

Feminización Testicular

Primer Reporte de dos casos en Honduras

Dr. José Reyes Noyola, Dr. Ramón Alvarenga**, Dra. Lesby M. Espinoza****

La determinación y diferenciación sexual es un proceso secuencial que involucra sexo genético, gónadas, fenotípico y psicológico. El evento primario es la diferenciación de las gónadas, subsecuentemente toda la diferenciación sexual es controlada hormonalmente.^{f1)}

El primer trimestre (8-12 semanas) de embarazo es decisivo para la virilización normal del feto xy. Los fallos en este proceso de la masculinización fetal dan lugar a las distintas formas de pseudohermafroditismo masculino.¹¹⁾ Los varones genéticos tienen aspecto de mujer al nacer y siempre son educados como tal. Los niños prepuberales se diagnostican muchas veces al descubrirse masas inguinales que son los testículos, o cuando inesperadamente se encuentra un testículo al realizar una herniorrafia en una mujer fenotípica. En 1-2% aproximadamente de las jóvenes que tienen una hernia inguinal se comprobará que padecen este proceso. En la edad puberal el primer síntoma suele ser amenorrea.

El siguiente reporte, el primero en la literatura nacional, tiene como objetivo enfatizar la necesidad de establecer la sospecha diagnóstica en el examen de las niñas con hernias inguinales bilaterales o adolescentes femeninas con hernias inguinales y amenorrea.

INFORME DE DOS CASOS.

Se trata de dos hermanas, procedentes del Distrito

Central, de 9 y 11 años, fenotipo femenino, a quien se les había diagnosticado hernia inguinal bilateral por lo que se les realizó cirugía encontrando tejido con aspecto de gónada, únicamente se tomó biopsia y el Patólogo informó tejido testicular. Fueron enviadas a evaluación con Endocrinólogo y se hizo diagnóstico de feminización testicular. Sin embargo, la mayor de ellas fue llevada a Estados Unidos (Mailman Center for Child Development, Miami) donde le realizaron ultrasonido pélvico no encontrado útero ni ovarios y su configuración cromosómica fue xy. Se confirmó el diagnóstico a los padres.

En la evaluación inicial el examen físico de ambas fue normal, sin evidencia de pubertad, con peso y talla entre el percentil 10 y 25.

Las dos alcanzaron el desarrollo de los estadios de Tañer a la edad promedio. Actualmente a pesar de la indicación médica de la importancia de la resección de los testículos, por razones familiares no se ha realizado.

DISCUSIÓN

Desde 1950, Wilkins describió las características clínicas del síndrome de feminización testicular y la deficiente masculinización después de la terapia con andrógenos lo que sugería una insensibilidad de los órganos blanco a hormonas masculinas. Posteriormente se han publicado en la literatura mundial muchos casos aislados de esta patología, y se han realizado múltiples estudios moleculares y genéticos para determinar la base del defecto.³¹⁾

* Pediatra End o urinólogo, Hospital Escuela (HE).
Pediatra, Servicio de Genética, HE. ** Pediatra.

Se ha definido el síndrome de feminización testicular como la incapacidad de expresar el efecto androgénico en individuos 46,xy quienes tienen una secreción normal de andrógenos. Dependiendo de la extensión del defecto de los receptores androgénicos, el fenotipo puede variar y se distinguen formas completas y parciales así como insensibilidad a andrógenos en hombres infértiles.⁴¹

Los individuos afectados son genéticamente masculinos con cariotipo 46,xy, tienen genitales externos femeninos pero la vagina termina en un saco ciego y hay ausencia de estructuras derivadas de los conductos de Müller. Los testículos están presentes y se localizan en el abdomen o canal inguinal. Los derivados de los conductos de Wolff están completamente ausentes o solamente presente en forma de vestigio.

Previo a la pubertad, las pacientes tienen fenotipo femenino normal con la posible excepción de masas uni o bilaterales en el área inguinal o en los labios. En la pubertad hay desarrollo normal de las glándulas mamarias aunque la areola y el pezón son poco desarrollados.¹⁴¹ El clítoris y los labios mayores son de tamaño normal pero los labios menores tienden a ser poco desarrollados y la cavidad vaginal presente es poco profunda. Hay una notable disminución o ausencia completa del vello púbico y axilar en muchas pacientes.^{13A5} La estatura de estas mujeres cuando llegan a adultas es comparable a la de los varones normales a pesar del profundo déficit del efecto androgénico.¹⁵¹ La inteligencia es siempre normal.¹⁴¹

Perfil hormonal. En los primeros dos a tres meses de vida, las concentraciones plasmáticas de testosterona y dihidrotestosterona, así como sus precursores están todos dentro del rango esperado para niños masculinos. Las concentraciones séricas de LH y FSH tienden a estar en el rango superior normal. En la pubertad, el defectuoso mecanismo de retroalimentación androgénica a nivel hipotálamo-hipofisiario conduce a mayor secreción de LH la cual causa un incremento en la secreción de testosterona por las células de Leydig. La conversión periférica de testosterona causa un incremento proporcional en la concentración de estradiol plasmático concomitantemente con la resistencia de los órganos blanco a los andrógenos, conduce a la feminización, incluyendo el desarrollo mamario.^{13A5} Las concentraciones séricas de LH disminuyen después de la castración.

