

Comunicaciones breves

Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos; diagnóstico y características clínicas***Complete androgen insensitivity syndrome: diagnosis and clinical characteristics***

Dres. Andrea Solari*, Boris Groisman*, María P. Bidondo*, Constanza Cinca* y Liliana Alba*

RESUMEN

El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA) es una enfermedad genética producida por mutaciones en el receptor de andrógenos en individuos con cariotipo masculino (46, XY). Fenotípicamente, estos pacientes tienen genitales externos femeninos no ambiguos, bolsa vaginal ciega, estructuras müllerianas ausentes o vestigiales y testículos localizados en labios, canal inguinal o abdomen. El objetivo de este trabajo fue caracterizar a las pacientes con SICA en nuestro centro e identificar las dificultades diagnósticas de este cuadro. La proporción de pacientes con antecedente de hernia inguinal en la infancia (83%) fue significativa. A pesar de esto, la sospecha diagnóstica surgió más tarde, cuando las pacientes se presentaron con amenorrea primaria. El diagnóstico podría sospecharse precozmente ya que la hernia inguinal es poco frecuente en niñas. El diagnóstico precoz es importante para el correcto y oportuno asesoramiento genético.

Palabras clave: síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, hernia inguinal.

SUMMARY

Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) is a genetic disease caused by mutations in the androgen receptor gene. CAIS patients are individuals with a 46, XY karyotype. The phenotype consists in female external genitalia, short vagina, absent müllerian structures, and abdominal, inguinal or intralabial testes. Our aim is to describe a group of CAIS patients in our centre and identify the difficulties in the diagnosis. The amount of patients with inguinal hernia in childhood was remarkable (83%). Interestingly, the diagnosis was suspected later when patients presented primary amenorrhea. CAIS must be suspected every time a female child shows inguinal hernia. Early diagnosis is very important for a correct genetic counseling.

Key words: complete androgen insensitivity syndrome, inguinal hernia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA) es una enfermedad genética que afecta a individuos que por su cariotipo (46, XY) son varones. Desde el punto de vista fenotípico, estos pacientes tienen genitales externos femeninos no ambiguos, bolsa vaginal ciega, estructuras müllerianas ausentes o vestigiales y testículos localizados en labios, canal inguinal o abdomen.

Durante el desarrollo intrauterino normal, en los fetos con complemento sexual XY, la testosterona producida por el testículo es responsable de la diferenciación de los genitales externos masculinos y en la pubertad determina el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

En las pacientes con SICA la mutación del gen del receptor de andrógenos que mapea en Xq11-Xq12, impide la acción de la testosterona, por lo que los genitales externos se diferencian como femeninos. No se desarrollan los derivados del conducto de Wolff (epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales), que dependen de la acción androgénica. Las células de Sertoli presentes en el testículo producen hormona antimülleriana (HAM) y determinan la ausencia o el poco desarrollo de los derivados müllerianos. Esto implica que las pacientes carecen del tercio superior de la vagina (vagina corta o en saco), no tiene útero ni trompas de Falopio.¹

El objetivo de este trabajo fue caracterizar a las pacientes con SICA en nuestro centro e identificar las dificultades diagnósticas de este cuadro.

MÉTODOS

Se incluyeron las pacientes con diagnóstico de SICA atendidas en nuestro centro entre los años 1988 y 2006. El criterio de inclusión en el trabajo fue el diagnóstico clínico y citogenético de SICA.

Las variables analizadas fueron edad y motivo de consulta a nuestro servicio, perfil hormonal [hormona folículo estimulante (FSH, por su nombre en inglés), hormona luteinizante (LH, por su

* Centro Nacional de Genética Médica (CENAGEM).

Correspondencia:
Dr. Boris Groisman.
bgroisman@gmail.comRecibido: 30-10-07
Aceptado: 4-4-08

nombre en inglés), testosterona (T), estradiol (E) y el producto LH x T], ecografía ginecológica para la evaluación de genitales internos, antecedente de hernias inguinales, histología gonadal en los pacientes en los que se practicó gonadectomía, Tanner mamario y pubiano, característica del vello axilar y antecedentes familiares compatibles con SICA.

