



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Manejo actual del síndrome de insensibilidad androgénica

“Current management of androgen
insensitivity syndrome”

Autora

Irene Cervera Hidalgo

Directora

Gloria Bueno Lozano

Facultad de Medicina

2017-2018

Abreviaturas

AR: receptor androgénico

ADS: anomalías de la diferenciación sexual

SIA: síndrome de insensibilidad androgénica

DHT: dihidrotestosterona

ADN: ácido desoxirribonucleico

HCG: gonadotropina coriónica humana

AMH: hormona antimulleriana

SRY = región determinante del sexo Y.

NR5A1 = subfamilia del receptor nuclear 5 A1

WT1 = tumor de Wilms 1.

RMN: resonancia magnética

DMO: densidad mineral ósea

Índice

Abreviaturas	2
Resumen.....	4
Abstract	4
Casos clínicos.....	5
Búsqueda de información	9
Introducción - Anomalías de la diferenciación sexual.....	10
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)	13
Introducción	13
Epidemiología.....	14
Fenotipos.....	14
Patogénesis molecular	20
Correlación genotipo-fenotipo.....	23
Criterios diagnósticos	23
Diagnóstico diferencial.....	26
Manejo terapéutico.....	28
Asignación del sexo	28
Seguimiento clínico y tratamiento hormonal sustitutivo.....	29
Cirugía.....	31
Manejo psicosocial	32
Seguimiento.....	33
Discusión	35
Reflexión.....	39
Bibliografía:	40

Resumen

Las anomalías de la diferenciación sexual son consecuencia de alteraciones congénitas en la diferenciación sexual, normalmente femenina o masculina. Dentro de estas, el síndrome de insensibilidad a los andrógenos está asociado con una variedad de fenotipos, individuos 46 XY, desde mujeres fenotípicas (forma completa) hasta hombres con grados menores de infertilidad (forma parcial o leve); todos ellos con testículos que producen concentraciones normales de andrógenos apropiadas para la edad. Está causado por mutaciones en gen del receptor de andrógenos ligado al X, que codifica para el receptor de andrógenos activado por ligando, un factor de transcripción, miembro de la superfamilia de receptores nucleares. En esta revisión se resumen las manifestaciones clínicas del síndrome de insensibilidad a los andrógenos tanto parcial como total desde la infancia hasta la edad adulta. Así como las diferencias entre forma parcial y la total, yendo del genotipo al fenotipo. El manejo del síndrome debe ser realizado por un equipo multidisciplinar e incluye desde la asignación del sexo al nacimiento hasta el planteamiento de la gonadectomía con reemplazo hormonal o el mantenimiento de estas con controles ecográficos y de marcadores tumorales. Además del seguimiento que deben llevar los pacientes en las diferentes etapas.

Palabras clave: anomalías diferenciación sexual, síndrome insensibilidad a los andrógenos, mutación, receptor de andrógenos, análisis cariotipo, secuenciación ADN, gonadectomía, sustitución hormonal, tumores germinales malignos.

Abstract

The anomalies of sexual differentiation are the result of congenital alterations in sexual differentiation, usually female or male. Within these, the androgen insensitivity syndrome is associated with a variety of phenotypes, 46 XY individuals, from phenotypic women (complete form) to men with lower grades of infertility (partial or mild form); all of them with testes that produce normal androgen levels appropriate for age. It is caused by mutations in the X-linked androgen receptor gene, which codes for the ligand-activated androgen receptor, a transcription factor, a member of the nuclear receptor superfamily. The aim of this review is to provide a deep analysis of the clinical manifestations of the partial and total androgen insensitivity syndrome from childhood to adulthood, as well as the differences between partial and total form, going from genotype to phenotype. The management of the syndrome should be carried out by a multidisciplinary team and includes everything from the assignment of sex at birth to the approach of gonadectomy with hormone replacement or the maintenance of these with ultrasound controls and tumor markers. In addition to the monitoring that patients must take in the different stages.

Keywords: disorders of sex development, androgen insensitivity syndrome, mutation, androgen receptor, karyotype analysis, DNA sequencing, gonadectomy, hormone therapy, malignant germ cell tumors.

Casos clínicos

Primer caso

Motivo de consulta: Recién nacida del sexo femenino en la que se palpan masas de 1 cm en zona inguinal.

Antecedentes personales: embarazo controlado de 41 semanas con parto eutócico a término. Lactancia artificial.

Antecedentes familiares: madre 30 años y padre 31 años. Aborto anterior de la madre a las 14 semanas con mega vejiga. Madre: síndrome nefrótico a los 14 años y quistes de ovario. Menarquia materna a los 13 años y 4 meses. Talla materna: 163,5 cm. Talla paterna: 178cm. Talla diana 164,5 (p52, +0,07 s.d.s. para p50)

Exploración física:

Peso: 3100g (P27, -0,62 s.d.s. para p50).

Longitud: 52 cm (p88, +1,19 s.d.s.).

Fenotipo armónico. Fontanela de 2x2cm. Auscultación cardíaca: tonos cardíacos rítmicos. Sin soplos. No bocio palpable. Auscultación pulmonar: buena ventilación bilateral. Abdomen blando, depresible. Se palpan tumoraciones en zona inguinal bilateral de 1cm de tamaño. Genitales externos femeninos sin hipertrofia de clítoris. Labios mayores recubren labios menores. Uretra normoimplantada. Reflejo plantar bilateral normal.

Pruebas complementarias:

- Ecografía abdominal: genitales externos con morfología de vulva y labios. En zona inguinal derecha se identifica estructura ovoidea de 14x6mm que parece corresponder al testículo derecho con algo de líquido marginal inferior en túnica vaginal de dicho testículo. El teste izquierdo de más difícil delimitación por estar más arriba en zona inguinal izquierda midiendo 11x5mm. Vejiga bien replecionada, no se define estructura uterina. Hígado, vesícula biliar, vías biliares, riñones y bazo sin otros hallazgos de interés.

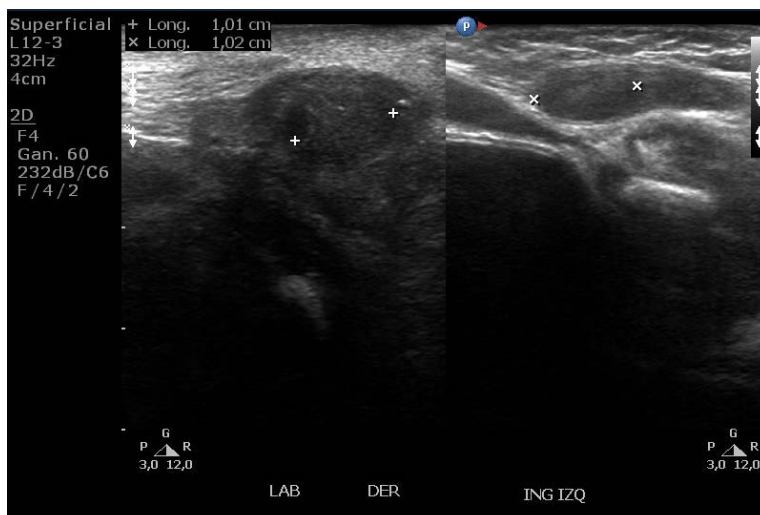
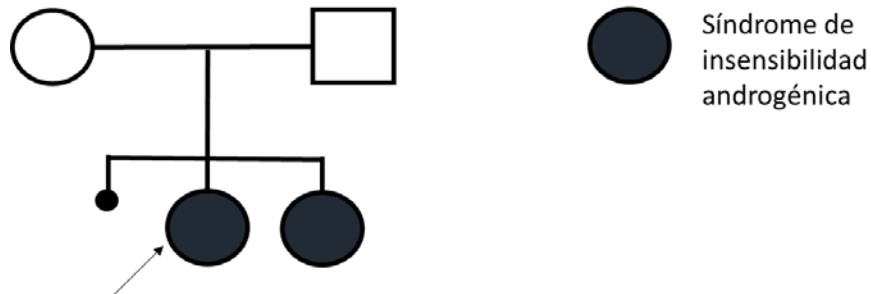


Imagen 1. Ecografía de región inguinal.

- Estudio hormonal: ACTH: 25pg/mL, cortisol 8 horas: 2,53microg/dL, androstenediona: 1,3ng/dL, testosterona total: <0,2ng/mL, dehidroepiandrosterona sulfato: 412ng/mL, Dihidrotestosterona 0,06ng/mL, Cociente testosterona/dihidrotestosterona: 3,3 (normal), 17OHprogesterona: 4,79nmol/L. LH 0,14mU/mL, FSH 0,9mU/mL, 17-B-estradiol: <20pg/mL, Progesterona 0,48ng/mL, Inhibina B dimérica 158pg/mL (normal 45pg/mL), Hormona antimulleriana 21ng/mL (8,4 – 20 ng/mL).
- Estudio molecular del gen receptor de andrógenos y del gen de la 5 alfa reductasa: mutación del gen AR c.2608-2 A>G a nivel del intrón 7 del receptor.

Imagen 2: Árbol genealógico:



Actualmente, la paciente tiene 3 años y tiene una hermana con el mismo síndrome y mutación del gen AR.

Segundo caso:

Paciente de 6 años en seguimiento durante el último año en que fue remitida por su pediatra de atención primaria por palpación de tumoraciones en ambos conductos inguinales y anomalías en genitales externos. No referían otros signos de virilización.

Antecedentes familiares: paciente de origen marroquí sin nada reseñable en relación con patología actual. Ausencia de consanguinidad. No abortos previos. Es la tercera hija de un matrimonio sano. Talla diana: 158,6cm (p25-50)

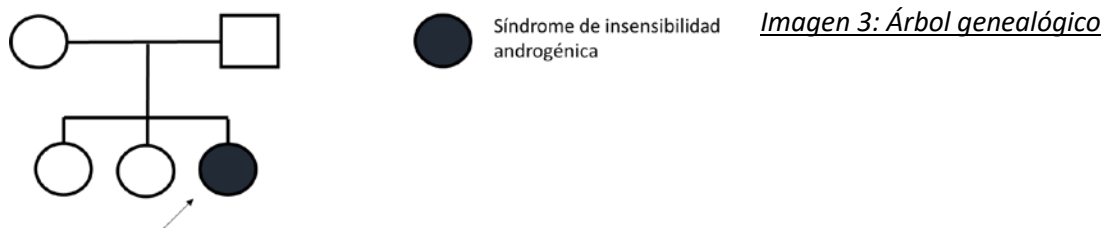


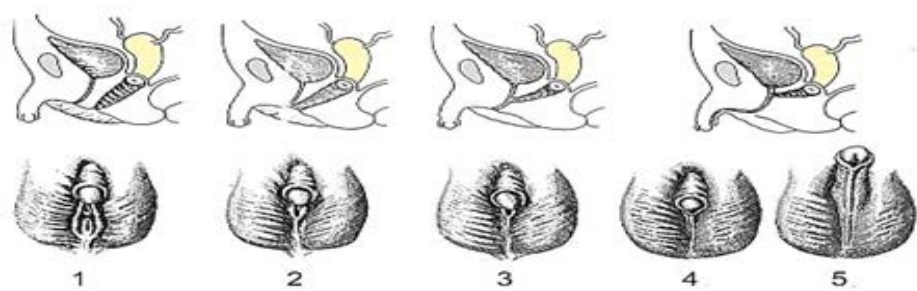
Imagen 3: Árbol genealógico

Antecedentes personales: embarazo controlado sin incidencias (ecografías normales). Parto eutócico a las 39 semanas de edad gestacional. Apgar 9/10. Peso al nacimiento: 2970g (p25-50). Longitud: 49cm (p10-25). Perinatología normal. Cribado neonatal: negativo. Otoemisiones superadas. Lactancia materna exclusiva hasta 6 meses con introducción de beikost sin intolerancias. Desarrollo psicomotor normal para su edad. Vacunación según calendario vigente. No alergias. No ingresos previos. No patología intercurrente. Pendiente de valorar por cirugía para cirugía de sinequia vulvar.

