

# Insensibilidad total a los andrógenos con persistencia de derivados müllerianos. Reporte de un caso

Drs. José Terán Dávila, Jaime Díaz Bolaños, Luis F Cadena, Juan Caripidis

Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana, Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.  
Centro Colaborador del Programa Especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud.

**RESUMEN:** Presentamos el caso de una paciente de 25 años de edad con insensibilidad total a los andrógenos, quien fue referida a nuestro centro por no haber presentado menarquia ni desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Al examen físico se observó falta de vello axilar y pubiano, volumen mamario normal y vagina corta terminada en fondo de saco. El estudio genético reveló cariotipo masculino normal. Se le practicó una laparotomía que evidenció la presencia de un útero con una trompa de Falopio derecha, ambos hipoplásicos, y un testículo derecho normal. En vista de que la presencia de derivados müllerianos coexistiendo con insensibilidad completa a los andrógenos es poco frecuente, traemos a consideración el presente caso clínico.

**Palabras clave:** Insensibilidad total a los andrógenos. Derivados müllerianos.

**SUMMARY:** We present the case of a complete androgen insensitivity in a 25 year old female patient who was sent to our institution due to delayed menarche and the lack of development of her secondary sexual characteristics. The physical examination showed the absence of axillary and pubic hair, normal breast volume, and a shallow blind vaginal pouch. The genetic study revealed a normal male karyotype. A laparotomy was practiced and a hypoplastic uterus and a right Fallopian tube were found, with a normal right testis. Since the coexistence of Müllerian derivatives and complete androgen insensitivity is a rare finding, we bring upon the present case.

**Key words:** Complete androgen insensitivity. Müllerian derivatives.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de insensibilidad total a los andrógenos, mejor conocido como feminización testicular completa, constituye un tipo de pseudohermafroditismo masculino que puede ser debido a: ausencia de receptores para los andrógenos, o falta de unión de los andrógenos a su receptor específico en los tejidos blanco, o falta de acoplamiento del receptor androgénico al ácido desoxirribonucleico nuclear (1). El resultado final es un individuo genéticamente masculino pero con apariencia femenina.

Morris en 1953, fue el primero que propuso el término de "feminización testicular" para definir esta forma de intersexualidad y separarla de otras alteraciones en el desarrollo del tracto genital (2). Desde entonces han aparecido múltiples publicaciones aclarando todos los detalles genéticos, embriológicos, endocrinológicos, moleculares y sociológicos de este padecimiento.

En Venezuela, en 1963, Muro y Erminy hacen la primera comunicación de un caso de feminización

testicular completa (3). Luego, en 1964, el mismo Muro realiza una revisión de la patología y la relaciona con la presencia de una hernia inguinal (4). López y col. en 1970, publican dos nuevos casos y los asocian con otros estados intersexuales (5); y Flores, en 1973, hace una actualización sobre el tema (6). En 1983, Terán y col. realizan la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo en una paciente de 13 años con insensibilidad incompleta a los andrógenos (7), y luego en 1984, el mismo autor con otros colaboradores, describen una paciente con síndrome de Rokitansky el cual fue diagnosticado erróneamente como una feminización testicular (8).

La incidencia de este trastorno oscila entre 1/20 000 hasta 1/64 000 recién nacidos (9,10) y representa del 15% al 20% de los estados intersexuales, así como la tercera parte de los casos de pseudohermafroditismo masculino. Se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, o como un rasgo autosómico dominante limitado al varón (11,12).

Esta entidad es raramente sospechada antes de la pubertad, razón por la cual los portadores de insensibilidad androgénica total son criados como niñas, presentando un sexo social y psicológico femenino. El diagnóstico generalmente se hace por la presencia de amenorrea primaria o por el hallazgo de una masa inguinal uni o bilateral. El examen físico revela individuos fenotípicamente femeninos, altos, con una proporción física normal o, en ocasiones, eunucoides. El volumen mamario es normal pero con areolas hipopigmentadas, el vello púbico y axilar suele ser muy escaso o ausente y los genitales externos de aspecto femenino. La evaluación ginecológica muestra una vagina corta que termina en fondo ciego. Los testículos pueden ser de tamaño normal y estar ubicados en el abdomen, el conducto inguinal, los labios mayores o en cualquier lugar de la trayectoria de su descenso fetal (13-15).

