

Actitud del médico frente a los síndromes de resistencia a la acción de los andrógenos

R. V. García-Mayor

Servicio de Diabetes, Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Hospital Universitario Xeral-Cies de Vigo. Vigo. España.

El síndrome de resistencia a la acción de los andrógenos (SIA), antiguamente llamado síndrome de feminización testicular, es un grupo heterogéneo de cuadros clínicos relacionados con anomalías del cromosoma X y que probablemente represente la forma más frecuente de seudohermafroditismo masculino, con cerca de 1 de cada 20.000 de los niños nacidos con cariotipo 46XY, aunque no se dispone de datos exactos sobre su incidencia y prevalencia.

Las personas afectadas tienen un cariotipo 46XY, con los testículos localizados en la cavidad abdominal o en la región inguinal y un amplio espectro de fenotipos en los genitales externos que van desde el femenino al inequívocamente masculino, pasando por el ambiguo. Tampoco se conoce la frecuencia relativa de las formas completa (SIAC) y parcial (SIAP).

La característica más relevante de estos síndromes es la producción normal de testosterona en el testículo fetal y del adulto asociada a un defecto en la masculinización de los genitales internos y externos. La base etiopatogénica es la falta completa o parcial de respuesta de los tejidos diana a la acción de los andrógenos por trastornos del receptor de los andrógenos (RA), que es un receptor intracelular. Estas alteraciones son debidas a una amplia variedad de anomalías en la regulación genética de los RA. En la actualidad, el análisis genético permite determinar la anomalía específica en un alto porcentaje de pacientes; su utilidad principal radica en el diagnóstico precoz de los familiares que pudiesen estar afectados o de los portadores¹⁻³.

CLASIFICACIÓN

Como se ha mencionado con anterioridad, existe la SIAC, de relativamente fácil diagnóstico en mujeres adolescentes y jóvenes pero más difícil en el período neonatal y en la infancia. Las formas parciales constituyen un grupo heterogéneo de cuadros, y el término SIAP engloba a varios síndromes con los que antiguamente se denominaba a los distintos fenotipos (tabla I).

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de SIAC o SIAP en neonatos con genitales ambiguos, en niñas con hernias inguinales (el 1-2% de las niñas con hernias inguinales presentan SIAC⁴), en mujeres con amenorrea primaria, en mujeres adolescentes que se virilizan y presentan clitoromegalia, en adolescentes varones que no tienen una pubertad normal o que presentan una ginecomastia persistente y en varones adultos con virilización parcial o infertilidad asociada a azoospermia u oligospermia graves.

En neonatos y lactantes, el diagnóstico de SIAC requiere un alto índice de sospecha que en la práctica sólo tienen las familias con alguna persona afectada. En la infancia, debe sospecharse en niñas

TABLA I Clasificación de los síndromes de resistencia a la acción de los andrógenos (SIA)

Forma completa (SIAC)

Formas parciales (SIAP)

Síndrome de Lubs: virilización mínima, escroto bifido, pilosidad pubiana androide

Síndrome de Gilbert-Dreyfus: microfalo, hipospadias, ginecomastia

Síndrome de Reifenstein: escroto bifido, hipospadias, ginecomastia

Síndrome de Rosewater: ginecomastia, esterilidad

Síndrome de Aiman: esterilidad en el paciente virilizado

SIAC: forma completa de insensibilidad a los andrógenos; SIAP: formas parciales de insensibilidad a los andrógenos.

TABLA II Áreas principales del tratamiento de los síndromes de resistencia a la acción de los andrógenos (SIA)

Asignación apropiada del sexo del niño con genitales ambiguos

Cirugía correctora de los genitales ambiguos

Gonadectomía

Terapia hormonal sustitutiva

Soporte psicológico

Tratamiento quirúrgico de la ginecomastia en varones

con una hernia inguinal o con una masa en los labios; más adelante, en la pubertad o en mujeres adultas jóvenes, se sospechará ante una amenorrea primaria; en este caso, las pacientes con SIAC tienen, además, escaso vello axilar y pubiano, falta de útero, cariotipo 46XY y concentraciones de testosterona en sangre propias de varones; en caso de que las pacientes tuvieran vello axilar y pubiano, el principal diagnóstico diferencial se establecería con la agenesia de conductos mullerianos, que cursa con ausencia completa de vagina, cariotipo 46XX y valores de testosterona circulante normales para mujeres⁵.

