

Características clínicas y hormonales del síndrome de insensibilidad a andrógenos

Clinical and hormonal characteristics of androgen insensitivity syndrome

Juan Falen^{1,2}, Franco Mio³, Carlos Del Águila^{2,4}, María I. Rojas^{2,4}, Rómulo Lu², Miguel Meza^{4,5} y Oswaldo Núñez^{2,4}

RESUMEN

Objetivo: Estudiar las características clínicas y hormonales de pacientes portadores del síndrome de insensibilidad a andrógenos.

Material y Métodos: Se han estudiado 20 casos de pacientes portadores del síndrome de insensibilidad a andrógenos atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Especializado de Salud del Niño. Se aplicó los criterios de Quigley para evaluar el grado de ambigüedad sexual.

Resultados: Se encontró 10/18 (55,55%) de casos de grado III, 4/18 (22,22%) de grado IV, 2/18 (11,11%) de grado V, 1/18 (5,55%) de grado VI y 1/18 (5,55%) de grado VII, estos dos últimos grados corresponden al fenotipo femenino (SIA completo).

En los pacientes con formas de SIA incompleto se encontró relación T/DHT >17, lo que equivale a discreta falla en la 5 α -reductasa, lo que no sucedió con los pacientes con SIA completo.

Conclusiones: El síndrome de insensibilidad a andrógenos por mostrar diversos grados de ambigüedad sexual amerita estudios genéticos, hormonales, diagnóstico por imágenes y exploración quirúrgica que permitan una orientación en la determinación del género.

Palabras clave: Síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA), SIA completo, SIA parcial

ABSTRACT

Objective: Assessment of the clinical and hormonal characteristics of patients with androgen insensitivity syndrome (AIS).

Materials and methods: 20 cases of AIS were studied in the Endocrinology Unit of the Instituto Especializado del Salud del Niño (Institute of Child Health - Lima, Perú). Quigley criteria was used to assess ambiguous genitalia.

Results: According this criteria the findings were the following: 10/18 (55,55%) of cases were stage III, 4/18 (22,22%) were stage IV, 2/18 (11,11%) were stage V, 1/18 (5,55%) were stage VI and 1/18 (5,55%) were stage VII. The last two stages had female phenotype (complete AIS).

In patients with incomplete AIS the ratio testosterone/dihydrotestosterone was less than 17, showing a mild failure of 5 α -reductase. This finding was not present in the cases with complete AIS.

Conclusions: Due to the different degrees of ambiguous genitalia, the patients with AIS need genetic, hormone, images studies and surgical exploration to have the necessary criteria to suggest the most adequate therapy for each case.

Key words: AIS (androgen insensitivity syndrome), Complete AIS, incomplete AIS

INTRODUCCIÓN

El síndrome de insensibilidad a andrógenos fue descrito por primera vez por Morris⁽¹⁾ en 1953 a partir de 80 casos recolectados de la literatura y dos casos propios y lo denominó síndrome de feminización testicular, dichos pacientes presentaban fenotipo femenino, escaso vello corporal, genitales externos de tipo femenino y presencia de testículos. Poco después, junto con Mahesh⁽²⁾, describen casos que diferían de aquellos descritos inicialmente y consideraron que correspondían a una forma incompleta. En 1947 Reifstein⁽³⁾ describe un síndrome caracterizado por hipospadia, ginecomastia e infertilidad, 17-cetoesteroides urinarios normales e incremento de FSH, el cual se encontraba ligado al cromosoma X. Gilbert-Dreyfus et al.⁽⁴⁾ describen una familia similar a la descrita por Reifstein en la cual los estrógenos se encontraban elevados. Gracias a los

¹ Profesor Emérito, Facultad de Medicina Hipólito Unanue, Universidad Nacional Federico Villarreal

² Servicio de Endocrinología, Instituto Especializado de Salud del Niño

³ Residente Endocrinología, Es-Salud

⁴ Profesor de la Facultad de Medicina Hipólito Unanue, Universidad Nacional Federico Villarreal

⁵ Servicio de Urología, Instituto Especializado de Salud del Niño

trabajos de Wilkins⁽⁵⁾ se pudo demostrar que este síndrome se caracterizaba por falta de respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la testosterona a pesar de que los testículos de estos pacientes eran funcionalmente aptos. Posteriormente se demostró que la falta de respuesta de los tejidos periféricos a la acción de los andrógenos se debía a resistencia a nivel de los receptores de andrógenos⁽⁶⁾ y que el locus de este trastorno se encontraba localizado en el cromosoma X⁽⁷⁾ y fue clonado^(8,9).