Exploración física:

Peso: 22,5kg (p50). Talla: 118cm (p50-75) TA 91/54mmHg FC 100lpm. Fenotipo armónico. Auscultación cardiopulmonar. No soplos audibles. Buena ventilación bilateral. Eupneica. No signos de dificultad respiratoria. Abdomen: blando, depresible, no masas ni visceromegalias, no doloroso, peristaltismo conservado. Genitales externos: rafe medio no permeable de 4-5cm de longitud. Hipertrofia de clítoris (de 1,5cm de longitud) que se evidencia tunelizado con emisión de orina por el mismo. Orificio en base de clítoris donde no se observa uretra. Estadio IV de Prader.

Imagen 4. Escala de Prader.



Prader, A., "tamaño testicular: Gravamen e importancia clínica", Triangle, 1966, vol. 7, págs. 240 – 243

En conducto inguinal se palpan dos tumoraciones inguinales bilaterales de 2,5x2,5cm, redondeadas, blandas al tacto, no dolorosas, que descienden por el canal inguinal hasta labios mayores. No orificio herniario. Resto dentro de límites normales.

Pruebas complementarias:

- Ecografía abdominal: masas sólidas, bilaterales, en ambos conductos inguinales próximas a labios mayores, de 1,9cm en lado izquierdo y 1,5 cm el lado derecho, simétricas, homogéneas. Vejiga con moderada repleción, de paredes lisas. No se identifica útero. Hígado, bazo, páncreas y ambos riñones sin hallazgos valorables. No se aprecia líquido libre peritoneal.

- Estudio hormonal:
 - o Basal: LH: 0,28mU/mL (normal hasta 3,5), FSH 0,25mU/mL (normal hasta 3,7), 17-B-estradiol 35,8pg/mL (normal hasta 56); DHEA 289 ng/mL (normal), androstendiona <0,3ng/mL (rango 0,4-4,1), testosterona total <2,5 ng/mL (normal 6-20), DHT <0,3 ng/mL, progesterona 0,2 ng/mL
 - o Tras estímulo con HCG (Ovitrelle 5000UI): testosterona total 310ng/mL (normal 10-50), DHT 34ng/mL (normal 30-85 ng/mL), T/DHT 9,11 (Normal <10), inhibina B: 423ng/dL (normal 36-87ng/dL), AMH >22 ng/mL (normal 4,2-28ng/mL)
- Estudio genético:
 - o Fórmula cromosómica: 46XY inv (9), SRY positivo.
 - o Mutación puntual c.2522 G>A, p. Arg 841 His en exón del gen AR.

Búsqueda de información

Ante la falta de revisiones sobre anomalías de la diferenciación sexual me dirigí a la página de la asociación española de pediatría donde tienen un grupo de trabajo sobre las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica que hizo una actualización de las ADS en 2011. Una vez comprendido el tema general del cual iba a tratar el trabajo empecé la búsqueda propiamente dicha.

Busqué en Pubmed con el siguiente término “androgen insensitivity syndrome” con los términos adicionales de “complete” y “partial”. Para la parte de genética busqué “androgen receptor”, “androgen receptor mutation”, “nuclear receptor co-regulators”. Para la parte del manejo usé “germ cell tumours”, “hormone replacement therapy”, “vagina dilators” y “gender indentify”. Seleccioné las publicaciones de los 10 últimos años. Sin embargo, hay citados artículos anteriores a 10 años por la relevancia de éstos. También para la introducción del trabajo introduje el término “intersex disorder”.

En “New England Journal of Medicine” busqué con el término “androgen insensitivity syndrome”. Así como en Karger, Embase, Science Direct... con bastantes menos resultados que en Pubmed. Y debido a que la enfermedad de la que trata el trabajo es una enfermedad minoritaria consulté la página Orpha.net con el término “insensibilidad androgénica”.

Introducción - Anomalías de la diferenciación sexual

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) incluyen diferentes procesos patológicos que se producen etapas del desarrollo fetal. Pueden ser en el desarrollo del sexo genético (cromosomas), del sexo gonadal (ovarios o testículos) y/o del sexo genital interno o externo (masculino o femenino).^{1,2} Estas anomalías abarcan una cascada de 32-40 genes descritos para una correcta diferenciación sexual.

A estos procesos se les suele incluir dentro de las “enfermedades raras” o “enfermedades minoritarias” ya que solo afectan a 1/2000 recién nacidos. Sin embargo, a pesar de los avances y la cantidad de genes descritos, aún quedan casos sin diagnóstico etiológico definido. Podría ser por falta de estudio molecular o porque el gen causante todavía no está descrito.

La determinación del sexo genético se produce en el mismo momento de la fecundación, sin embargo, la diferenciación de sexo gonadal y genital se hace durante periodos críticos del desarrollo fetal.² Esta se establece por múltiples eventos moleculares que dirigen el desarrollo de las células germinales, su migración a la cresta urogenital y a la formación de testículos, en presencia de cromosoma Y (46, XY) o un ovario en ausencia del cromosoma Y y la presencia de un segundo cromosoma X (46, XX). La determinación sexual se produce por la respuesta de los tejidos a las hormonas producidas por las gónadas después de haberse diferenciado hacia un sexo u otro.³ Un fallo en cualquiera de las etapas tanto en la regulación genética, como de las proteínas o esteroides implicados daría lugar a un trastorno o anomalía de la diferenciación sexual.

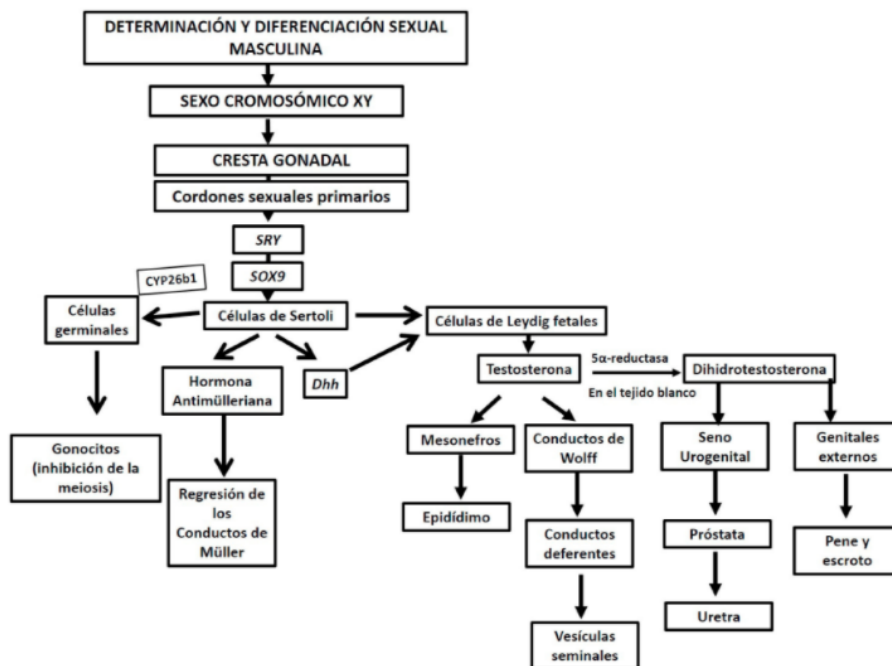


Imagen 5. Diagrama de flujo del establecimiento del sexo masculino.

En individuos con una dotación cromosómica XY la diferenciación de la cresta gonadal hacia el testículo es inducida por la expresión de los genes SRY y Sox9. La diferenciación fenotípica masculina depende de un mecanismo hormonal. Las células de Sertoli producen a la hormona antimülleriana encargada de la regresión de los conductos müllerianos. En tanto que las células de Leydig fetales producen testosterona encargada de masculinizar el tracto. La diferenciación del seno urogenital y los genitales externos requieren de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT). Las células germinales primordiales comienzan un proceso de arresto mitótico e inhibición del inicio de la meiosis que las mantiene latentes, como gonocito hasta la pubertad, cuando se reinicia el proceso de espermatogénesis.

Díaz-Hernández V, Merchant-Larios H. Consideraciones generales en el establecimiento del sexo en mamíferos. [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Mar 29];20(1):27–39.

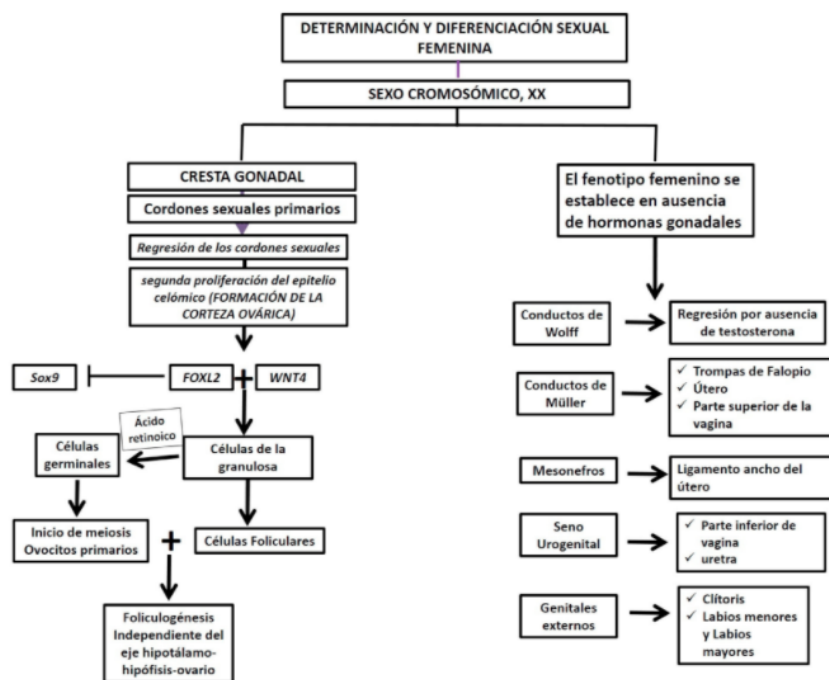


Imagen 6. Diagrama de flujo del establecimiento de sexo femenino

En individuos XX, la conversión de la cresta gonadal a ovario requiere de la expresión de genes que inhiban la expresión de Sox9. Entre los más notables se encuentran Foxl2, Wnt4 y Rspo1. El establecimiento del fenotipo femenino no requiere de la producción hormonal ovárica, ya que incluso en ausencia de una gónada se desarrolla un fenotipo femenino. Sin embargo, no se establecen los caracteres sexuales secundarios por la ausencia de los esteroides sexuales. La regresión de los conductos de Wolff se debe a la ausencia de testosterona, mientras que la ausencia de la hormona antimülleriana permite la diferenciación de las trompas de Falopio, el útero y la porción superior de la vagina.

Díaz-Hernández V, Merchant-Larios H. Consideraciones generales en el establecimiento del sexo en mamíferos. [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Mar 29];20(1):27–39.

Cuando estos estados, suponen una diferenciación genital externa ambigua o discordante con el sexo genético o gonadal se denominan “estados intersexuales”.² Se considera que un recién nacido presenta genitales ambiguos cuando no se puede establecer su sexo con la visualización de sus genitales externos.⁴

Anteriormente se les denominaba intersexuales, sobre todo cuando los genitales externos eran ambiguos, pero los afectados consideran este término peyorativo. Por tanto, se propuso una nueva nomenclatura en el Consenso de Chicago 2006.^{5,6}

Tabla 1 Cambios en la nomenclatura propuestos por el Consenso de Chicago (2006)

Nombre antiguo	Nombre tras el consenso
Intersexo	Anomalías de la diferenciación sexual (ADS)
Pseudohermafroditismo masculino	ADS 46, XY
Pseudohermafroditismo femenino	ADS 46, XX
Hermafroditismo verdadero	ADS ovotesticular
Reversión sexual 46, XY	Disgenesia gonadal completa 46, XY
Varón 46, XX	ADS testicular 46, XX

Tabla 1: Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Group LC. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child [Internet]. BMJ Group; 2006 Jul 19;91(7):554–63.

Por tanto estos cambios en la nomenclatura, que han sido aceptados por los profesionales de la salud y científicos, permiten un enfoque claro y uniforme para hacer el diagnóstico diferencial de las diferentes causas de los trastornos del desarrollo sexual.

