

## Síndrome de insensibilidad androgénica. Reporte de tres casos clínicos

### Androgenic insensitivity syndrome. Report of three clinical cases

José E. Landaeta E<sup>1,4</sup>  José Rene Vivas Barrios<sup>2</sup>  Marcos Díaz<sup>3</sup>  José Mendoza<sup>4</sup> 

#### RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Insensibilidad Androgénica (SIA) es un desorden de la diferenciación sexual (DSD) XY, con una frecuencia en la población general que oscila entre 1/20.000 a 1/60.000 nacimientos; originado por mutaciones en el receptor de andrógenos (RA), afectando el normal desarrollo de genitales internos y externos en el feto masculino XY. En el SIA, las gónadas tienen un riesgo de malignización de 10 a 20% con los años.

**Descripción de casos clínicos:** Se presentan tres casos clínicos. Dos casos fueron SIA completa, en niña preescolar que curso con hernia inguinal bilateral y adolescente de 17 años con amenorrea primaria; y una correspondió a SIA incompleta en escolar con clitoromegalia, respectivamente. En todos los casos se discutieron aspectos clínicos, procedimientos diagnósticos, abordaje, manejo interdisciplinario y resultado anatomopatológico. **Conclusión:** El SIA es un trastorno complejo, siendo fundamental un diagnóstico temprano que facilite la toma de decisiones entre la gonadectomía profiláctica y el seguimiento clínico de ambas gónadas en estas pacientes.

**Palabras clave:** insensibilidad androgénica, desorden diferenciación sexual XY, gonadectomía profiláctica, gonadoblastoma, amenorrea primaria.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Androgen Insensitivity Syndrome (AIS) is a disorder of sexual differentiation (DSD) XY, with a frequency in the general population ranging from 1/20,000 to 1/60,000 births, caused by mutations in the androgen receptor (AR), affecting the normal development of internal and external genitalia in the XY male fetus. In AIS, the gonads have a 10 to 20% risk of malignancy over the years. **Description of clinical cases:** Three clinical cases are presented, two cases were complete SIA, in a preschool girl with bilateral inguinal hernia and a 17-year-old adolescent with primary amenorrhea; and one corresponded to incomplete AIS in a schoolgirl with clitoromegaly, respectively. In all cases were discussed clinical aspects, diagnostic procedures, approach, interdisciplinary management and pathological results. **Conclusion:** AIS is a complex disorder, early diagnosis is essential to facilitate decision-making between prophylactic gonadectomy and clinical follow-up of both gonads in these patients.

**Key words:** androgen insensitivity, XY sexual differentiation disorder, prophylactic gonadectomy, gonadoblastoma, primary amenorrhea.

#### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Insensibilidad Androgénica (SIA), también conocido como Insensibilidad Periférica a los Andrógenos (IPA), fue descrito en el pasado como "Síndrome de Feminización Testicular" por John Morris en 1953. Se denomina actualmente Desorden de la Diferenciación Sexual (DSD, siglas en inglés) XY, de acuerdo al Consenso de Chicago (2006)<sup>1,2</sup>. El SIA tiene una frecuencia en la población general que oscila entre 1/20.000 a 1/60.000 nacimientos<sup>3</sup>. Su origen se debe a una falla en el receptor intracelular para la acción de los receptores de andrógenos (RA) debido a una mutación en la región q11-12 del cromosoma X. 70% de estas mutaciones se transmiten en forma recesiva.<sup>3-9</sup>

Este síndrome tiene una expresión clínica variable que va desde la forma completa (Síndrome de Morris), pasando por formas intermedias clínicamente descritas por algunos autores como leves, hasta la forma incompleta o parcial (Síndrome de Reifenstein)<sup>3-6</sup>. El SIA variedad completa presenta fenotipo femenino, ausencia de estructuras Mullerianas y Wolffianas, talla normal o alta, ausencia de vello corporal, púbico y/o axilar, mamas de buen volumen y consistencia blanda con complejo areola-pezones pálido o no pigmentado, vagina corta permeable y ciega y testículos en canales inguinales, cavidad abdominal o más rara vez

<sup>1</sup>Departamento Clínico Integral del Norte. Consulta de Atención Diferenciada de la Adolescente y Ginecología Infanto Juvenil. Postgrado de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Dr. "Ángel Larralde". Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital de niños "Dr. Jorge Lizarraga". Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".

