

INSENSIBILIDAD COMPLETA A LOS ANDRÓGENOS (SÍNDROME DE MORRIS): A PROPÓSITO DE UN CASO

María Luisa Fajardo, Gloria Larrabure, Lic. Gamboa

RESUMEN

La feminización testicular es una afección genética recesiva ligada al cromosoma X, con insensibilidad androgénica completa, siendo la variedad más frecuente de pseudohermafroditismo masculino. La producción de andrógenos por los testículos es normal, pero no hay acción por ausencia de receptores en los órganos diana. Los individuos 46,XY muestran ambos testículos, genitales externos femeninos, vagina con extremo ciego y ningún derivado mülleriano. La incidencia es alrededor de 2 a 5 por 100,000, el fenotipo es femenino. Se presenta un caso atendido en el Instituto Materno Perinatal en el año 2003, en quien el estudio y manejo fue por varias especialidades.

PALABRAS CLAVE: Feminización testicular; Andrógenos; Síndrome de Morris

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 209-211

ABSTRACT

Testicular feminization is an X-chromosome linked genetic disorder with complete androgen insensitivity and the most frequent type is male pseudohermafroditism. Testes androgen production is normal, but there is no action because of lack of receptors in target organs. 46,XY subjects show both testes, female external genitalia, blind vagina, and no müllerian derivatives. Incidence is estimated in 2 to 5 per 100 000, and phenotype is female. We present a case attended at Maternal Perinatal Institute in 2003 with diagnosis and management by various specialties.

KEY WORDS: Testicular feminization; Androgens

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 209-211

INTRODUCCIÓN

El síndrome de feminización testicular se divide en dos categorías: completa e incompleta. En la feminización testicular completa, la persona tiene apariencia femenina; mientras que, en la feminización

testicular incompleta, el grado de ambigüedad sexual el fenotipo varía ampliamente. La forma completa se presenta hasta en 1 de cada 20 000 nacidos vivos.

La hormona antimülleriana (AMH) normalmente es sintetizada por las células de Sertoli y el cuerpo normalmente responde a la AMH, así el útero no esté presente. Los testículos sintetizan estrógenos de manera libre. Los individuos afectados manifiestan ginecomastia y feminización puberal. Los niveles de estrógenos sólo se aproximan a los de hombres normales, pero la feminización ocurre debido a que los andrógenos circulantes fallan en antagonizar la acción celular estrogénica.

La LH está incrementada desproporcionadamente, reflejando falta de respuesta hipotalámica a la testosterona.

La insensibilidad androgénica completa o parcial es heredada ligada al cromosoma X de manera recesiva. Todas las formas resultan mutaciones del brazo largo del X (Xq11-12). En esta alteración se



ha demostrado anomalías cuantitativas y cualitativas a nivel del receptor de andrógenos las cuales son:

- a. Ausencia completa de unión de T y DHT a su receptor intracelular.
- b. Disminución de la unión de T y DHT al receptor.
- c. Termolabilidad del receptor de andrógenos.
- d. Deficiente activación de los complejos andrógeno-receptor,
- e. Inestabilidad del receptor en presencia de iones molibdato.
- f. Mayor afinidad del receptor de andrógenos a progesterona, y
- g. Combinaciones de estos efectos.

El gen que codifica para el receptor de andrógenos tiene aproximadamente 90 kb, pero sólo 3% de éste (dividido en 8 exones) se traduce. El exón 1(A) codifica para la porción aminoterminal del receptor de andrógenos, que tiene una función probablemente reguladora. Los exones 2 y 3 (B y C) codifican para la región de unión de los aminoácidos (aa) con el ADN y los exones 4 y 8 (-H) para la porción carboxiterminal.

Se ha identificado mutaciones puntuales, así como deleciones, y son compiladas en un registro internacional en la Universidad de McGill, Canadá.

La condición recesiva ligada al X genéticamente es letal, por lo que los varones afectados no pueden reproducirse. Así, puede predecirse que un tercio de los casos sería por mutaciones nuevas (esporádicas).

La detección del heterocigote sería útil para la consejería genética y el diagnóstico genético prenatal. Se podría identificar a los heterocigotes hallando que uno de los dos X contiene la misma mutación, como en los casos afectados en esa familia.

PRESENTACIÓN DEL CASO

El caso atendido en el Instituto Especializado Materno Perinatal fue de una paciente de 24 años, natural de Tarapoto, residente en Lima hace 3 años, educación superior, que acudió al Instituto por amenorrea primaria y dispareunia.

Al examen físico, fenotipo femenino, muy atractiva, estatura 1,60 m, contextura atlética, con caracteres sexuales externos femeninos: clítoris pequeño, labios menores hipoplásicos, mamas bien desarrolladas y ausencia de vello pubiano y axilar. No se palpó testículos. Operada a los 10 años de hernia inguinal.