Para diagnosticar una anomalía de la diferenciación sexual se necesita un equipo multidisciplinar y que los datos clínicos (antecedentes personales y familiares, exploración física e imagen) coincidan con los datos bioquímicos (bioquímica general y análisis hormonal) así como la determinación del cariotipo. Las mutaciones que podemos encontrar van desde la delección total de un gen que a veces afecta también a la información del material genético contiguo, pasando por delecciones parciales, hasta cambios puntuales de un nucleótido que lleva a una parada en la pauta de lectura y conlleva una proteína con estructura anómala y sin función.⁵

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

Introducción

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos es una enfermedad caracterizada por la resistencia de los tejidos diana a la acción de las hormonas masculinas. Esto impide que se produzca el desarrollo masculino normal de los genitales internos y externos de los individuos genéticamente varones (46, XY).⁷ En su forma completa se caracteriza por ser fenotípicamente una mujer con genes XY y testículos produciendo andrógenos en concentraciones normales acordes con la edad del individuo.

Este cuadro recibe también el nombre del “Síndrome de Morris” en honor a Morris por ser el primero que lo describió en 1953 al estudiar 82 pacientes que eran mujeres con testículos que parecían producir hormonas androgénicas.⁸ Este lo llamó síndrome de feminización testicular porque aparecía en mujeres de apariencia normal pero genéticamente varones (46, XY) con amenorrea primaria y presencia de gónadas masculinas: testículos.⁹

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se produce por una mutación en el gen que codifica el receptor de los andrógenos. No hay déficits enzimáticos ni carencia de andrógenos ni de hormona antimulleriana (AMH). Durante el desarrollo embrionario, los conductos de Müller (útero, trompas y parte superior de la vagina) regresan por acción de la hormona antimulleriana. Además, ayuda a que desciendan los testículos. No hay desarrollo de los conductos de Wolf, ni virilización de conductos cavernosos (no hay pene), ni se desarrolla el escroto y se conserva una parte de la vagina, la inferior, ya que esta proviene del seno urogenital; sin embargo, es corta y acaba en un fondo de saco ciego.

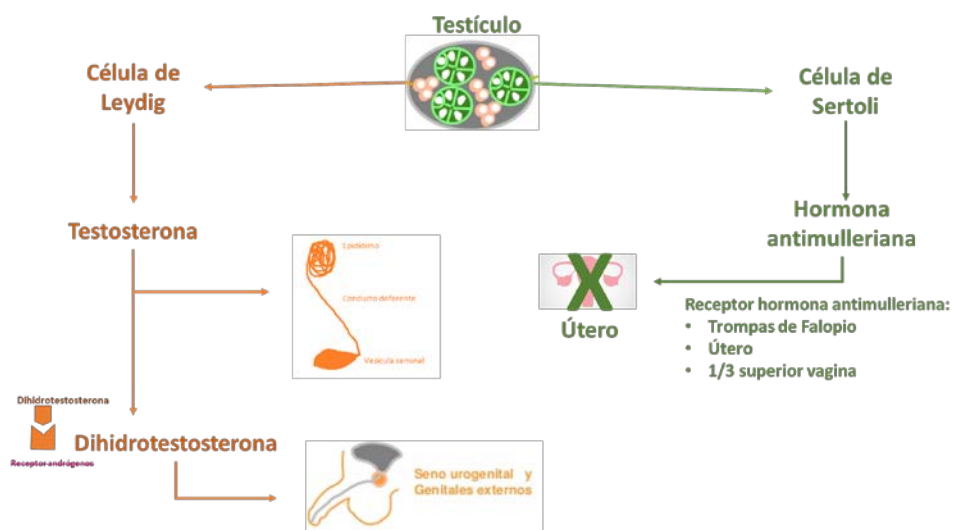


Imagen 7. Hormonas masculinas y el síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

Dependiendo de la afectación podemos dividir el síndrome en tres grandes grupos: síndrome de insensibilidad androgénica completo, parcial o leve. En el fenotipo completo encontramos un feto masculino que nace con una apariencia femenina ya que se impide el correcto desarrollo del pene y otros órganos masculinos. En el incompleto la presentación es variable. También se denomina síndrome de Reifenstein y se asocia al desarrollo de ginecomastia en varones, incapacidad de los testículos para descender al escroto tras el nacimiento (criptorquidia) o hipospadias (apertura de la uretra fuera de su posición habitual).

Epidemiología

Según la OMS, una enfermedad “rara” es aquella que tiene una baja incidencia en la población y para ser considerada rara tiene que afectar a un grupo muy limitado de la población, concretamente, se denomina así cuando afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes. El síndrome de insensibilidad a los andrógenos presenta una prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes. Se estima que hay 1 caso de síndrome de insensibilidad androgénica completo por cada 20.000-64.000 recién nacidos varones. Sin embargo dada la variabilidad de las formas incompletas o leves no se conocen datos concretos para estas. El informe de Orphanet (www.orphanet.net) de noviembre de 2012 recoge una prevalencia de la enfermedad de 13 casos por cada 100.000 habitantes.

Fenotipos

Tres tipos de fenotipos del síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA):

- SIA completo (también llamado Síndrome de Morris)
- SIA parcial (Síndrome de Reifenstein)
- SIA leve o mínimo (Síndrome del varón infértil)
- Otras manifestaciones extragenitales.⁷

Tabla 2. Fenotipos de síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

TIPO	GENITALES EXTERNOS	HALLAZGOS
COMPLETO	Femeninos	<ul style="list-style-type: none"> - Vagina corta y ciega - Testículos en localización variable - Ausencia de vello púbico y axilar - Desarrollo mamario
INCOMPLETO	Predominante femenino	<ul style="list-style-type: none"> - Testículos inguinales o labiales - Clitoromegalia y fusión de labios - Variabilidad de los orificios uretrales - Desarrollo mamario
	Ambiguo	<ul style="list-style-type: none"> - Micropene (<1cm) o clitoromegalia - Testículos no descendidos - Hipospadias - Ginecomastia en la pubertad
	Predominante masculino	<ul style="list-style-type: none"> - Pene pequeño o normal - Hipospadias variable - Testículos descendidos o no - Ginecomastia en la pubertad.
LEVE	Masculino	<ul style="list-style-type: none"> - Hipovirilización - Ginecomastia en la pubertad - Alteración de la espermatogénesis.

Tabla 2: Adaptación de Sinnecker G, Hiort O, Nitsche E, et al. Eur J Pediatr (1996) 156: 7.

Síndrome de Insensibilidad Androgénica completo

Clinica

La presentación típica de la forma **completa** del síndrome de insensibilidad a los andrógenos es amenorrea primaria en una adolescente o hernias complicadas en los niños. Una adolescente con este síndrome tendrá desarrollo mamario y un crecimiento puberal asociado a la edad sin embargo no tendrá sangrado menstrual. El desarrollo de los órganos sexuales secundarios estrógeno dependientes se dará como resultado al exceso de aromatización de andrógenos. El vello púbico y axilar normalmente es escaso, fino y con escasa pigmentación o está ausente.⁸ Se produce un desarrollo de los genitales externos femeninos normales por lo que se educan como mujeres. Por ello, la identidad e inclinación sexual no se ven afectadas.¹⁰

En la infancia, si hay manifestaciones suelen ser hernias inguinales o labios mayores ingurgitados que contienen los testículos en una apariencia física femenina.⁷ En los demás sujetos se encontrarán en la cavidad abdominal.¹¹ Además, en las mujeres prepuberales que se someten a una cirugía de hernia inguinal se podría medir la longitud de la vagina para detectar SIA completo. Una vagina acortada, ausencia de ovarios o trompas de Falopio sugiere necesidad de realizar un cariotipo. Ocasionalmente, hermanas mayores de personas con este síndrome también tienen una reparación de hernia inguinal en la infancia y un cariotipo 46, XY.

El diagnóstico puede ocurrir a veces por casualidad, por ejemplo, al realizar un análisis de cariotipos, vellosidades coriónicas, muestras de líquido amniótico o ADN fetal libre o el uso de ecografía tridimensional. Podría diagnosticarse algunas veces como un desajuste entre la predicción del sexo prenatal y el fenotipo al nacer. En la infancia, como una hernia complicada que al realizar la anatomía patológica resulta encontrarse dentro un testículo en un infante de apariencia femenina. Otras formas de diagnóstico serían un historial familiar conocido de SIA completo ligado al gen X y ocasionalmente, el descubrimiento de una masa pélvica que surge de un tumor gonadal.

Normalmente, las mujeres adultas con SIA son generalmente más altas que la población general, pero en general, más bajitas que la población masculina. En pacientes en que se retrasa la gonadectomía son incluso más altos, lo que sugiere una deficiencia relativa de los estrógenos antes de la gonadectomía. Esta mayor altura se debe al efecto de la región controladora del crecimiento en el brazo largo del cromosoma Y. Sin embargo, no hay evidencia de que niñas con insensibilidad androgénica completa comiencen la pubertad más tarde que niñas sin el síndrome. Los lactantes con este síndrome tienen el mismo tamaño que bebés sin el síndrome lo que sugiere que los factores que dan el dismorfismo sexual son debidos al cromosoma Y en lugar a la exposición a los andrógenos prenatales.⁸

Hallazgos endocrinos

Las mujeres con SIA completo tienen gónadas intactas y por tanto el perfil endocrino es un estado de resistencia a las hormonas, es decir, no actúan a nivel periférico. Las concentraciones de testosterona están dentro o por encima del rango normal para varones y niños y la LH aumenta de manera inapropiada.⁸ Los niveles de testosterona en mujeres postpúberes oscilan entre 186-1033 ng/dl y las de LH variando de 14-43 UI / litro ¹¹. Las concentraciones de FSH⁸ (oscilan entre 3.5-16 UI / litro)¹¹ e inhibina generalmente son normales. ⁸ La FSH se encuentra ligeramente elevada en mujeres con testículos abdominales. ¹¹

Las concentraciones de estradiol son superiores a la población general de varones y niños pero inferiores a mujeres sin este síndrome. Esto se debe a que se produce exceso de testosterona

aromatizada periféricamente a estrógenos, que junto con la secreción directa de estrógenos testiculares inducida por la LH hace que aumente el estradiol.

La gonadotropina solo se suprime parcialmente en la sustitución de estrógenos. Las concentraciones aumentan más tras la gonadectomía. Esto sugiere que hay resistencia al efecto de retroalimentación negativa de los andrógenos sobre el control hipotálamo-hipófisis de la secreción de gonadotropinas en el SIA completo, pero se mantiene una retroalimentación negativa parcial por parte de los estrógenos. Los andrógenos disminuyen y los estrógenos aumentan su producción hepática. Esto es debido a que la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales es sexualmente dimórfica. La concentración de esta es similar a mujeres sin el síndrome y no disminuyen tras la administración de andrógenos.

El patrón de concentraciones de gonadotropina y testosterona es menos sugestivo de resistencia hormonal cuando el SIA completo se presenta en la infancia. Las concentraciones de testosterona inducidas por LH aumentan en los primeros meses de vida. Esto se conoce como minipubertad. Sin embargo, este perfil no puede utilizarse para diagnosticarlo, aunque en suero aumenta la testosterona al estimular con gonadotropina coriónica humana.

Los lactantes con SIA completo tienen concentraciones bajas de testosterona que podría sugerir que los andrógenos necesitan actuar prenatalmente en el eje hipotálamo-hipofisario para que funcione el pico de LH después del nacimiento. La concentración de hormona antimülleriana aumenta en el periodo neonatal. Esto sugiere la presencia de testículos en el SIA completo y además está más aumentada que en niños sin el síndrome.