<sup>2</sup> Servicio de Anestesiología, Instituto Docente de Urología (IDU), Valencia, Venezuela.

<sup>3</sup>Servicio de Cirugía B y Laparoscopia. Ciudad Hospitalaria Dr. "Enrique Tejera".

<sup>4</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital de niños "Dr. Jorge Lizarraga". Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"

**Autor de Correspondencia:** José E. Landaeta E 

**e-mail:** ginecokidsval02@gmail.com

**Recibido:** 13/06/2023

**Aprobado:** 24/04/2024

en labios vulvares<sup>4-7</sup>. Estas gónadas pueden malignizarse entre un 10 a 20% de los casos, generando tumoraciones tipo seminomas o disgerminomas<sup>8-13</sup>. En la niña prepúber, estas gónadas suelen detectarse como hernias inguinales bilaterales y, más frecuentemente durante la adolescencia, el SIA puede cursar con ausencia de menstruaciones. En la práctica clínica, esta entidad representa la tercera causa de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal y la agenesia útero-vaginal o Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH)<sup>12</sup>. En el SIA incompleto, intermedio o leve, podemos tener vestigios de estructuras Wollfianas, poco desarrollo mamario, presencia de vello corporal, hipovirilización, infertilidad, presencia de seno urogenital y apariencia fenotípica masculina, e incluso ambigüedad genital.<sup>8-10</sup>

En virtud de lo poco frecuente que resulta ser este síndrome, se describirán tres casos clínicos evaluados en la Unidad de Ginecología infanto-juvenil del Instituto Docente de Urología IDU, Valencia, estado Carabobo.

### DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS

**Primer caso:** Paciente de 5 años y 7 meses de edad, referida por presentar aumento de volumen en regiones inguinales y ausencia de útero y ovarios en ecografía pélvica previa. Al examen físico, peso y tallas acorde a edad; Tanner: M2-V1, genitales: labios mayores, menores, uretra y clítoris de dimensiones normales, himen íntegro, delgado y semilunar, aumento de volumen en ambas regiones inguinales (figura 1A).



**Figura 1A:** SIA completa: Hernia Inguinal bilateral en prepúber.

En la ecografía de partes blandas a nivel inguinal: tumoraciones ovaladas regulares hipoeoicas sin señal Doppler, sugestivo de testículos, el cariotipo en sangre periférica (técnica de bandas G a 25 metafases) reportó fórmula 46XY. Laboratorio: FSH, LH, estradiol y testosterona séricos elevados, estradiol normal. Se realizó orquidopexia laparoscópica con fijación de gónada a peritoneo pélvico y reparación del defecto en pared inguinal bilateral. La biopsia (B-120722) reportó presencia de túbulos seminíferos de aspecto prepuberal, tejido conjuntivo laxo poco vascularizado; planteándose el diagnóstico de SIA variedad completa.

**Segundo caso:** Escolar de 6 años y 3 meses, referida por nefrólogo pediatra por crecimiento del clítoris de tres meses de evolución y tres episodios previos de infección urinaria. Al examen físico: peso y tallas acordes a edad, Tanner M1, V1, abdomen y canales inguinales sin tumoraciones, genitales: clítoris aumentado de tamaño (2,5 x 2 cm), prepucio redundante (figura 1B), introito vaginal estrecho y orificio único de desembocadura (seno urogenital) en base del clítoris, formaciones labioescrotales sin contenido gonadal.



**Figura 1B:** SIA incompleta: clitoromegalia leve en prepúber.

Laboratorio: uroanálisis simple, hematología completa, FSH, estradiol, DHEA-S y 17-OHP normales, LH y testosterona elevados, en ecografía pélvica: ausencia de estructuras Mullerianas, e imágenes anecoicas compatibles endoscopia genital visualizándose seno urogenital largo (3,5 cm) de cuello vesical a periné, no observándose trayecto vaginal, cistografía miccional retrograda normal, y radiología contrastada del seno urogenital (genitografía) reveló presencia de trayecto único de aproximadamente 3,2 cm desde el periné hasta el cuello vesical (SUG largo) y ausencia de vagina. El cariotipo en sangre reportó: fórmula 46 XY.