El propósito del presente trabajo es dar a conocer las características clínicas y hormonales de los casos registrados de síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA) a lo largo de tres décadas en el Instituto de Salud del Niño.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo retrospectivo, analítico, estudio de casos. Para el presente trabajo se revisó el archivo del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño y se confeccionó una ficha donde se anotaron los datos de filiación, clínicos y de laboratorio de los pacientes. Se utilizó como criterios de inclusión que todos los pacientes tuviesen estudio de cromatina sexual o cariotipo cuando fuese económicamente posible, determinaciones hormonales: testosterona y dehidrotestosterona basal y post-hCG, en algunos casos, mientras se esperaban los resultados del cariotipo y debía realizarse el diagnóstico diferencial con hiperplasia suprarrenal congénita, se determinó 17-hidroxi-progesterona y sulfato de dehidroepiandrosterona.

De 1970 a 1979 se encontraron 4 casos, de 1980 a 1989 ocho, de 1990 a 1999 ocho, lo que totaliza 20 casos de síndrome de insensibilidad a andrógenos. Dos pacientes tuvieron datos incompletos por lo que fueron excluidos del estudio.

Para la evaluación del grado de ambigüedad sexual se aplicó los criterios descritos por Quigley et al.⁽¹⁰⁾, el cual considera los siguientes grados:

- Grado 1: fenotipo masculino, infertilidad por azoospermia (resistencia a andrógenos mínimo o síndrome de Kennedy)
- Grado 2: SIA parcial con fenotipo masculino: hipospadias
- Grado 3: SIA parcial con fenotipo masculino, pene pequeño, hipospadias perineoescrotal, escroto bífido
- Grado 4: SIA parcial con fenotipo ambiguo,

pene similar a falo, pliegues labioescrotales y orificio perineal único

Grado 5: SIA parcial con fenotipo femenino: orificio uretral y vaginal separados, acción androgénica fetal mínima, clitoromegalia

Grado 6: SIA parcial con fenotipo femenino genitales tipo femenino, no androgenización fetal. Desarrollo androgénico en la pubertad

Grado 7: SIA completo con fenotipo femenino y ausencia de vello púbico y axilar después de la pubertad

Los grados 6 y 7 no se distinguen en la etapa prepuberal.

RESULTADOS

Del análisis de los archivos del Servicio de Endocrinología del ISN se encontró 20 casos en un periodo comprendido de 1970 a 1999, lo que cubre un periodo de 30 años. Dos pacientes tuvieron datos incompletos por lo que se excluyeron del presente estudio, siendo sólo 18 los casos reportados. En la Tabla 1 se muestra la asignación de sexo al momento del nacimiento, dato que se pudo obtener en 18 casos, y en la Tabla 2 la talla y peso promedio de nacimiento. En la Tabla 3 se muestra el grado de ambigüedad sexual de acuerdo a los criterios señalados por Quigley et al.¹⁰, de los cuales a 11 pacientes se les palpó gónadas (68,8%) y no fueron palpables en 5 casos (31,2%), en un caso no se consignó este aspecto; un caso correspondió a síndrome de insensibilidad a los andrógenos completo. Doce pacientes fueron sometidos a gonadectomía, de los cuales 2 presentaron estructuras müllerianas, en 3 se efectuó corrección de hipospadia y los 3 restantes no volvieron a la consulta, dos de ellos presentaban estructuras müllerianas al estudio ecográfico. En la Tabla 4 se muestran los valores de testosterona y dehidrotestosterona (DHT) basales y después de estimulación con hormona gonadocoriónica humana (hCG)⁽¹¹⁾. Cuatro pacientes, con la finalidad de realizar diagnóstico diferencial con hiperplasia suprarrenal congénita, se les dosó 17-hidroxi-progesterona (17-OH-Progesterona) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHA-S), las cuales se encontraron dentro de valores considerados normales para la edad. Los pacientes vistos después del año 1985 pudieron beneficiarse de estudios de ecografía pélvica, así como de determinaciones hormonales, sea de cuantificación de testosterona (T) y dehidrotestosterona (DHT), así como respuesta a la estimulación con gonadotropina coriónica (hHGA).