Las concentraciones de testosterona y hormona antimülleriana están inversamente asociadas en la pubertad masculina. Esta discrepancia se debe a que los receptores de andrógenos no se expresan en las células de Sertoli del testículo, lo que sugiere un estado de insensibilidad a los andrógenos transitoria en las células de Sertoli durante el desarrollo fetal y neonatal. Esta insensibilidad se amplifica en el síndrome de insensibilidad androgénica completa, que conlleva concentraciones aún mayores de la hormona antimülleriana, que lo distingue del síndrome de la disgenesia gonadal completa, un trastorno de la función de las células de Sertoli.⁸

Diagnóstico diferencial del síndrome de insensibilidad a los andrógenos completo

El diagnóstico diferencial para el síndrome de insensibilidad androgénica completa en mujeres adolescentes incluye otras causas de amenorrea primaria como disgenesia gonadal completa, síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser y otras anomalías del conducto de Müller, por ejemplo, septos transversales vaginales.⁸

Síndrome de inestabilidad androgénica parcial

Clínica

La presentación clínica del síndrome de insensibilidad androgénica parcial depende del grado de respuesta que tienen los genitales externos a los andrógenos.⁸ Son menos frecuentes y las presentaciones clínicas son muy variables, desde la feminización casi completa hasta la masculinización casi normal, habiendo también individuos con ambigüedad sexual. Las formas más ambiguas se descubren al nacimiento o infancia.¹¹ El fenotipo típico en varones es un micropene con hipospadias severa, criptorquidia y un escroto bífido que puede contener o no las gónadas.⁸ Estas gónadas carecen o tienen escasa dotación de células germinales y son más susceptibles a la malignización en el adulto. En la pubertad tienen un aspecto eunucoide y ginecomastia¹¹ Sin embargo, a veces se parece más al SIA completo pero aparecería clitoromegalia, fusión de labios y vello púbico escaso durante la pubertad. Esta presentación se denomina SIA parcial severo y la asignación del sexo al nacimiento suele ser femenino.

La hipospadia es una malformación congénita masculina, que tiene una prevalencia de 8 de cada 1000 nacimientos, que a menudo se asocia con bajo peso al nacer de causa desconocida. Para diagnosticar el SIA parcial es necesaria la secuenciación del gen del receptor de los andrógenos. Y si fuera posible, se podría realizar un ensayo funcional in vitro para confirmar la patogenicidad.⁸

Hallazgos endocrinos

En sujetos postpuberales con SIA incompleto los niveles de testosterona están elevados; varían entre 157-1592 ng/dl. Además se podría observar niveles normales o disminuidos ya que recordamos que ante la criptorquidia que pueden presentar estos sujetos habría que intervenir quirúrgicamente y esto podría dañar el testículo. Tras la estimulación con HCG los niveles de testosterona variaron entre 355 y 1140 ng/dl.

Los niveles de FSH serán más frecuentemente normales, pudiendo estar un poco elevados y elevados en sujetos con atrofia testicular.⁸

Diagnóstico diferencial del síndrome de insensibilidad androgénica incompleto

Existen diferentes enfermedades que deberíamos diferenciar del síndrome de insensibilidad androgénica parcial que son las que se exponen en el cuadro. Se necesitan extensas investigaciones genéticas y bioquímicas para poder determinar el diagnóstico.

Tabla 3. Causas de fenotipo tipo síndrome de insensibilidad androgénica parcial

<p>Causas de fenotipo tipo síndrome de insensibilidad androgénica parcial</p> <p>Defectos en la producción de andrógenos</p> <ul style="list-style-type: none">• Disgenesia gonadal parcial• Mutaciones en SRY, NR5A1, WT1• Mutaciones del receptor de la hormona luteinizante• Deficiencias enzimáticas biosintéticas• Deficiencia de 17,20-liasa• Deficiencia de oxidoreductasa P450• Deficiencia de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3• Deficiencia de 5α-reductasa tipo 2 <p>Genético</p> <ul style="list-style-type: none">• Síndrome de Klinefelter• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz• Síndrome de Denys-Drash• Síndrome de Frasier <p>SIA parcial</p> <ul style="list-style-type: none">• Mutaciones del gen del receptor de andrógenos• Gen receptor normal de andrógenos con crecimiento fetal restricción <p>SIA = síndrome de insensibilidad a andrógenos parcial. SRY = región determinante del sexo Y. NR5A1 = subfamilia del receptor nuclear 5 A1. WT1 = tumor de Wilms 1.</p>

Tabla 3: Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroiannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. The Lancet 2012 20–26 October 2012;380(9851):1419-1428.

Síndrome de insensibilidad leve a los andrógenos

El síndrome de insensibilidad androgénica leve a los andrógenos está asociado a una mutación del gen del receptor de los andrógenos pero al contrario que los anteriores tiene menos manifestaciones y se informa con poca frecuencia. Se da en hombres que presentan infertilidad, pero no asocia anomalías genitales. Ya que el receptor de los andrógenos se encuentra en las células de Sertoli y Leydig y es esencial para la espermatogénesis normal. La fertilidad puede restaurarse si se dan andrógenos a dosis elevadas.

Para detectar este síndrome se usa el producto de las concentraciones séricas de LH y testosterona en hombres infértiles.

También puede manifestarse clínicamente como una atrofia muscular bulbar y espinal (enfermedad de Kennedy). Esto se debe a que la atrofia muscular y espinal está asociada a la hiperexpansión de la repetición de CAG (más de 38) en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos, lo que lleva a una sobrefunción. La variación en el número de repeticiones de CAG dentro de los rangos normales se asocia a trastornos relacionados con los andrógenos como puede ser el síndrome de ovario poliquístico, infertilidad masculina, calvicie de patrón masculino, síndrome metabólico, cáncer de próstata o el crecimiento durante la infancia en niños. Dichas mutaciones aisladas no parece que tengan relevancia clínica, pero si el número de repeticiones de CAG aumenta puede tener efectos moduladores en el fenotipo.⁸

Patogénesis molecular

Este síndrome está causado por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos que resulta en una menor unión de los andrógenos al receptor. Como consecuencia, la actividad transcripcional del complejo andrógeno-receptor de andrógenos se ve reducida y por tanto la virilización genital es incompleta.

El receptor esteroideo tiene dos dominios principales de transactivación: AF 1 – función activación 1 en la región N terminal y AF2- función activación 2 en el dominio de unión la ligando C terminal que interactúan con los genes diana directa o indirectamente por medio de coactivadores intermedios.¹²

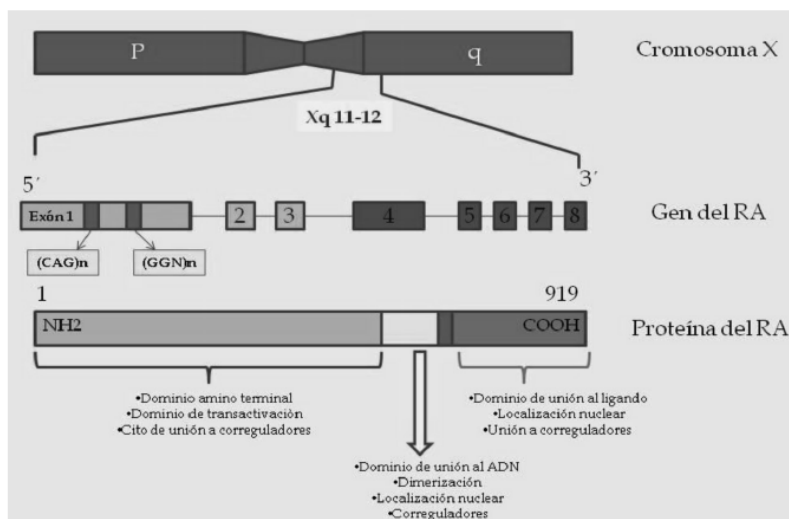


Imagen 8. Esquema de la organización cromosómica, genética y proteica del receptor androgénico (RA).

Oa L, Lalosa S. (Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (2008) 45, 1, (24)). Rev Argent Endocrinol Metab. 2008;45(5):246.

El método de detección de las mutaciones DGGE (electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante) es de alta sensibilidad para detectar mutaciones puntuales en los exones 5 y 7 del receptor de estrógenos.¹¹

Tanto en el síndrome de insensibilidad a los andrógenos completo como parcial, las mutaciones de sentido erróneo se distribuyen a lo largo de los 8 exones del gen del receptor de los andrógenos. Aunque, principalmente se localizan en exones que codifican los dominios de unión al ADN y de unión del ligando donde el efecto funcional es excelente debido a la estructura ordenada de estos dominios.

En la piel genital se expresan muchos receptores de andrógenos y se pueden usar para medir la unión de los andrógenos a estos cuando se toma una biopsia de la piel genital en la cirugía. En general, en el SIA completo la unión está ausente y en el SIA parcial y leve la afinidad de unión del andrógeno con el receptor está alterada. Los fibroblastos de la piel genital se pueden usar para identificar las mutaciones que interrumpen el corte y empalme de RNA normal, cuantificar la expresión del receptor de andrógenos (mediante transferencias western) y estudiar la varianza fenotípica registrada entre pacientes con la misma mutación.

La secuenciación de ADN automatizada de la región de codificación y los sitios de corte y empalme del gen del receptor de andrógenos está disponible rutinariamente en países como Reino Unido. Con esta técnica se puede identificar la mutación en más del 95% de los pacientes con SIA completo. En SIA leve o parcial puede ser necesario evaluar la actividad transcripcional de los receptores de andrógeno mutados. La información que se puede obtener de estos análisis tiene relevancia clínica con respecto al tratamiento hormonal para los pacientes con SIA que fueron criados como varones, ya que la función del receptor y las mutaciones se relacionan con el grado de masculinización genital externo.

En los sujetos con SIA completo la actividad transcripcional está ausente o severamente afectada. La tasa de mutación espontánea en el SIA completo es del 30%. Este hallazgo es totalmente compatible con otros trastornos recesivos ligados al cromosoma X como la hemofilia (deficiencia del factor VIII) y la distrofia muscular de Duchenne. La mayoría de las mutaciones de novo son postzigóticas y se da un mosaicismo somático para el receptor de andrógenos mutado. Dentro de la misma mutación puede haber variaciones fenotípicas y por ello se observan diferentes fenotipos dentro de la misma familia afectada, aun teniendo la misma mutación.

En la base de datos de genes de receptores de andrógenos de Cambridge a partir de septiembre de 2011 se encuentran más de 800 mutaciones en diferentes pacientes. La mayoría se encuentra dentro del dominio de unión a ligandos.

La mayoría de las mutación del dominio de unión al ligando están en los aminoácidos 688 y 712, 739 y 784, y 827 y 870. Siendo mayoritariamente 688 y 712.

El dominio de unión al DNA abarca 70 aminoácidos y está altamente conservado dentro de la familia de receptores nucleares. La estructura del dominio cuando se une al DNA muestra dos módulos de zinc cuya estructura depende de la interacción de cisteína con el ion de zinc. Cualquier mutación en residuos de cisteína alteraría severamente la estructura del módulo y produciría un SIA completo a pesar de que los andrógenos se unen normalmente al dominio de unión al ligando.

Una hélice α encaja en el primer módulo de cinc, ingresa en el surco mayor de DNA de doble cadena y forma contactos de pares de bases que son idénticos para todos los esteroides clásicos. Cuando la valina del codón 582 del primer módulo de zinc se sustituye por fenilalanina da un SIA completo. Por contrario, si se sustituye por glicina y leucina dan lugar a un SIA parcial.⁸

El segundo módulo de zinc se relaciona con la parte distal del DNA que comprende los aminoácidos 596-600. El resultado de mutaciones en esta zona es impredecible. Se han identificado mutaciones como I604S que dio lugar a SIA completo o una sustitución no conservativa del residuo adyacente (D605Y) tanto en pacientes con SIA parcial que fueron criados como varones y en pacientes que fueron criados como mujeres.

