

Manejo del Sd de Insensibilidad a Andrógenos en la edad adulta

Anna Casteràs
S^o Endocrinología
H U Vall d'Hebron, Barcelona

Reunión de personas afectadas
Bilbao , 30 noviembre 2013



GrApSIA

Grupo de Apoyo a favor de las personas
afectadas por el Síndrome de Insensibilidad
a los Andrógenos y condiciones relacionadas



CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED
DE ENFERMEDADES RARAS



Manejo del Sd de Insensibilidad a Andrógenos

QUÉ HAY QUE VIGILAR

QUIÉN DEBERÍA HACER EL SEGUIMIENTO?

POR QUÉ?

DÓNDE?

Feedback
paciente-
sanitario

CÓMO?



SIA en el adulto

TRANSICI6N a consulta de adultos



- ✓ Consulta espec6fica de transici6n
- ✓ Accesibilidad
- ✓ Conocimiento
- ✓ Confidencialidad

SIA en el adulto

- **CAIS (completo)**

- **Fenotipo femenino**
- **Ausencia de útero (estructura Mülleriana)**
- **Escaso vello en zonas androgénicas**

↗ **Prenatal por desacuerdo de cariotipo con ECO fetal**

↗ **por antecedentes familiares**

- **Dx**
 - ↗ **Infancia por hernias inguinales (47%)**
 - ↘ **Pubertad tardía por amenorrea primaria (45%)**

- **PAIS (parcial)**

- **Espectro variable de masculinización, asignación sexual tanto a mujer como varón (53% vs 46%)**

¿Cu6l es el conocimiento del

- ✓ **Nomenclatura y clasificaci3n del SIA**
- ✓ **Frecuencia de la “condici3n”**
- ✓ **Fisiopatolog6a**
 - ✓ **Causa gen6tica**
- ✓ **Repercusi3n**



Clasificación de Trastornos de Desarrollo Sexual

- 45X/46,XY (mixed gonadal dysgenesis)
- 46,XX/46,XY (chimerism)
- 47,XXY (Klinefelter's syndrome)

46,XX

- Disorder of gonad development—eg, gonadal dysgenesis, ovotesticular disorders of sex development
- Fetal androgen excess—eg, congenital adrenal hyperplasia, aromatase deficiency, P450 oxidoreductase deficiency
- Maternal androgen excess—eg, luteoma of pregnancy

46,XY

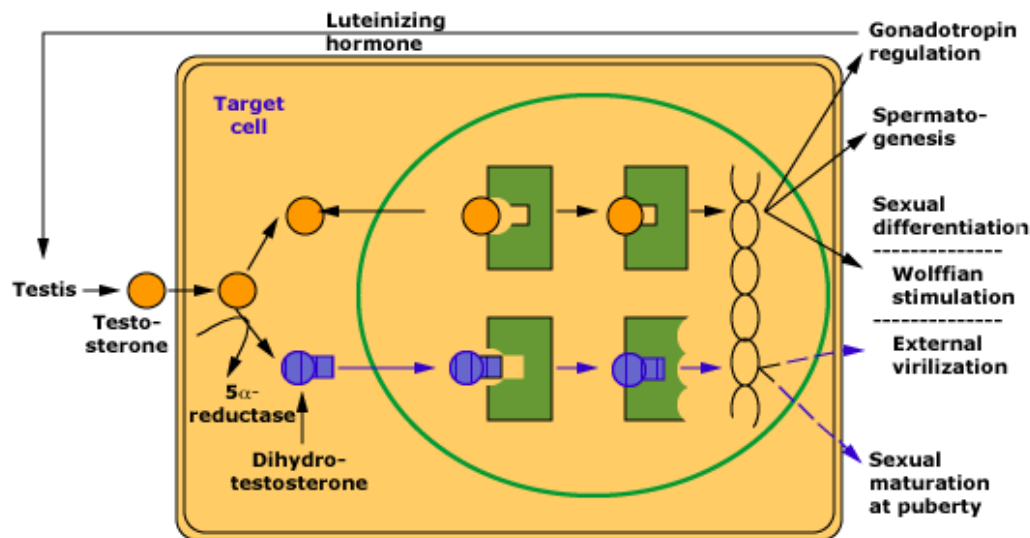
- Disorder of gonad development—eg, gonadal dysgenesis, ovotesticular disorders of sex development
- Disorder of androgen production—eg, mutation of the luteinising hormone receptor, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency type 3, 5 α -reductase deficiency type 2
- Disorder of androgen action—eg, complete, partial, and mild androgen insensitivity syndromes

