

Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos

Dra Amaia Rodríguez
Endocrinología Pediátrica
Hospital de Cruces

Reunión Grapsia 30 Noviembre
2013

Clasificación de las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS)

- Anomalías congénitas en las que el desarrollo de los cromosomas, gónadas (testes u ovarios) o genitales externos es atípico
 - Genitales Ambiguos (1/5000 RN)
 - Discordancia entre genitales y sexo cromosómico

Anomalías del Desarrollo Sexual (ADS)

Sexo Genético

Cariotipo
46,XX
46,XY
Mixtos

Sexo Gonadal

Testes
Ovarios
Ovotestes

Sexo Genital

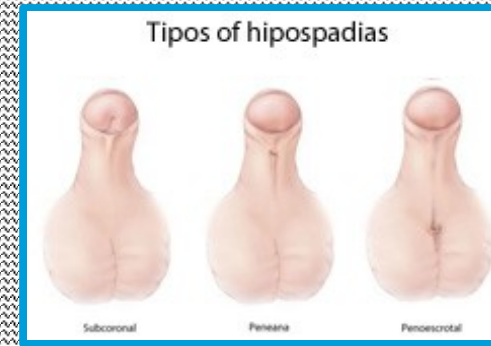
Mujer Virilizada
Varón Subvirilizado

Nomenclatura: Consenso Chicago 2005

Table 1. Nomenclature relating to disorders of sex development (DSDs).

Previous	Proposed
Intersex	Disorders of sex development (DSDs)
Male pseudohermaphrodite	46,XY DSD
Undervirilization of an XY male	
Undermasculinization of an XY male	
Female pseudohermaphrodite	46,XX DSD
Overvirilization of an XX female	
Masculinization of an XX female	
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

Definición de Hipospadias y Micropene



HIPOSPADIAS: la uretra desemboca en parte inferior del glande (distal o subcoronal) o en mitad del pene (medio o peneano) o en escroto (proximal o escrotal)

MICROPENE: pene de tamaño inferior (< -2.5 DE) de la población de referencia

Escalas masculinización en varón

Varón:
EMS

External masculinization score

	Y	N	Norm		
3					
			Glan		
2				Scro	Scro
			Pen	Ing	Ing
1				Abd	Abd
			Per	Abs	Abs
0	N	Y			
	Scrotal fusion	Micro penis	Urethral meatus	Right gonad	Left gonad