La ecografía mostró ausencia de útero, trompas de Falopio y ovarios. La vagina terminaba en saco ciego de 3 cm. No se realizó laparoscopia. El cariotipo de cultivo de linfocitos fue 46 XY. Cromatina sexual negativo.

Hormonas: LH 23,2 mUI/mL, FSH 18,4 mUI/mL, estradiol 29,1pg/mL, progesterona 20ng/mL, testosterona 10,5 pg/mL.

Se le inició tratamiento estrogénico, para favorecer el desarrollo sexual secundario y para prevenir la osteoporosis a largo plazo.

Fue operada en el servicio de Urología del Hospital Loayza para formación de una neovagina.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En la feminización testicular completa en su forma clásica (resistencia completa a los andrógenos), el individuo parece ser una mujer, hay vagina pero sin cérvix ni útero, con presencia de vello púbico y axilar disperso. En la pubertad, se desarrollan las características femeninas sexuales secundarias, las mamas contienen tejido glandular y ductal normales, pero las aréolas generalmente son pálidas y poco desarrolladas.

La distribución de la grasa corporal es femenina, pero no hay presencia de menstruación ni de fertilidad. Asimismo, el crecimiento del vello pubiano es dependiente de los andrógenos; por lo tanto, es escaso o ausente. El pelo de la cabeza es normal.

La vagina tiene un extremo ciego, acortada infrecuentemente, puede tener sólo 1 a 2 cm de longitud o estar representada únicamente por una depresión.

Los testículos generalmente son de tamaño normal. Pueden estar en el canal inguinal, los labios o el abdomen y producir hernias inguinales en la infancia y, de este modo, diagnosticar el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) en una niña aparentemente normal (50% de los casos). De



otro modo, el SIA completo puede no ser descubierto hasta la pubertad, cuando no se produce la menstruación (el otro 50% de los casos).

Los niveles de testosterona corresponden a los de un hombre. El cariotipo XY indicó el género masculino. Los niveles de LH y E2 estaban moderadamente elevados y los de la FSH fueron normales o bajos.

La ecografía mostró ausencia del útero o testículos intraabdominales. Los estudios de los receptores de andrógenos pueden confirmar el síndrome (en el marco de la investigación).

Los exámenes que pueden distinguir la resistencia a los andrógenos de la insuficiencia de andrógenos (o deficiencia de 5-alfa reductasa) son:

- Aumento de la testosterona basal y la inducida por la gonadotropina.
- Dihidrotestosterona normal.

Se produce el crecimiento durante la pubertad de forma espontánea, la velocidad de crecimiento es equivalente a la de las chicas normales, pero la maduración de los huesos se corresponde más con la de los varones. No existen derivados müllerianos, y los wolffianos son rudimentarios.

El estudio histológico del testículo muestra hiperplasia de las células de Leydig, túbulos seminíferos con detención completa de la espermatogénesis, aunque se observa algunas células de Sertoli y espermatogonias.

El riesgo de malignización de las gónadas antes de los 25 años es mínima y se incrementa posteriormente de manera significativa. Los adenomas tubulares benignos (adenomas de Pick) son comunes en pacientes pospuberales, probablemente

como resultado de una incrementada secreción de LH. La orquiectomía eventualmente es necesaria, pero los testículos pueden ser dejados *in situ* hasta después de la feminización puberal espontánea. Si la herniorrafia prueba ser necesaria antes de la pubertad, es lógico realizar la orquiectomía al mismo tiempo. También puede haber cierto beneficio psicológico para las orquiectomías prepuberales. Los testículos inguinales frecuentemente pueden ser extirpados por laparoscopia más eficientemente que por cirugía abierta (laparotomía).

La cirugía para crear una neovagina fue necesaria y se utilizó dilatadores para agrandar y elongarla.

El tratamiento y la asignación de un género pueden ser asuntos muy complicados. Por lo tanto, se debe abordar de forma individualizada y con gran cuidado. Se requiere apoyo especializado para la identidad de género.

Con relación al pronóstico, se espera que la persona sea infértil. De lo contrario, las perspectivas para la feminización testicular completa son buenas si el tejido testicular en riesgo se extrae en el momento adecuado.

Las complicaciones abarcan cáncer testicular, infertilidad y problemas psicosociales complejos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simpson JL. Disorders of Sexual Differentiation Etiology and Clinical Delineation. New York: Academic Press, 1976.
2. Simpson JL, Elias H. Genetics in Obstetrics and Gynecology 3ª edición. 2003: 291-322.
3. Thompson y Thompson: Genética en Medicina. 4 edición. Masson 1996: 230-1.
4. Emery's. Genética Médica. 10ª edición. 2001: 152, 160 y 259.
5. Guizar J. Genética clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias, 2ª edición, página 435.