

Tres hermanas con insensibilidad periférica a los andrógenos

Drs. Alfredo José Caraballo Mata, Bestalia Sánchez de La Cruz**, Antonio José Perera Pérez***, Fanny Margot Carrero Cuberos****, Manuel Enrique Arias Briceño*, Leonardo De Abreu Rodríguez******

Hospital de Niños "JM de los Ríos". Caracas, Venezuela

RESUMEN: El síndrome de insensibilidad periférica a los andrógenos constituye la primera causa de pseudohermafroditismo masculino. Tiene una incidencia de 1 en 20 000 a 1 en 64 000 recién nacidos masculinos, representa el 15-20% de los estados intersexuales y la tercera causa de amenorrea primaria. Se hereda en forma recesiva ligado al cromosoma X. El diagnóstico de un caso debe motivar la investigación de las hermanas y otros familiares de la paciente, ya que puede ser una entidad familiar. Se presentan los casos correspondientes a tres adolescentes, hermanas consanguíneas, con insensibilidad periférica a los andrógenos que acudieron a la Consulta de Ginecología Infanto-Juvenil del Hospital de Niños "JM de los Ríos", se discuten los resultados y se revisa la literatura.

Palabras clave: Ambigüedad sexual. Pseudohermafroditismo masculino. Insensibilidad periférica a los andrógenos. Amenorrea primaria.

SUMMARY: The syndrome of androgen insensitivity is the first cause of masculine pseudohermafroditism. It has an incidence of 1 in 20 000 to 1 in 64 000 male newborns, represents 15% to 20% of the intersexual stages and the third cause of primary amenorrhea. It inheritance is recessive and linked to the X chromosome. The diagnostic of a case must motivate the investigation of the sisters and other relatives since it might be a familiar entity. The case of three youth sisters with syndrome of androgens insensitivity, that assisted to the pediatric and adolescence gynecology outpatient clinic of the Children Hospital "JM de los Ríos", is reported; the results are discussed and literature revised.

Key words: Sexual ambiguity. Masculine pseudohermafroditism. Androgen insensitivity. Primary amenorrhea.

INTRODUCCIÓN

Los individuos portadores de un pseudohermafroditismo masculino (PHM) muestran un sexo genético y gonadal masculino, es decir, un complemento cromosómico 46XY normal y testículos bilaterales o con evidencia de que estuvieron presentes durante el desarrollo fetal, no obstante, sus genitales externos son generalmente femeninos o ambiguos (1). El PHM está representado por un grupo heterogéneo de estados intersexuales, derivados de defectos que pueden estar presentes a nivel gonadal o en los órganos diana. En relación con esto último, se encuentra el síndrome de insensibilidad periférica a

los andrógenos (IPA), el cual constituye la principal forma de PHM (1,2).

La IPA está caracterizada principalmente por un fenotipo femenino normal, un cariotipo 46,XY normal y niveles de testosterona normales o levemente elevados, con la hormona luteinizante elevada (3). Fue descrita por primera vez por Morris en 1953, quien propuso la denominación de feminización testicular (4). Puede presentarse en dos formas, el 90% de los casos es catalogado como IPA completa o total y en el 10% puede existir cierto grado de efecto androgénico, por lo cual es llamado IPA incompleta o parcial (1,5).

Su incidencia se ha estimado de 1 en 20 000 a 1 en 64 000 recién nacidos masculinos, representa el 15-20% de los estados intersexuales y un tercio de los casos de PHM (5,6). Se ha determinado que este trastorno ocurre por una mutación a nivel del gen que codifica para el receptor intracelular de andrógenos localizado en el brazo largo del cromosoma X, la cual se trasmite a la descendencia en forma

*Residente de Posgrado de Ginecología Infanto-Juvenil.