El dominio de la función de activación es el mayor dominio de los tres y comprende 557 aminoácidos. Es el menos conservado evolutivamente. El único caso de un fenotipo de SIA completo que se ha descrito es debido a una única mutación de error de sentido ubicada en el dominio de la función. Las mutaciones de sentido equivocado que residen en el dominio de la función de activación generalmente se asocian con un fenotipo de síndrome de insensibilidad leve a los andrógenos.^{8, 11}

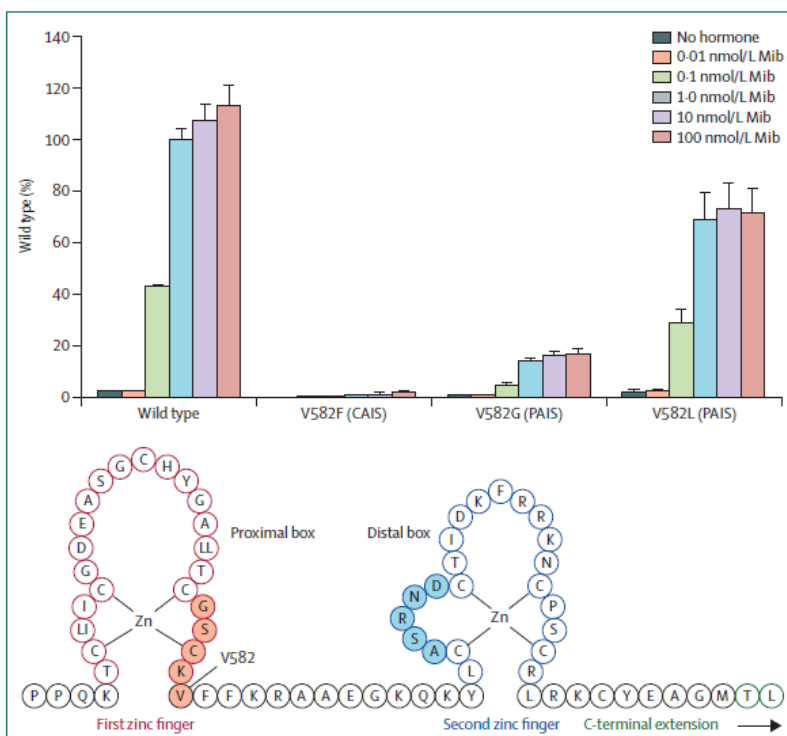


Imagen 9. Mutaciones en las proteínas de unión al DNA. Primer dominio de Zinc

Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroiannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. The Lancet 2012 20–26 October 2012;380(9851):1419-1428.

Correlación genotipo-fenotipo

Las deleciones más extensas y los codones de terminación prematura se han detectado solo en pacientes con el fenotipo completo. Mientras que las sustituciones de aminoácidos (80% de los cuales están en el dominio de unión a los andrógenos y 20% restante en el dominio de unión al ADN) aparecen en todas las formas clínicas, desde SIA completo a varones infértiles.⁷

Se han descrito al menos tres mecanismos para explicar estas diferencias. En primer lugar, la mutaciones se pueden localizar en el interior de las secuencias intrónicas, interfiriendo con el ARN mensajero.^{13, 14} En segundo lugar, puede impedirse la interacción con un coactivador proteico que es necesario para la función del complejo andrógeno-receptor. Y por último, el mosaicismo somático para las mutaciones puede hacer que el gen del receptor de andrógenos se manifieste normalmente en algunos tejidos.¹⁵

En algunos pacientes con SIA parcial debido a mutaciones por sustitución de aminoácidos en el dominio de unión a la hormona, la resistencia puede vencerse administrando andrógenos a dosis suprafisiológicas. A veces, se ha constatado una expresividad variable y por lo tanto fenotipos variables debido a la existencia de mosaicismo somático para las mutaciones descritas en los casos de SIA parcial. No es así para los casos de SIA completo. La variabilidad fenotípica se observa en casos de SIA parcial; en el SIA completo está ausente dicha variabilidad.¹⁶

Criterios diagnósticos

El diagnóstico se hace fundamentalmente en base a los hallazgos clínicos y las pruebas de laboratorio. Si nos encontramos con una mujer, que ya ha pasado la pubertad, tiene un desarrollo mamario normal y una amenorrea primaria se debe sospechar SIA. Para diagnosticar las formas parciales y leves es más complicado. Se debe estudiar la familia para ver si nos orienta a una herencia ligada al cromosoma X. De todas formas, la determinación del cariotipo así como las determinaciones hormonales (testosterona, DHT) son esenciales para excluir defectos en la biosíntesis de testosterona o el déficit de la enzima 5 α -reductasa.

Las pruebas de imagen también pueden aportar hallazgos como una vagina acortada, ausencia de útero y otros restos de los conductos de Müller o Wolf. Las gónadas serán siempre testículos y las podemos encontrar en diferentes localizaciones: desde dentro de la cavidad abdominal, hasta los labios mayores/escroto, aunque lo más frecuente sería encontrarlos en la región inguinal.⁷

Tabla 4. Requerimientos diagnósticos

- Mínimos:
 - Anamnesis y árbol genealógico
 - Examen físico
 - Examen genital
 - Ecografía o RMN
 - Cariotipo
 - Testosterona
- Deseables:
 - Análisis del gen del receptor de andrógenos.
 - Otros estudios hormonales (FSH, LH, AMH, Estradiol, DHT)
 - Urografía (si se sospecha malformación renal.
 - Valoración por cirugía plástica

Tabla 5. Requerimientos de laboratorio

- Cariotipo 46, XY
- Testosterona normal o aumentada
- DHT normal o discretamente disminuída
- LH normal o aumentada
- SIA completo: reducción de niveles de testosterona y LH a los 3 meses del nacimiento (aunque hay variabilidad).

Tablas 4 y 5: Motos MÁ, Ladrón de Guevara NM, Salamanca Ballesteros A, Mozas Moreno J. Síndrome de Insensibilidad Androgénica. Grup Trab sobre Càncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos [Internet]. 2013;1–33.

Al diagnóstico definitivo o confirmado de SIA se llega con la determinación del defecto molecular en el gen del receptor de andrógenos.¹⁷ Recientemente se han descrito signos ecográficos y análisis con los que se pueden identificar fetos con SIA si hay antecedentes de hermanos o familiares directos afectados.¹⁸

Diagnóstico de síndrome de insensibilidad androgénica completo

El síndrome de insensibilidad androgénica completo o feminización testicular se da en mujeres que han sido educadas como el sexo femenino y que consultan por amenorrea primaria o bien en el recién nacido o niñas que presentan hernias inguinales y contienen gónadas masculinas.

La confirmación se hace con el cariotipo que tiene que ser 46, XY junto con la ausencia de genitales internos femeninos (aunque no excluye que los tenga). Además se realizarían otras determinaciones analíticas y clínicas que no son necesarias para el diagnóstico pero que tienen importancia para el seguimiento y el diagnóstico diferencial. Pueden ser: RM y eco para localizar los testículos, examen mamario, inspección genitales externos, pubis axilas (visualizar vello), determinación de testosterona (normal o elevada), de las gonadotropinas (FSH y LH que estarán normales o ligeramente aumentadas), de estradiol (normal o elevado para valores masculinos) o AMH (normal).

Diagnóstico de síndrome de insensibilidad androgénica incompleto

En el síndrome de insensibilidad androgénica incompleto el diagnóstico varía en función del momento en que se hace la consulta. Si en el nacimiento se da una ambigüedad sexual será necesario realizar el cariotipo para confirmar que es un varón. Se deberá explorar clínicamente y hormonalmente que confirmen si los testículos tienen secreción adecuada de testosterona. Se tendrá que hacer diagnóstico diferencial con las distintas formas de anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46, XY y solicitar el diagnóstico molecular después de haber escogido el gen candidato (en este caso el del receptor de andrógenos).

En varones adultos, aparte del cariotipo y examen general y genital hay que hacer seminograma para valorar el grado de afectación de la fertilidad. Ante una azoospermia o criptoospermia se sospechará un SIA en varones hipovirilizados (con aspecto eunucoide o virilización incompleta) con ginecomastia, antecedentes de haber sido intervenidos de hernia inguinal en la infancia y niveles elevados o normales de testosterona, gonadotropinas y AMH.⁷

Ante una ginecomastia primero es importante determinar si la masa es una pseudoginecomastia, que está causada por la acumulación de tejido graso y poco tejido mamario glandular debajo de la areola, o si se trata de una verdadera ginecomastia, que está causada por la

proliferación benigna de tejido glandular del pecho masculino y se manifiesta típicamente por un bulto subareolar gomoso, móvil. La pseudoginecomastia se da en personas obesas y generalmente es bilateral; por lo tanto ante un paciente con una masa unilateral, firme a la palpación, con IMC normal deberemos pensar en una ginecomastia verdadera. Esta puede ser fisiológica o patológica y se da cuando la proporción de testosterona y estrógenos disminuye. En el SIA la disminución en la proporción de testosterona a estrógenos es una consecuencia de la aromatización del aumento de los andrógenos testiculares a estrógenos.¹⁹

Diagnóstico diferencial

La forma de presentación más frecuente es una mujer con amenorrea primaria por lo que será especialmente importante descartar otros síndromes que producen amenorrea primaria.

Déficit de la enzima 5 α -reductasa

En este síndrome hay un bloqueo del paso de testosterona a dihidrotestosterona, que es el metabolito más activo por lo tanto no se desarrollarán los genitales externos que dependen de la DHT y sí los internos que dependen de la testosterona. Presentan ambigüedad sexual al nacimiento y virilización durante la pubertad. El cariotipo de las personas afectas es 46, XY. Lo normal era que se criaran como mujeres ya que al nacimiento por la falta de DHT presentan unos genitales ambiguos o bien feminizados y en la pubertad presentaban escaso vello corporal, facial, sin desarrollo mamario, ni acné y un importante desarrollo muscular. En la actualidad, se aconseja la asignación de sexo masculino, excepto si los genitales externos son completamente femeninos. El diagnóstico se realiza comprobando la falta de actividad de la 5 α -reductasa en los fibroblastos de piel genital o bien mediante la secuenciación del gen SRD5A2. El tratamiento consiste en potenciar el sexo asignado, tanto con cirugía plástica feminizante como virilizante.²⁰

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) se encuentra dentro de las anomalías del conducto mülleriano caracterizado por la aplasia congénita de útero y 2/3 superiores de la vagina en mujeres que fenotípicamente son normales exceptuando lo anterior. Las gónadas son femeninas y producen un desarrollo puberal normal. En consecuencia, tienen cariotipo 46, XX, fenotipo femenino con vello axilar, púbico y axilar. Es el segundo síndrome en frecuencia en producir amenorrea primaria. En un 30% de las personas afectadas asocia anomalías renales, y en un 12%, esqueléticas, sobre todo en las formas asimétricas. Se divide en síndrome de MRKH tipo 1 (correspondiente a aplasia uterovaginal aislada) o síndrome de MRKH de tipo 2 (aplasia uterovaginal asociada con otras malformaciones)²¹

Síndrome de Kallman

El síndrome de Kallman se presenta como un cuadro de hipogonadismo hipogonadotropo congénito causado por una deficiencia de la producción, secreción o acción de GnRh junto con anosmia en algunos casos (por ausencia de bulbos olfatorios). Es más frecuente en varones (ya que está ligado al X), aunque también se ha descrito en mujeres con anosmia parcial. Se caracteriza por una pubertad ausente o incompleta e infertilidad.²²

Disgenesia gonadal pura 46 XX, 46 XY, o Síndrome de Swyer o mixta

La disgenesia gonadal completa 46 XX, 46 XY o Síndrome de Swyer es un trastorno del desarrollo sexual con anomalías en el desarrollo gonadal que da lugar a que coexistan genitales internos y externos femeninos en un fenotipo 46 XY. En la pubertad los pacientes tienen genitales externos femeninos normales, con falta de desarrollo puberal. Las gónadas son disgenésicas y por tanto tienen más riesgo de desarrollar tumores abdominales (disgerminomas). En algunos pacientes esta puede ser la primera manifestación. La estatura es normal. La etiología de este síndrome es un fallo en el desarrollo testicular debido a una alteración en la vías genéticas de los siguientes genes: SRY, NR5A41, DHH... El diagnóstico se realiza sobre la base de los hallazgos clínicos, junto con el análisis citogenético, las investigaciones endocrinas, los estudios de genética molecular y, en ocasiones, con una exploración quirúrgica con biopsia y extirpación de las gónadas disgenéticas. En el manejo se debe incluir la extirpación de las gónadas por el riesgo de malignización. Además de terapia hormonal sustitutiva durante la pubertad. Con un manejo adecuado, el riesgo de malignización es bajo y los resultados psicológicos y clínicos es muy bueno.²³

Monosomía 45X0 (Síndrome de Turner)

El síndrome de Turner se define como una disgenesia gonadal, con ausencia parcial o completa del cromosoma X. La frecuencia es de 1/2500 recién nacidas vivas. La mayoría de las pacientes (50-60%) presentan el patrón genético 45 X0. El resto tienen mosaicismos de una línea celular 45X0 con otra línea celular, lo cual puede ser 46XX, 46XY o bien alteraciones estructurales en los cromosomas sexuales.

