mutaciones en esta región pueden alterar la afinidad para la unión de los andrógenos y/o la especificidad de unión. Aproximadamente el 20% de todas las mutaciones ha ocurrido en los codones con residuo de arginina (7).

Se conocen más de 800 mutaciones, las cuales pueden ser cualitativas y cuantitativas y dan como resultado distintas enfermedades: en general, las mutaciones que provocan mayores alteraciones de la estructura y la función del receptor conducen al fenotipo completo. Existe variación fenotípica para una misma mutación y puede observarse en las familias afectadas (4).

Diferenciación sexual normal

La diferenciación sexual es un proceso que se inicia precozmente durante la embriogénesis. En los varones, el gen denominado SRY (región determinante sexual Y) ubicado en el brazo corto del cromosoma Y es necesario para la diferenciación de la gónada hacia testículo; su ausencia determina que el primordio gonadal se desarrolle a gónada femenina (9).

En cambio, la determinación de la morfología de los genitales internos y externos depende de la secreción y la acción de varias hormonas producidas por la gónada masculina. El desarrollo divergente comienza

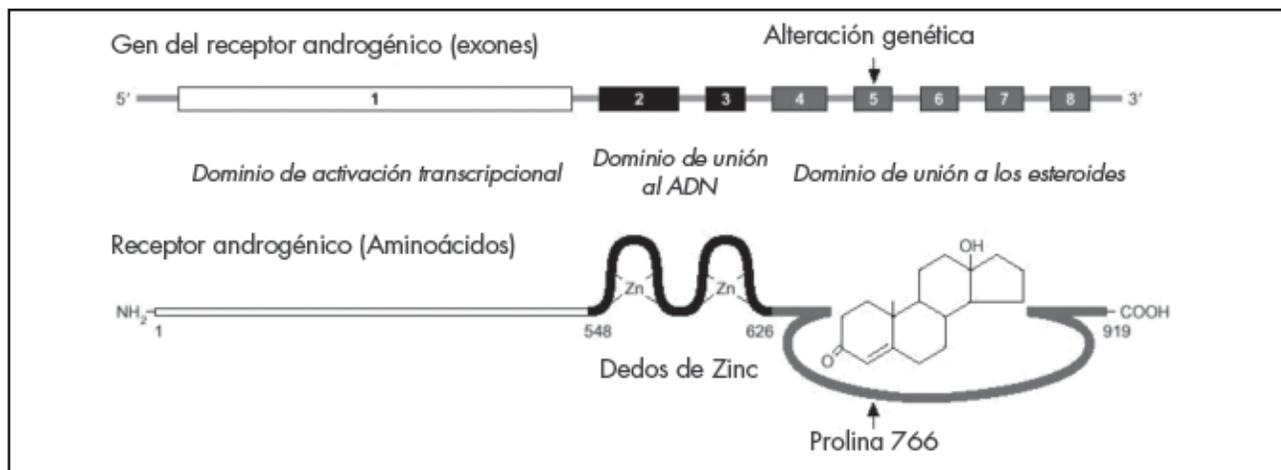


Figura 1. Receptor de andrógenos.

entre la 7ª y 9ª semanas de gestación. Los genitales internos en el embrión indiferenciado están formados por dos pares de conductos: los de Müller y los de Wolff (1).

Los andrógenos son críticos para el desarrollo masculino. El desarrollo masculino solo puede ocurrir si los andrógenos están disponibles y pueden actuar en los órganos diana y de esta manera completar la diferenciación sexual. La producción y la secreción de testosterona y su conversión a dehidrotestosterona comienzan en el primer trimestre, aproximadamente en la semana 7-8 de gestación. La gonadotropina coriónica humana placentaria (hCG) estimula inicialmente la producción de testosterona por las células de Leyding. En la semana 16 de gestación, los niveles de hCG descienden y la secreción fetal de hormona luteinizante (LH) comienza a controlar los niveles circulantes de andrógenos (1,8).