B

Desarrollo Gonadal

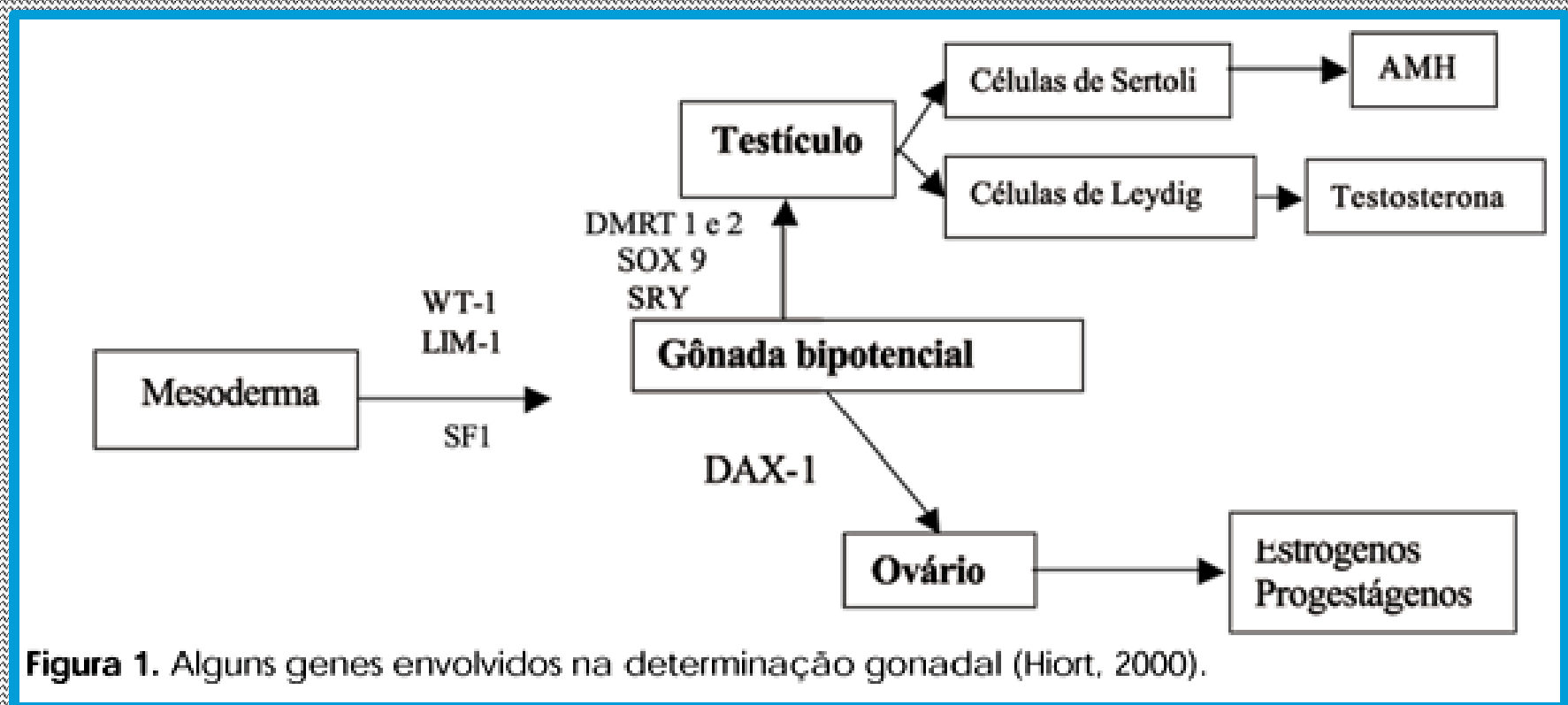


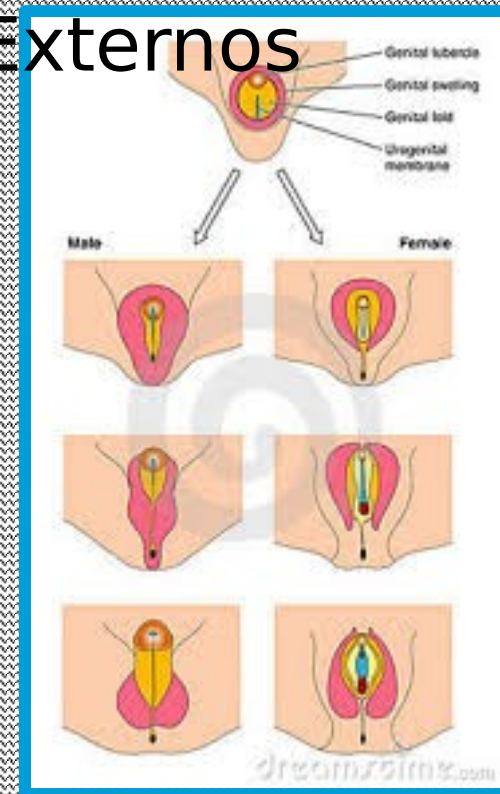
Figura 1. Alguns genes envolvidos na determinação gonadal (Hiort, 2000).

