

Pseudohermafroditismo masculino: insensibilidad androgénica completa. Reporte de un caso

Male pseudohermaphroditism: complete androgen insensitivity. A case report.

Manrique-Hurtado Helard¹, Calderón-Ticona Jorge¹, Medina-Sánchez Cecilia¹, Durand Milagros², Solís-Villanueva José¹, Pinto-Valdivia Miguel².

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 23 años de edad con ausencia de menarquia, antecedente de cirugía correctiva de hernia inguinal, fenotípicamente femenina, desarrollo mamario Tanner IV, con ausencia de vello axilar y pubiano. El estudio citogenético mostró cariotipo 46XY, y en las ecografías abdominales y en una laparoscopia exploratoria se confirmó la ausencia de útero y anexos. Se le sometió a laparotomía, encontrándose gónadas masculinas, procediéndose a la orquiectomía bilateral. Se trató de un caso de insensibilidad periférica a andrógenos, tema sobre el que se hace la discusión.

Palabras clave: Pseudohermafroditismo, Andrógenos, Amenorrea primaria.

SUMMARY

We present the case of a 23 year-old patient with a history of primary amenorrhea and an inguinal hernia repair. Her physical appearance was of a young woman, with breasts development Tanner IV but no pubic or axillary hair. Her karyotype showed a 46XY pattern. The abdominal ultrasound and a diagnostic laparotomy showed neither uterus nor fallopian tubes or ovaries but male gonads. Surgeons proceeded to bilateral orchiectomy. This was a case of androgens insensitivity syndrome.

Key words: Pseudohermaphroditism, Androgen, Primary amenorrhea

INTRODUCCIÓN

El pseudohermafroditismo masculino (PHM) es un estado intersexual en el cual los portadores muestran un sexo genético y gonadal masculino, aunque los genitales externos son femeninos. El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) constituye la forma principal de PHM y se caracteriza por la falta de respuesta de los órganos blanco (insensibilidad periférica) a la acción de los andrógenos. Se revisa de la literatura a propósito de un caso en un hospital de Lima, Perú.

CASO CLÍNICO

Paciente de 23 años, natural y procedente de Lima, con antecedente de hernioplastia inguinal a los 10 años de edad en un hospital de Tarapoto (selva alta del Perú). Ante la ausencia de menarquia se le realizó ecografías abdominales a los 12 y 13 años, en las que no se visualizó útero ni anexos. Hacia los 15 años se le realizó una laparoscopia exploratoria en la que se confirmó la ausencia de genitales internos femeninos.

Fue atendida en el Servicio de Urología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima, en el 2003 (23 años de edad), y se decidió realizar una laparotomía exploratoria. El examen físico mostró a una paciente fenotípicamente femenina, con desarrollo sexual M4, VP1, aréolas hipopigmentadas, vagina corta de 2 cm largo que terminaba en un fondo de saco ciego tabicado. Los exámenes auxiliares evidenciaron: cromatina sexual 1%; cariotipo: 46 XY; LH 23,2 mU/mL (normal: 4-20 mU/mL), FSH 18,4 mU/ml (normal: 5-20 mU/mL), estradiol 29,1 pg/mL, progesterona < 0,20 ng/mL (normal: 2,5-28 pg/mL), testosterona libre 10,5 pg/mL (normal: 3-18 pg/ml). En la ecografía transabdominal: útero y anexos ausentes, quiste de 24 x 17 mm en región inguinal derecha.

La densitometría ósea mostró los siguientes T score y Z score: Columna lumbar, L1-L4: -1,5 y -1,2; cuello femoral dual, 0,0 y 0,1; radio ultradistal, -0,9 y -0,9.

¹ Médico endocrinólogo, Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima.

² Médico endocrinólogo, Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima.