El perfil hormonal de estos pacientes se caracteriza por presentar niveles séricos elevados de hormona luteinizante (LH), lo cual se explica por la resistencia al retrocontrol negativo del eje hipotálamo-hipofisario a los andrógenos (16-18). Por su parte, los niveles séricos de hormona folículo estimulante (FSH) son normales o están discretamente aumentados (19-23). Con respecto al nivel de testosterona total es normal o puede estar aumentado producto de la hiperplasia reactiva de las células de Leydig frente al estímulo continuo de LH; y su nivel de reserva basal suele ser normal o estar aumentado (14). Los estudios tisulares han demostrado que los receptores androgénicos están completamente ausentes en el 60% a 70% de los pacientes (24). Los niveles de estrógenos varían entre uno alto para un varón normal, o un valor bajo para una mujer (25,26).

Un 2% a 5% de los pacientes sin insensibilidad a los andrógenos desarrollarán tumores malignos testiculares antes de los 25 años de edad (27,28), por tal razón, se recomienda la realización de una gonadectomía bilateral después de la pubertad, pues de realizarse precozmente impediría el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos. Posterior a la intervención quirúrgica es necesario implementar la administración de terapia hormonal sustitutiva con el fin de mantener el desarrollo mamario y prevenir la osteoporosis. Con respecto a la brevedad vaginal se recomienda la dilatación progresiva, con el coito sostenido o utilizando un dilatador, y en ciertos casos, el tratamiento quirúrgico a través de la realización de una

vaginoplastia (29,30).

### Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 25 años de edad, casada, natural y procedente del Estado Anzoátegui, quien fue referida a nuestra consulta por presentar amenorrea primaria (Figura 1). Producto del segundo embarazo y cinco hermanas, una de ellas, de 21 años de edad, también presentó amenorrea primaria e insensibilidad total a los andrógenos, pero el examen físico mostró una vagina de tamaño normal y un útero hipotrófico. Se le indujo sangrado genital después de la administración de terapia hormonal sustitutiva durante un mes. Los padres son aparentemente sanos y sin consanguinidad.

Presentó telarca a partir de los 13 años, con ausencia de pubarca. Sexo psicológico y social femenino. Refiere orgasmo ocasional y niega dispareunia.



Figura 1. Fenotipo de la paciente. Nótese la ausencia del vello púbico, el aspecto eunucoide y el desarrollo de caracteres sexuales femeninos.

### Examen físico

Talla 1,61 m, brazada 1,71 m, eunuca con fenotipo femenino, de contextura obesa, volumen mamario normal, pero con areolas hipopigmentadas, y ausencia de vello axilar y pubiano (Figura 2). Al examen ginecológico se observó genitales externos de aspecto y configuración normal, y vagina corta

que termina en fondo de saco. No se encontraron masas en región genital ni inguinal.



Figura 2. Nótese la ausencia de vello facial y axilar. Obsérvese el volumen mamario.

### Estudio citogenético

Se practicó estudio citogenético a partir del cultivo de linfocitos en sangre periférica según métodos usuales, el cual mostró un complemento cromosómico normal 46,XY.

### Ecosonograma pélvico

Reveló ausencia de útero y ovarios.

### Pruebas hormonales

a. Prueba de reserva testicular con 5 000 U de gonadotropina coriónica humana (hCG) por vía intramuscular, la cual resultó normal ( $E_2$ = Estradiol, T= Testosterona).

	Basal	24 h	48 h	72 h
$E_2$ pg/ml	70,0	70,0	52,0	62,0
T ng/ml	11,0	6,5	5,8	7,0

b. Prueba de reserva gonadotrópica con 100  $\mu$ g de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por vía intravenosa, la cual evidencia una hiperreacción de LH.

	Basal	+15'	+30'	+45'
LH mU/ml	81,0	132,0	240,0	180,0
FSH mU/ml	13,5	13,5	16,0	19,0

c. Prolactina: 2 ng/ml

### Evolución

La paciente fue intervenida quirúrgicamente a través de una celiotomía tipo Pfannenstiel, se revisaron ambas regiones inguinales y se encontró a nivel pélvico el esbozo de un útero y una trompa de Falopio derecha pequeña, reportados como hipoplásicos por anatomía patológica (Figura 3). Igualmente se encontró una estructura multilobulada adherida al anexo antes descrito, que correspondió a tejido testicular histológicamente normal (Figura 4).



