

CASO CLÍNICO

Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos: reporte de un caso, ilustración del manejo quirúrgico

J. D. Farias-Cortés^{a,*}, F. Minakata-Ochoa^a e I. Sedano-Portillo^b

^a Servicio de Urología, Hospital Regional "Valentín Gómez Farías", ISSSTE, Zapopan, Jal., México

^b Servicio de Urología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México

PALABRAS CLAVE

Desórdenes en la diferenciación sexual;
Agenesia gonadal;
Vaginoplastia;
Síndrome de Morris;
México.

Resumen El término "desorden en la diferenciación sexual" (DDS) representa un grupo de anomalías en el desarrollo del tracto genitourinario, en el cual ocurre un desarrollo atípico en uno o más niveles: cromosómico, gonadal o anatómico. Los genéticamente varones 46XY pueden presentarse con genitales externos fenotípicamente femeninos o ambiguos. El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se podría considerar una enfermedad causada por la resistencia a la acción androgénica, causada por la mutación Xq11-12, que afecta los receptores androgénicos; la presentación clínica dependerá del grado de insensibilidad, leve (masculino infértil), moderada o completa como en nuestro caso. Requiere seguimiento por psicólogo y psiquiatra para familiares y paciente, para un desarrollo psicosexual adecuado, antes y después del tratamiento quirúrgico definitivo.

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión sistemática de los artículos publicados en la base de datos de Medline, para identificar la epidemiología e incidencia del síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, así como reconocer su abordaje, tratamiento y seguimiento de estos casos.

Se presenta paciente de 23 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, la cual inicia su estudio a los 17 años de edad por el Servicio de Ginecología, por presentar amenorrea y falta de desarrollo en caracteres sexuales secundarios, tiene estudios de imagen sin evidenciar estructuras Mülllerianas; se realiza laparoscopia diagnóstica en 2 ocasiones sin poder identificar órganos sexuales femeninos o vestigios de testículos; estudio hormonal con niveles de estrógenos y testosterona evidentemente bajos con hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y hormona liberadora de gonadotropinas dentro de parámetros normales; el cariotipo reporta 46XY. En ese momento se ofrece apoyo psiquiátrico, se decide continuar con educación femenina, por lo que se resuelve colocación de prótesis mamaria. Finalmente, se nos interconsulta para la realización de vaginoplastia con uso de segmento intestinal como canal vaginal.

* Autor de correspondencia: Av. Soledad Orozco N° 203, Colonia el Capullo, C.P. 45150, Zapopan, Jal., México. Teléfono: (33) 1080 6462. Correo electrónico: drdiegofarias@gmail.com (J. D. Farias-Cortés).

KEYWORDS

Disorders of sexual differentiation;
Gonadal agenesis;
Vaginoplasty; Morris syndrome; Mexico.

Complete androgen insensitivity syndrome: a case report and surgical management illustration

Abstract The term “disorders of sexual differentiation” (DSD) encompasses a group of abnormalities in the development of the genitourinary tract. Atypical development occurs at one or more chromosomal, gonadal, or anatomic levels. 46 XY genetic males may present with external genitals that are phenotypically female or ambiguous. Androgen insensitivity syndrome could be considered a disease caused by resistance to androgenic action due to the Xq11-12 mutation that affects the androgenic receptors. Clinical presentation depends on the degree of insensitivity: mild (infertile male), partial, or complete, as with our patient. Psychologic and psychiatric follow-up is required for both the patient and family members so there can be adequate psychosexual development before and after definitive surgical treatment.

The aim of this article was to conduct a systematic review of published reports in the MEDLINE database to identify the epidemiology and incidence of complete androgen insensitivity syndrome and to examine the approach, treatment, and follow-up of these cases.