**Jefe del Servicio de Ginecología Infanto-Juvenil.

***Jefe Honorario del Servicio de Ginecología Infanto-Juvenil.

****Adjunto del Servicio de Ginecología Infanto-Juvenil.

*****Médico Gineco-Obstetra Maternidad "Concepción Palacios".

Recibido: 24-01-01

Aceptado para publicación: 02-02-01

recesiva. Se han descrito diferentes tipos de mutaciones en este gen, la mayoría se encuentran limitadas a familias individuales, las cuales generalmente presentan varios miembros afectados. Estas mutaciones pueden resultar en ausencia del receptor de andrógenos, ausencia o alteración del sitio unión de la testosterona en el receptor u ocurrir a nivel del ácido desoxirribonucleico del sitio de enlace, que conduce a una incapacidad del receptor para efectuar su función como proteína reguladora (1,6,7). En las familias con insensibilidad a los andrógenos, la madre de los individuos afectados son hemocigotas para la mutación del receptor androgénico, generalmente muestran un fenotipo completamente normal y no presentan problema de fertilidad (5). La detección de un caso de IPA es indicativo de la necesidad de investigar los otros descendientes, con el objeto de descartar la presencia de otros casos (25% de riesgo) y determinar el estado de portador de los descendientes femeninos (25% de riesgo), lo cual es importante para llevar a cabo el consejo genético (3,5).

El diagnóstico de esta entidad es excepcional antes de la pubertad, los individuos afectados muestran un fenotipo femenino normal al nacer, lo cual hace que sean registrados como hembras y criados como tales, por tanto presentan un sexo social y psicológico femenino. Puede presentarse una hernia inguinal uni o bilateral que contiene el testículo (más del 50% de los casos), aunque éste también puede estar en el abdomen. El crecimiento y desarrollo no muestran anormalidades, aunque existe una tendencia eunucoide. En la pubertad, las pacientes muestran un desarrollo mamario aparentemente normal, pero con poco desarrollo de la areola y el pezón, ausencia de pubarquía o axilarquía y ausencia de menarquía, lo cual constituye el principal motivo de consulta; de hecho la IPA constituye la tercera causa de amenorrea primaria, después de la disgenesia gonadal y de la agenesia mülleriana (3,6,8). Los genitales externos se presentan de aspecto normal, aunque los labios menores pueden encontrarse poco desarrollados y muestra una vagina corta que finaliza en fondo de saco ciego (3,6). Estudios paraclínicos como el cariotipo, el ultrasonido abdomino-pélvico y la determinación de los niveles séricos de las hormonas folículoestimulante y luteinizante, de la testosterona, estradiol y las pruebas de estimulación, complementan la presunción diagnóstica, para así establecer el manejo terapéutico médico y quirúrgico adecuado.

Presentación clínico-patológica

Al Servicio de Ginecología Infanto-Juvenil del Hospital de Niños "José Manuel de los Ríos", acudió una adolescente de 13 años de edad, referida para evaluación, la cual había sido sometida a cura operatoria de hernia inguinal derecha, con el hallazgo de contenido gonadal, cuyo estudio histológico fue compatible con tejido testicular. La paciente era producto de una unión no consanguínea, fenotípica y psicosocialmente del género femenino y refirió que tenía dos hermanas y un hermano nacido de la misma unión, los cuales fueron evaluados en la consulta. La madre no pudo ser evaluada por haber fallecido.

El varón fue estudiado en conjunto con el Servicio de Urología y se catalogó como varón normal. Las otras dos hermanas presentaron características clínicas similares a la primera, por lo que se estableció la presunción diagnóstica de una presentación familiar de insensibilidad a los andrógenos.

Caso N° 1: Adolescente de 13 años de edad, producto de tercera gestación, antecedentes personales médicos sin importancia; quirúrgicos: adenoidectomía y herniorrafia inguinal derecha; inició telarquía a los 10 años. Peso: 65 kg, talla: 1,64 m, índice de masa corporal: 24,16 kg/m². Buenas condiciones generales, mamas: estadio de Tanner IV, areolas hipopigmentadas; abdomen globoso, con cicatriz de herniorrafia inguinal derecha; pubarquía: estadio de Tanner I; ginecológico: labios mayores y menores, clítoris y meato uretral normales, himen anular, íntegro, vagina de 3 cm de longitud, tacto rectal: útero y anexos no palpables.

Caso N° 2: adolescente de 14 años, producto de segunda gestación, antecedentes personales médicos sin importancia; quirúrgicos: herniorrafia inguinal izquierda; inició telarquía y pubarquía a los 11 años. Peso: 53,500 kg, talla: 1,61 m, índice de masa corporal: 20,63 kg/m²; buenas condiciones generales, mamas: estadio de Tanner IV, areolas hipopigmentadas; abdomen globoso; pubarquía: estadio de Tanner III; ginecológico: labios mayores y menores, clítoris y meato uteral normales, himen anular, íntegro, vagina de 5 cm de longitud; tacto rectal: útero y anexos no palpables.