Figura 3. Aspecto macroscópico de los tejidos extraídos durante el acto quirúrgico. La pieza del centro corresponde al material gonadal (testículo) el de la derecha al útero hipoplásico y el de la izquierda, a una trompa de Falopio con dos hidátides de Morgagni.

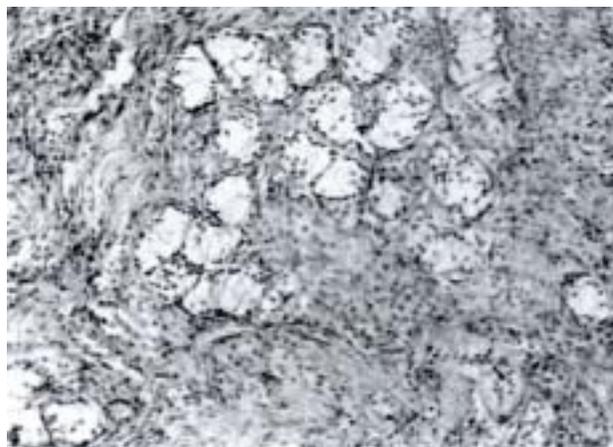


Figura 4. Aspecto histológico de la gónada. Se observan túbulos seminíferos atróficos con marcada proliferación de tejido fibroso y presencia de células intersticiales de Leydig.

## DISCUSIÓN

El hallazgo de un útero y una trompa de Falopio en una paciente con feminización testicular constituye un hecho infrecuente, y representa el primer caso reportado a nivel nacional de coexistencia de derivados müllerianos persistentes con la insensibilidad total a los andrógenos. Esta asociación merece especial atención debido a que está claramente establecido que durante el desarrollo embrionario las células de Sertoli del testículo, producen una sustancia no esteroidea conocida como el factor proteico inhibidor de los conductos de Müller (MIF) que induce la regresión del útero, las trompas de Falopio y la porción distal de la vagina. En casos excepcionales este proceso no ocurre, y estos derivados pueden persistir en forma rudimentaria. Por su parte, la producción de testosterona por las células de Leydig en las pacientes con feminización testicular es normal, pero sus efectos en los órganos diana están ausentes, por lo tanto, no ocurrirá el desarrollo de los derivados wolffianos (epidídimo, conducto deferente, próstata y vesículas seminales), ni tampoco la diferenciación masculina de los genitales externos del feto en desarrollo (29-31). Estas consideraciones nos obligan a suponer, con bases embriológicas, endocrinológicas y genéticas, que nuestra paciente presenta además de una insensibilidad total a los andrógenos una alteración en la producción o en la acción del factor inhibitorio de los conductos müllerianos (MIF), por tal razón, podemos suponer dos consideraciones:

1. Que en muy contadas ocasiones la feminización testicular completa cursa con una alteración en la producción del MIF.
2. Que se trate de una entidad nueva.

Además, una hermana de la paciente, también presentó una feminización testicular completa, y sangrado vaginal después de terapia hormonal.

Esta paciente no ha sido evaluada en su totalidad (debido a que ella no lo desea) y pensamos que presenta la misma entidad pero con una alteración total de la acción del MIF.

Actualmente, posterior a la gonadectomía, la paciente recibe tratamiento de reposición hormonal con estrógenos, lo cual se recomienda para el mantenimiento de sus caracteres sexuales secundarios y evitar complicaciones propias del hipostrogenismo, como la osteoporosis. Igualmente se le ha sugerido iniciar apoyo psicoterapéutico para manejar el proba-

ble conflicto emocional producto de su estado de esterilidad (13,15).

