

Síndrome de Insensibilidad Completa a Andrógenos (SICA): reporte de un caso clínico

CRISTÓBAL GUZMÁN CAAMAÑO¹, MARIELA VERA TOLOZA¹, VALENTINA MUÑOZ BUSTOS¹,
DANIELA GUERRERO MUÑOZ¹, MARCELO ZAMORANO HUERTA^{2,3},
NICOLE ELGUETA VALENCIA³.

Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS): Report of a clinical case

Abstract

Introduction: Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS) is a X-linked recessive disorder characterized by a complete resistance of the Androgen Receptor (AR) to androgens. As a result, affected individuals present complete female external genitalia, but are genetically male with a 46, XY karyotype. The typical presentation for this syndrome is either inguinal swellings in a new born or infant, or primary amenorrhoea in an adolescent. CAIS is commonly diagnosed in one of these clinical scenarios, although recently prenatal diagnosis has been reported. We present a case of a phenotypically female infant with an inguinal swelling, which was biopsied and exposed as testicular tissue, doing the diagnosis of CAIS. A review of the literature on this disorder is made.

Keywords: Androgen-Insensitivity Syndromes, Complete Androgen-Insensitivity Syndrome, Androgen Receptor, mutation.

1. Internos de Medicina, Universidad Católica del Maule.

2. Urólogo pediatra, Hospital Regional de Talca.

3. Docente Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule

4. Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Talca

Correspondencia

Cristobal Guzmán Caamaño

Jardines de Talca, 5 ½ poniente C #1971, Talca.

Teléfono: +56977593928

E-mail: cristobal.guzman.caa@gmail.com

Introducción

El síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA) es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por la resistencia del Receptor de Andrógenos (RA), de forma parcial o completa, a las acciones biológicas de los andrógenos.¹ Los individuos afectados son fenotípicamente femeninos, pero genéticamente masculinos, presentando cariotipo 46 XY y testículos con producción androgénica adecuada para su edad.³

La mutación del gen RA es la causa más común de SIA. Se han reportado más de 1000 mutaciones de este gen relacionadas con diferentes grados de actividad androgénica y

expresión fenotípica⁴, dando origen a un amplio espectro de presentación clínica de este desorden del desarrollo sexual, clasificándose entonces como SIA leve, parcial o completa, según su expresión fenotípica.²

En el Síndrome de Insensibilidad Completa a Andrógenos (SICA), los individuos afectados se caracterizan clínicamente por presentar genitales externos femeninos, vello púbico y axilar escaso o ausente, y desarrollo mamario femenino adecuado para la edad.² Se reporta que aproximadamente el 90-95% de los pacientes con SICA presenta mutaciones en el gen RA.⁴

Actualmente no existen criterios de referencia para el diagnóstico clínico de SIA, y la

incidencia reportada varía según la población estudiada. A modo de ejemplo, un estudio realizado en Londres (Jagiello and Atwell, 1962) en pacientes con SICA manifestado por una hernia inguinal reporta una incidencia de 1 / 62.400. En Dinamarca (Bangsbøll et al., 1992), se reporta una incidencia mucho menor para SIA, de 1 / 20.400. En contraste, un estudio holandés (Boehmer et al., 2001) que se centró en las mutaciones del gen RA estimó una incidencia para SIA de 1/99,000.⁵

La presentación clínica del SICA varía con la edad. En adolescentes se presenta como amenorrea primaria, mientras que en lactantes se presenta típicamente como hernia inguinal unilateral o aumento de volumen a nivel de los labios mayores, que contiene la gónada masculina en un lactante aparentemente femenino. Las hernias inguinales bilaterales son raras, reportándose en 1-2% de estos pacientes.³

En base a lo expuesto, se reporta el caso clínico de una lactante con genitales externos femeninos, que ingresa al Hospital Regional de Talca por presentar hernia inguinal bilateral. Es sometida a una hernioplastia bilateral, diagnosticándose con gónadas deslizadas. Tras realizar cariotipo, confirmación histológica de la gónada y estudio hormonal, es diagnosticada con SICA.