Los hallazgos clínicos son heterogéneos y las anomalías físicas típicas con frecuencia son leves o están ausentes. En todos los casos se da una estatura baja, causada por el gen SHOX, localizado en el cromosoma X. Además, tronco ancho, con manos y pies largos, cubitus valgus, genus valgum y acortamiento el cuarto metacarpiano. En el desarrollo facial presentan paladar ojival y micrognatia. Así también tienen más riesgo de subluxación coxofemoral, dislocación patelar, escoliosis y cifosis. Asocian también malformaciones cardíacas congénitas desde defectos triviales a desórdenes severos altamente complejos entre ellos la hipoplasia aórtica y coartación de aorta. Así mismo,

malformaciones renales como riñón en herradura, hidronefrosis, doble sistema excretor, agenesia renal...

El pronóstico depende de la presencia de cardiopatías, obesidad, hipertensión arterial y osteoporosis, de ahí la necesidad de un seguimiento a largo plazo.²⁴

Manejo terapéutico

Es importante saber que el síndrome de insensibilidad androgénica hay que abordarlo de manera global; teniendo en cuenta aspectos clínicos, funcionales, sexuales, y psicológico así como plantear gonadectomía y terapia hormonal sustitutiva tras esta. Además, podría ser necesario crear una vagina funcional y asesorar genéticamente a los pacientes. Por tanto, con esto vemos que la atención debe ser individualizada y flexible ya que cada caso es diferente y tiene distintas implicaciones. Normalmente se tratan con un equipo multidisciplinar que incluye endocrinología, urología, ginecología y psicología. Así mismo, al ser una enfermedad minoritaria existen grupos de apoyo que ofrecen ayuda tanto a los afectados como a las familias.

Debido a las diferentes mutaciones y los diferentes fenotipos derivados de ellas, la presentación de la enfermedad es muy variada y por tanto su tratamiento debe ajustarse a las necesidades de cada paciente.⁸

Asignación del sexo

Uno de los aspectos a valorar ante un recién nacido con genitales ambiguos es encontrar la causa y asignarle un sexo para poder tratar los problemas tempranos.

Ante un fenotipo completo normalmente se suele asignar el sexo femenino, pues los genitales son femeninos y no hay manifestaciones tempranas. Suele ser un hallazgo casual en infantes con hernias inguinales que contienen las gónadas o una amenorrea primaria en la adolescencia.²⁵

El fenotipo del SIA parcial puede ser el resultado de varias causas de trastorno XY del desarrollo sexual; por lo tanto el diagnóstico definitivo se basa en la identificación de una mutación en el gen del receptor de los andrógenos que da como resultado una función anormal de este. Tal información rara vez está disponible antes de la asignación del sexo. Para ello se puede administrar testosterona (25mg por vía intramuscular mensual durante 3 meses) o gel de dihidrotestosterona tópica para determinar la capacidad de respuesta androgénica. Así la mayoría de los lactantes con SIA parcial acabarán siendo de género masculino, y solo una pequeña parte serán asignados como sexo femenino.⁸

Seguimiento clínico y tratamiento hormonal sustitutivo

Las formas de presentación del **síndrome de insensibilidad androgénica completo** más frecuentes son amenorrea primaria y hernia inguinal en un lactante.

Ante una amenorrea primaria se deben estudiar las diferentes patologías por las cuales podría estar causada esta. El examen bimanual y la ecografía nos puede ayudar a orientar si la amenorrea está causada por ejemplo por un himen imperforado, una anomalía del conducto de Müller (vagina acortada y ausencia de útero) o una insensibilidad a los andrógenos (bolsa vaginal ciega).²⁵

Otro hallazgo podría ser encontrar una gónada en la pieza quirúrgica de la reparación de una hernia en una niña. Habría que estudiar dicha gónada ante la posibilidad de que fuera un testículo en un SIA. Hay que tomar biopsias y hablar con los padres sobre el diagnóstico y planes para el tratamiento futuro.

La pubertad ocurre espontáneamente y dentro del rango normal de edad en niñas con SIA completo. Sin embargo, aunque hay un desarrollo estándar de los senos, y un crecimiento adecuado general, no es seguido de la menarquia.

Si se realiza una gonadectomía en la infancia se debe inducir la pubertad con reemplazo de estrógenos. Sería administrar etinilestradiol a una dosis inicial de 2 µg diarios desde aproximadamente los 11 años. La dosis de etinilestradiol se aumenta de 2-4 µg durante 2 años hasta alcanzar una dosis diaria de 30 µg.⁸

En mujeres que se les realiza una gonadectomía tras la pubertad, hay varias opciones. Entre ellas, estrógeno estradiol natural que se puede administrar tanto por vía oral como transdérmica. Los estrógenos sintéticos se pueden dar como anticonceptivos orales. Se ha visto que la administración transdérmica es mejor que el oral ya que la administración se parece más a la forma fisiológica, hay disminución del efecto de primer paso hepático y reducción del riesgo de tromboembolismo. Sin embargo, prevalece la adherencia al tratamiento y por tanto se debe garantizar el seguimiento del tratamiento por encima de la vía de administración.²⁶

La dosis a utilizar se basa normalmente en el bienestar clínico informado por el paciente. Para ayudar a las mujeres al tomar la decisión, se les informa su resultado de densidad mineral ósea. También se pueden usar estrógenos vaginales locales, a menudo prescritos como terapia adyuvante para aquellos que requieren dilatación vaginal. .⁸

Si se hace una asignación masculina se debe usar testosterona con una inyección intramuscular que solo requiere cuatro inyecciones al año. Esta podría darse en mutaciones del gen que hicieran que el receptor fuera algo sensible a la testosterona. Para ello se empezaría con dosis

bajas y se evaluaría el efecto. Los rasgos de virilización son irreversibles así que habría que advertirlo antes de la administración.

En general, la TRH debe administrarse hasta la edad de la menopausia natural, aunque puede considerarse el uso prolongado con monitorización de la densidad mineral ósea (DMO) a intervalos regulares en mujeres con baja DMO en ausencia de contraindicaciones. Una baja densidad mineral ósea puede deberse a la baja cantidad de estrógenos circulantes antes de la gonadectomía o al reemplazo inadecuado de estrógenos después de la gonadectomía.²⁶

Ya que en el SIA completo no hay útero, se pueden tratar con estrógenos continuos. Algunas mujeres requieren administración de testosterona suplementaria para mejorar el bienestar, sobre todo la libido. Estos efectos pueden ser mediados por estrógenos de la aromatización de la testosterona.

En cuanto al **síndrome de insensibilidad androgénica parcial**, la mayoría acabará siendo de género masculino. El grado de submasculinización en neonatos con trastornos XY del desarrollo sexual podría ser un predictor razonable de la virilización en la pubertad de niños con SIA parcial y que se les asignó el sexo masculino. Suele ser necesaria la administración de suplementos de andrógenos aunque no siempre lo es.

Si por el contrario se le asigna el sexo femenino a un SIA parcial necesitará un procedimiento de genitoplastia y el reemplazo de estrógenos es necesario para inducir la pubertad femenina.⁸

Densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea se reduce en el SIA completo ya que los andrógenos tienen un papel directo en el mantenimiento de la densidad mineral del hueso. Sin embargo, no parecen tener mayor riesgo de fracturas. No existen razones para pensar que está menos afectada en mujeres con gonadectomías tardías, aunque sí que se ha observado que estas últimas son más altas que las que tuvieron gonadectomía temprana. Para mirar la efectividad del tratamiento hormonal es útil medir la densidad ósea cada 2 años.⁸

Las mujeres que realizan un buen cumplimiento con la terapia de reemplazo de estrógenos tienen una densidad ósea significativamente mejor en comparación con las que hacen un mal cumplimiento del tratamiento hormonal sustitutivo.²⁶

Por tanto, se debe garantizar el cumplimiento de la terapia hormonal sustitutiva ya no solo por como tratamiento sintomático sino que se ha visto que influye en la densidad mineral ósea. Incluso aunque la paciente aun posea gónadas. Se deben evitar los progestágenos en mujeres con SIA completo y sin útero, principalmente acetato de medroxiprogesterona, por sus posibles efectos negativos directos o indirectos en los huesos. En cuanto a la acción de la testosterona como terapia

sustitutiva aún faltan estudios concluyentes que la recomienden para tratar la DMO. Se deben dar recomendaciones sobre factores generales (es decir, estado de vitamina D, suposición de calcio, estado físico, peso corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, etc.) que pueden optimizarse para mejorar la salud ósea en mujeres que tienen SIA completo.²⁷

Tratamiento sintomático genital

En cuanto al tratamiento quirúrgico de la vagina cabe destacar que normalmente no se crea una vagina quirúrgicamente funcional. Se recurre a dilatadores vaginales, que son el tratamiento de primera línea efectivo. Algunas mujeres conseguirán relaciones sexuales normales, sin embargo, hay poca bibliografía sobre problemas sexuales una vez lograda la longitud adecuada de la vagina. Si tras estos se necesita cirugía, habrá que retrasarla hasta que la mujer pueda dar el consentimiento y se pueda administrar dilatación después.

La longitud y ancho del clítoris son más cortos en SIA completo que en mujeres sin este trastorno, por la ausencia de acción de los andrógenos tanto pre-natal como post-natal.⁸

Cirugía

Cuándo y cómo realizar la gonadectomía

En este momento, en general se acepta que la gonadectomía en niños con síndrome de insensibilidad androgénica antes de la pubertad no está justificada de forma profiláctica. Estos niños deben experimentar su desarrollo puberal habitual con síntesis de hormonas endógenas y deben ser informados sobre su condición a su debido tiempo.

La gonadectomía tras la pubertad todavía está en discusión por la falta de estudios concluyentes sobre la malignización de las gónadas y los protocolos a seguir.²⁸ El principal argumento a favor de la gonadectomía es la prevención de la malignización como defiende Cools et al²⁹ Sin embargo se desconoce la incidencia exacta de malignización de las gónadas por la gonadectomía temprana tras el diagnóstico con secuenciación del gen del receptor de andrógenos en el pasado.

Si se decide hacer gonadectomía y las gónadas están en la cavidad abdominal se realiza la extirpación por laparoscopia. Habrá que informar a las pacientes del riesgo de malignización de las gónadas y de la terapia hormonal sustitutiva tras la gonadectomía.

Si la mujer desea mantener sus gónadas habrá que realizar un programa de cribado anual que comprende imágenes por ultrasonido y RMN dependiendo del tamaño y localización de la gónada. Así como marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, beta-HCG, LDH) y evaluación endocrina (LH, FSH, testosterona e inhibina B). Si se encontrara algún dato alterado sería indicación de extirpación de las gónadas.²⁸

El riesgo se mantiene bajo antes de los 25 años de edad, siendo más frecuente entre los 30-50 años y estimándose una media de afectados del 5%. Los tumores más asociados a SIA son el seminoma, no seminoma y disgerminoma.⁷

Estos tumores surgen de un precursor premaligno (carcinoma in situ o neoplasia intracelular) de células germinales. El carcinoma in situ surge de los gonocitos o células germinales primordiales. Se caracteriza por una abundancia de células germinales concentradas en túbulos seminíferos que se tiñen con marcadores tumores como fosfatasa alcalina placentaria, factores de transcripción y factor de células madre... El carcinoma in situ conduce al desarrollo de un gonadoblastoma en el 50% de los casos.^{12, 29}

En general, la cirugía para descender los testículos al escroto y del hipospadias se realiza en el segundo o tercer año de vida.⁸ Si el paciente presenta además ginecomastia, que suele ser habitual en la adolescencia, podría requerir mamoplastia de reducción. El cáncer de mama es raro en SIA. Sin embargo sí que son frecuentes los fibroadenomas.³⁰

Manejo psicosocial

El apoyo psicosocial es fundamental en el enfoque multidisciplinario para el tratamiento del SIA completo. El manejo psicosocial debe centrarse en asimilar la desconexión entre el sexo cromosómico, gonadal, fenotipo y sus implicaciones. Es importante que estén en contacto con otras personas con SIA para que se sientan arropados así como al estar viendo a pacientes en diferentes etapas van viendo la progresión del tratamiento y es más fácil de asimilar cuando les toca a ellas.