We present herein a 23-year-old patient, with an unremarkable pathologic history, who began to be studied by the Gynecology Service at 17 years of age due to amenorrhea and lack of secondary sexual development. Imaging studies failed to show Müllerian structures. Diagnostic laparoscopy was performed on 2 occasions in which female sexual organs or vestiges of testes were unable to be identified. Hormonal study revealed obviously low levels of estrogens and testosterone, and follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and gonadotropin-releasing hormone were within normal parameters; 46XY karyotype was reported. Psychiatric support was then offered. It was decided that the patient would continue to be raised and treated as a female and therefore she was given breast implants. Our service was subsequently consulted for performing vaginoplasty using an intestinal segment as the vaginal canal.

0185-4542 © 2014. Revista Mexicana de Urología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

Introducción

El término “desorden en la diferenciación sexual” (DDS), recientemente acuñado para lo que antes se conocía como: “estado intersexo, hermafroditismo y pseudohermafroditismo”, ha sido adoptado en la actualidad ya que los expertos a nivel mundial lo reconocen mejor por esta nomenclatura^{1,2}; este representa un conjunto de anomalías en el desarrollo del tracto genitourinario y se refiere a un grupo de condiciones congénitas, en el que ocurre un desarrollo atípico en uno o más niveles (cromosómico, gonadal, anatómico). Los genéticamente hombres con DDS (46,XY) pueden presentarse con genitales externos fenotípicamente femeninos, ambiguos o masculinos, como en el caso de micropene (longitud < 2.5 veces menor para su edad cronológica)³, pueden ser causados por aberraciones cromosómicas y endocrinas, reflejándose en el fenotipo sexual de un individuo. La incidencia de los DDS puede variar según el grupo étnico, por ejemplo uno de cada 5,000 recién nacidos vivos en Alemania vs. uno de cada 3,000 en Egipto; esto debido a la mayor tasa de consanguinidad⁴. Dentro de este grupo, la hiperplasia suprarrenal congénita y la disgenesia gonadal mixta cuentan con el 50% del total de las causas con una incidencia de 1:15,000 y 1:10,000, respectivamente, aunque puede variar considerablemente entre diferentes poblaciones⁵.

Presentación del caso

Paciente de 23 años de edad, soltera, sin antecedentes heredo-familiares o personales patológicos de importancia para el caso; inicia su estudio a los 17 años de edad por el Servicio de Ginecología, por presentar amenorrea y falta de desarrollo en caracteres sexuales secundarios, se realizan estudios de imagen sin evidenciar estructuras Müllerianas o alteraciones renales, por lo cual ingresa a laparoscopia diagnóstica en 2 ocasiones para búsqueda de órganos sexuales internos, sin poder identificar ningún órgano sexual femenino o vestigios de testículos; se realiza estudio hormonal en ese momento mostrando niveles de estrógenos de 15 pg/dL total, los cuales se repitieron en varias ocasiones sin mostrar diferencias significativas, hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) dentro de parámetros normales pero en niveles bajos, con testosterona siempre en niveles muy bajos (último de 1.07 ng/dL); se pidió apoyo al equipo de Genética, quienes realizan estudio de cariotipo, el cual reporta 46XY (fig. 1).

En ese momento se ofrece consejo genético, así como apoyo psiquiátrico a los familiares y paciente, quienes deciden continuar con educación femenina como lo habían hecho toda su vida ya que se reflejaba fenotípicamente como sexo femenino desde la infancia; se lleva el caso al Comité de Ética del Hospital y con el consentimiento de la paciente y familiares acuden al Servicio de Cirugía Plástica, quien



Figura 1 Característica del cariotipo del paciente, 46XY.

realiza colocación de prótesis mamaria. Finalmente, se nos interconsulta para la realización de vaginoplastia con uso de segmento intestinal como canal vaginal.