En forma de testosterona, los andrógenos son responsables del desarrollo de los conductos de Wolff determinando la formación del epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales. El desarrollo de los genitales masculinos externos, pene y escroto, depende de la dehidrotestosterona (8).

La hormona antimülleriana (HAM) y el factor de crecimiento insulino-símil 3 (IGF-3) son también importantes para el desarrollo del aparato reproductivo fetal. La HAM es secretada en el testículo fetal por las células de Sertoli, que provoca la regresión de los derivados müllerianos. En ausencia de HAM se desarrollan los derivados müllerianos útero, trompa y tercio superior de vagina. El IGF-3 secretado por los testículo controla la primera fase del descenso escrotal fuera del *gubernaculum*, mientras que el descenso dentro del escroto es controlado por los andrógenos.

Durante la etapa posnatal, los andrógenos son responsables de la iniciación de la adrenarca y la pubertad. En

las mujeres, los andrógenos tanto ováricos como adrenales participan en el desarrollo del vello pubiano y axilar (5) (Figura 2).

Perfil hormonal

Las mujeres con SICA tienen el perfil endocrino de un estado de resistencia a las hormonas. Las concentraciones de la testosterona están dentro o por encima del rango normal; la LH está incrementada, lo que refleja la falta de respuesta hipotalámica a la testosterona (10). Los niveles de estradiol están elevados como un efecto directo de la secreción testicular y la aromatización periférica de los andrógenos con la consiguiente conversión en estrógenos, pero son más bajos que los que presentan las mujeres normales.

En la pubertad se produce la feminización amplificada por la acción de los estrógenos sin la oposición de los andrógenos. Las concentraciones de FSH están en general dentro de los límites normales. Cuando se realiza la gonadectomía, se produce una mayor elevación de la LH plasmática y aumenta la concentración de FSH, lo que sugiere que tanto el estradiol como la inhibina tienen un papel en la retroalimentación.

Las concentraciones de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) están dentro de los límites femeninos (8).

El nivel elevado de HAM puede ser un marcador de resistencia a los andrógenos en el primer año de vida y después del comienzo de la pubertad (8).

Cuadro clínico

La presentación característica es de una adolescente con fenotipo femenino y amenorrea primaria.

En los recién nacidos o en la infancia se presenta como una hernia inguinal o una masa en los labios mayores