Caso N° 3: adolescente de 16 años, producto de primera gestación, antecedentes personales médicos negativos; quirúrgicos: amigdalectomía; inició

telarquía a los 12 años. Peso: 78,400 kg, talla: 1,67 m, índice de masa corporal: 28,11 kg/m²; buenas condiciones generales; mamas: estadio de Tanner IV, areolas hipopigmentadas; abdomen globoso; pubarquía; estadio de Tanner I; ginecológico: labios mayores y menores, clítoris y meato uretral normales; himen anular, íntegro, vagina de 3 cm de longitud; tacto rectal: útero y anexos no palpables.

Los resultados de los estudios paraclínicos practicados en las tres pacientes fueron los siguientes:

- * Frotis vaginal: predominio de células intermedias, menor proporción de células superficiales y parabasales; escasa proporción de bacilos de Doderlein.
- * Ultrasonido abdómino-pélvico: riñones en su situación habitual, sin anormalidades ecográficas; ausencia de útero y ovarios.
- * Estudio citogenético: el cariotipo de linfocitos periféricos reportó un complemento cromosómico 46,XY normal.
- * Pruebas hormonales:

Caso N°	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	E (pg/ml)	T (ng/dl)	A (ng/dl)
1	46,7	36,4	22	250	79,4
2	13,5	17,1	30	580	225,0
3	51,0	23,9	18	82	147,0

E= Estradiol; T= Testosterona; A= Androstenediona.

Sobre la base de los hallazgos clínicos y paraclínicos antes descritos, se decidió realizar laparotomía ginecológica + gonadectomía bilateral, con exploración de los canales inguinales. Se llevó a cabo laparotomía tipo Pfannenstiel y se observó en los tres casos presencia de gónadas cercanas al anillo inguinal profundo, las cuales impresionaron como testículos desde el punto de vista macroscópico; no se observaron derivados müllerianos. Se realizó gonadectomía bilateral y el estudio microscópico de las piezas operatorias reveló: parénquima testicular, con atrofia tubular, hiperplasia de las células de Leydig, presencia de estroma similar al ovárico alrededor de algunos túbulos seminíferos y fibrosis intersticial.

La evolución posoperatoria resultó satisfactoria, en las tres pacientes. Se inició terapia de reemplazo hormonal con estrógenos equinos conjugados, a una

dosis de 0,625 mg/día; las dos pacientes que mostraron vagina de 3 cm, se encuentran con dilatación mecánica y las tres reciben terapia de apoyo en el Servicio de Higiene Mental de la institución.

DISCUSIÓN

La IPA completa es una entidad infrecuente, no obstante debe ser tenida en consideración cuando en la evaluación clínica se comprueba un conducto vaginal ciego y ausencia de útero. La paciente es en realidad un varón pseudohermafrodita, ya que su complemento cromosómico es 46,XY normal y posee testículos, no obstante, fenotípicamente es mujer, pero con vello pubiano y axilar ausente o escaso (3,9,10), de allí la primera denominación del cuadro de feminización testicular, dada por Morris (4) en el año 1953. Desde el punto de vista clínico debe considerarse el diagnóstico en: 1. una niña con hernias inguinales, ya que los testículos están con frecuencia parcialmente descendidos; 2. una adolescente con amenorrea primaria y carente de útero y 3. una paciente carente de vello corporal (3).

En la literatura nacional revisada se encontró que la primera comunicación de un caso de feminización testicular completa fue hecha por Muro y Erminy en 1963 (11) y en 1964 Muro publica una revisión de la entidad (12). En 1970, López y col. (13) publican 2 nuevos casos y en 1973, Flores (14) lleva a cabo una actualización del tema. En 1983 Terán y col. (15) describen un nuevo caso, con énfasis en la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Los dos últimos reportes de caso sobre IPA. Publicados en el país corresponden a Terán y col. (16), quienes en 1998 describieron un caso de insensibilidad total a los andrógenos con persistencia de derivados müllerianos y Scucces y col. (17) en 2000, un caso correspondiente a una adolescente de 17 años cuyas características descritas son atribuibles al síndrome en consideración, no obstante, llama la atención la longitud vaginal reportada. Como podemos observar la contribución venezolana al estudio de la patología es escasa, por tanto resulta importante cualquier aporte que enriquezca la experiencia nacional.