Inicialmente, se prepara a la paciente con dieta líquida un día antes de su cirugía, además de enemas evacuantes, con anestesia general y posición de litotomía, se realiza incisión media infraumbilical, disección por planos hasta llegar a cavidad abdominal, después de una minuciosa exploración se evidencia la ausencia de estructuras Müllerianas y de vestigios testiculares, con una vejiga de capacidad normal y sin próstata palpable de forma bimanual; se comienza con la apertura de la cúpula en el diafragma urogenital (figs. 2 y 3).

A continuación, se selecciona 12 cm de sigmoides por su amplia vasculatura y mesenterio redundante, se realiza anastomosis término-terminal del asa proximal y distal al segmento resecado. Abocando el cabo proximal al neocanal vaginal, se anastomosa y se cierra el cabo distal en 2 planos (figs. 4-6).

La paciente presentó adecuada evolución por lo cual se decidió su alta en breve, en el seguimiento se indicaron dilataciones en casa con Hegar 20 minutos, 3 veces por semana, con aumento paulatino con medidas desde 8 mm hasta 22 mm al cabo de 10 meses; al seguimiento bimestral, presenta sólo leve descarga 2 veces por semana de moco, por ser segmento de colon. Continúa con seguimiento tanto psicológico como psiquiátrico, teniendo ya una vida sexual satisfactoria con su actual pareja, llevando una vida laboral normal.

Discusión

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se podría considerar una enfermedad causada por la resistencia a la acción androgénica, influenciada por 2 cosas: la morfogénesis y la diferenciación de los sistemas en el cuerpo, en los cuales tendrá la función estas hormonas. Depende en una mutación ligada al X en el gen de los receptores androgénicos,

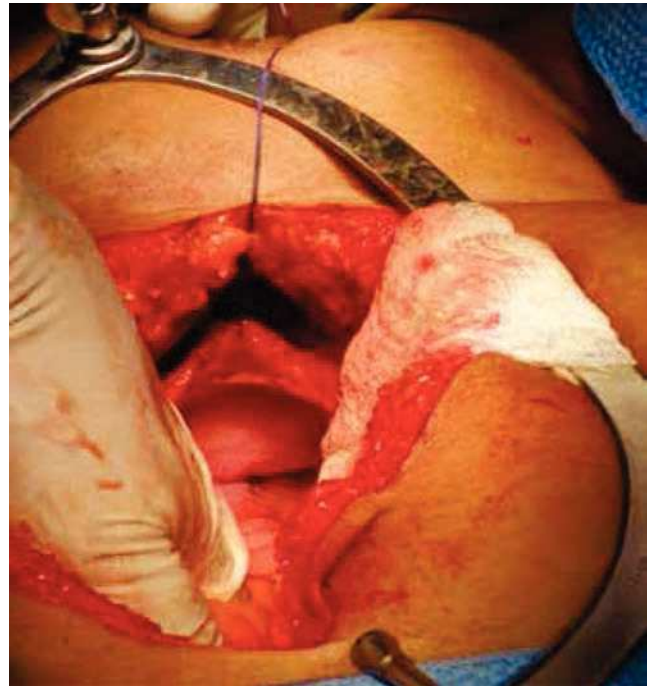


Figura 2 Exploración quirúrgica abdominal, donde se evidencia la ausencia de estructuras Müllerianas y de vestigios testiculares.

en el que puede expresar una variedad de fenotipos que va desde hombres infértiles, hasta genitales externos normales femeninos⁶. El primero en describir este síndrome fue John Morris⁷, pero no es hasta 1989 que se descubre la ubicación exacta del gen de los receptores androgénicos en Xq11-12, donde se prueba que puede presentar mutación y desarrollar la enfermedad⁸. Los receptores androgénicos se expresan desde la semana 8 de gestación, en la semana 9 los testes del embrión varón comienzan a secretar testosterona, teniendo 2 picos a las 11 y 18 semanas, simultáneamente se realiza la diferenciación de los epidídimos, *vas deferens* y vesículas seminales a partir de los conductos Wolffianos. Un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona, se origina a partir de la testosterona por la acción de la enzima 5-alfa-reductasa tipo 2, y estimula la diferenciación del primordio genital masculino⁹.