RESULTADOS

Se identificaron 12 pacientes que cumplían con el criterio de inclusión.

Los hallazgos clínicos se resumen en la *Tabla 1*. Se observaron genitales externos femeninos y ausencia o escasez de vello pubiano y axilar en todos los pacientes en los que se evaluaron. El desarrollo mamario fue acorde a la edad.

La edad de diagnóstico fue de una media de 19 años, en el rango de 12-25 años. Todas se diagnosticaron por presentar amenorrea primaria en la pubertad, excepto una paciente cuyo diagnóstico se efectuó a los 12 años por el antecedente familiar.

Se rescató el antecedente familiar de hernia inguinal o amenorrea primaria en 8 de las 12 pacientes.

En 4 de las 12 pacientes se realizó ecografía ginecológica. Ésta informó presencia de resabios de derivados mullerianos en cuatro pacientes y en dos de ellas se constataron gónadas en posición abdominal.

Se rescató el antecedente personal de hernia inguinal bilateral (n: 4) y unilateral (n: 6).

En 9/12 pacientes se practicó gonadectomía postpuberal. En 6 de los pacientes, el estudio histológico reveló organización testicular y en 3 no se obtuvieron resultados de la anatomía patológica.

En cuanto a los hallazgos bioquímicos (*Tabla 2*), el valor de testosterona estaba por encima del límite normal para mujeres y dentro de los valores normales para varones en los 10 pacientes estudiados.

Los valores de estradiol se encontraron elevados en 3 de los 11 pacientes estudiados.

Los valores de FSH se encontraron elevados en 1 de los 12 pacientes estudiados y fue normal en el resto de los casos. La LH presentó niveles elevados en 11 de los 12 pacientes estudiados.

El producto LH x testosterona se encontró elevado en todos los pacientes.

DISCUSIÓN

El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos tiene una prevalencia estimada entre 1:20.000 y 1:60.000 varones nacidos vivos. En la etapa neonatal y pediátrica se debe sospechar el diagnóstico en pacientes fenotípicamente femeninas con hernia inguinal, sobre todo si es bilateral, y una masa similar al testículo en la región inguinal o en el labio mayor.

En la adolescencia se debe sospechar en mujeres con mamas normales y hábito corporal femenino, con amenorrea primaria y vello púbico y axilar escaso o ausente y perfil hormonal con aumento de las concentraciones de LH y testosterona.²

TABLA 1. Características clínicas y antecedentes familiares

	Edad	Tanner mamario	Tanner vello pubiano	Tanner vello axilar	Motivo de consulta	Hernia inguinal unilateral	Hernia inguinal bilateral	Antecedentes familiares
1	15	IV	II	Escaso	Amenorrea 1 ^a	Sí	No	Sí
2	12	II	N/D	Ausente	Hermana	No	Sí	Sí
3	22	N/D	II	Ausente	Amenorrea 1 ^a	No	No	No
4	24	V	II	Ausente	Amenorrea 1 ^a	No	No	Sí
5	21	V	II	Escaso	Amenorrea 1 ^a	No	Sí	Sí
6	19	V	II	Escaso	Amenorrea 1 ^a	Sí	No	Sí
7	19	V	II	Escaso	Amenorrea 1 ^a	No	Sí	Sí
8	16	N/D	II	Ausente	Amenorrea 1 ^a	Sí	No	Sí
9	25	N/D	II	Escaso	Amenorrea 1 ^a	Sí	No	No
10	18	N/D	II	N/D	Amenorrea 1 ^a	Sí	No	No
11	17	V	II	N/D	Amenorrea 1 ^a	No	Sí	No
12	23	V	II	Escaso	Amenorrea 1 ^a	Sí	No	Sí

N/D: no determinado

Comparado con otros estudios, la edad media al momento del diagnóstico fue más tardía. En el trabajo de Melo et al.,³ fue de 16 años contra 19 años en nuestros pacientes. La edad media más tardía en nuestro estudio se debe a que las pacientes se diagnosticaron al presentar amenorrea primaria en la pubertad, excepto en un paciente donde se hizo el diagnóstico a los 12 años por el antecedente familiar.