Los tres casos expuestos en esta oportunidad representan un ejemplo significativo de la aparición familiar de esta entidad, lamentablemente, la madre no pudo ser evaluada, en vista de haber fallecido por una condición médica infecciosa. Tampoco se pudo conocer con detalle los antecedentes personales de las pacientes, ya que los datos fueron aportados por

el padre, quien desconocía gran parte de la información que se le pedía. Llama la atención que una de las tres pacientes había sido sometida a una herniorrafia inguinal izquierda en la edad preescolar, sin embargo, aparentemente no se había sospechado que presentara esta entidad, la cual sólo fue planteada con la paciente considerada acá como Caso N° 1, en la que se practicó herniorrafia inguinal derecha y se tomó biopsia por incisión del contenido del saco herniario, que fue reportado como testículo atrófico. Cabe destacar que a pesar de poseer un nivel de escolaridad adecuado, las pacientes provienen de un estrato bajo, lo cual pudo influir en el hecho que de la adolescente de 16 años (Caso N° 3), no buscara atención médica previamente por amenorrea (la IPA representa aproximadamente el 10% de todos los casos de amenorrea primaria).

Como puede observarse en la presentación clínica, las características semiológicas mostradas por las pacientes se encuentran en consonancia con lo reportado en la literatura como propias del síndrome de IPA, variedad completa; todas se mostraron identificadas con el género femenino, tenían un buen desarrollo mamario, pero areolas hipopigmentadas; dos no habían iniciado pubarquía, no obstante, en la correspondiente al Caso N° 2, se observó vello púbico acorde a un estadio de maduración de Tanner III; el aspecto y la conformación de la vulva era normal en las tres, sin embargo, aunque las tres presentaron vagina ciega, la paciente N° 2 mostró una longitud vaginal 2 cm mayor que las otras dos hermanas; es de destacar que las tres pacientes tuvieron una longitud vaginal superior a la descrita normalmente de 1-2 cm (18). Mediante ultrasonido se evaluaron los riñones, que se encontraron ecográficamente normales y la pelvis, donde no se observó útero ni ovarios.

Con relación al perfil hormonal, en la literatura se reporta que para la pubertad, la concentración de LH se encuentra invariablemente por encima del rango normal, la de FSH puede encontrarse en el rango normal para el adulto o levemente aumentada, el nivel de testosterona total es normal o puede estar aumentado y la concentración de estrógenos varía entre uno alto para un varón normal o un valor bajo para una mujer (13,5,9). Como podemos observar en los casos presentados, se muestra bastante variabilidad con respecto a lo esperado, lo cual pudiera ser atribuido a un error de laboratorio.

Los hallazgos de la laparotomía exploradora fueron consistentes con la generalidad de los casos

reportados, los testículos se encontraban cercanos al anillo inguinal profundo y no se observaron derivados müllerianos, aunque algunos autores han reportado que en raras ocasiones puede observarse dicha coexistencia, pero estas estructuras son rudimentarias (2,14,16).

En las tres pacientes se practicó gonadectomía bilateral y el estudio histológico demostró hallazgos consistentes con los descritos en el síndrome IPA completa (1,2).

Un aspecto importante de destacar es la posibilidad de transformación neoplásica de las gónadas. En contraste con las gónadas disgenéticas que poseen un cromosoma Y, la aparición de tumores gonadales es relativamente tardía.

Se ha estimado que la frecuencia de tumores malignos en la IPA es de un 5% a 10%, para todas las edades, pero para la edad de 50 años supera el 30%. Por tanto, el síndrome de IPA completa constituye la excepción de la regla que expresa que las gónadas con un cromosoma Y deberían ser removidas tan pronto como el diagnóstico es hecho (1-3). A menos que la ubicación de los testículos produzca molestias, la tendencia es a mantenerlos hasta completar la pubertad, ya que la madurez alcanzada mediante esta fuente esteroidea endógena difiere significativamente de la observada con la administración de terapia hormonal de reemplazo (6). No obstante, en vista de la importancia de la gonadectomía profiláctica, el descubrimiento de este síndrome exige una investigación meticulosa para descubrir otros miembros afectados de la familia. Las futuras hermanas de los individuos afectados presentan una probabilidad de 1 a 3 de ser XY; el descendiente femenino de una hermana normal de un individuo afectado tiene una posibilidad de 1 a 6 de ser XY. Alrededor de un tercio de las pacientes muestran historias familiares negativas y posiblemente representan nuevas mutaciones (3,18).