Los fenotipos clínicos del síndrome de insensibilidad de los andrógenos pueden variar dependiendo de la severidad de la resistencia y se clasifican en 3 grados: completa, parcial y leve¹⁰. En particular, la resistencia completa se caracteriza por una vagina corta terminada en saco ciego, ausencia de los productos Wolffianos como epidídimo, *vas deferens*, vesículas seminales o próstata. La presentación clínica desde nacimiento es fenotipo femenino totalmente, haciendo difícil su diagnóstico desde un inicio¹¹. Una pauta importante que ayuda a establecer la sospecha clínica es que, en la pubertad se presenta un crecimiento mamario generalmente pequeño o lento para la edad cronológica, con leve o ausencia de vello axilar y púbico¹²; otras características clínicas que se pueden encontrar son hernia inguinal mono o bilateral, aunque son mínimas las diferencias con pacientes aparentemente femeninas, lo que hace un



Figura 3 En la exploración quirúrgica se aprecia una vejiga de capacidad normal y sin próstata palpable de forma bimanual; se realiza la apertura de la cúpula en el diafragma urogenital.

diagnóstico difícil de sospechar desde un inicio. Este síndrome es causa del 10% del total de todas las amenorreas primarias⁵.

En cuanto a la presentación endocrina de estos pacientes podemos encontrar: LH normal o aumentada, y testosterona levemente por arriba de lo normal en el primer mes de vida. Después de este, la LH y la testosterona se encontrarán en

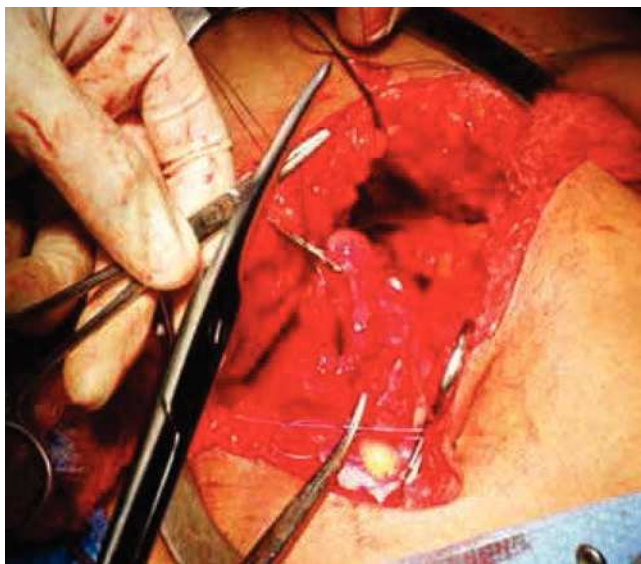


Figura 5 Se realiza anastomosis término-terminal del asa proximal y distal al segmento resecado.

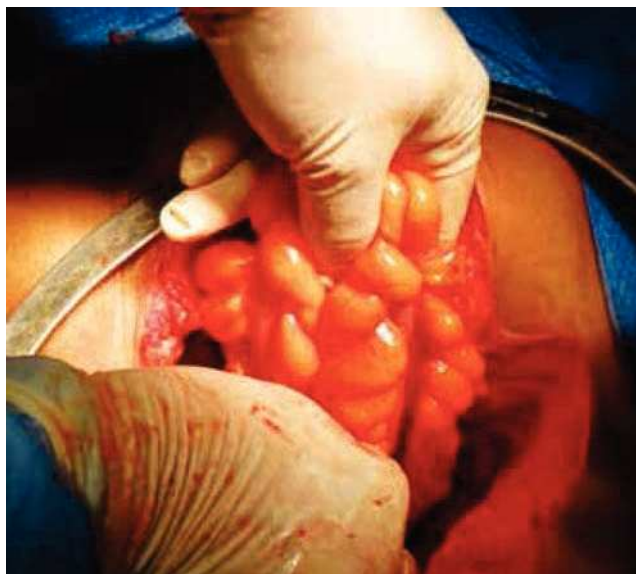


Figura 4 Se toman 12 cm de colon sigmoide por su amplia vasculatura y mesenterio.