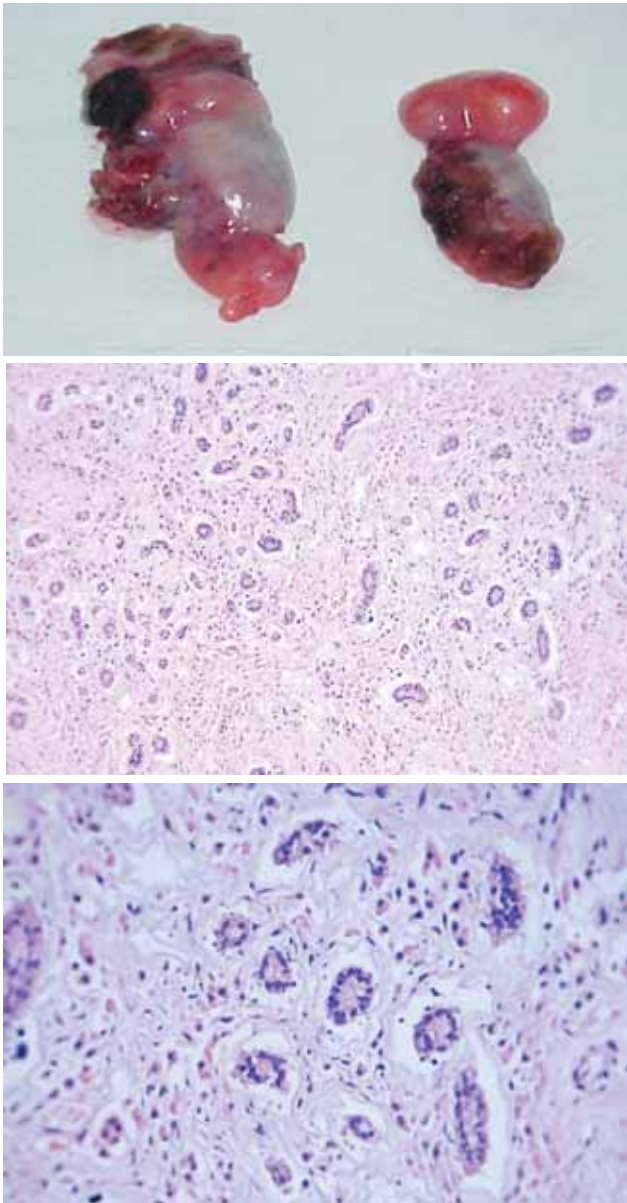


Figura. Arriba: formaciones pediculadas. Medio y abajo: tejido testicular atrófico

La laparotomía exploratoria mostró la presencia de una formación pediculada en cada fosa iliaca: 5 x 3 x 2 cm, la izquierda, y 3 x 2 x 2 cm, la derecha. La anatomía patológica confirmó la presencia de tejido testicular atrófico (Figura).

DISCUSIÓN

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) fue descrito por primera vez en 1817 cuando en la autopsia de una mujer con amenorrea primaria se encontró testículos intraabdominales. Años más tarde, en 1953, Morris reportó 82 casos del síndrome al que denominó feminización testicular. La incidencia

actual es de 1:20 000 a 64 000 varones nacidos vivos, con una expresión fenotípica muy variable que va desde la forma completa (SIAC) hasta la parcial (SIAP), que se ve en pacientes con fenotipo masculino y cuya única manifestación es la azoospermia⁽¹⁻²⁾. En 50-70% de los pacientes con PHM, el diagnóstico puede ser muy evidente, pues presentan cariotipo 46XY con genitales externos femeninos aunque debe descartarse otras causas como disgenesia gonadal, hipoplasia de células de Leydig y defectos en la biosíntesis enzimática de andrógenos (déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, déficit de 17 α -hidroxilasa, déficit de 17-cetoesteroide reductasa y de 5 α -reductasa)⁽³⁾.

Este trastorno ocurre por una mutación en el gen codificador del receptor intracelular de andrógenos (RA) que se localiza en el cromosoma X. Las mutaciones pueden alterar la afinidad para ligar el andrógeno y la especificidad con otras hormonas esteroideas, produciendo pérdida total de la función y la necesidad de concentraciones más altas de andrógenos. Las mutaciones son en su mayoría puntuales (82%), aunque pueden ocurrir deleciones parciales (4%) y completas (1%). Hasta el momento se han descrito 300 mutaciones mas no existe una correlación directa entre la mutación, el fenotipo y la alteración funcional⁽⁴⁾. Dado que el SIA es un trastorno de carácter recesivo ligado a X, en el hombre un solo alelo produce un fenotipo alterado. Las mujeres portadoras tienen un fenotipo normal aunque se ha visto algún tipo de retraso puberal, disminución del vello púbico y axilar. Generalmente hay historia familiar de amenorrea o infertilidad, que se asocia en 64% con SIAC y 18% con SIAP.