- **Frecuencia de CAIS: 1-20.000/ 90.000 nacimientos (aprox 1000 en España)**
- **En el Consorcio Europeo de DSD: 25% eran AIS**

Boehmer J Clin Endocrinol Metab 2001, 86(9):4151-4160

Genética:

- **Sexo cromosómico XY .**
- **Mutación del Receptor de Andrógeno .**
- Herencia ligada al X. Si heredado, riesgo de próximo hijo afecto es $\frac{1}{4}$.
- Más de 800 mutaciones descritas.
- Poca relación tipo de mutación-fenotipo.

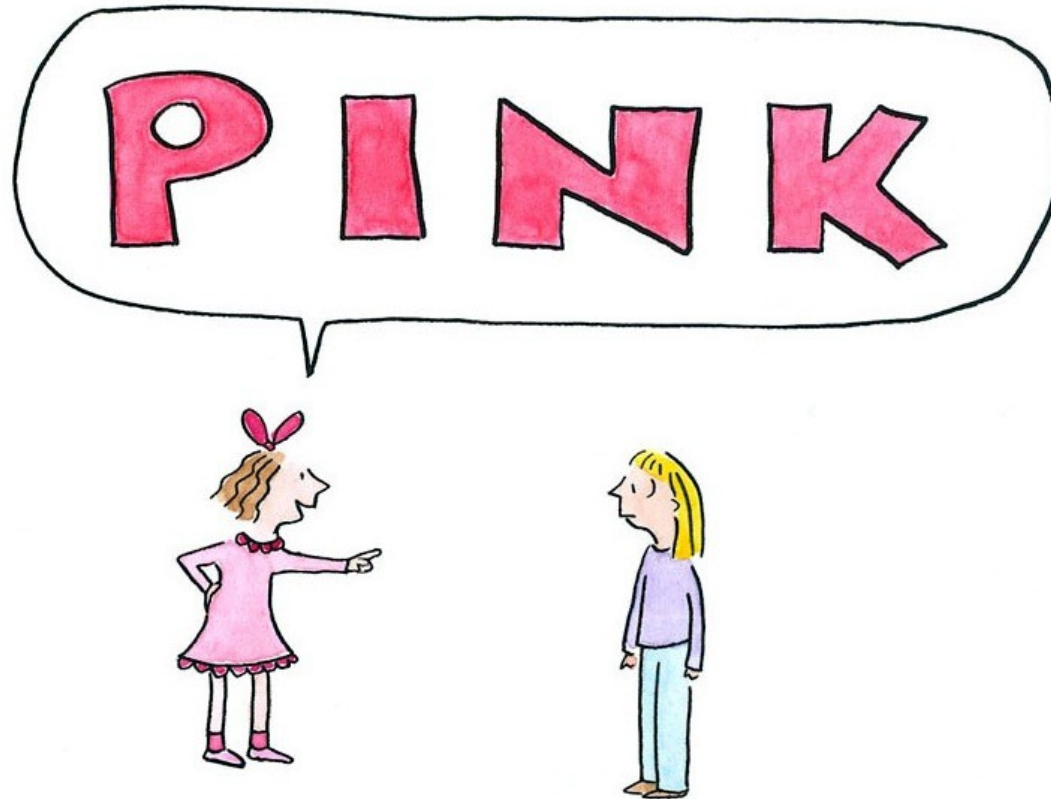


Repercusión clínica:

- No útero (descritas excepciones).
- Gónada tipo testes no descendida.
- **CAIS:**
 - Pre-qx gonadal: **Testosterona (rango varón) se aromatiza a Estrógenos:** suficiente para **fenotipo femenino**
- **PAIS: variables grados de resistencia androgénica. Genitales ambiguos**
 - Si asignación **masculina:** A los 2-3 años se realizaría cirugía reparadora genital (hipospadias, testes a escroto) . En pubertad puede requerir suplementos de Andrógenos. Ginecomastia en pubertad posible.
 - Asignación **femenina:** Genitoplasia y gonadectomía prepuberal? (evitar virilización), Tratamiento con

¿C6mo se siente ?

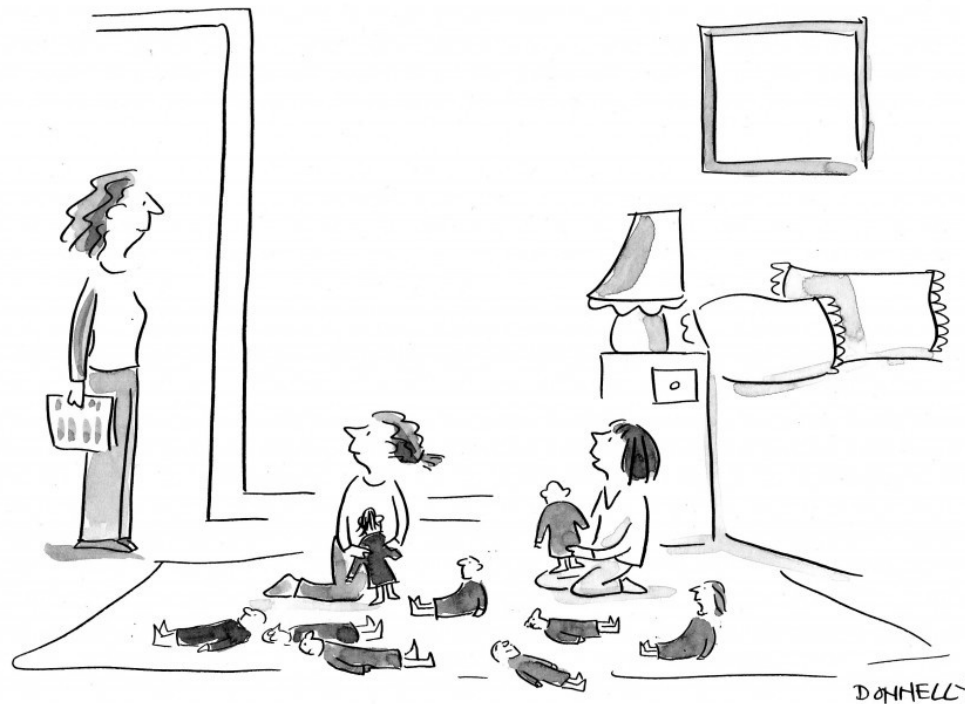
Estereotipos.....



DONNELLY

¿C6mo se siente ?

La sociedad est1 cambiando.....



“We’re playing Supreme Court, Mom, and all the men are dead or retiring.”

Abordaje global de los pacientes

Individualizado
Flexible
Global



EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

- ✓ **Endocrinología**
- ✓ **Ginecología**
- ✓ **Urología**
- ✓ **Psicología clínica**

- ✓ **Neonatología**
- ✓ **Genetista clínico**
- ✓ **Servicios sociales**

Abordaje psicosocial

- ✓ **Psicología clínica**
- ✓ **Asociaciones pacientes-grupos de apoyo**

Información veraz adaptada a cada edad. Compartir. Conocer. Normalidad.

CAIS

Asimilación de la identidad femenina , bienestar similar a “normal”

PAIS

Mayor estrés psicológico, independiente de la asignación sexual.

¿Qué vigilar en el adulto con SIA?