Desarrollo Genital

Genitales Internos

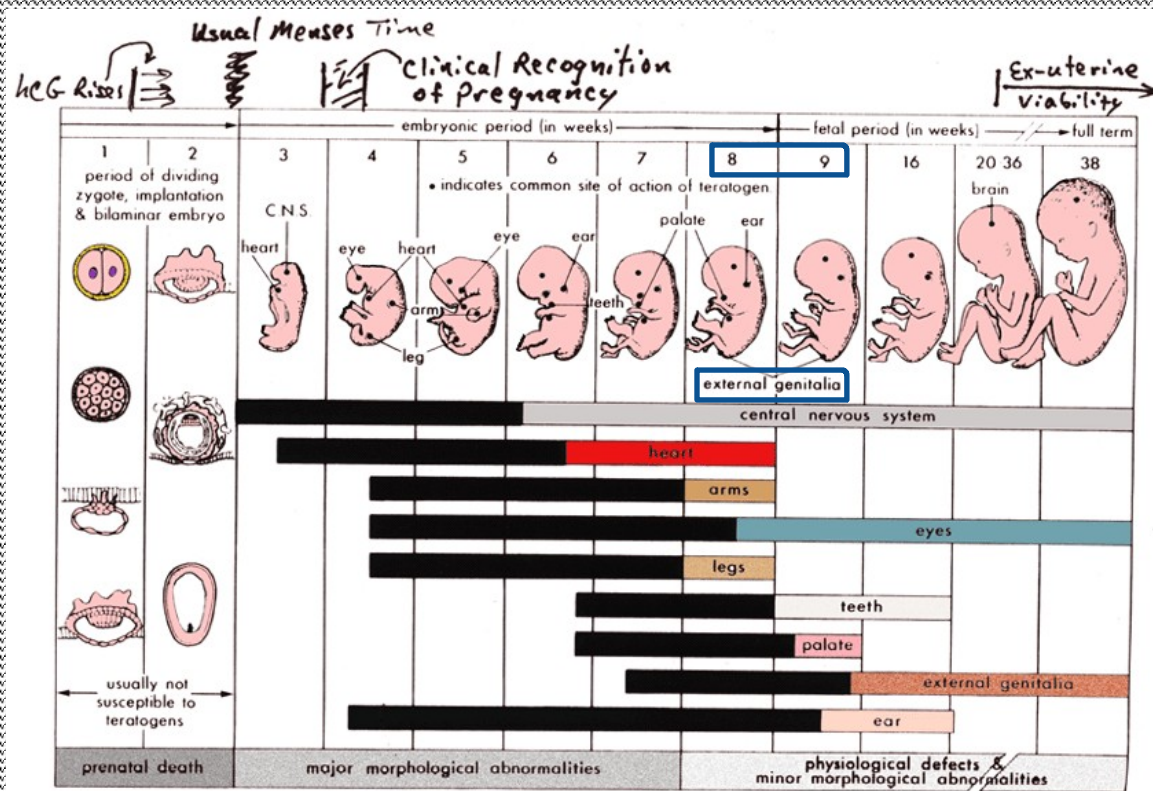


Genitales Externos



Desarrollo del embrión-feto

- <http://www.youtube.com/watch?v=clprP6ixwP4>



Developmental Progression & Susceptibility to Teratogens & Fetal Loss

(Modified from Keith Moore, *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 3rd Ed., W.B. Saunders Co.: Philadelphia, PA, 1983.)

Insensibilidad a Andrógenos

Historia

- Referencias Anecdóticas

- Talmud: 400 ac
- Personajes históricos
- Juana de Arco
- Reina Isabel I de Inglaterra
- Wallis Simpson

- 1ª descripción completa: 1953 John Morris

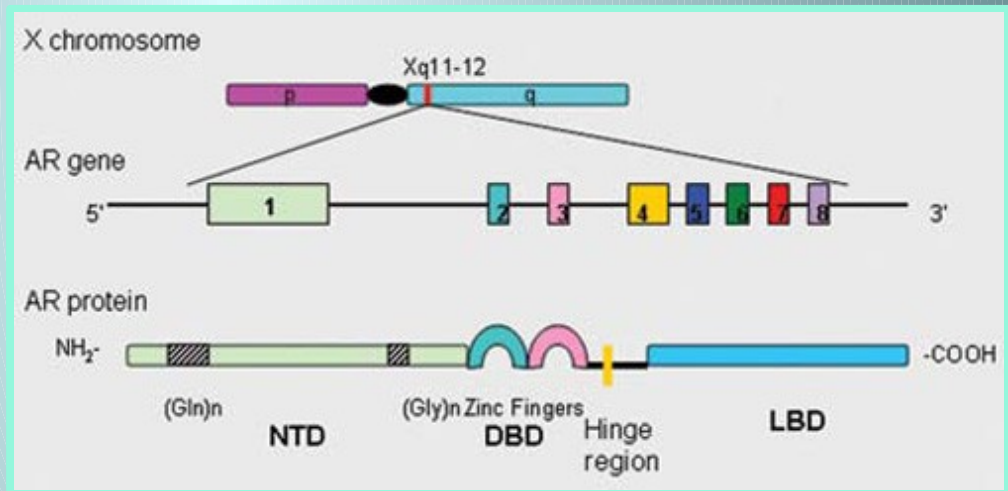
- Describe el fenotipo en una revisión de 82 casos
- Denomina: “Feminización Testicular”