En neonatos, el SIAP se presenta con genitales externos ambiguos, y en adultos, con una amplio espectro de fenotipos que van desde el femenino, con un desarrollo mamario normal, genitales externos femeninos excepto clitoromegalia y fusión labial, hasta varones con ginecomastia e hipospadias. Los principales diagnósticos diferenciales son la disgenesia gonadal mixta⁶, los defectos en la síntesis de testosterona⁷⁻⁹ y la deficiencia de la 5-alfareductasa tipo 2¹⁰.

TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de un tratamiento para prevenir o revertir las anomalías del desarrollo durante la embriogénesis, por lo que los objetivos terapéuticos comprenden las siguientes áreas, que se resumen en la tabla II.

Asignación del sexo

Es el primer problema con que nos enfrentamos ante neonatos con SIAP, pero no en caso de SIAC. La asignación debe ser lo más

pronta posible, pero sin crear prisas que aumenten la inquietud en los padres. Depende principalmente de la mayor o menor dificultad del urólogo pediátrico para la construcción de una uretra peniana, para lo que se requiere un tamaño mínimo del falo, que permita predecir que en la pubertad puede tener un crecimiento aceptable en respuesta a la producción endógena o a la administración de testosterona exógena. También puede contemplarse la posibilidad de fecundación *in vitro* en el futuro con espermatozoides obtenidos por biopsia testicular¹¹.

Gonadectomía

Es el principal problema ante una paciente con SIAC y no hay consenso en cuanto al momento de su realización. Algunos clínicos consideran que es mejor realizar la gonadectomía inmediatamente después del diagnóstico y después hacer un tratamiento hormonal sustitutivo a partir de la edad teórica del comienzo de la pubertad, con el fin de que en el futuro la paciente no vuelva a enfrentarse con otra situación estresante como la ocurrida en el período del diagnóstico. Otros creen que es mejor diferir la gonadectomía hasta que finalice el período de la pubertad, ya que estas niñas se desarrollan con normalidad desde el punto de vista de su crecimiento, incluido el estirón fisiológico, y adquieren una densidad ósea normal; por otra parte, la presentación de tumores testiculares, que es el condicionante principal para la gonadectomía, suele ocurrir a edades más avanzadas y una vez que el desarrollo somático ha finalizado¹². Ésta es la opción que en la actualidad tiene más predicamento. En las formas SIAP, en el caso de asignación femenina, es aconsejable realizar la gondectomía en la etapa prepuberal para evitar el grado de virilización que produce el testículo.

Hormonoterapia

En las pacientes con SIAC o cuando se asigna el sexo femenino después de la gonadectomía (en casos de SIAP), la hormonoterapia se realiza con estrógenos. Este tratamiento va dirigido a evitar los síntomas de deficiencia estrogénica, prevenir o revertir la atrofia mamaria y de la mucosa vaginal, preservar la densidad mineral ósea y prevenir el riesgo cardiovascular, tema éste más controvertido. La forma y dosificación dependerá de la edad de la paciente. Cuando se ha realizado la gonadectomía en la época prepuberal se inicia el tratamiento con dosis bajas en la edad teórica del comienzo de la pubertad, subiendo la dosis lentamente hasta llegar a la dosis del adulto. También hay que tomar en consideración el crecimiento de las niñas y realizar un control de las gráficas del crecimiento, la edad ósea y las predicciones de la talla adulta. En las pacientes en que se ha efectuado la gonadectomía después de la pubertad, la dosificación es la que corresponde a una mujer adulta. Con respecto al tipo de preparado y la vía de administración, se procuran la forma y el preparado más fisiológicos, contando también con la comodidad y preferencia de las pacientes, ya que algunas se inclinan más por los productos orales y otras por los parches. El tratamiento debe ser individualizado y se adoptará una actitud flexible en caso de que tenga que ser modificado.