- ✓ **Gonadectomía: controversia si aun no realizada**
- ✓ **Densidad mineral ósea**
- ✓ **Tratamiento hormonal sustitutivo**

¿Qué sabemos sobre la

• **Cuándo ?**

- Mayoría realizadas en **infancia** , más recientemente **postpuberal**
- Algunas CAIS optan por retrasar la cirugía 

Motivos:

- **Inconveniencia**
- **Preocupa el riesgo qx**
- **T. hormonal posterior**
- **Posibilidad de fertilidad?**

• **Riesgo de cáncer?**

- **Tumores de células germinales** (
 - Mínimo si qx tras pubertad (**0.8-2%**)
 - Es mayor en PAIS no escrotal (**15%**)
 - Aumenta (16%) con el paso del tiempo
 - Riesgo del **14% (0-22%) en el adulto.**
- Escasos datos (n: 98), sesgado.

• **Controversia. RECOMENDACIÓN: REALIZACIÓN POSTPUBERAL**

¿Qué sabemos sobre la

- **Monitorizar en caso de mantener gónadas.**
 - **Poca evidencia. No se detectan lesiones premalignas.**
 - **Síntomas y exploración abdominal**
 - **RM abdominal**
 - **Marcadores tumorales (alfa fetoproteína, HCG, ca 125, LDH) .**
- (los marcadores específicos sólo detectables por anatomía patológica)**