Tabla 1. Sexo asignado al nacer

	Nº	%
Femenino	8	44,4
Masculino	6	33,3
Indeterminado	4	22,2
Total	18	100

Tabla 2. Talla y peso al nacimiento

	M ± D.S.
Talla (cm)	51,00 ± 5,07
Peso (g)	2 859,17 ± 389,79

Tabla 3. Grado de ambigüedad sexual

Puntuación de Quigley	Nº	%
Grado 3	10	55,55
Grado 4	4	22,22
Grado 5	2	11,11
Grado 6	1	5,55
Grado 7	1	5,55
Total	18	99,98

Tabla 4. Prueba de estimulación testicular

	Testosterona µg/dL	DHT ng/mL
Basal	2,39 ± 3,66	2,16 ± 3,59
Post-hCG	15,65 ± 42,61	3,98 ± 3,15
Testosterona	µg/dL	DHT ng/mL
Basal	2,39 ± 3,66	2,16 ± 3,59
Post-hCG	15,65 ± 42,61	3,98 ± 3,15

DISCUSIÓN

La diferenciación sexual en el varón pasa por los siguientes pasos: 1) constitución cromosómica sexual 46,XY, que ocurre en el momento de la fecundación⁽¹²⁾, 2) diferenciación gonadal, que se inicia hacia la 4ta semana de vida intrauterina con formación de una gónada indiferenciada que evoluciona hacia testículo, 3) diferenciación de los conductos de Wolf en las estructuras anexas e inhibición de los conductos de Müller y 4) diferenciación de los genitales externos a partir del tubérculo genital y los pliegues genitales, lo que ocurre hacia la 8a semana de vida intrauterina. Cabe destacar que estos son procesos secuenciales, dando lugar al sexo genético, al sexo gonadal y al sexo fenotípico y en el momento de la pubertad estas últimas se manifiestan con

mayor intensidad por efecto de la secreción de andrógenos, produciéndose, además, la identidad sexual masculina.

Desde los trabajos de Jost⁽¹³⁾ se conoce la importancia de la presencia testicular para el desarrollo masculino del feto, confiriéndosele rol importante a la testosterona en la diferenciación de los conductos de Wolf. En la inhibición de las estructuras müllerianas interviene la hormona antimülleriana la cual es efectiva hasta la 8a semana de vida intrauterina⁽¹⁴⁾.

La diferenciación de los genitales externos se debe a la presencia de testosterona, la cual es sintetizada en las células de Leydig fetales, las que aparecen hacia la 8a a 9a semana de vida intrauterina, evidenciándose producción de testosterona por esta época⁽¹⁵⁾. A nivel de los genitales externos se encuentra presente la 5α-reductasa, necesaria para transformar la testosterona en dehidrotestosterona.

Para que la testosterona y la dehidrotestosterona ejerzan su acción en los órganos blanco se requiere la presencia de receptores específicos en dichos tejidos; su gen ha sido aislado y clonado^(8,9) y se ha localizado en el cromosoma Xq11-12⁽¹⁶⁾. El andrógeno para que actúe en la célula blanco debe unirse a su receptor, de localización citoplasmática, y dirigirse hacia el núcleo de la célula, donde se une al ADN para inducir la transcripción de un determinado gen, luego su traducción y producir un efecto biológico determinado⁽¹⁷⁾.

La falla en la acción de los andrógenos se debe a una alteración del receptor, el cual es el mecanismo fisiopatológico esencial del síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA), cuando la falla del receptor es severa se produce la forma completa de SIA; existen formas menos severas que se caracterizan por virilización incompleta, con o sin infertilidad y las formas moderadas caracterizadas por grados diversos de ambigüedad sexual, lo que demuestra la existencia de una gran variabilidad en la expresión de interacción de las proteínas del receptor androgénico^(10,17) y se ha reportado casos de carácter familiar en los que algunos miembros muestran defectos mínimos en la virilización (microfalo o escroto bífido) a anomalías más severas, tales como hipospadias perineoescrotal, ausencia de vasa deferens y orificio vaginal⁽¹⁸⁾. Quigley et al. han resumido las diferentes variedades de SIA en 7 grados, el grado

1 corresponde al fenotipo masculino y el grado 6/7 al fenotipo femenino⁽¹⁰⁾. En los casos de SIA completo muchas veces la causa de la consulta es la amenorrea que presentan estos pacientes a pesar del desarrollo mamario o bien la presencia de una o dos hernias inguinales.

En el Perú, el primer caso de SIA fue publicado en 1965 por Villaverde en una paciente adulta y el segundo caso en 1968 por Mispireta, lo que revela la poca frecuencia de este síndrome⁽¹⁹⁾. Posteriormente, Cuba Oré⁽²⁰⁾, en su Tesis Doctoral sobre sexo ambiguo, señala cinco casos de SIA parcial y dos casos que clasifica como pseudohermafroditismo masculino familiar tipo I, actualmente clasificados como SIA incompleto¹⁸.