Esta paciente fue sometida a laparoscopia más gonadectomía profiláctica bilateral, por riesgo de desarrollar un gonadoblastoma o cualquier tumor de células germinales o del estroma gonadal (20-30%)<sup>11,12</sup>. La biopsia (B-120421) reportó: túbulos seminíferos prepuberales, hipoplásicos, en una matriz de tejido conjuntivo denso vascularizado con fibrosis intersticial e hiperplasia de células de Leydig, concluyéndose el diagnóstico de SIA parcial o incompleta.

**Tercer caso:** Adolescente de 17 años de edad con aumento progresivo de volumen vulvar secundario a esfuerzos físicos y ausencia de menstruaciones, telarca (10a), pubarca y bromhidrosis (11a), examen ginecológico: mamas medianas simétricas (Tanner 4), genitales: asimetría vulvar marcada a expensas de tumoración palpable en labio mayor vulvar derecho de 6 x 4 cm y tumoración en porción media de canal inguinal izquierdo de 3 x 4 cm, pubarca 2, clítoris y uretra (meato) normales, labios menores hipertróficos, himen anular íntegro y grueso, trayecto vaginal de 4 cm a la vaginometría (figura 1C). Ecografía pélvica transabdominal revela ausencia de estructuras Mullerianas y/o Wollfianas

(pelvis vacía), el cariotipo en sangre reveló fórmula 46 XY, laboratorio: FSH normal, LH aumentada y estradiol aumentado al igual que testosterona. Se realizó abordaje laparoscópico para retirar las gónadas, con ligadura y sección de ambos pedículos vasculares (figura 2B). La biopsia reportó: (B- 17 11 22) tejido conjuntivo denso escaso, matriz de tejido conjuntivo laxo, numerosos túbulos seminíferos sin indicios de malignidad, concluyéndose por lo tanto SIA variedad completa.



**Figura 1C:** SIA completa: asimetría vulvar por hernia labial derecha en adolescente.

### DISCUSIÓN

En el SIA existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas que variarán en función de la sensibilidad a la acción biológica de los andrógenos circulantes. Presentamos dos SIA variedad completa y uno considerado una forma parcial o incompleta, lo cual coincide con lo publicado, ya que la forma completa de este desorden es la más frecuente<sup>1-5,7,8-11</sup>. La literatura menciona que el diagnóstico clínico en edad prepuberal es excepcional, siendo más frecuente en la adolescencia; sin embargo, nosotros identificamos esta patología en dos pacientes menores de 8 años, orientados por la presencia de tumoraciones visibles y palpables en canales inguinales.

Esto permite inferir que debe sospecharse esta condición en niñas en edad preescolar y escolar con hernias inguinales uni o bilaterales, como aconteció en dos de nuestros casos<sup>9</sup>. En cuanto a la ubicación de las gónadas, en dos de tres casos se ubicaron en canales inguinales, coincidiendo con lo reportado en la literatura consultada.<sup>4-9,10</sup>

Ante la presencia de clitoromegalia, fusión labioescrotal y presencia de orificio único de SUG o ambigüedad genital; se debe establecer diagnóstico diferencial con la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) clásica, la cual se descartó por valores normales de 17OHP (elevada en 95% de los casos de HSC), cariotipo 46XY y ausencia de útero a la ecografía pélvica y con la Disgenesia Gonadal Mixta, la cual cursa con cariotipo en mosaico cromosómico (45X / 46XY), presencia de útero y testículo digenético de un lado y tejido en bandeleta contralateral en abdomen y pelvis<sup>12-14</sup>. En SIA variedad completa, el diagnóstico diferencial es con el Síndrome de Aplasia Mullerianas o SMRKH, con el cual el vello corporal está presente, el cariotipo es 46XX y las gónadas son ovarios con folículos en su superficie, y no testículos de ubicación variables.<sup>15</sup>

En todos los casos, la testosterona se reportó elevada en sangre debido a la producción testicular y a la resistencia a su acción en tejidos periféricos. Los estudios radiológicos y la ecografía pélvica y de partes blandas fueron de gran utilidad para el diagnóstico de esta entidad, permitiendo confirmar la ausencia del complejo útero-vaginal y las características y ubicación de las gónadas (figuras 2A y 2B).



**Figura 2A:** Ausencia de estructuras Mullerianas (útero y trompas de Falopio).



**Figura 2B:** Imagen regular Doppler (-) en canal inguinal derecho compatible con testículo.

El estudio radiológico del SUG (genitografía) es una alternativa ante la sospecha de SUG, mientras que la fluoroscopia nos ayudó a confirmar el diámetro reducido del trayecto vaginal en estas pacientes (figuras 2C y 2D).