Los varones con SIAP se tratan con preparados de testosterona en el período prepuberal. Una vez se ha asignado el sexo se suelen administrar pequeñas dosis de enantato de testosterona con el fin de observar la respuesta del pene y se realizan ciclos repetidos de testosterona (50 mg i.m. cada 2-3 semanas durante 3 meses). En la edad de la pubertad, ésta se induce con dosis más elevadas del mismo preparado, 200 mg i.m., 2-3 veces a la semana durante 6 meses¹³, para seguir con una dosis de mantenimiento de 200-250 mg cada 3 semanas. Uno de los principales efectos negativos de este tratamiento es el desarrollo de ginecomastia por aromatización del andrógeno en estrógeno. Se ha propuesto la asociación de un

antiestrógeno (tamoxifeno) y, cuando está disponible, de dihidrotestosterona que no se aromatiza. No obstante, la experiencia con estas sustancias es escasa¹⁴.

Apoyo psicológico

No hay unanimidad sobre el momento en que el paciente debe conocer su situación; en general, se recomienda que la información sea gradual y se proporcione en función de la edad y la madurez. Se debe evitar que el paciente se entere de forma fortuita o casual. La información debe proporcionarse de acuerdo con la familia. Existe un grupo nacional, GRAPSIA, y grupos internacionales de apoyo.

Psicoterapia

Dependiendo del tipo de alteración, en las pacientes con SIAC se deben considerar los siguientes aspectos y se ayudará a que el paciente y la familia los asimilen de forma gradual: *a*) la discordancia entre cariotipo y sexo gonadal; *b*) las consecuencias de la gonadectomía; *c*) la sexualidad; *d*) la infertilidad, y *e*) la herencia y el estatus femenino. En los pacientes con SIAP, en el período de asignación del sexo, se tendrá en cuenta: *a*) cómo transmitir la información a familiares, sobre todo a los hermanos; *b*) durante la infancia, la apariencia de los genitales externos; *c*) el desarrollo de ginecomastia en la pubertad; *d*) la sexualidad en la adolescencia, y *e*) la infertilidad en la edad adulta.

Tratamientos quirúrgicos correctores

En las pacientes con SIAC no suele ser necesario aplicar medidas correctoras quirúrgicas de los genitales externos y es suficiente con realizar dilataciones de la vagina cuando sea preciso. En los pacientes con SIAP se requieren medidas correctoras quirúrgicas de los genitales ambiguos que se suelen realizar por urólogos pediátricos en centros especializados; las correcciones se efectúan en varias etapas y se usan diferentes técnicas que dependen de la experiencia de los cirujanos. En pacientes con SIAP asignados como varones puede ser necesaria la corrección quirúrgica de la ginecomastia.

COMENTARIOS

En un evento celebrado en Barcelona en julio de 2003 organizado por la asociación de afectados por los SIA, en el que participaban afectados y facultativos implicados en el tratamiento de estos pacientes, uno de los aspectos más importantes fue conocer de primera mano la desconfianza de los pacientes y sus familiares hacia los médicos; esta actitud comenzaba con los primeros contactos, sobre todo al recibir la información y las explicaciones acerca de los resultados del estudio genético, más concretamente el cariotipo. La interpretación incorrecta de los determinantes del sexo ocasiona reacciones adversas en los pacientes y, a veces, como en campo de la medicina deportiva, lleva a creer que la presencia de un cromosoma Y ofrece ventajas a los deportistas; además, pueden producirse indiscreciones y, en los casos de deportistas de élite, una publicidad no deseable que condiciona que abandonen la práctica de deporte de competición antes de ver violada su intimidad.