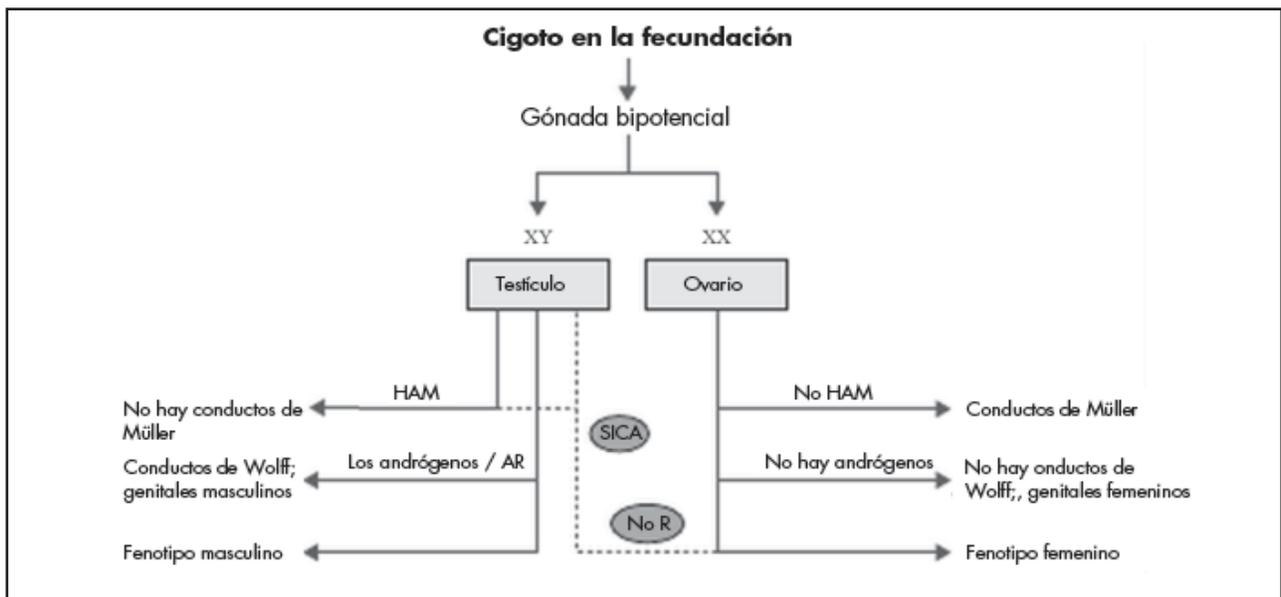


Figura 2. Diferenciación sexual normal (4).

que contiene un testículo en un niño con fenotipo femenino.

Las adolescentes con esta patología presentan amenorrea primaria, con desarrollo mamario y crecimiento puberal apropiado para la edad. El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios dependientes de estrógenos se produce como resultado de un exceso de la aromatización de andrógenos. El vello axilar y pubiano suele estar ausente o puede estar presente en pequeñas cantidades (11,12). Los genitales externos son femeninos, con vagina corta que oscila entre 2-3 cm de longitud en pospúberes, terminando en fondo de saco ciego. Las trompas de Falopio, el útero, cuello del útero y el tercio proximal de la vagina están ausentes debido a la secreción de HAM por las células de Sertoli (1).

Las mujeres adultas con SICA en general son más altas que las mujeres sin el síndrome, pero en promedio más bajas que la población masculina (5).

Diagnóstico

En la población infantil que presenta hernia inguinal se debe realizar una evaluación completa que debe incluir la biopsia del contenido del saco herniario. De confirmarse que se trata de una gónada, se debe hacer un examen minucioso de los genitales externos y la realización de un cariotipo, basado en que el 1-2% de las niñas con hernia inguinal presentan SICA (13).

En pacientes adolescentes con amenorrea primaria, debe realizarse un examen detallado con especial atención al desarrollo de las mamas, al vello púbico y axilar, y de los genitales externos, principalmente de la anatomía himeneal.

Las pruebas de laboratorio revelan testosterona y LH elevadas, con estrógenos disminuidos.

Dentro de los estudios de imágenes, debe incluir una resonancia magnética nuclear (RMN) pelviana para documentar la anatomía interna y determinar la localización de las gónadas. De no estar disponible, puede resultar útil una ecografía ginecológica (5).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras causas de amenorrea primaria como la disgenesia gonadal completa XY, también conocida como síndrome de Swyer, anomalías del conducto de Müller, como lo es el síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser o el déficit de la 5 α -reductasa (14,15).

El diagnóstico definitivo se realiza con el estudio genético, el cual releva el cariotipo 46XY.

Tratamiento

El abordaje debe realizarse en forma multidisciplinaria e incluir la gonadectomía y posterior reemplazo hormonal, la creación de una vagina funcional, el asesoramiento genético y el apoyo psicológico.

Respecto a la gonadectomía, cuando se retrasa hasta la adolescencia o la edad adulta, la pubertad se produce espontáneamente dentro del rango de edad normal para las niñas. Si la gonadectomía se realiza en la infancia, la pubertad debe ser inducida con reempla-

zo de estrógenos (16). Los principios son similares a la inducción de la pubertad en niñas con síndrome de Turner. Frecuentemente se utiliza etinilestradiol en una dosis inicial de 2 μ g diarios a los 11 años de edad aproximadamente. Se incrementa la dosis en forma paulatina en 2-4 μ g cada 4-6 mes hasta alcanzar en el término de dos años una dosis diaria de 30 μ g diarios de etinilestradiol. A partir de entonces y en mujeres que tienen la gonadectomía después de la pubertad, son varias las preparaciones disponibles de estrógenos, ya sea por vía oral o transdérmica o en forma combinada como los anticonceptivos orales. Dado que las mujeres con SICA no presentan útero, pueden ser tratadas en forma continua con estrógenos sin oposición (4).