## REFERENCIAS

1. Merritt DF, Moley KH, Gast MJ. Trastornos del desarrollo del aparato reproductor. En: Jacobs AJ, Gast MJ, editores. Ginecología práctica. 1ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA; 1995.p.297-310.
2. Morris JMcL. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65:1192-1197.
3. Muro LA, Erminy A. Feminización testicular. *Gac Méd Caracas* 1963;71:117-137.
4. Muro LA. Feminización testicular y hernia inguinal. *Gac Méd Caracas* 1964;72:493-508.
5. López L, Domínguez Gallegos A, Pizzolante D, Díaz Bruzual A, Rodríguez Armas O, Lemmo BH. Estados intersexuales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1970;30:249-299.
6. Flores HD. Síndrome de feminización testicular. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1973;33:605-629.
7. Terán Dávila JH, Febres Balestrini F, Pieretti R, Arteaga MD. Estudios endocrinos y tratamiento en un paciente con pseudohermafroditismo masculino. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1983;43:231-236.
8. Terán Dávila JH, Moreno BH, Navarrete JI, Chávez B, Mutchinick O, Lisker R, et al. Diagnóstico clínico erróneo de síndrome de feminización testicular incompleto en un paciente con síndrome de Rokitansky. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1984;54:237-241.
9. Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome, "testicular feminization". *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:1963.
10. Hauser GA, Keller H, Kollert. Das Rokitansky Kuster Syndrom Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. *Gynaecología* 1961;151:111-112.
11. Wentz AC. Anormalidades congénitas e intersexualidad. En: Jones III HW, Wentz AC, Burnett LS, editores. Tratado de ginecología de Novak. 11ª edición. México: Editorial Interamericana McGraw Hill; 1991.p.125-164.
12. Bannerman RM. Enfermedades genéticas y defectos congénitos. En: Iffy L, Kaminetzky HA, editores. Obstetricia y perinatología. 2ª reimpression. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA; 1990.p.367-442.
13. Muram D. Anomalías del desarrollo. En: Copeland LJ, Jarrell JF, McGregor JA, editores. Ginecología. 1ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA; 1994.p.116-136.

## INSENSIBILIDAD TOTAL A LOS ANDRÓGENOS

14. McGinley JI. Male pseudohermaphroditism. En: Adashi Y, Rock JA, Rosewaks Z, editores. Reproductive endocrinology, surgery and technology. Filadelfia: Lippincott Raven Publishers; 1996.p.953-955.
15. Wentz AC, Herbert III CM, Hill GA. Gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Williams y Wilkins; 1988.
16. Judd HL, Hamilton CR, Barlow JJ, Yen SSC, Kliman B. Androgen and gonadotropin dynamics in testicular feminization syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:1143-1146.
17. Zárate A, Canales ES, Soria J, Caraballo O. Studies on the luteinizing hormone and follicular stimulating hormone releasing mechanism in the testicular feminization syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:971-977.
18. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for secondary 5 alfa-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:931-941.
19. Faiman C, Winter JDS. The control of gonadotropin secretion in complete testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:631-638.
20. Purvis K, Haug E, Clausen OPF, Naess O, Hansson V. Endocrine status of the testicular feminized male rat. *Mol Cell Endocrinol* 1977;8:317-334.
21. Van Look PFA, Hunter WM, Corker CS, Baird DT. Failure of positive feedback in normal men and subjects with testicular feminization. *Clin Endocrinol* 1977;7:353-366.
22. Aono T, Miyakei A, Kinugasa T, Kurachi K, Matsumoto K. Absence of positive feedback effect of estrogen on LH release in patient testicular feminization syndrome. *Acta Endocrinol* 1978;87:259-267.
23. Addison WA, Hammond CB, Tyrey L, Schomberg DW. Gonadotropin release in patients with androgen insensitivity: testicular feminization syndrome. *Obstet Gynecol* 1976;47:331-336.
24. Pinsky L, Kaufman M, Levitsky LL. Partial androgen resistance due a distinctive qualitative defect of the androgen receptor. *Am J Med Genet* 1987;27:459-469.
25. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:905-916.
26. Kelch RP, Jenner MR, Weinstein R, Kaplan SL, Grumbach MN. Estradiol and testosterone secretion by human, simian and canine testes in males with hypogonadism and in male pseudohermaphrodites with the feminizing testes syndrome. *J Clin Invest* 1972;51:824-829.
27. Simpson JL, Photopulos G. The relationship of neoplasia to disorders of abnormal sexual differentiation. *Birth Defects* 1976;12:15.
28. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;25:191.
29. Simpson JL. Disorders of sexual differentiation. Etiology and clinical delineation. New York: Academic Press, Inc.; 1976.
30. Terán Dávila JH. Amenorrea primaria: clasificación, diagnóstico y tratamiento. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología ginecológica y reproducción humana*. 1ª edición. Caracas: Editorial Ateproca; 1995.p.293-330.
31. Kurman R. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 4ª edición. New York: Springer-Verlag Inc.;1994.