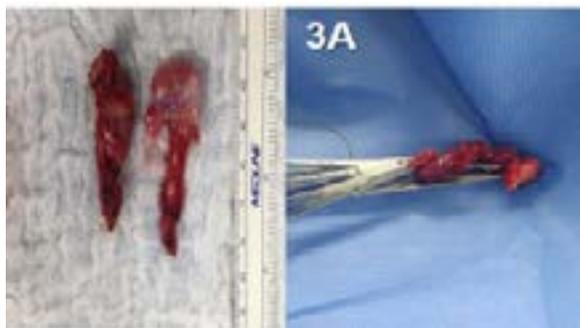


**Figura 2C:** Genitografía, visualización del SUG, paciente con SIA parcial o incompleta.

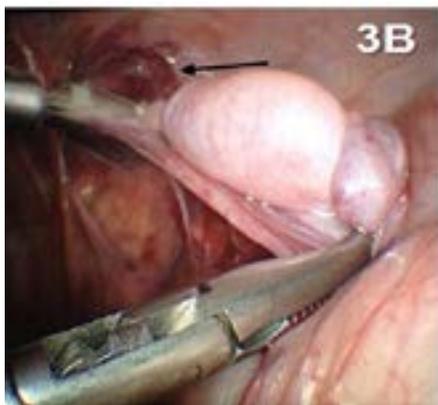


**Figura 2D:** Fluoroscopia que permite visualizar: vejiga (★) y vagina corta (ver flecha). Paciente con SIA completa.

Todas las pacientes fueron sometidas a laparoscopia, en dos de ellas para gonadectomía profiláctica y estudio anatomopatológico posterior; una por sospecha de una forma parcial de SIA, cuya posibilidad de malignización gonadal se incrementa entre un 20 a 30%, y la otra por ser una variante completa que alcanzó el total desarrollo de caracteres sexuales secundarios a los 17 años debido a la producción de estrógenos por aromatización de los andrógenos de origen testicular y en tejidos periféricos<sup>20-22</sup> (figura 3A y 3B).



**Figura 3A:** Material para biopsia (gonadectomía profiláctica) en pacientes con SIA parcial y SIA completa.



**Figura 3B:** visualización laparoscópica y fijación de gónada (orquidopexia) al peritoneo pélvico cercano a anillo inguinal profundo (ver flecha).

Adicionalmente, este procedimiento permitió en un caso la introducción de la gónada seguido de orquidopexia. Cabe señalar que la laparoscopia, junto a la ecografía pélvica y la RMN, representan hoy por hoy el “Gold Estándar” en la vigilancia y seguimiento de la gónada intrabdominal en pacientes con cariotipo XY.<sup>20,22</sup>

Finalmente, estas pacientes fueron referidas para evaluación psicológica debido al impacto emocional que representa este diagnóstico para la paciente y su núcleo familiar, además de la evaluación por endocrinología pediátrica, que en conjunto con ginecología infantojuvenil, planifican e inician terapia de reemplazo hormonal a partir de los 8 años de edad en las pacientes que fueron sometidas a gonadectomía, en edad prepuberal (caso 2) y en la adolescencia, con la finalidad de completar los caracteres sexuales secundarios y evitar las consecuencias a largo plazo del déficit estrogénico (caso 3)<sup>24,25</sup>. Cabe señalar que a la adolescente de 17 años se le planteó la posibilidad, según su preferencia, de iniciar inmediatamente dilataciones vaginales o crear una neovagina para inicio de relaciones sexuales a partir de los 18 años de edad.<sup>23,26</sup>

## CONCLUSIONES

El SIA es un síndrome complejo de expresión clínica variable con una mayor o menor posibilidad de malignización testicular relacionada al tipo clínico. Su manejo interdisciplinario y el diagnóstico precoz son necesarios para facilitar la toma de decisiones entre la gonadectomía profiláctica y el seguimiento clínico de ambas gónadas en estas pacientes.