En nuestra casuística la forma más frecuente es la de SIA incompleto. Los pacientes muestran genitales ambiguos y en algunos casos suelen observarse las gónadas mimetizando hernias inguinales conforme se muestra en la Figura 1. Cabe destacar que aparte de las manifestaciones de sexo ambiguo, el peso y la talla de nacimiento son similares a los niños que no presentan el cuadro de SIA. En esta forma de SIA los pacientes son llevados a la consulta por la ambigüedad sexual, algunos de ellos en el curso del desarrollo puberal suelen presentar ginecomastia; otras veces, cuando son explorados quirúrgicamente se les puede encontrar estructuras müllerianas completas o parciales, conforme se constató en dos de nuestros pacientes sometidos a corrección quirúrgica y en dos durante el estudio ecográfico.

Chaussin presenta cuatro casos en edad prepuberal y tres en edad puberal de SIA completos; señala que es una entidad que reviste carácter familiar, que en la edad prepuberal el diagnóstico se hace difícil y que en la edad puberal, la ausencia de reglas frente a un desarrollo adecuado hace sospechar el diagnóstico de SIA⁽²¹⁾.

En pacientes en los cuales en el momento de la consulta inicial se encuentra clitoromegalia y no se palpan gónadas, a fin de establecer diagnóstico diferencial con la forma virilizante de hiperplasia suprarrenal congénita, se recomienda dosar 17-hidroxi-progesterona y DHA-Sulfato.



Figura 1. Paciente con SIA parcial, muestra formaciones labioescrotales con contenido gonadal y orificio vaginal (Quigley 4)

Una característica de los pacientes con SIA consultar por amenorrea primaria o bien hernia inguinal que contiene un testículo en paciente que con fenotipo femenino, suele haber historia familiar en la que existe discordancia entre cariotipo masculino y fenotipo femenino; los genitales externos son femeninos con vagina ciega, los testículos suelen encontrarse en los labios mayores, los canales inguinales o intraabdominales, no presentan ni útero ni trompas, no existen derivados wolffianos (próstata, vesículas seminales, vasa deferente y epidídimo) o pueden encontrarse como restos fibrosos⁽²²⁾.

En la Figura 2 se muestra a un paciente con sexo ambiguo, ginecomastia y masculinización incompleta durante el desarrollo puberal, que corresponde al antiguamente conocido como síndrome de Reifstein⁽³⁾ y que en la actualidad se le domina SIA parcial^(10,18). También se han descrito casos de formas parciales caracterizados por pseudohermafroditismo masculino incompleto, con esterilidad y ginecomastia, sin alteraciones de los genitales externos o internos y que fueran descritos por Roswater et al.⁽²¹⁾ o la familia reportada por Lubs et al.⁽²²⁾ en la cual algunos miembros presentaban cuadro similar al descrito por Morris, pero exhibían desarrollo parcial de los conductos de Wolf, fusión parcial de las formaciones labioescrotales, presencia de vello púbico y axilar y conformación esquelética de tipo masculina. Cabe destacar que el mayor número de casos que hemos observado corresponde a las

formas parciales (Grado 3 y 4, según la clasificación de Quigley) y uno solo a la forma clásica descrita por Morris de testículo feminizante, actualmente denominado SIA completo. Otro hecho importante es que las formas incompletas de SIA observada por nosotros masculinizan en el momento de la pubertad, presentando buen desarrollo del vello pubiano y axilar, pero sin presentar ginecomastia, con excepción de un caso, que correspondió a la forma descrita por Reifenstein, como ha sido señalado líneas arriba y que se muestra en la Figura 2.



Figura 2. Paciente con SIA parcial (síndrome de Reifenstein) presenta ginecomastia (Quigley 4)

En relación al cuadro hormonal, este es similar a lo descrito por otros autores, debiendo destacarse que los niveles séricos basales de testosterona y dehidrotestosterona se encuentran dentro de los límites normales y que posterior a la estimulación a hCG existe buena estimulación de testosterona, pero menor de dehidrotestosterona, dando una relación T/DHT que normalmente debe ser ≤ 17 . Un hecho interesante lo constituye la menor respuesta en producción de dehidrotestosterona a la estimulación con hCG encontrada en nuestros pacientes, lo que da una relación T/DHT >17 . El incremento de la relación T/DHT encontrada en dichos pacientes se comporta como si existiese una menor actividad de la enzima 5α -reductasa. Los valores basales normales de testosterona y dehidrotestosterona encontrados en nuestros pacientes indican que la producción hormonal se produce en forma adecuada desde la vida intrauterina y que la no masculinización de los genitales externos se debe a trastornos de la receptividad antes bien que a falla en la síntesis de testosterona, conforme fuera demostrado por Wilkins⁽²⁾ y por la respuesta de las células de Leydig a la estimulación con hCG.