Epidemiología y Genética

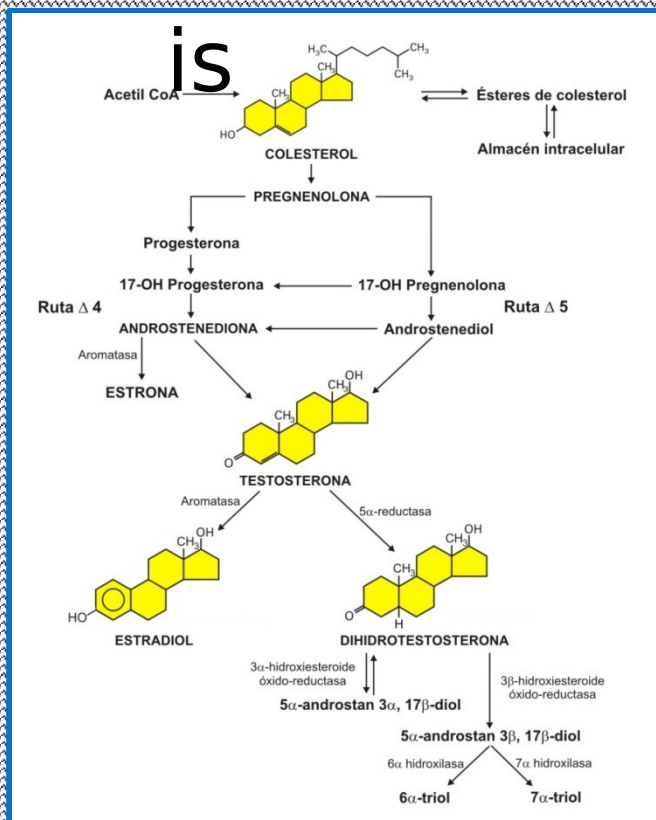
GENÉTICA

Receptor de Andrógenos

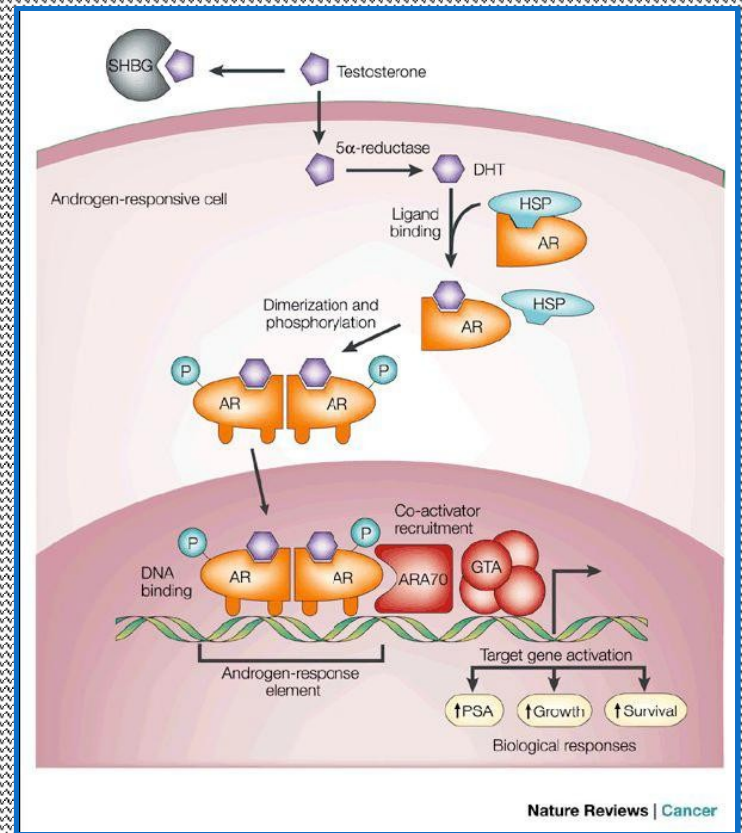


Síntesis y Acción de los Andrógenos

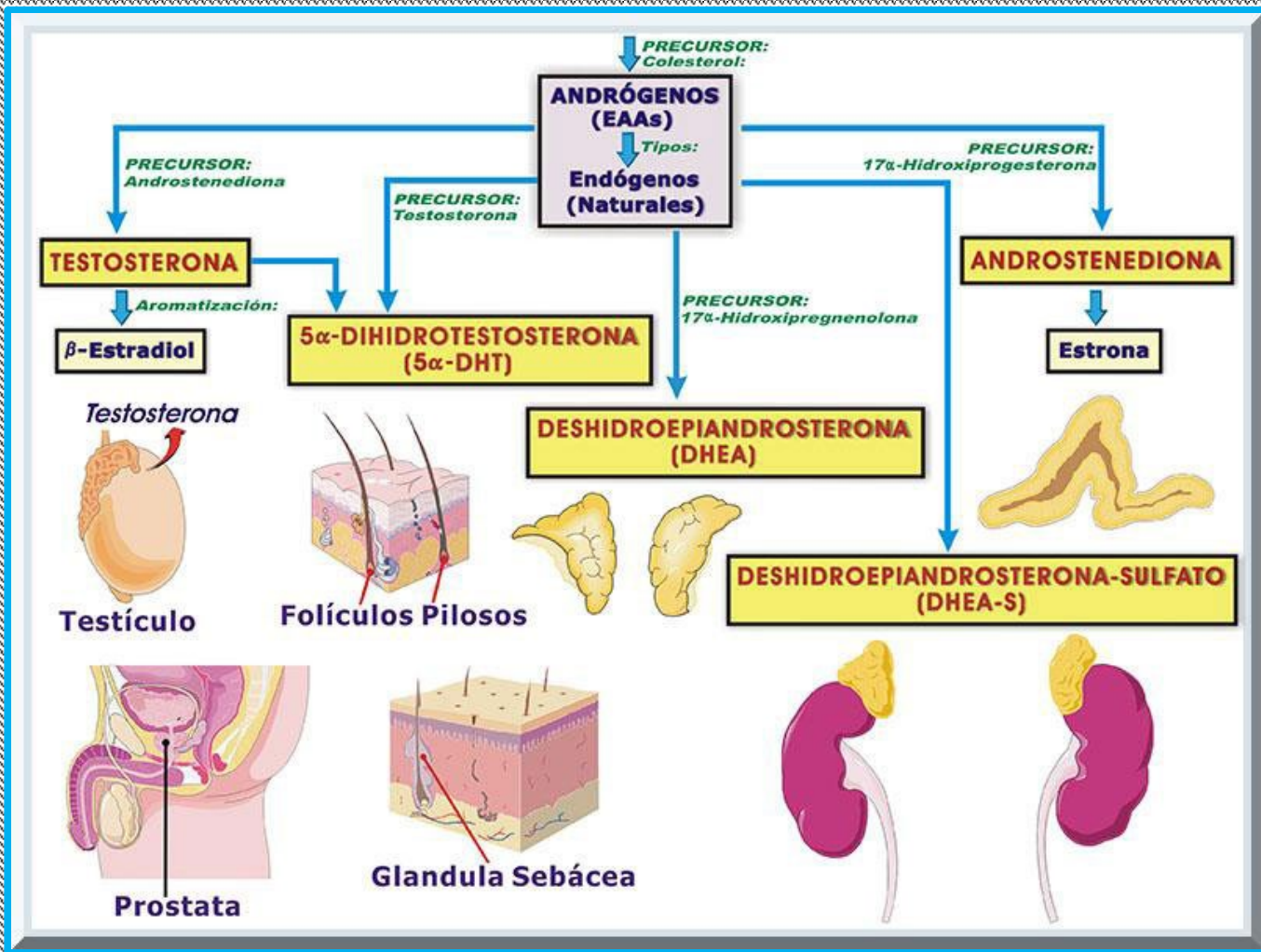
Síntesis



Acción



Acción de Andrógenos en diferentes órganos



Epidemiología y Genética

- Transmisión Recesiva ligado al cromosoma X:
Xq11.12: **70%**
 - 50% 46,XX portadoras
 - 50% 46,XY afectados
- Hasta un **30%** son mutaciones “de novo” (no heredadas)
- Prevalencia: 1/20.000 a 1/99.000 46,XY
- Prevalencia en mujeres fenotípicas con hernias inguinales: 0.8-2.4%

Genética

- El receptor de andrógenos es el receptor esteroideo que presenta mas mutaciones
 - Septiembre 2011: >800 mutaciones diferentes
- **La mutación se detecta con mayor frecuencia en CAIS**
 - CAIS: 83% (Ahmed y col 2000), 100% (Meloy col 2003)
 - PAIS: 28% (Ahmed y col 2000), 73% (Meloy col 2003)
- 2/3 mutaciones son sustituciones de un par de bases que conducen a el cambio de un aminoácido

Formas Completa y Parcial de Insensibilidad a Andrógenos

Formas en las que puede presentarse la Insensibilidad según el grado de severidad de la mutación en el receptor de andrógenos

Insensibilidad Completa: Presentación

- Mujer adolescente con Amenorrea Primaria
- Desarrollo mamario y crecimiento normal (talla alta)
- Vello púbico y axilar ausente o escaso
- Lactante o niña con hernia inguinal
- Discordancia en el feto entre ecografía (mujer) y cariotipo fetal (46,XY) por amniocentesis
- Screening familiar
- Mujer adulta con tumor gonadal