Después de la gonadectomía se indica el inicio de terapia hormonal de reemplazo, mediante la administración de estrógenos, con el fin de evitar las consecuencias del hipoestrogenismo como la osteoporosis (3-5). Una parte importante de la terapia consiste en la afirmación de su identificación con el género femenino, ya que aunque son estériles, estas pacientes son con toda certeza completamente femeninas en su identidad, lo que más bien debe reforzarse que contradecirse y muestran una actitud materna normal (1,3,5,6). Además, cuando sea necesario se debe llevar a cabo dilatación vaginal o

vaginoplastia para obtener una longitud vaginal adecuada, que permita mantener relaciones sexuales con su pareja (16).

Como conclusión puede afirmarse que el síndrome de insensibilidad periférica a los andrógenos, representa la primera causa de pseudohermafroditismo masculino, el cual se hereda en forma recesiva, ligado al cromosoma X y que debe sospecharse en una niña con hernia inguinal, una paciente con amenorrea primaria y ausencia de útero o en una paciente con ausencia de vello corporal. El diagnóstico de un caso debe motivar la investigación de las hermanas y otros familiares de la paciente para detectar nuevos casos, ya que generalmente es una entidad familiar; o el estado de portador, para efectuar consejo genético. Dado el bajo potencial de malignidad, las gónadas pueden ser mantenidas hasta completar los cambios puberales, después de lo cual se practicará gonadectomía bilateral y se iniciará la terapia de reemplazo hormonal mediante la administración de estrógenos.

REFERENCIAS

1. Robboy S, Bernhardt P, Parmely T. Embryology of the female genital tract and disorders of abnormal sexual development. En: Kurman R, editor. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. 4ª edición. New York: Springer-Verlag; 1994.p.16-18.
2. Rutgers J, Scully R. Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol* 1987;4:283-285.
3. Speroff L, Glass R, Kase N, editores. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 5ª edición. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
4. Morris J. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65:1192-1210.
5. Migeon C, Berkovitz G, Brown T. Sexual differentiation and ambiguity. En: Kappy M, Blizzard R, Migeon C, editores. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. 4ª edición. Springfield: Charles C Thomas Publisher; 1994.p.647-652.
6. Wentz A. Anormalidades congénitas e intersexualidad. En: Jones III HW, Wentz AC, Brunett LS, editores. *Tratado de ginecología de Novak*. 11ª edición. México DF: Editorial Interamericana. McGraw-Hill; 1991.p.143-147.
7. Siegel SF. Molecular genetics of androgen insensitivity. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1995;8:3-8.
8. Drews M, Scott R, Hofmann G. Primary amenorrhea. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1991;4:119-128.
9. Calatroni C, Ruiz V, Tozzini R. Alteraciones del desarrollo sexual. Estados intersexuales o pseudohermafroditismos. En: Calatroni C, Ruiz V, Tozzini R, editores. *Ginecología*. 3ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1994.p.160.
10. Blanc B, Boubli L. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Blanc B, Boubli L, editores. *Ginecología*. 2ª edición. Barcelona: Mosby/Doyma Libros; 1994.p.87.
11. Muro LA, Erminy A. Femenización testicular. *Gac Méd Caracas* 1963;71:117-137.
12. Muro LA. Femenización testicular y hernia inguinal. *Gac Méd Caracas* 1964;72:493-508.
13. López L, Domínguez A, Pizzolante D, Díaz Bruzual A, Rodríguez O, Lemmo BH. Estados intersexuales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1970;30:267-299.
14. Flores D. Síndrome de feminización testicular. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1973;33:605-629.
15. Terán J, Febres F, Pieretti R, Arteaga MD. Estudios endocrinos y tratamiento en un paciente con pseudohermafroditismo masculino. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1983;43:231-236.
16. Terán J, Díaz J, Cadena L, Caripidis J. Insensibilidad total a los andrógenos con persistencia de derivados müllerianos. Reporte de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1998;58:57-61.
17. Scucces M, Paneccasio A. Síndrome de Morris. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60:193-196.
18. Sánchez B. Ambigüedad sexual. En: Sánchez B, editora. *Ginecología infante juvenil*. 1ª edición. Caracas: Editorial Ateproca; 1997.p.117-118.