## REFERENCIAS

1. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1953; 65(6): 1192-1211.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, in collaboration with the participants in the International Consensus Conference on Intersex organized by Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Pediatric Endocrinology. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*. 2006; 118(2): e488.e500.
3. Gulia CS, Baldassarra S, Zangari UN, Briganti V, Gigli S, Gafi M, et al. Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2018; 22(12): 3873-3887.
4. Qingxu-Liu, Xiaogin-Yin, Pin-Li. Características clínicas, hormonales y genéticas del Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos en 39 pacientes chinos. *Ciencia China Vida Ciencia*. 2020; 18(1): 34.
5. Yi-Wang, Chunxiu-Gong, Xiou-Wang, Miao-Qin. Mutaciones AR en 28 pacientes con Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (Prader grado 0-3). *Ciencia China Vida Ciencia*. 2017; 60(7): 700-706.
6. Mendoza N, Motos MA. Androgen insensitivity syndrome. *Gynecol endocrinol*. 2013; 29(1):1-5.

7. Gulía C, Baldassarra S, Zangari A, Briganti V, Gigli S, Gaffi M, et al. Androgen insensitivity syndrome. *ERMPS*. 2018; 22(12):3873 -3887.
8. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues A de S, Gomes NL, Faria JA, Nishi MY, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2018; 62(2): 227-235.
9. Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, D'Elisio S, Peroni D, Meriggiola MC, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From Bench to Bed. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 27; 22(3):1264.
10. Chaudhry S, Tadokoro-Cuccaro R, Hannema SE, Acerini CL, Hughes IA. Frequency of gonadal tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis. *J Pediatr Urol*. 2017; 13(5): 498.e1-498.e6.
11. S, Sharma N, Rath A, Singh K, Sehrawat K. Complete androgen insensitivity syndrome with intra-abdominal seminoma in a phenotypic female: A rare presentation. *J Can Res Ther*. 2021; 17(1):272 - 275.
12. Karina Kapczuk, Witold Kędzia . Primary amenorrhea due to anatomical abnormalities of the reproductive tract: Molecular insight. *Int J Mol Sci*. 2021 25; 22(21):11495.
13. Landaeta JE, Lara GE. Diagnóstico y tratamiento de la amenorrea primaria en adolescentes a propósito de tres casos clínicos. *Rev. Salus*. 2011; 15(1): 71-78.
14. Vereecken T, Parent AS, Van-Linthout C, Laterre M, Fudvoye J, Nechifor V, et al. [Timing of gonadectomy in patients with complete androgen insensitivity syndrome] *Rev Med Liege*. 2022; 77(12): 728-732.
15. Landaeta J, Valdivieso R, Rincón ME, Duran I. Disgenesia gonadal mixta. *Rev. Salus*. 2015; 19(1): 34-38.
16. Darwin V Das, Jabbar PK. Clinical and reproductive characteristics of patients with mixed gonadal dysgenesis (45, X/46, XY). *J Obstet Gynaecol India*. 2021; 71(4): 399-405.
17. Samantha M Nemivant, Kathleen van Leeuwen, Erica M Weidler. Two cases of gonad retention in adolescent patients with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). 2020; 52: 101332
18. Ángel Herrera-Gómez et al. A woman with a pure seminoma and a contralateral intratubular germinal neoplasm. A case report. *Cir Cir*. 2017; 85(3):245-249.
19. Meshkat B, Matcovi M, Buckley C, Salama M, Perthiani HK. Diagnostic laparoscopy in a twelve-year-old girl with right iliac fossa pain: A life changing diagnosis of complete androgen insensitivity syndrome. *Int J Surg Case Rep*. 2014; 5(8):505-508.
20. Przemysław Karol Wolak et al. Percutaneous Internal Ring Suturing (PIRS) - The Benefits of Laparoscopic Inguinal Hernia Repair. *Ther Clin Risk Manag*. 2022; 18:135-144.
21. Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in complete androgen insensitivity syndrome: why and when? *Sex Dev*. 2017; 11(4):171-174.
22. Erica M Weidler et al. A Management Protocol for Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019; 32(6):605-611
23. Filippa Pritsini et al. Psychological Aspects of Androgen Insensitivity Syndrome: Two Cases Illustrating Therapeutical Challenges. *Case Rep Endocrinol*. 2017; 35: 231-233.
24. Constanza Kostis, Loukas Athanasiadis, Dimitrios Goulis. Long-term consequences of androgens insensitivity syndrome. *Maturitas*. 2019; 127: 51-54 doi: 10. 1016/j.maturitas. 2019.06.004.
25. Maike Fliegner et al. Sexual life and sexual wellness in individuals with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome (MRKHS). *J Sex Med*. 2014; 11(3): 729-42.
26. Nina Callens et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(5): 775-801.

# Salus