Clínicamente, la hernia inguinal está presente en 90% de las niñas con SIAC –unilateral, en el 31%, y bilateral, 59%– y sólo 12% en las niñas con SIAP. Se encuentra uno o dos testículos palpables en aproximadamente 80% de los casos con estudio histológico concordante. La alta incidencia de hernia inguinal en el síndrome amerita el pedido de cariotipo en las niñas.

En la pubertad, la amenorrea primaria es la presentación más común, con masas labiales o inguinales presentes; genitales femeninos internos ausentes o diminutos; un tercio tiene remanentes de ductos müllerianos; y, ocasionalmente, se halla vestigios del de Wölff. El desarrollo mamario es aparentemente normal, pero con poco desarrollo de la areola y el pezón, ausencia de pubarquia o axilarquia. La ausencia de menarquia constituye el principal motivo de consulta, tal como nuestra paciente.

Después de la disgenesia gonadal y de la agenesia müllerianas, la insensibilidad periférica a los andrógenos (IPA) es la tercera causa de amenorrea primaria. Los genitales externos se presentan de aspecto normal, aunque los labios menores pueden encontrarse poco desarrollados y la vagina se muestra corta y finaliza en fondo de saco ciego con ausencia del tercio superior aunque en algunos casos la vagina tiene uno o dos centímetros de longitud o puede ser simplemente un hoyuelo⁽⁵⁾.

Los criterios para el diagnóstico son: hábito femenino con depósitos grasos femeninos normales, desarrollo mamario normal,

ausencia de vello púbico y axilar, genitales externos femeninos con labios menores poco desarrollados, clítoris normal o pequeño y vagina 'pequeña', ausencia de genitales internos femeninos, gónadas con túbulos seminíferos sin espermatogénesis y estudio hormonal que sugiera la presencia de testículos^(2,6).

Las características semiológicas mostradas por la paciente se encuentran en concordancia con la literatura como propias del SIA variedad completa. La paciente se identificaba con el género femenino y presentaba un desarrollo mamario normal. Mediante ecografía se evaluaron los riñones, que se encontraron ecográficamente normales y la pelvis, donde no se observó útero ni ovarios.

El diagnóstico del SIAP es más complejo por su variedad fenotípica amplia. En la forma leve se ve un varón normal con infertilidad por oligospermia severa o azoospermia. La moderada se presenta en un varón mal virilizado con genitales pequeños, ginecomastia pospuberal y disminución de los caracteres sexuales secundarios (barba y vello corporal). Las formas severas presentan hipospadias y criptorquidia hasta el síndrome de Reifenstein con genitales internos masculinos⁽⁷⁾.

El diagnóstico prenatal con ADN trofoblástico se recomienda en pacientes con historia familiar. En la infancia, si se sospecha el diagnóstico, debe realizarse un cariotipo⁽¹¹⁻¹²⁾. El estudio del RA por ADN recombinante puede mostrar los defectos moleculares y el grado de disfunción que puede ser variable y no se correlaciona necesariamente con el fenotipo genital en la insensibilidad parcial. En pocos casos hay ausencia completa del receptor que se asocia con la insensibilidad completa^(8,9).

Estudios como el cariotipo, la ecografía abdominopélvica y los niveles séricos de FSH y LH, de testosterona y estradiol, y las pruebas de estimulación complementan la sospecha diagnóstica, con lo que se puede hacer un adecuado manejo.

El estudio hormonal varía con la edad. En los prepuberales con SIAC, la LH y la testosterona están en rangos normales; en los postpuberales con testículos *in situ* puede haber LH elevada con niveles normales o elevados de testosterona y estradiol normal para varones.