Si la gonadectomía no se realizó en la infancia, se recomienda hacerla en la adultez temprana para evitar el riesgo de tumores gonadales. Los distintos estudios sugieren un riesgo mayor al 30% al final de la adultez si no se realiza la gonadectomía (17).

Las opciones para la creación vaginal incluyen la dilatación o creación quirúrgica. El consenso actual propone la dilatación vaginal regular cuando la paciente y la familia estén preparadas debido a que no implica una urgencia médica. En caso de que la dilatación fracase o que la paciente no la desee, se requerirá cirugía (4).

La densidad mineral ósea está reducida en mujeres con SICA, independientemente del momento en que se realice la gonadectomía, motivo por el cual debe solicitarse su medición y, de ser necesario, iniciar tratamiento con vitamina D y calcio (18).

El apoyo psicosocial es fundamental y debe centrarse en la asimilación de la desconexión entre el sexo cromosómico, el gonadal, el fenotipo y sus implicancias. Con consentimiento de los padres y con un adecuado soporte psicosocial, la paciente debe ser informada del diagnóstico, la fisiopatología y la calidad de vida de un modo apropiado para su edad y por pasos, a lo largo de la niñez y la adolescencia. La paciente necesita ser asesorada e informada repetitivamente de su capacidad de vivir como mujer, a excepción de la fertilidad (8).

Muchas veces se solicita la detección de portadores para fines de consejo genético, que se puede realizar una vez identificada la mutación genética dentro de una familia.

Referencias

1. Hughes I, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:577.
2. Hughes I, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006;91:554-63.
3. García-Mayor RV. Actitud del médico frente a los síndromes de resistencia a los andrógenos. *La Medicina Hoy.* 2005;68:227-229.
4. Hughes I, Davies J, Bunch T, Vickie P. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet.* 2012;380:1419-28.

5. Oakes M, Eyvazzadeh A, Quint E. Complete androgen Insensitivity syndrome- a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21:305-310.
6. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor coregulators: an overview. *Endocrine Reviews.* 2002;23:175-200.
7. Quigley C, De Bellis A, Marschke K, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspective. *Endocrine Rev.* 1995;16:271-321.
8. Grumbach M, Hughes I, Conte F. Trastornos de la diferenciación sexual, Capítulo 22. En: *Williams Tratado de Endocrinología*, 10th. ed., Sección V: Reproducción. Madrid: Elsevier; 2004, pp. 917-1086.
9. Melo KFS, Mendoca BB, et al. Clinical hormonal behavioral, and genetic characteristic of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:324-350.
10. Bouvattier C, Carel JC, Lecomte C. Postnatal changes of T, LH and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:29-32.
11. Boehmer AL, Brinkman O. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4151-60.
12. Sarpel U. Incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernias and assessment of screening by vaginal length measurement. *J Pediatric Surg.* 2005;40:133.
13. Deeb A, Hughes I. Inguinal hernia in female infants: a clue to check the sex chromosomes? *BJU Int.* 2005;96:401-403.
14. Michala L, Goswami D, Creighton SM, et al. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG.* 2008;115:737-41.
15. Pittock ST, Babovic Vuksanovic-D, Lteif A. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser anomaly and its associated malformations. *Am J Med Genet Un.* 2005;135:314-16.
16. Looijenga LHJ, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M. Tumor risk in disorders of sex development. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:480-95.
17. Looijenga LHJ, Hersmus R, et al. Gonadal tumours and DSD. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:291-310.
18. Sobel V, Schwartz B, Zhu YS. Bone mineral density in the complete androgen insensitivity and 5-alpha reductase deficiency syndromes. *J Clinical Endocrinol Metab.* 2006;91:3017.