Los perfiles hormonales plasmáticos coinciden en la mayoría de los pacientes con los comunicados en la bibliografía para cuadros de SICA.

El índice LH x testosterona mostró en nuestro grupo de pacientes ser un buen indicador indirecto de la funcionalidad del receptor andrónico y coincidió con lo comunicado.¹ El intervalo normal del producto LH x testosterona informado por Hiort es de 1,930-39,970 IU x ng/litro.⁴

La gran proporción de hernia inguinal y los antecedentes familiares enfatizan la importancia de sospechar SICA en estos pacientes. Se ha estimado que 1-2% de las mujeres con hernia inguinal, pueden tener este síndrome.² Ahmed et al., observaron el antecedente de hernia inguinal en el

67% de los pacientes con SICA y antecedentes familiares compatibles con SICA en el 21% de los pacientes.⁵

En las pacientes en las que se practicó, la gonadectomía se realizó en etapa postpuberal, una vez realizado el diagnóstico clínico y citogenético. La gonadectomía en el SICA corresponde por la posible malignización. La frecuencia de malignización es de 4-9% en el adulto y es menor por debajo de los 20 años. Se han comunicado carcinoma *in situ* y seminomas, especialmente en pacientes con formas parciales del síndrome.⁶ La gonadectomía puede indicarse luego de la pubertad cuando la feminización es completa o hacerse en la etapa prepuberal siempre que se acompañe de aporte hormonal.⁷

CONCLUSIÓN

En conclusión, si bien el 83% de las pacientes tuvo hernia inguinal, éste no fue el motivo de sospecha de la enfermedad. El diagnóstico podría sospecharse precozmente al considerar que la hernia inguinal es poco frecuente en niñas, como ya fuera comunicado por otros autores.⁸ Subrayamos la importancia de descartar SICA en niñas con hernia inguinal y antecedentes familiares compatibles con la patología.

La presencia de familias con más de una paciente afectada es consecuencia posiblemente de la ausencia de un diagnóstico previo. El diagnóstico precoz es importante para el correcto y oportuno asesoramiento genético, así como la instauración de la terapia adecuada. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Genetests. Androgen Insensitivity Syndrome. 2007. University of Washington, Seattle. Disponible en: <http://www.genetests.org>. [Consulta: 27 de agosto de 2007].
- Larsen WJ. Williams Tratado de Endocrinología. 10ª ed. España: Elsevier; 2003. T II, Cap 22, pág. 1029.
- Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3241-50.
- Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Significance of mutations in the androgen receptor gene in males with idiopathic infertility. *Reprod Biomed Online* 2000; 10(1):42-8.
- Larsen WJ. Williams Tratado de Endocrinología. 10ª ed. España: Elsevier; 2003. T II, Cap. 22, pág. 1031.
- Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, 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(2):658-65.
- Frishman GN. Laparoscopic gonadectomy for androgen insensitivity syndrome: karyotype tells the tale. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(6):612.e 1-2.
- Deeb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? *BJU Int* 2005; 96(3):401-3.

TABLA 2. Dosajes hormonales

	FSH mUI/ml	LH mUI/ml	LH x T UI x ng/litro ²	T ng/ml	E Pg/ml
1	3	15	100,5	6,7	19
2	1,2	10	40	4	N/D
3	2,3	18,8	73,32	3,9	106
4	3,9	17,4	121,8	7	12
5	7	12	N/D	N/D	41
6	3	22	189,2	8,6	85
7	8	29	290	10	120
8	4	15,8	853,2	5,4	19
9	2,4	34	176,8	5,2	33
10	16,8	45,91	85,852	1,87	34
11	7	16	N/D	N/D	18
12	9,4	23,8	158,4	6,6	23,5

N/D: no determinado.

FSH: hormona folículo estimulante.

LH: hormona luteinizante.

T: testosterona.

E: estradiol.

Valores normales:

LH (varones): 1-10 mUI/ml.

FSH (varones): 1-12 mUI/ml.

T (varones): 3 -10 ng/ml.

T (mujeres): menor a 1 ng/mL.

E (varones): menor a 50 pg/ml.

LH x T: menor a 39,970 UI x ng/litro².