niveles normales hasta la pubertad¹³, debido a la insensibilidad de los andrógenos y la falta de *feed-back* negativo de las hormonas sexuales en el hipotálamo e hipófisis. La testosterona al no tener acción se aromatiza y se convierte en estrógenos por acción enzimática más adelante, por esta razón los pacientes con insensibilidad completa cuentan con niveles más altos de estrógenos que los varones normales y desarrollan crecimiento mamario, además de poder hallarse niveles normales de hormona anti-Mülleriana, por lo cual presentan falta de caracteres sexuales femeninos internos⁹.

Diagnósticos diferenciales en pacientes 46XY

Entre los otros diagnósticos que deben contemplarse en el caso de evaluar un individuo con DDS se encuentran: síndrome de Swyer, en el cual la falta de desarrollo de los testículos en etapas tempranas en el periodo embrionario, conlleva a la formación de caracteres sexuales femeninos como útero y trompas de Falopio por la participación de los conductos paramesonéfricos, por la falta de la testosterona y hormona anti-Mülleriana que envía el mismo testículo, quedando entonces en desarrollo sexual femenino rudimentario sin la presencia de ovarios. Entre otros síndromes diferenciales se encuentra: la feminización testicular, caracterizada por la presencia de caracteres sexuales femeninos bien diferenciados, con vagina corta, no desarrollada, y criptorquidia bilateral pero sin útero^{14,15}. Además del *ovoteste*, conocido también como “hermafrodita verdadero”, el cual presenta ovarios con túbulos seminíferos¹⁶, tal como se enlistan en la tabla 1.

Seguimiento

Actualmente se recomienda sensibilizar a los familiares del paciente haciendo énfasis en los riesgos, beneficios y desenlaces potenciales del manejo quirúrgico, así ellos participarán



Figura 6 Se aboca el cabo proximal al neocanal vaginal, se anastomosa y se cierra el cabo distal en 2 planos.

de forma más activa para el cuidado de su hijo. El manejo psicosocial es parte fundamental para promover una adaptación positiva; los individuos requieren seguimiento profesional que les ayude a manejar la disfunción sexual y la dismorfia de género conforme se vaya presentando. Así como iniciar terapia de grupo, puesto que es necesario el apoyo hasta la edad adulta para poder desarrollar una vida psicosexual saludable⁵.

El riesgo de adquisición de enfermedad maligna en este tipo de pacientes es especialmente presentar tumores de células germinales, como gonadoblastoma, disgerminoma o seminoma, ya que todos pertenecen al mismo tipo de cáncer¹⁶, los cuales son precedidos de tejido gonadal indiferenciado¹⁷. Por lo cual, se recomienda la búsqueda intencionada y la extracción de las gónadas dismórficas a edades tempranas¹⁸.

En la actualidad, existe una base de datos internacional llamada I-DSD database, en la cual se incluyen los casos otorgados por investigadores de centros especializados, así como de reportes de casos aislados en consultorios particulares. Esta información está a disposición además de los pacientes, familiares y doctores para que sepan en dónde se encuentran los centros de investigación especializados, además de información sobre la enfermedad, seguimiento y tratamiento¹⁹.

Conclusión

El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos es también parte del término de DDS, éste puede incluir pacientes desde hombres con infertilidad, hasta completo fenotipo femenino sin órganos sexuales internos como en nuestro caso.