Presentación del caso

Lactante de 8 meses de edad, sexo femenino con diagnóstico de hernia inguinal bilateral con antecedente de atascamiento en varias oportunidades. Consulta por cuadro de un día de evolución caracterizado por aumento de volumen en región inguinal derecha, no reductible, asociado a dolor y emesis. Ingresó al Servicio de Urgencias del Hospital Regional de Talca hemodinámicamente estable, frecuencia cardíaca 130 latidos por minuto, Saturación de 98% con O₂ ambiental, T° 36.5 Al examen físico destacaba abdomen blando,

depresible, aumento de volumen en región inguinal compatible con hernia inguinal derecha atascada. Ingresó a pabellón logrando reducción manual de contenido herniario. Durante el procedimiento se evidencia gran saco herniario con contenido, posteriormente informado en protocolo operatorio como ovario. Durante hospitalización se decide realizar hernioplastia contralateral, contemplando contenido herniario con aspecto compatible a testículo, no se identifica trompa ni fimbria, por lo que se envía a Anatomía Patológica para realización de biopsia. Durante evaluación se constata genitales femeninos, labios menores pequeños y clítoris de aproximadamente 0.5 cm.

Fig 1. Apariencia actual a los 2 años de edad, evidenciando genitales externos femeninos.

Se complementa estudio con ecografía pélvica, la cual demuestra ausencia de útero con dos imágenes paravesicales no compatibles con ovarios. Laboratorio destaca FSH 1.6 mUI/ml, LH 1.41 mUI/ml, Testosterona 12.7 ng/dl, DHEAS 27 ug/dL, 17-OH progesterona 0.67 mg/mg, androstenediona 0.1 ng/mg. Finalmente se recibe informe de biopsia, compatible con tejido testicular, sin evidencia de tejido ovárico. Fig 2 Tejido testicular conformado principalmente por túbulos seminíferos, en los que se observan algunos espermatozoides.

Se dialoga con padres, decidiendo no extraer gónadas hasta completar la pubertad.

Discusión

Si bien la diferenciación sexual de un individuo está condicionada por factores genéticos desde la fecundación, las gónadas no adquieren una morfología diferencial, sino hasta la séptima semana de desarrollo intrauterino. Si el embrión es genéticamente masculino, el gen SRY ligado al cromosoma Y codifica el factor determinante testicular, proteína que conduce los cordones sexuales primitivos hacia la for-

mación del testículo. Alrededor de la octava semana de gestación, las células de Leydig, recién formadas, comienzan a secretar andrógenos los cuales inducen directamente la diferenciación de los genitales externos masculinos a partir de los conductos de Wolff. En el SICA, las distintas mutaciones a nivel del gen del RA suprimen la acción de estos andrógenos, impidiendo la formación de los genitales externos masculinos. Sin embargo, al presentar secreción de hormona antimülleriana por parte de las células de Sertoli, los conductos de Müller quedan suprimidos y el individuo no presenta útero ni trompas de Falopio.⁶

El diagnóstico de este desorden genético se realiza generalmente en el contexto de tres escenarios clínicos. En primer lugar, durante la adolescencia en un paciente fenotípicamente femenino, con desarrollo mamario adecuado para la edad, que no presenta ciclos menstruales. En segundo lugar, en un neonato o lactante que presenta una masa inguinal, generalmente unilateral. Por último, se han reportado, recientemente, casos pesquisados durante el periodo prenatal, al presentarse una discrepancia entre el cariotipo, estudiado en líquido amniótico, vellosidades coriónicas o en ADN fetal libre en sangre materna, y los genitales externos del feto,⁷ los cuales se aprecian en la gran mayoría de las veces a través de métodos ultrasonográficos.