Se puede concluir que el síndrome de resistencia a los andrógenos constituye una entidad con un espectro clínico que va desde el fenotipo femenino hasta formas leves de ambigüedad sexual que amerita estudio genético, hormonal y de diagnóstico por imágenes, los cuales deberían beneficiar a los pacientes al igual que a sus familiares, desde que esta entidad es un trastorno hereditario de la receptividad a los andrógenos. Su tratamiento debe ser abordado por equipo multidisciplinario con evaluación de funcionalidad genital, identidad sexual para su tratamiento, en el cual la opinión de la familia y del paciente es crucial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 65: 1192– 1211.
2. Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome of testicular feminization. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 731 – 48.
3. Reifenstein EC. Hereditary familial hypogonadism. *Proc Am Fed Clin Res* 1947; 3: 86.
4. Gilbert-Dreyfus, Sébaum CA, Belaisch J. Etude d'un cas familial d'androgynoidisme avec hypospadias grave, gynecomastie et hyperestrogénisme. *Ann Endocrinol (Paris)* 1957; 18: 93 – 101.
5. Wilkins L. Diferenciación sexual anómala: hermafroditismo y disgenesias gonadales. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Endocrinas en la Infancia y Adolescencia*. Ed. ESPAXS, Barcelona 1966, pag. 311 – 358.
6. Keenan BS, Meyer III WJ, Hadjian AJ, Jones HW, Migeon CJ. Síndrome of androgen insensitivity in man: absence of 5α -dihydrotestosterone binding

- protein in skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 1143 – 46.
7. Migeon BR, Brown TR, Axelman J, Migeon CJ. Studies of the locus for androgen receptor. Localization on the human X chromosome and evidence for homology with the *Tfm* locus in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6339 – 43.
 8. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HE, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization of the X chromosome. *Science* 1988; 240: 327 – 30.
 9. Lubahn DB, Joseph DR, Sar M, Tan J-A, Higgs HN, Larson RE, French FS, Wilson EM. The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 1265 – 75.
 10. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *End Rev* 1995; 16: 271 – 321.
 11. Endocrinology and Metabolism Testing Protocols G Ambler y M McQuade Eds. The Ray Williams Institute of Paediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism. Sydney, Australia 1996.
 12. McElreavy K, Fellous M. Sex determination and the Y chromosome. *Am J Med Genet (Sem Med Genet)* 1999; 89: 176 – 85.
 13. Jost A. Indications sur la différenciation des gonades. En: *Actualités gynécologiques, Quatrième Série*, pag. 137 – 44, Paris 1974.
 14. Josso N, Lamarre I, Picard J-Y, Berta P, Davies N, Morichon N, Peschanski M, Jeny R. Anti-mullerian hormone in early human development. *Early Hum Dev* 1993; 33: 91 – 99.
 15. Wilson JD, Griffin JE, Leshin M, George FW. Role of gonadal hormones in development of sexual phenotypes. *Hum Genet* 1981; 58: 78 – 83.
 16. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, Willard HE. Androgen receptor locus on the human X-chromosome; regional localization to q11/12 and description of a DNA polymorphism. *Am Hum Genet* 1989; 44: 264 – 69.
 17. Gottlieb B, Pinsky L, Beitel LK, Trifiro M. Androgen insensitivity. *Am J Genet (Semin Med Genet)* 1999; 89: 210 – 7.
 18. Wilson JD, Harrod MJ, Goldstein JL, Hemsell DL, MacDonald. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1. Evidence for androgen resistance and variable clinical manifestations in a family with Reifenstein syndrome. *N Engl J Med* 1974; 290: 1097 – 1103.
 19. Mispireta LA. Síndrome de feminización testicular. Tesis Bachiller en Medicina, UPCH, 1968.
 20. Cuba Oré VR. Manejo del sexo ambiguo en nuestro medio: orientaciones para un enfoque integral Tesis Doctor en Medicina, UPCH, 1992.
 21. Rosewater S, Gwinup G, Hamwi GJ. Familial gynecomastia. *Ann Intern Med* 1965; 63: 377 – 85.
 22. Lubs HA Jr. Vilar O, Bergenstal DM. Familial male pseudohermaphroditism with labial testes and partial feminization: endocrine studies and genetic aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 1110 – 1120.

Correspondencia: Juan Falen
naylamp102@yahoo.es

Recibido: 27-02-08
Aceptado: 31-03-08