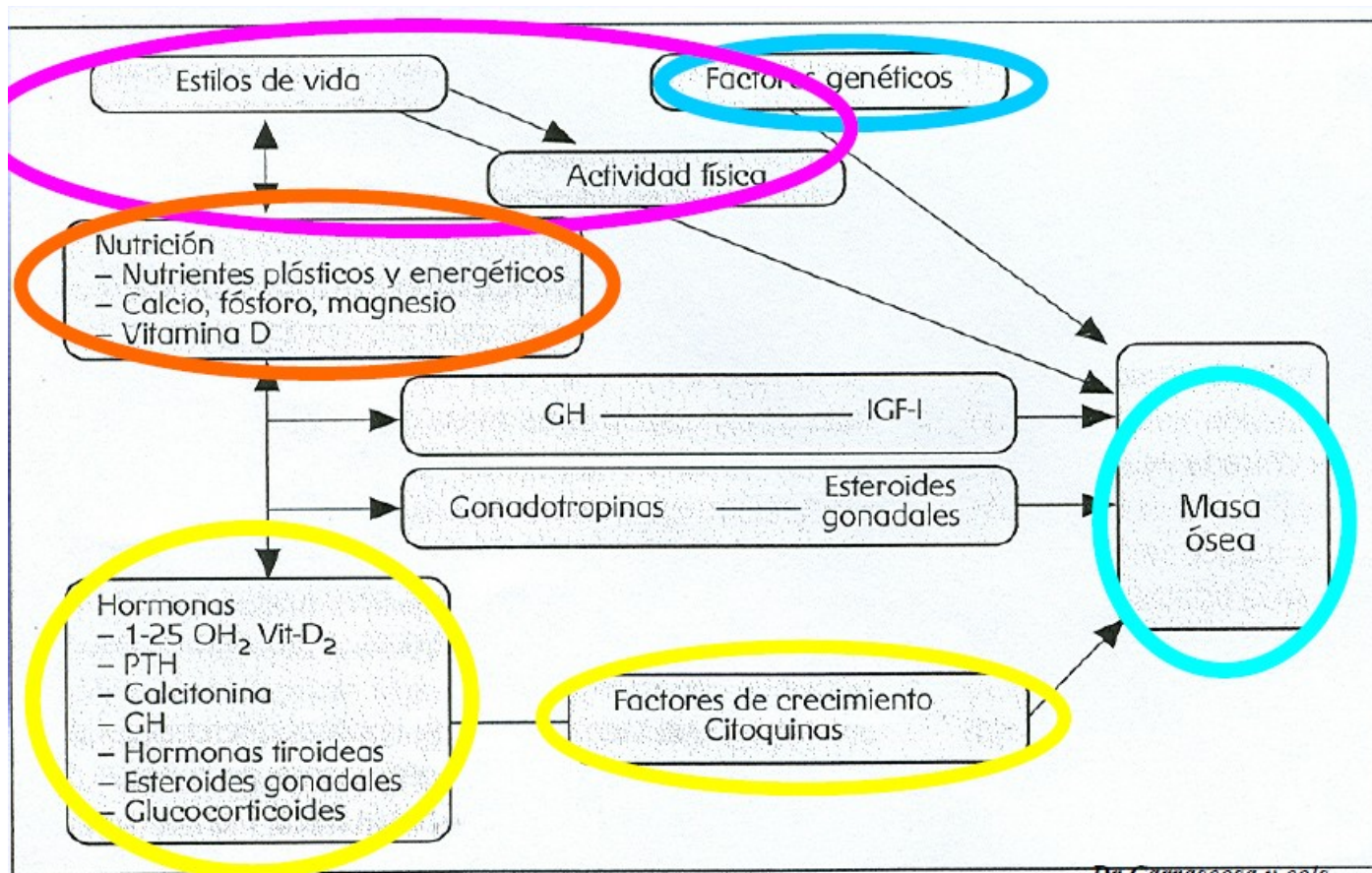


¿ Qué vigilar por ginecología en

- Seguimiento **específico de las cirugías en el PAIS.**
- **En CAIS:** la necesidad de cirugía **vaginal** es rara.
Dilataciones vaginales funcionan (similar a relaciones sexuales)
- Generalmente las **relaciones sexuales** son satisfactorias
- Preocupación por **infertilidad**- opciones para maternidad (adopción, óvulo donante+vientre alquiler)
- **¿Cáncer de mama?:** No casos en CAIS, muy raro en PAIS.
- **¿Cáncer de próstata?:** PAIS varones- proponen examen

¿Qué sabemos sobre el hueso?

- El **pico de masa ósea** se adquiere hacia **los 25 años**. Los **andrógenos y estrógenos** tienen papel importante en la mineralización ósea. Pero otros factores también influyen:

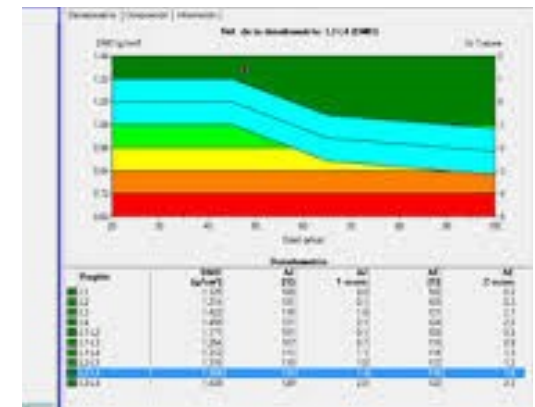
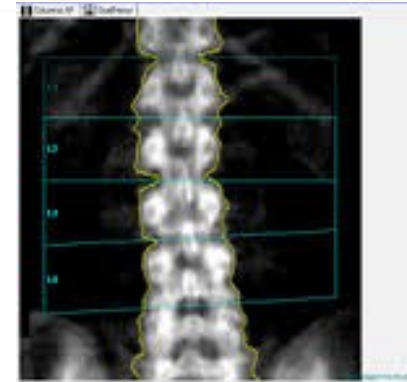
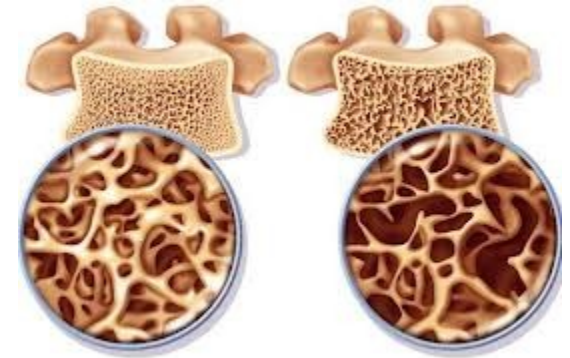


¿Qué sabemos sobre el hueso?