El manejo a corto y largo plazo es sin duda uno de los mayores desafíos en el abordaje de los desórdenes del desarrollo sexual (DSD, por sus siglas en inglés), término que es actualmente aceptado, reemplazando otros más peyorativos y confusos como “intersexo” o “hermafrodita”. Éste debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, idealmente compuesto por endocrinólogo, urólogo, ginecólogo, psicólogo, bioquímico y genetista; siempre considerando que debe ser flexible, holístico e individualizado.⁸ En el caso particular del SICA, la asignación del sexo es algo menos desafiante que en otros DSD, en parte

porque la mayoría de las veces el diagnóstico se realiza en la etapa puberal, luego de que el individuo quien ha presentado comportamiento y rol social femenino, presenta amenorrea primaria. A su vez, varios estudios que han realizado un seguimiento de pacientes con SICA con el fin de determinar distintos factores como identidad y rol de género, orientación sexual y rasgos de personalidad, no han demostrado diferencia significativa con los de un sujeto femenino sin ningún tipo de desorden del desarrollo sexual.⁹ Se debe considerar además, que en el SICA existe un mayor riesgo de desarrollar tumores gonadales, el cual aumenta con la edad, alcanzando una incidencia reportada del 8% si se mantienen los testículos hacia la edad adulta.¹ Por otra parte, los pacientes con SICA desarrollan una menor densidad mineral ósea, debido a la pérdida de función de los andrógenos sobre los osteoblastos. De esta forma, el manejo incluye evaluación clínica y endocrinológica, además de seguimiento con ecografía de abdomen y pelvis anual hasta la pubertad, en búsqueda de posibles tumoraciones y estudio con densitometría ósea durante la edad adulta. El manejo posterior se adaptará de forma individual a las necesidades de la paciente, incluyendo la creación quirúrgica de una vagina funcional, la inducción de la pubertad con terapia hormonal, apoyo psicológico, etc.¹⁰

Referencias

1. He J, Qi S, Zhang H, Guo J, Chen S, Zhang Q, Zhu B. Clinical and genetic characterization of six cases with complete androgen insensitivity syndrome in China. *J Genet.* 2017 Sep;96(4):695-700.
2. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. (2012). Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*, 380: 1419–28 Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. (2012). Androgen insensitivity

syndrome. *Lancet*, 380: 1419–28.

3. Petrolí, R. J., Hiort, O., Struve, D., Gesing, J. K., Soardi, F. C., Spínola-Castro, A. M., ... de Mello, M. P. (2017). Functional Impact of Novel Androgen Receptor Mutations on the Clinical Manifestation of Androgen Insensitivity Syndrome. *Sexual Development*, 11(5-6), 238–247. doi:10.1159/000484882.

4. Batista, R. L., Rodrigues, A. di S., Nishi, M. Y., Gomes, N. L., Faria, J. A. D., Moraes, D. R. de Mendonca, B. B. (2017). A recurrent synonymous mutation in the human androgen receptor gene causing complete androgen insensitivity syndrome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 174, 14–16. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.07.020.

5. Wang, Y., Gong, C., Wang, X., & Qin, M. (2017). AR mutations in 28 patients with androgen insensitivity syndrome (Prader grade 0–3). *Science China Life Sciences*, 60(7), 700–706. doi:10.1007/s11427-017-9084-9.

6. Langman, Sadler. *Embriología Médica*, 13° Edición. Wolters Kluwer.

7. Yoshii, K., Naiki, Y., Terada, Y., Fukami, M., & Horikawa, R. (2017). Mismatch between fetal sexing and birth phenotype: a case of complete androgen insensitivity syndrome. *Endocrine Journal*, 65(2), 221–225. doi:10.1507/endocrj.ej17-0289.

8. Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, et al. Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 335–54.

9. Hines, M., Constantinescu, M., & Spencer, D. (2015). Early androgen exposure and human gender development. *Biology of Sex Differences*, 6(1). doi:10.1186/s13293-015-0022-1.

10. Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP). Síndrome de Insensibilidad Androgénica. 2013;1-17.