Patología testicular. Previo a la pubertad, los testículos son histológicamente normales. Después de la puber-

tad, los túbulos seminíferos tienden a disminuir de tamaño con una significativa reducción del número de espermatogonias y una ausencia completa de espermatogénesis. Las células de Leydig tienden a ser hiperplásicas y se encuentran agrupadas. Los testículos tienen predisposición a la transformación tumoral. El riesgo es bajo antes de la pubertad pero aumenta rápidamente después de ésta. Los tumores testiculares son usualmente gonorrdoblastomas¹⁴¹ aunque se han reportado hamartomas¹⁵¹ y tumor de células germinales.⁶

Genética. La insensibilidad a los andrógenos es un síndrome raro, y se estima que la incidencia está entre 1 en 20,000 y 1 en 64,000 nacimientos de niños.¹⁴¹ El proceso se hereda de forma recesiva ligada a X y se ha localizado el gen que codifica el receptor androgénico en Xq 11-12. en familias con insensibilidad a andrógenos, la madre de los individuos afectados son heterocigotas por mutación para el receptor de andrógenos.¹⁸¹ Estas madres con una X mutada y una X normal, usualmente tienen un fenotipo femenino y reproducción normal. Ocasionalmente, algunas de ellas pueden tener disminución del vello sexual.¹⁴¹

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico es por criterios clínicos y hormonales. Las pacientes solicitan atención por amenorrea, ausencia de vello púbico o presencia de hernia inguinal. El diagnóstico se confirma con cariotipo (46,xy) y la concentración plasmática de andrógenos y gonadotropinas en rango normal o elevado. El examen ginecológico demuestra la presencia de vagina corta, ausencia de cérvix y por ultrasonido se confirma la ausencia de útero.

El diagnóstico diferencial incluye disgenesia gonadal completa, así como las variaciones anormales de las células de Leydig {aplasia de las células de Leydig, anormalidades de receptor hCG (LH) y defectos en la biosíntesis de testosterona}.⁴¹

MANEJO.

Una importante parte de la terapia es la afirmación y refuerzo de su identidad femenina. En ausencia de signos de masculinización se aconseja mantener los testículos en su lugar, lo que permitirá los signos de feminización, particularmente el desarrollo mamario y puberal. Una vez se logra esto, los testículos deben ser

removidos y se inicia la terapia con ciclos de estrógenos/progesterona.¹⁴¹

La gonadectomía por laparoscopia, principalmente en pacientes con gónadas intraabdominales, es ampliamente utilizada.^{12-6m} Este abordaje elimina la necesidad de laparotomía, la recuperación es rápida y el sangrado es mínimo.

En algunas pacientes la dilatación o cirugía plástica pueden ser necesaria para alargar la vagina.¹⁴¹

BIBLIOGRAFÍA.

1. Zambom. G, Ajvtomaz.zi f. Tato L. Sex díííeiervtation and its anomalies. *Pediatr Med Chir.* 1996; 18:3-11.
2. Oéíanwu CW, Paffer SF, ffruno AA. fflaferaf íaparo-scopic gonadectomy in a patient with complete androgen insensitivity. A case report *J Reprod Med,* 1996; 41:270-272.
3. Brown TR, Maes M, Rothwell SW. human complete androgen insensitivity with normal dihydrotestosterone receptor binding capacity in cultured genital skin fibroblasts: evidence for a qualitative abnormality of the receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55.
4. Migeon CJ, Brown TR, Lañes R et al. a clinical syndrome of mild androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59.
5. Behrman R, Nelson. *Tratado de Pediatría.* Vol. II. España, Interamericana, 1992, pag. 1783-1784.
6. Diaz Z, DG, Chavez D. Laparoscopic gonadectomy in a woman with complete androgen insensitivity syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996^:317-319.
7. Zajac JD, Warne GL. Disorders of sexual development. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995,-9:555-579.
8. Griffin JE. Testicular feminization associated with a thermolabile androgen receptor in cultured fibroblasts. *J Clin Invest.* 1979;64.
- 9, Yu TJ, Shu K Kung FT, Eng HL, Chen HY Use of laparoscopy in intersex patients. *J Urol.* 1995;154:1193-1196.