- En los SIA, los andrógenos (de la gónada y de suprarrenal) actúan sobre el hueso mediante **aromatización a Estrógenos** (o directamente sobre el receptor de Estrógenos en hueso cortical).
- Pero estos **estrógenos son insuficientes para cerrar epífisis** : Si se retrasa gonadectomía: aumenta la **talla final (+ 6.3 cm)**
 - qx prepuberal: talla media 1.65 cm
 - qx postpuberal: talla 1.72
- El momento **de gonadectomía no influye en grado de osteoporosis.**
- **El déficit de andrógenos no es compensado por estrógenos endógenos o exógenos con palitas**

¿Qué sabemos sobre el hueso?

- Muchos estudios reportan **osteopenia en CAIS** (tbién medida por DMO volumétrica)
- **DMO peor en columna lumbar** que en fémur
- **No evidencia de mayor riesgo de fractura.**
- **Los Estr6genos ex6genos mejoran la DMO, pero no la normaliza. (Dosis insuficientes?) . Se sugiere que por vía transd6rmica son más efectivos.**



Tratamiento hormonal

ESTRÓGENOS:

- **Desarrollo mamario**
- **Desarrollo psicosexual (líbido, feminidad etc)**
- **Efecto beneficioso cardiovascular**
- **Mantenimiento masa ósea**