Insensibilidad Parcial: Presentación

- Micropene, hipospadias severo (perineoescrotal), escroto bífido , criptorquidia
- Generalmente asignación de sexo masculino
- Ocasionalmente, fenotipo parecido a la Insensibilidad Completa, asociado a cierto aumento del clítoris (clitoromegalia)
- Formas mas severas (asignación de sexo femenino)
- Hipospadias aislado: Forma más leve
- Diagnóstico y tratamiento mas complejo

Insensibilidad Leve: Presentación

- Varón con Infertilidad
- No asocia anomalías genitales
- Ocasionalmente presentan Micropene
- Puede asociarse a Ginecomastia (crecimiento de mamas) en el varón en pubertad

Formas Completa y Parcial de Insensibilidad a Andr6genos

DIAGN6STICO

Diagnóstico

- Clínica
 - Fácil de reconocer en CAIS
 - Diagnóstico Diferencial difícil en PAIS
- Después de pubertad con gónada intacta
 - Testosterona en rango de varón adulto o superior
 - LH elevada
 - Estradiol también elevado
 - SHBG en rango normal de mujer
- Definitivo: Estudio Molecular (Genética)

Tratamiento

Tratamiento del CAIS

- Gonadectomía
 - Infancia
 - Después de pubertad
 - No gonadectomía??
- Estrógenos
 - Si gonadectomía en infancia: inicio a edad puberal normal (10-11 años, a dosis bajas)
 - En mujeres: estrógenos a dosis adulta
 - Algunas mujeres refieren mejoría cuando reciben andrógenos de reemplazo tras gonadectomía
- Dilataciones vaginales, excepcionalmente cirugía vaginal
- Apoyo psicológico
- Adopción o donación de óvulos +madre de alquiler

Tratamiento del PAIS

● En Lactante

- Dosis altas de testosterona: tratamiento del micropene
- Cuantificar respuesta y score masculinización
- Cirugía: corrección de hipospadias, orquidopexia...
- Apoyo psicológico: 23% no satisfacción con sexo asignado

Tratamiento del PAIS

- **Monitorización cuidadosa de testes**

- Riesgo de tumor de células germinales mayor: hasta un 50% en testes no-escrotales
- Biopsia en pubertad: Si Carcinoma In Situ
- Unilateral : gonadectomía (extirpación de la gónada)
- Bilateral: (raro) radioterapia local a dosis bajas

Tratamiento del MAIS

- **Mamoplastia de reducción**
- En Ginecomastia puberal
- **Dosis altas de Testosterona**
- Tratamiento de la fertilidad
 - Es necesaria una concentración alta de testosterona intratesticular para la espermatogénesis
- Tratamiento del micropene

Problemas Asociados

Psicológicos

Función Sexual y Fertilidad

Riesgo Tumoral

DMO disminuida

Apoyo Psicológico

- **Insensibilidad Completa a Andrógenos**
 - Discordancia cariotipo (sexo genético) y gónadas (testes) con fenotipo (apariencia externa femenina)
 - Disminución del deseo sexual, dispareunia (dolor en penetración)...
 - Infertilidad
 - No asocian problemas de identidad de género ni de bisexualidad/homosexualidad
 - Ausencia de respuesta a andrógenos

Apoyo Psicológico

- **Insensibilidad Parcial a Andrógenos**
 - Mayor distress psicológico
 - Independiente del sexo asignado (varón o mujer)
 - Mayor alteración de la función sexual
 - Mayor riesgo de tumor de Células Germinales
 - Hasta 15% si testes fuera de escroto