Normalmente se recomienda la divulgación parcial o total frente a la no divulgación para proteger a las familias. Al diagnóstico de SIA los pacientes muestran conmoción, dolor, ira... tanto en pacientes como en sus padres.⁸ La investigación de Liao et al.³¹ sobre trastornos del desarrollo sexual en adultos con SIA completo, mostró que las mujeres que mejor informadas estaban sobre el síndrome (es decir, las más jóvenes) tenían información completa a los 15 años. Muchas de las pacientes además señalaron que hubieran preferido ser informadas antes del síndrome. Sobre todo de aspectos como diagnóstico, presencia de testículos o naturaleza del cariotipo.³¹

La información debe hacerse con cuidado, especialmente en la pubertad. Los temas a tratar incluyen las implicaciones del cariotipo XY, la presencia de testículos, ausencia de útero, infertilidad y función sexual. Inicialmente esta información se debe compartir con los padres e ir transmitiéndosela a la niña a medida que vaya creciendo.

Así mismo es importante destacar que muchas madres de SIA completo se sienten culpables por haber transmitido el síndrome y temen que sus hijas las rechacen al revelarles la información.

Para ello es necesario dar toda la información posible a la familia para que comprenda el desarrollo físico y psicológico de su hija relacionado con su trastorno del desarrollo sexual.

El desarrollo psicosexual del SIA completo sugiere una trayectoria de desarrollo típico femenino, con asimilación de una identidad femenina y comportamiento y bienestar social similar al de otras mujeres. El autoconcepto alterado relacionado con el género podría ser problemático pero responde a intervención psicológica. Se han expuesto casos menos positivos sobre el funcionamiento sexual y la calidad de vida sexual. Los problemas de deseo, excitación y dispareunia fueron significativos en grupos de mujeres con trastornos XY del desarrollo sexual, la mayoría de las cuales eran SIA completo.

La angustia psicológica es más común en adultos con SIA parcial que aquellos con SIA completo independientemente de si fueron criados con género masculino o femenino. Normalmente en SIA parcial todos los aspectos de la actividad sexual se vieron sustancialmente afectados. Sin embargo no hay estudios de gran tamaño de muestra para poder generalizar esta información.⁸

Seguimiento

El Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos⁷ propone el seguimiento que se debe hacer en diferentes etapas:

- Prenatal: ante la sospecha de SIA por antecedentes familiares
 - o Se podría hacer un análisis mutacional del gen del receptor de andrógenos mediante la realización de una amniocentesis o con vellosidades coriales
- Neonatos:
 - o Examen físico y genital completo
 - o Ecografía o RMN abdominal y pélvica en busca de las gónadas (testículos)
 - o Hacer estudios genéticos (cariotipo) y moleculares (gen del receptor de andrógenos).
 - o Consulta especializada de consejo genético y apoyo psicológico a los padres
- Infancia:
 - o Evaluación clínica anual y examen físico completo (curvas de crecimiento) hasta los 6 años, posteriormente cada 2-3 años.
 - o Evaluación endocrinológica: controles de testosterona, LH, FSH y AMH.
 - o Ecografía abdominal y pélvica anual hasta la pubertad en busca de posibles tumoraciones.
 - o Evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación primaria. Reforzar identidad sexual. Ofrecer soporte psicológico al paciente y familiares.

- Consulta especializada de consejo genético.
- Adolescentes:
 - Evaluación clínica y examen físico completo cada año
 - Evaluación endocrinológica
 - Ofrecer soporte psicológico al paciente y familiares
 - Consulta especializada de consejo genético
 - Tratamiento hormonal para conseguir desarrollo de caracteres sexuales.
- Adultos:
 - Mantenimiento del tratamiento hormonal sustitutivo hasta la edad de 45-50 años.
 - Determinación de la densidad mineral ósea mediante densitometría en busca de osteopenia u osteoporosis cada dos años.
 - Programar cirugía (gonadectomía) pasada la pubertad en casos de SIA completo (más de 16 a 18 años). Decisión del paciente.
 - Consulta especializada de consejo genético
 - Consulta especializada de cirugía plásticas
 - Consulta especializada de esterilidad para varones con azoospermia y oligozoospermia.

Discusión

Tras haber realizado la revisión del tema, se procede al análisis comparativo de los casos clínicos propuestos.

El **primer caso** se trata de un síndrome completo con fórmula cromosómica 46, XY con SRY positivo y mutación en la secuencia del gen AR c. 2608-2 A>G a nivel del intrón 7. Presenta rasgos característicos del síndrome completos como vagina corta y ciega, ausencia de útero, testes localizados en conducto inguinal y desarrollo genital externo femenino. Por la apariencia de sus genitales fue asignada como sexo femenino.

En cuanto a los hallazgos analíticos:

Determinaciones	Valor	Rango normalidad
LH	0,14UI/L	Prepuberales <3,5mU/mL
FSH	0,9UI/L	Prepuberales 0,5-3,7 mU/mL
17 – B - Estradiol	<20 pg/mL	< 56 pg/mL
Inhibina B dimérica	158 pg/mL	45 pg/mL
Hormona antimulleriana	21 ng/mL	8,4 – 20 ng/mL
ACTH	25 pg/mL	<46 pg/mL
Testosterona total	<0,2ng/mL	0 – 0,73 ng/mL
Dehidroepiandrosterona sulfato	412 ng/mL	800-5600ng/dL
Androstenediona	1,3 ng/mL	0,4-4,1 ng/mL
17 OH progesterona	4,79 nmol/L	3,03 nmol/L
Progesterona	0,48 ng/mL	Hombres: 0,5 ng/mL
Cociente testosterona/dihidrotestosterona	3,3	<5

Destaca una inhibina B dimérica elevada y la hormona antimulleriana normal/elevada. Con una testosterona en rango normal descartamos el defecto en la biosíntesis de testosterona y con la el cociente testosterona/dihidrotestosterona normal se descarta un déficit de la 5-alfa-reductasa.

Además, la paciente presentó masas a nivel inguinal que es la forma típica de presentación en la infancia. Los genitales externos son de morfología de vulva y labios. En la zona inguinal derecha se identifica una estructura ovoidea que parece corresponder al testículo derecho. El testículo

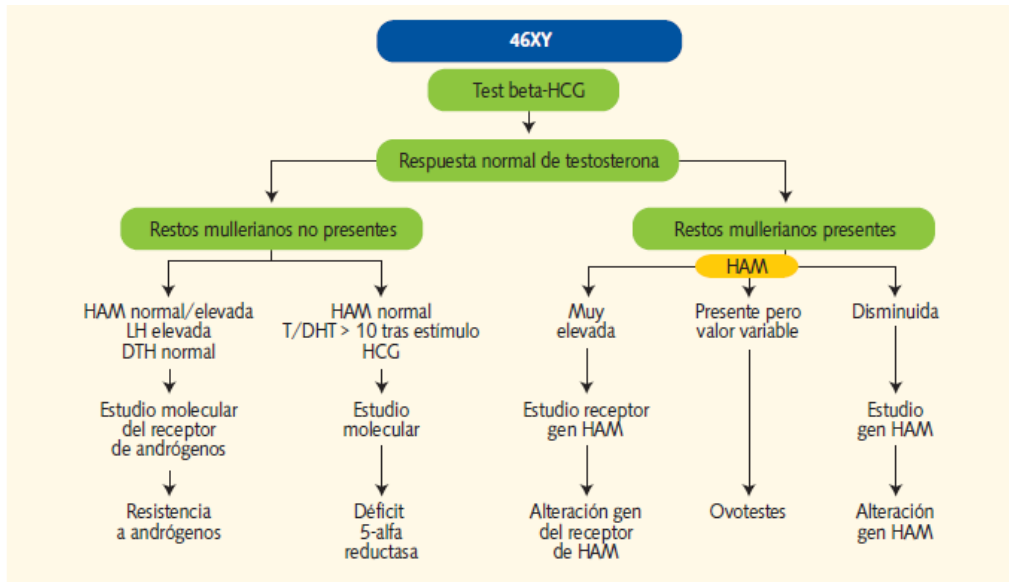
izquierdo también se encuentra en zona inguinal. No presenta estructura uterina, con testículos en canal inguinal, típico del síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

En cuanto al **segundo caso**, la paciente de 6 años tiene un fenotipo armónico con peso (p50) y talla (p50-75) adecuados para su edad. Presenta tumoraciones palpables en ambos conductos inguinales y anomalías en genitales externos. En genitales externos destaca un rafe medio no permeable de 4-5cm de longitud. Hipertrofia de clítoris (1,5cm de longitud) tunelizado con emisión de orina.

Con la ecografía se confirman las masas en conductos inguinales próximas a labios mayores. No se identifica útero. Todo ello típico del síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

Determinaciones	Valor	Rango normalidad	Tras estímulo con HCG	Rango normalidad (tras estímulo)
LH	0,28 mU/mL	Prepuberales <3,5mU/mL		
FSH	0,25 mU/mL	Prepuberales 0,5-3,7 mU/mL		
17 – B - Estradiol	35,8 pg/mL	< 56 pg/mL		
Inhibina B dimérica			423 ng/L	36 – 87 ng/L
Hormona antimulleriana			> 22ng/mL	4,2-28 ng/mL
Testosterona total	<2,5ng/mL	6-20 ng/mL	310 ng/mL	10 - 50 ng/mL
Dihidrotestosterona	<0,3 ng/mL		34 ng/mL	30-85 ng/mL
Androstenediona	<0,3 ng/mL	0,4-4,1 ng/mL		
Cociente testosterona/dihidrotestosterona			9,11	<10

Característicamente y tal como está descrito en la revisión⁸ se produce un aumento de la testosterona total tras la estimulación con HCG. La testosterona en concentración normal permite descartar defectos en la biosíntesis de testosterona y el cociente testosterona/dihidrotestosterona permite descartar deficiencia de la enzima 5-alfa-reductasa. En el segundo caso fue necesario hacer el test de estimulación con HCG debido a que el diagnóstico era mucho más tardío. Y se utilizó antes de pedir el cariotipo para asegurar la sospecha diagnóstica.



Beta-HCG: gonadotropina coriónica humana; **HAM:** hormona antimülleriana; **LH:** hormona luteinizante; **T:** testosterona; **DTH:** dihidrotestosterona.

Imagen 10: Algoritmo diagnóstico de las anomalías de la diferenciación sexual 46XY con respuesta normal al test de estímulo con gonadotropina coriónica.

Pelayo-Baeza FJ, Carabaño-Aguado I, Sanz-Santaeufemia FJ, Orden-Izquierdo E. Genitales ambiguos. Pediatr Aten Primaria. 2011;13(51):419–33.

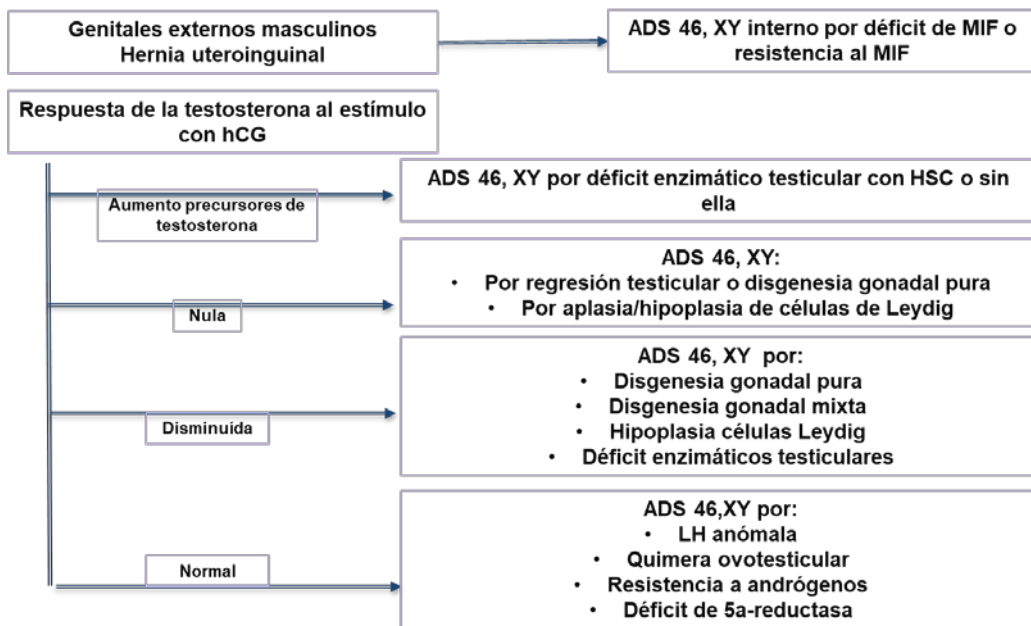


Imagen 11: Algoritmo diagnóstico diferencial de las anomalías de la diferenciación sexual según el cariotipo y las exploraciones clínicas, de imagen, bioquímica y molecular.

hCG: gonadotropina coriónica humana. HSC: hiperplasia suprarrenal congénita. MIF: factor inhibidor de los conductos de Müller

Audí L. Anomalías de la diferenciación sexual. An Pediatr Contin. 2011;9(1):15–30.