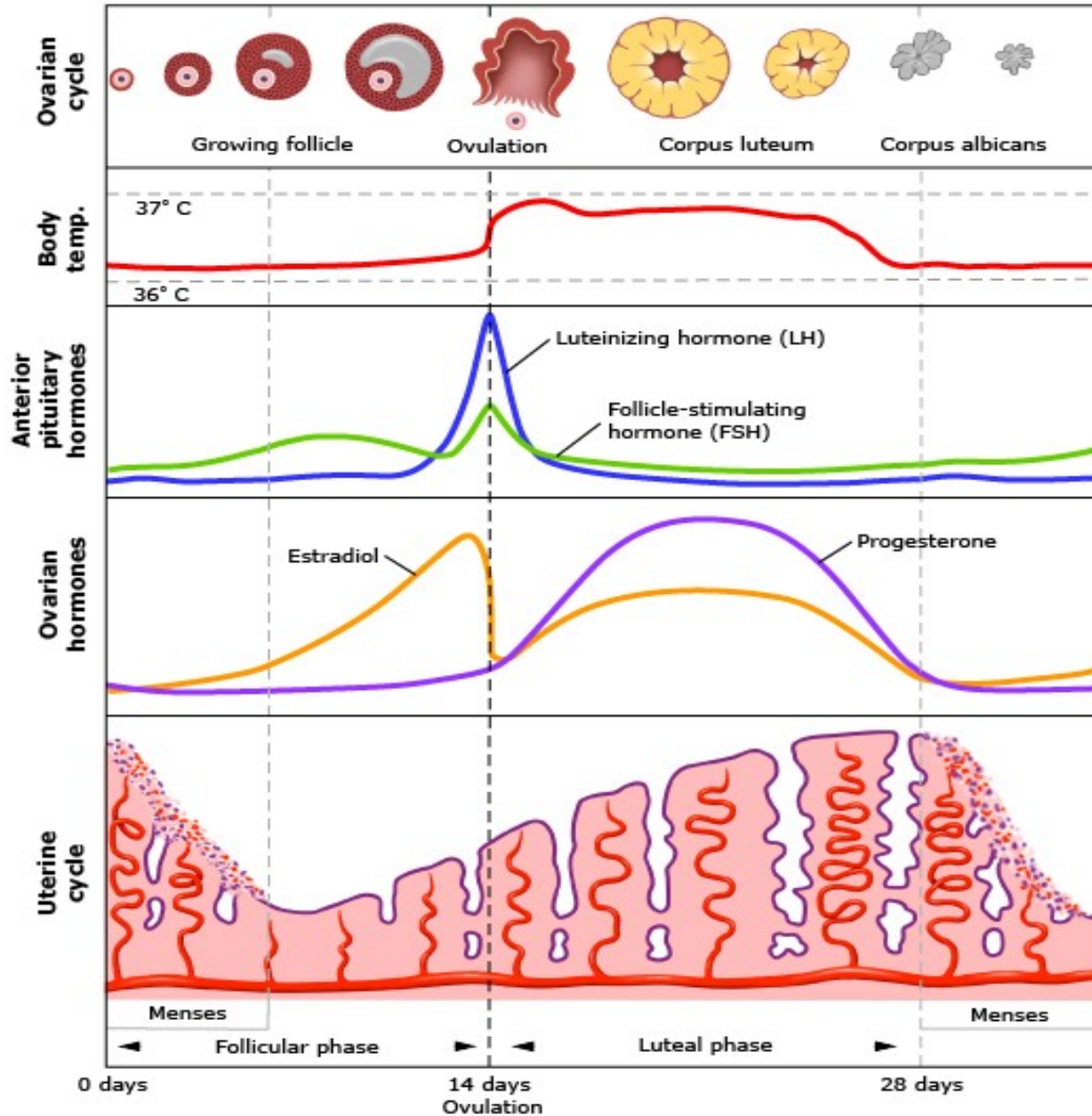


Controversia:

Progesterona?: necesario si presencia de útero- ocasiona el sangrado

Testosterona?: no evidencia de beneficio?- estudio

en curso
Bertelloni S, Horm Res Paediatr 2011 Slob AK, J Sex Marital Ther 1993, Birnbaum W '3rd Symposium Sex development



Tratamiento hormonal

ESTRÓGENOS:

Tipos:

- **Estradiol (natural)**
- **Estrógenos equinos conjugados**
- **Etinilestradiol (sintético)**

Admón:

- **Orales**
- **Transdérmicos**

Pautas

- **Inducción pubertad**
- **Mantenimiento**

Tratamiento hormonal

Pautas de mantenimiento: no existe una pauta de elección.

- **Estradiol sólo**

- **Vía oral: valerato de estradiol, gralmente 2 mg/d**
- **Parches: 17 β estradiol, gralmente 100 ug/d**

- **Estradiol +Progesterona:**

- **Via oral o parches**

Estrógenos

- **Estradiol:**

- **Oral: 1-2 mg/d**
 - » Meriestra, Progynova
- **Transdérmico: 25-50-100 ug . Cambio cada 3-4días**
 - » **Alcis, Cliogan, Dermestril, Endomina, Estraderm matrix, Estradiol bexal, Estradot , Estroffik, Evopad**
- **Gel: 150 mcgr/24h**
 - » Oestraclin gel 0,06% tub80g
- **Vag; comp 25mcgr/24h 2 sem**
 - » Vagifem (15 cmpr)

Estradiol 1º fase/ E + Progest 2º fase.

Orales

- **Valerato de Estradiol + norgestrel**
 - **Progyluton (2mg/0,5mg)- seguir secuencia. Stop 7d**
- V.Estradiol +levonorgestrel
 - Auroclim (2/75), Nuvelle (2/75)
- V. Estradiol+ dienogest
 - Climodien (2/2), Mevaren (2/2)
- V. Estradiol+noretisterona
 - Duofemme (1/1mg) Merigest (2/ 0,7), Trisequens Eviana (0,5/0,1)
- V. Estradiol+medroxiprogesterona acet
 - Perifem (2/10)

Transdérmicos

- **Estalis** : estradiol+noretisterona 50/250 ug
- Estalis sequidot: 4 parches fase I Estradiol 50ug; 4 parches fase II Estradiol50 /noretisterona 250

Gracias por la atención
Preguntas por favor