Hay que recordar que en la determinación del sexo están implicados varios factores: el sexo genético y el sexo gonadal, que quedan establecidos en la etapa fetal; durante la infancia, y más concretamente en la pubertad y la edad adulta, hay que añadir el sexo fenotípico, el sexo psicosocial e, incluso, el sexo social, por lo que una interpretación reduccionista y exagerada de alguno de estos determinantes es claramente incorrecta. Según nuestra experiencia, se trata de un tema delicado que, si no se maneja de forma adecuada, genera sentimientos encontrados en los pacientes; por supuesto, estos problemas no son exclusivos de los pacientes con

síndrome de resistencia a la acción de los andrógenos sino también de todos los cuadros en los que haya una incongruencia entre los resultados del estudio citogenético y el fenotipo como, por ejemplo, la deficiencia de 17 α -hidroxilasa¹⁵ y varones XX¹⁶, entre otros.

La interpretación del cariotipo no debe ser tan simplista como que un cariotipo 46XX corresponde a una mujer y uno 46XY a un varón, sino que debe valorarse con el conjunto de todos los determinantes del sexo y explicarla de forma sencilla pero clara a los pacientes y a sus familiares. En ese momento debe ofrecerse el apoyo psicológico de especialistas con experiencia, preferentemente de profesionales integrados en el equipo encargado de tratar estos casos.

Es recomendable que estos pacientes sean tratados por equipos multidisciplinarios de especialistas en los que se incluya a pediatras, urólogos pediátricos, endocrinólogos, ginecólogos y psicólogos con experiencia y que trabajen de manera coordinada. ■

AGRADECIMIENTO

A la Asociación y Grupo de Apoyo a favor de las personas afectadas por el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos y Condiciones Relacionadas (GrApSIA) (<http://www.medhelp.org/www/ais>).

Bibliografía

- Zoppi S, Wilson CM, Harbison MD, Griffin JE, Wilson JD, McPhaul MJ, et al. Complete testicular feminization caused by an amino terminal truncation of the androgen receptor with downstream initiation. *J Clin Invest* 1993;91:1105-12.
- Lobaccaro JM, Belon C, Lumbroso S, Olewniczack G, Carre-Pigeon F, Job JC, et al. Molecular prenatal diagnosis of partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol* 1994;40:297-302.
- Edwards A, Hammond HA, Jin L, Csakey CT, Chakraborty R. Genetic variation of five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 1992;12:241-53.
- German J, Simpson JL, Morillo-Cucci G, Passarge E, De Mayo AP. Testicular feminisation and inguinal hernia. *Lancet* 1973;i:891-2.
- Griffin JE, Edwards C, Madden JD, Harrod MJ, Wilson JD. Congenital absence of vagina. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Ann Intern Med* 1976;85:224-36.
- Griffin JE, Wilson JD. Disorders of sexual differentiation. En: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders, 1992; p. 1509.
- Eil C, Austin RM, Sesterhenn I, Dunn JF, Cutler GB Jr, Johnsonbaugh RE. Leydig cell hypoplasia causing male pseudohermaphroditism. Diagnosis 13 years after castration. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:441-8.
- Laue L, Wu SM, Kudo M, Hsu M, Wu SM, Blomberg L, et al. A nonsense mutation of the human luteinizing hormone receptor gene in Leydig cell hypoplasia. *Hum Mol Genet* 1995;4:1429-33.
- Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sexual differentiation. En: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 1997.
- Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Cooper G, Danner R, Arthur A, et al. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for a secondary 5 α reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:931-41.
- Schlegel PN, Girardi SK. In vitro fertilization for male factor infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:709-16.
- Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:530-1.
- Price P, Wass JAH, Griffin JE, Leshin M, Savage MD, Large DM, et al. High dose androgen therapy in male pseudohermaphroditism due to 5 α reductase and disorders of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1984;74:1496-508.
- Quigley CA, French FS. Androgen insensitivity syndromes. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994;5:342-51.
- García-Mayor RV, Sopeña B, Fluiters E, Páramo C, Fernández R, Galofre JC, et al. Testicular adrenal-like tissue in a patient with 17 α hydroxilase deficiency. *Horm Res* 1992;38:242-4.
- Rego A, Margarit E, Estivill X, Regal M, García-Mayor RV. Development in a 46 XX boy with positive SRY gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:623-6.