Es una entidad rara, con impacto psicológico de los familiares así como psicosexual del paciente, por lo cual tienen que ser asesorados desde su diagnóstico para que aclaren dudas y tengan apoyo en la adaptación sexual. Requiere mantenimiento de su psicoterapeuta de por vida, además de su urólogo quien dará seguimiento de síntomas urinarios bajos y realizará exámenes de función hormonal periódica. Actualmente se encuentra una base de datos que puede ser vista por pacientes, familiares y médicos tratantes; donde

Tabla 1 Diagnóstico diferencial en los trastornos de desorden en diferenciación sexual

Diagnósticos diferenciales	Características clínicas
Síndrome de Swyer	Presencia de útero y trompas rudimentarias
Feminización testicular	Caracteres sexuales secundarios femeninos, pero criptorquidia bilateral
Ovotestis	Presencia de túbulos seminíferos en ovarios

encontrarán características clínicas de la enfermedad, y foros de apoyo.

Durante el tratamiento quirúrgico es importante dar asesoría amplia sobre las expectativas con el abordaje a los familiares, explicando claramente sus probables complicaciones, además de buscar intencionadamente las gónadas dismórficas hipofuncionales y extraerlas, por la probable transformación maligna ya antes referida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

- Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, et al. Writing Committee for the International Intersex Consensus Conference Participants. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. *International Intersex Consensus Conference. Pediatrics* 2006;118:753-757.
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006;118:488-500.
- Hiort O, Wunsch L, Cools M, et al. Requirements for a multicentric multidisciplinary registry on patients with disorders of sex development. *J Pediatr Urol* 2012;8:624-628.
- Barno A. Testicular feminization syndrome in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:710-718.
- Kim K, Kim J. Disorders of sex development. *J Urol* 2011;53:1-8.
- Pizzo A, Laganà A, Borrielli I, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: A Rare Case of Disorder of Sex Development. *Case reports. Obstet Gynecol* 2013;85:195-198.
- Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65(6):1192-1211.
- Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Human Genetics* 1989;44(2):264-269.

9. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, et al. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones* 2008;7(3):217-229.
10. Quigley A, De Bellis A, Marschke K, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine Reviews* 1995;16(3):271-321.
11. Swanson M, Coronel E. Complete androgen insensitivity with persistent müllerian structures. A case report. *J Reprod Med* 1993;38(7):565-568.
12. Hiort O, Huang Q, Sinnecker G, et al. Single strand conformation polymorphism analysis of androgen receptor gene mutations in patients with androgen insensitivity syndromes: application for diagnosis, genetic counseling, and therapy. *JCEM* 1993;77(1):262-266.
13. Campo S, Stivel M, Nicolau G. Testicular function in post pubertal male pseudohermaphroditism. *Clinical Endocrinology* 1979;11(5):481-490.
14. Michalkiewicz W, Baron J, Przybora L. Incomplete Testicular Feminization Syndrome (Clinical, Hormonal, and Histological Study of 3 Familial Cases). *Endokrynologia Polska* 1965;16:205-216.
15. Kim K, Kwon Y, Joung J, et al. True hermaphroditism and mixed gonadal dysgenesis in young children: a clinicopathologic study of 10 cases. *Mod Pathol* 2002;15(10):1013-1019.
16. Gillis A, Stoop H, Hersmus R, et al. High-throughput microRNAome analysis in human germ cell tumours. *J Pathol* 2007;213(3):319e28.
17. Hersmus R, De Leeuw B, Stoop H, et al. FOXL2 and SOX9 as parameters of female and male gonadal differentiation in patients with various forms of disorders of sex development (DSD). *J Pathol* 2003;215:31e8.
18. Schober J, Nordenstrom A, Hoebeke P, et al. Disorders of sex development: Summaries of long-term outcome studies. *J Ped Urol* 2008;8:616-623.
19. Ahmed S, Rodie M, Jiang J, et al. The European DSD registry: a virtual research environment, *International Journal on Sexual Development*, Special issue on Disorders of Sex Development, new concepts for human disorders of sex development. *Sex Dev* 2010;4:192e8.