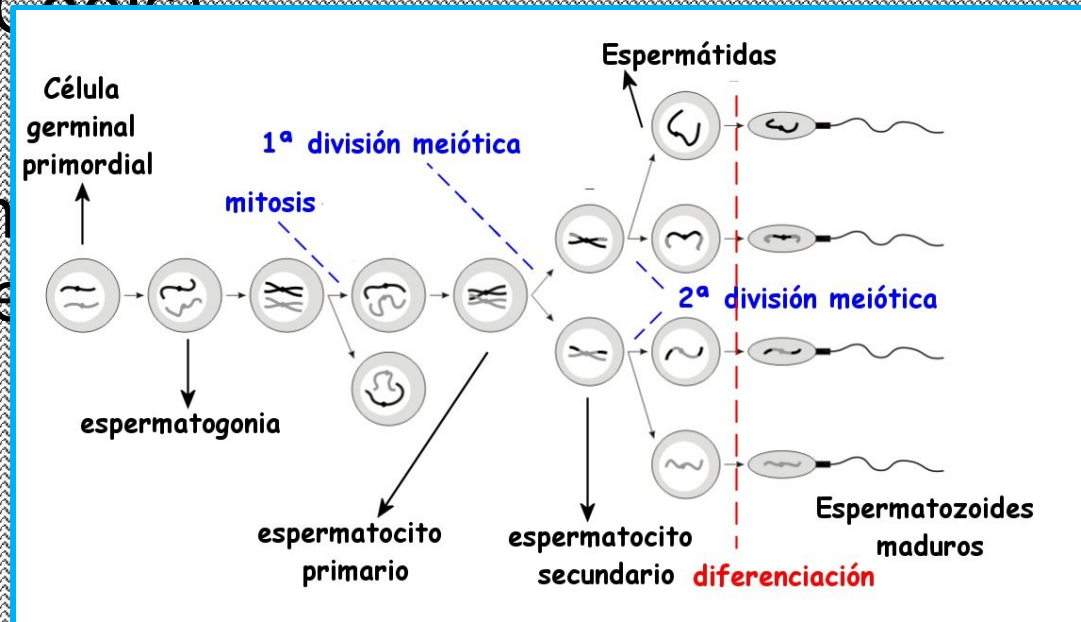
Función Sexual en CAIS

- 90% mujeres CAIS* presentan dificultades sexuales comparadas con población general (mujeres)
 - Relaciones sexuales infrecuentes
 - Problemas en la penetración vaginal
 - 77% perciben que su vagina es pequeña
- Parece que los andrógenos afectan a la motivación sexual y al deseo
 - Niveles bajos de testosterona se asocian a menor frecuencia de relaciones sexuales y menor libido

**Minto CL y col. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. Fertil Steril 2003; 80: 1; 157-164*

Fertilidad

- Se han encontrado espermatogonias en testes resecados (Hannema, Cools, Rutgers)
- En 2 PAIS se hallaron espermatoцитos y espermátides (Cools)
- ICSI: inyección de un espermatozoides



Riesgo de Malignidad en ADS

Table 1. Prevalence of type II GCT in various forms of DSD

Risk	Type of DSD	Prevalence %
High	GD in general	12 ^a
	46,XY GD	30
	Prasler syndrome	60
	Denys-Drash syndrome	40
	45,X/46,XY GD	15-40
Intermediate	PAIS	15
	17β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency	17
Low	CAIS	0.8
	Ovotesticular DSD	2.6
Unknown	5α-reductase deficiency	?
	Leydig cell hypoplasia	?

GD = Gonadal dysgenesis; PAIS = partial androgen insensitivity syndrome; CAIS = complete androgen insensitivity syndrome.

^a Might reach more than 30%, if gonadectomy has not been performed.

- Riesgo Cáncer de Mama en mujeres: 1/8-1/12
- Mutaciones BRCA: riesgo hasta 85%
- 1. Mastectomía:13-51%
- 2. Ooforectomía:13-64%