En los estudios genéticos la paciente presenta una fórmula cromosómica 46XY inv 9, SRY positivo. Mutación puntual c. 2522 G>A, p Arg 841 His en exón del gen AR. Se trata de una insensibilidad parcial a los andrógenos.

Vemos por tanto que ambas pacientes cumplen los criterios diagnósticos como son examen físico y genital, ecografía, cariotipo, estudios hormonales, análisis del receptor de andrógenos... Se observa que aunque tienen diferentes mutaciones del gen receptor de andrógenos el fenotipo de ambas es parecido así como la forma de presentación (aspecto femenino, con genitales femeninos, el segundo caso con hipertrofia de clítoris, ausencia de útero por ecografía...) además de los estudios hormonales. También ambas presentaban las gónadas en el canal inguinal.

Hasta la fecha se han descrito más de 800 mutaciones diferentes en el gen del receptor de andrógenos en sujetos con diversos grados de insensibilidad a los andrógenos.¹⁷ Podemos decir que hay una correlación entre el genotipo y el fenotipo ¹⁶ pero que sin embargo, en estos casos con mutación diferentes, como son c. 2522 G>A, p Arg 841 His en exón del gen AR y c. 2608-2 A>G a nivel del intrón 7, tienen fenotipos parecidos ya que dentro del síndrome de insensibilidad androgénica parcial puede haber muchas variaciones. De hecho, se han identificado al menos 25 casos en que mutaciones idénticas en el RA se asocian a diferentes grados de insensibilidad androgénica ¹⁷ Sin embargo, en estas pacientes, aun siendo el primer caso un SIA completo y el segundo un SIA parcial ambas dos tienen pocas diferencias en cuanto a manejo y tratamiento.

Cabe destacar también que debido a las diferentes mutaciones y fenotipos derivados de ellas, en ninguno de los dos casos había antecedentes familiares. Es decir, que los padres tendrían un fenotipo leve ya que pudieron tener descendencia y en esta se ha visto un fenotipo más característico y por tanto se ha diagnosticado la mutación del gen AR en la familia.

Comparando con estudios como el de Melo et al¹¹ en el cual sus pacientes tenían una media de edad entre 15 y 16 años cuando se hizo el diagnóstico, en los casos presentados el diagnóstico fue muy temprano aun sin haber antecedentes familiares. Se podría explicar porque ambas presentaban testículos en el conducto inguinal que eran palpables. Además los sujetos del estudio presentaban niveles elevados de LH, sin embargo, en las dos pacientes los niveles se encuentran dentro de los límites de normalidad. Habría que seguir la evolución a ver si aumentan con la edad ya que los sujetos del estudio de Melo et al eran de edades puberales.¹¹

Debido a la temprana edad de ambas, se ha llegado al diagnóstico pero en cuanto al tratamiento y manejo según la revisión de la información, sería demasiado temprano realizar intervenciones ahora. Lo que se espera de ambas es que desarrollen una pubertad normal sin embargo no seguida de menarquia ya que no poseen útero.^{8,11} Además, es muy probable que tengan

poco vello como refieren la mayoría de los pacientes del estudio de Melo et al., sobre todo con síndrome de insensibilidad androgénica completo.¹¹ Además, habrá que valorar la cirugía plástica en el segundo caso debido a que en genitales externos presenta el rafe medio no permeable y una hipertrofia de clítoris con salida de orina del mismo.

En cuanto a la gonadectomía no estaría indicado realizarla de forma profiláctica antes de la pubertad. Está discutido si debiera hacerse por falta de estudios concluyentes. Se deberá informar a las pacientes del riesgo de malignización de las gónadas, que aunque es bajo, cabe la posibilidad. Si no se realizara deberá seguir un programa de cribado de tumoraciones con ultrasonidos o RMN. O si decide extirparlas, deberá tomar estrógenos por vía oral o transdérmica. La paciente debe ser quien decida con ayuda de la información proporcionada que desea hacer.^{28,29}

En lo que se refiere al seguimiento habría que vigilar la evolución clínica de ambas y exámenes físicos completos con curvas de crecimiento, con evaluación endocrinológica: controles de testosterona, LH, FSH, AMH. Así como ecografías seriadas de las gónadas. Además se propone seguir evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación primaria para reforzar la identidad sexual y ofrecer un soporte a los familiares y a la paciente.⁷

Reflexión

Con la realización de esta revisión sobre los datos actuales del síndrome de insensibilidad a los andrógenos he podido constatar que el manejo del síndrome que se hacía hace años no tiene nada que ver con la actualidad. Como en casi todas las patologías se tiende a ser cada vez más conservador. Antes se realizaba la gonadectomía a edades tempranas por el miedo a la malignización de dichas gónadas y de ahí la falta de estudios sobre el desarrollo de tumores ya que se extirpaban antes de que se desarrollaran. Actualmente se informa a los pacientes de las ventajas e inconvenientes tanto de mantener las gónadas como de extirparlas. Aunque se tiende más a conservarlas por lo menos hasta la pubertad para que esta se desarrolle normalmente. Creo que es muy acertada la decisión de ser más conservadores con el manejo del síndrome y que se quede en un segundo plano el extirpar las gónadas. Esto permite un desarrollo puberal más natural para el paciente. Además de tener en cuenta la preferencia del paciente que en la actualidad la autonomía del paciente también es muy importante en la práctica clínica. En conclusión, lo más importante ha sido el cambio de un manejo más intervencionista a uno más conservador.

Bibliografía:

1. Indyk, Justin A. "Disorders/differences of Sex Development (DSDs) for Primary Care: The Approach to the Infant with Ambiguous Genitalia." *Translational Pediatrics* 6.4 (2017): 323–334. PMC. Web. 28 Dec. 2017.
2. Audí L. Anomalías de la diferenciación sexual. *An Pediatr Contin.* 2011;9(1):15–30.
3. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex Determination and Differentiation. *N Engl J Med* 2004 01/22; 2017/12;350(4):367-378.
4. Enriquez D, Rittler M, Pomata J, Brunetto, O. Genitales ambiguos: incidencia, presentación de un caso clínico, orientación diagnóstica y recomendaciones. *Rev. Hosp. Matern. Infant. Ramon Sarda*; 17(1): 25-30, 1998. ilus, tab, graf
5. Damiani D, Guerra-Junior G. New definitions and classifications of the intersexual states: in which the Chicago Consensus has contributed to the state of the art? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51:1013-1017
6. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Group LC. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child [Internet]. BMJ Group*; 2006 Jul 19;91(7):554–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2082839/>
7. Motos MÁ, Ladrón de Guevara NM, Salamanca Ballesteros A, Mozas Moreno J. Síndrome de Insensibilidad Androgénica. *Grup Trab sobre Càncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos [Internet].* 2013;1–33. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/Sindrome-Insensibilidad-Androgenica.pdf>
8. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroiannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet* 2012 20–26 October 2012;380(9851):1419-1428.
9. Morris, J. M. "The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 65(6): 1192-1211.
10. Boehmer AL, Brinkmann O, Bruggenwirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, Niermeijer MF, Brunner HG, Rouwe CW, Waelkens JJ, Oostdijk W, Kleijer WJ, van der Kwast TH, de Vroede MA, Drop SL. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4151–60.
11. Melo KFS, Mendonca BB, Billerbeck AEC, Costa EMF, Silva FAQ, 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.

12. Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, Imasaki K, Kato S, Goto K, et al. Androgen-Insensitivity Syndrome as a Possible Coactivator Disease. *N Engl J Med* 2000 09/21; 2017/12;343(12):856-862.
13. Ris-Stalpers C, Verleun-Mooijman MC, de Blaeij TJ, Degenhart HJ, Trapman J, Brinkmann AO. Differential splicing of human androgen receptor pre-mRNA in X-linked Reifenstein syndrome, because of a deletion involving a putative branch site. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1994;54(4):609–17. Available from:
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=8128958&retmode=ref&cmd=prlinks>
14. Brüggewirth HT, Boehmer AL, Ramnarain S, Verleun-Mooijman MC, Satijn DP, Trapman J, et al. Molecular analysis of the androgen-receptor gene in a family with receptor-positive partial androgen insensitivity: an unusual type of intronic mutation. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1997;61(5):1067–77. Available from:
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9345099&retmode=ref&cmd=prlinks>
15. Holterhus PM, Brüggewirth HT, Hiort O, et al. Mosaicism due to a somatic mutation of the androgen receptor gene determines phenotype in androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3584.
16. Köhler B, Lumbroso S, Leger J, et al. Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:106-111.
17. Gottlieb B, Trifiro MA. Androgen Insensitivity Syndrome. 1999 Mar 24 [Updated 2017 May 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/>
18. Bianca S, Cataliotti A, Bartoloni G, Torrente I, Barrano B, Boemi G, Lo Presti M, Indaco L, Barone C, Ettore G. Prenatal diagnosis of androgen insensitivity syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 26(3):167-9.
19. Misra M, Sagar P, Friedmann AM, Ryan DP, Sgroi DC. Case 12-2016: An 8-Year-Old Boy with an Enlarging Mass in the Right Breast. *N Engl J Med* 2016 04/21; 2017/12;374(16):1565-1574.
20. Thigpen AE, Davis DL, Gautier T, Imperato-McGinley J, Russell DW. The Molecular Basis of Steroid 5 α -Reductase Deficiency in a Large Dominican Kindred. *N Engl J Med* 1992 10/22; 2017/12;327(17):1216-1219.

21. Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y, Lossie AC, Chorich LP, Sullivan ME, et al. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertility and Sterility* 2017 July 2017;108(1):145-151.e2.
22. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. The Author(s); 2015 Jul 21;11:547. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
23. Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, Dubinsky TJ, Shnorhavorian M, Osman S, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis. *Radiographics* [Internet]. 2012;32(6):1599–618. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065160>
24. Salas R, Lopez M, Rojas C. Hallazgos clínicos y citogenéticos en niñas con Síndrome Turner: Reporte de 6 casos / Clinical findings and cytogenetic in girls with Turner Syndrome: Report 6 cases. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2016 -;79(3):99.
25. Gordon CM. Functional Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med* 2010 07/22; 2017/12;363(4):365-371.
26. Ko JK y., King TF j., Williams L, Creighton SM, Conway GS. Hormone replacement treatment choices in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: An audit of an adult clinic. *Endocr Connect* [Internet]. 2017;EC-17-0083. Available from: <http://www.endocrineconnections.com/lookup/doi/10.1530/EC-17-0083>
27. Bertelloni S, Meriggiola MC, Dati E, Balsamo A, Baroncelli GI. Bone Mineral Density in Women Living with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Intact Testes or Removed Gonads. *Sex Dev.* 2017;11(4):182–9.
28. Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? *Sex Dev* [Internet]. 2017;11(4):171–4. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/478082>
29. Cools M, Looijenga L. Update on the Pathophysiology and Risk Factors for the Development of Malignant Testicular Germ Cell Tumors in Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev.* 2017;11(4):175–81.
30. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993 02/18; 2017/12;328(7):490-495.
31. Liao LM, Green H, Creighton SM, Crouch NS, Conway GS. Service users' experiences of obtaining and giving information about disorders of sex development. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117(2):193–9.