En los casos de SIAP los niveles hormonales son normales, en algunos casos están elevados por falta de retroalimentación⁽¹⁰⁾. La hormona antimülleriana muestra la función de las células de Sertoli lo que podría ser útil como prueba de la existencia de tejido testicular. La medición de la SHBG (hormona ligante de esteroides sexuales) refleja la funcionalidad del receptor androgénico al administrar un esteroide anabólico para evaluar su generación *in vivo*^(11,12).

El tratamiento en el SIAC comprende la asignación femenina fenotípica, con la comprensión y aprobación de los padres; la orquiectomía que podría ser temprana, favorable por la corrección de la hernia y porque evita la malignización testicular (aunque no se ha visto en la prepubertad); o puberal, para favo-

recer los cambios del tejido mamario por la conversión de testosterona a estrógeno y prevenir la desmineralización ósea durante la infancia. La orquiectomía tardía tiene los inconvenientes de la persistencia incómoda o dolorosa de la hernia o los testículos y la aparición de problemas psicológicos de adaptación y de identidad al enfrentar el diagnóstico. Por otro lado, hay procedimientos de cirugía plástica que alargan la vagina usando injertos de piel, secciones de intestino, etc. Estos métodos tienen inconvenientes, y sólo deben ser usados cuando los procedimientos menos invasivos no hayan dado resultado. La vaginoplastia en la infancia tiene normalmente poco éxito y no debe ser practicada⁽⁷⁾. Después de la orquiectomía debe iniciarse reemplazo hormonal con dosis inicialmente bajas de estrógenos y posteriormente progestágenos con el fin de prevenir la osteoporosis o mejorar la osteopenia.

El tratamiento del SIAP es más complejo ya que depende del fenotipo y de la respuesta de los tejidos al estímulo androgénico, según lo cual se hace la asignación. En los varones postpuberales se debe manejar la infertilidad y vigilar los testículos ya que tienen una incidencia tumoral similar a la del testículo criptorquídeo. El apoyo psicológico es indispensable para el paciente y su familia para conseguir la aceptación de esta patología y lograr una mejor calidad de vida.

Finalmente, el síndrome de insensibilidad periférica a los andrógenos, representa la primera causa de pseudohermafroditismo masculino, se hereda en forma recesiva, ligada al cromosoma X y 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loureiro R. Pseudohermafroditismo masculino aspectos médicos, psicológicos y éticos. *Rev Med (Uruguay)*. 1997;13:133-141.
2. Caraballo AJ, Sánchez B, Perera AJ, Carrero FM, Arias ME. Tres hermanas con insensibilidad periférica a los andrógenos. *Rev Obst Gin (Venezuela)*. 2001;61:1.
3. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:658-665.
4. Melo KFS, Latronico AC, Costa EMF, et al. Analysis of exon 5 of the androgen receptor (ar) gene in patients with male pseudohermaphroditism due to androgen insensitivity or undetermined cause. *Pediatr Res*. 1999;45(3):440.
5. Fariña P, Lorenzo C, Novoa G, Garrido M, Quinteiro C. Síndrome de Morris. *Ann Ped (España)*. 2003;59(4):400-406.
6. Baratz AB. Sex Determination, Differentiation, and Identity. *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2204-2206
7. Pérez JF, Lema A. A propósito de un caso de insensibilidad androgénica. *Sociedad Colombiana de Urología*, Abril. 2000;IX:1
8. Lee PA, Kerrigan JR. Effect of prenatal androgens on gender development. *Curr Op Endocrinol Diab*. 2004;11(1):9-12.
9. Gutierrez J, Vega, Miranda-Romero A, Milan F, Perez, et al. Little-Piccardi-Lassueur syndrome associated with androgen insensitivity syndrome (testicular feminization). *J Europ Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(4):463-466.
10. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Decimocuarta. Edición 2000. p. 3185.
11. Vélez H, Rojas W, Borrero J. *Fundamentos de Medicina*. Endocrinología. Cuarta edición (Colombia). 2001. p. 396.
12. Hannema SE, Scott IS, Hodapp J, Martin H, et al. Residual Activity of Mutant Androgen Receptors Explains Wolffian Duct Development in the Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol & Metabol*. 2004;89(11):5815-5822.

Correspondencia a: Hélarld Manrique. E-mail helardmanrique@gmail.com