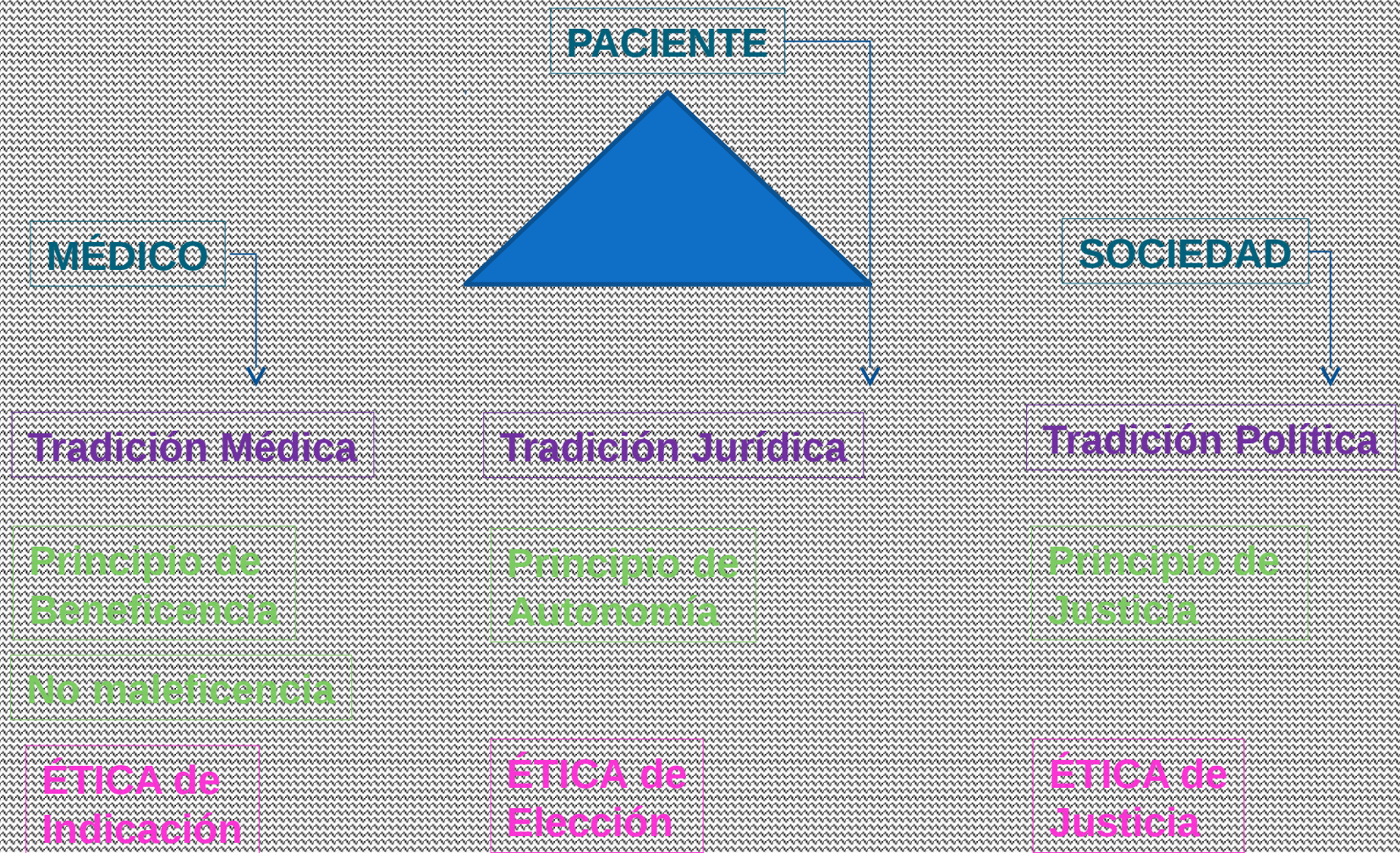
Posibles opciones a la Orquidectomía

- Riesgo mínimo de cáncer testicular antes de la pubertad
- Riesgo bajo en adulto joven
- Riesgo aumenta con la edad (1/20)
- Valorar otras opciones a la gonadectomía
 - Dejar los testes en su localización y controlarlos por biopsia (marcadores precoces -CIS/GB- de malignidad: OCT3/4)
 - Recolocar los testes abdominales en región inguinal y monitorizarlos por RMN o ecografía
 - Valorar gonadectomía (orquidectomía) después de la edad de la “menopausia”

Densidad Mineral Ósea (DMO)

- DMO está reducida en CAIS
- Probablemente son necesarios tanto los andrógenos como los estrógenos para la adquisición de una DMO adecuada en la niñez
- Potencial grupo de riesgo de osteoporosis
- Si gonadectomía en infancia, iniciar tratamiento estrogénico a los 10-11 años
- Disminución DMO
 - Gonadectomía precoz??
 - Insensibilidad a Andrógenos??

Bioética



Elección del Paciente

- 16/104 mujeres adultas con CAIS (15%) retrasaron o declinaron la realización de gonadectomía
- Edad media 28 años
- Motivos
 - Riesgos del procedimiento: 8
 - Momento inapropiado personal para la cirugía: 6
 - No deseo de tratamiento hormonal sustitutivo: 6
 - Preservar fertilidad: 3
 - Otros...

Deans R, Lih-Mei Liao et al. Clinical Endocrinology 2012

A blue-tinted landscape of rolling hills and mountains, with the text "Muchas Gracias" overlaid in white. The scene is a soft-focus view of a mountain range, with the foreground hills covered in dense evergreen trees. The sky is a pale, hazy blue, and the overall atmosphere is serene and peaceful.

Muchas Gracias