



Síndrome de Insensibilidad androgénica

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

OCT/2013



- Guía Clínica
- Protocolo Diagnóstico
- Protocolo de Seguimiento
- Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de Insensibilidad Androgénica
- Hoja Informativa a Pacientes

Miguel Ángel Motos Guirao, MD, PhD.
Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara, MD, PhD.
Alberto Salamanca Ballesteros, MD, PhD
Juan Mozas Moreno, MD, PhD.

Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Granada. Granada. España.



Revisores Externos:

Laura Audí Parera MD, PhD. Unidad Investigación Endocrinología
Pediátrica. Servicio de Pediatría. Institut de Recerca. CIBER de
Enfermedades Raras. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España
Guiomar Perez de Nanclares BSc, PhD. Laboratorio de Genética Molecular.
Unidad de Investigación. Hospital de Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. España.



Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos. GT-CSGP

En las últimas décadas los avances médicos y científicos nos han permitido comprender y clasificar mejor las Enfermedades Raras de base genética, aquellas que se presentan en menos de una persona por cada 2.000 habitantes. Dentro de éstas, hay un pequeño subgrupo en el que los afectados, además de presentar diversas alteraciones congénitas, tienen un riesgo de desarrollar tumores más elevado que el de la población general, si bien es importante aclarar que no siempre la manifestación más característica de estos síndromes es la presencia de tumores.

Debido a que se trata de Enfermedades Raras, es necesario ofrecer tanto a afectados y familiares como a diversos profesionales de la salud una información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares de este tipo de síndromes y de sus tumores asociados. Por este motivo, algunos expertos nos hemos unido para satisfacer esta carencia de información, estableciendo diversas estrategias de abordaje desde una perspectiva amplia y multidisciplinar.

*Víctor Martínez-Glez
Coordinador GT-CSGP*

Índice

1 INTRODUCCIÓN	7
2 DESCRIPCIÓN	7
2.1. Clínica y epidemiología	7
2.2. Criterios diagnósticos	10
2.3. Diagnóstico diferencial	11
2.4. Etiología: Genética y patogenia	12
2.5. Correlación Genotipo-Fenotipo:	13
2.6. Métodos diagnósticos	13
2.7. Evolución y Evaluación	13
3 NEOPLASIAS ASOCIADAS	16
3.1. Cáncer testicular	16
3.2. Cáncer de próstata	17
3.3. Cáncer de mama	17
4 CONSEJO GENÉTICO	17
5 PROTOCOLOS	18
5.1. Protocolo Diagnóstico	18
5.2. Protocolo de seguimiento	19
6 ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS	20
7 DEFINICIONES	20
8 REFERENCIAS	21
9 ANEXOS	24
9.1. Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con Síndrome de Insensibilidad Androgénica	25
9.2. Hojas Informativas a Pacientes	26
9.2.1. Hojas informativas a pacientes: Síndrome de Insens. Androgénica	
9.2.2. Hojas informativas a pacientes: Herencia Ligada al cromosoma X	

RESUMEN

DEFINICIÓN:

El Síndrome de Insensibilidad Androgénica (SIA) es una enfermedad caracterizada por la resistencia de los tejidos diana a la acción de las hormonas masculinas, lo que impide el desarrollo masculino normal de los genitales internos y externos de los individuos genéticamente varones (46,XY).

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA:

El SIA se manifiesta clínicamente de forma variable, observándose desde varones fenotípicamente normales con alteraciones de la espermatogénesis hasta mujeres fenotípicamente normales con amenorrea primaria, pasando por estados diversos de ambigüedad genital en el recién nacido (RN). La prevalencia se ha estimado en 1 caso por cada 20.000 a 64.000 recién nacidos varones (con cariotipo 46,XY), para los SIA completos.

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico requiere el examen físico, hormonal y genético, lo más detallado y precoz posible si se trata de SIA incompletos, imprescindible para la asignación del sexo, para la recomendación de tratamientos que prevengan sus complicaciones y para emitir un correcto consejo genético.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Dependerá de la edad al diagnóstico: en el RN y durante la infancia podemos establecerlo con otras formas de anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY (entre ellas, las disgenesias gonadales, la aplasia de células de Leydig, los déficit enzimáticos testiculares y el déficit de 5- α -reductasa), en el/la adolescente con amenorrea primaria podemos establecerlo con las otras formas de ADS 46,XY o con los síndromes de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser o de Kallman (cuando el cariotipo es 46,XX) o con el síndrome de Turner.

ETIOLOGÍA:

Se trata de un trastorno causado por una mutación en el gen que codifica el receptor de andrógenos (AR), localizado sobre el cromosoma X, a nivel Xq11-q12.

CONSEJO GENÉTICO:

El SIA es una enfermedad genética de carácter recesivo ligado al cromosoma X. Se han registrado más de 400 mutaciones en el gen AR sin que exista una correlación clara entre genotipo y fenotipo. Existen diversas figuras de riesgo genético (consultar más adelante).

1 INTRODUCCIÓN

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA; MIM#300068; ORPHA99429; ICD10-E34.5) se presenta cuando un individuo genéticamente masculino (tiene un cromosoma Y) es resistente a los andrógenos. Fenotípicamente su presentación es variable, pero lo más frecuente es que se manifiesten como mujeres. Este cuadro fue descrito inicialmente por Morris en 1953¹ quien lo bautizó como síndrome de feminización testicular porque aparecía en una mujer de apariencia normal pero con cariotipo de varón (46,XY), amenorrea primaria y presencia de testículos en lugar de ovarios. Posteriormente se ha observado que está causado por diversas anomalías genéticas en el receptor de andrógenos (AR) (MIM#313700; ORPHA132285), que está localizado en el cromosoma X (Xq11-q12). Desde este descubrimiento, se ha preferido el término SIA al de "feminización testicular" porque se acepta mejor por los pacientes y sus padres y explica con exactitud la fisiopatología del cuadro². Otra posible denominación es: deficiencia del receptor androgénico, o deficiencia de AR.

La enfermedad es debida a una mutación en el gen que codifica al receptor de andrógenos (AR). No hay ningún déficit enzimático ni carencia de andrógenos ni de la hormona antimülleriana (AMH). Por acción de la AMH, durante el desarrollo embrionario regresan los conductos de Müller

(útero, trompas y parte superior de la vagina) y descienden los testículos (aunque no en todos los casos). Tampoco hay desarrollo de los conductos de Wolf, ni virilización de los cuerpos cavernosos (por ello no hay pene), ni desarrollo de las bolsas escrotales y se conserva una vagina (que deriva del seno urogenital), corta y ciega³. Un caso especial de SIA sería el debido a la deficiencia de un coactivador que interaccionaría con la región AF-1 del receptor androgénico (OMIM-300274) lo que interrumpiría la transmisión de la señal de activación de dicha región⁴.

Dependiendo de la afectación, se divide en tres grandes grupos: síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) completo, SIA parcial o incompleto y SIA leve. El SIA completo impide el desarrollo del pene y otros órganos masculinos, con lo cual el feto niño nace con apariencia femenina. El SIA incompleto se presenta de forma variable. Genéricamente ha sido denominado síndrome de Reifenstein (también conocido como el síndrome de Lubs o síndrome de Gilbert-Dreyfus) (MIM#312300; ORPHA90797; ICD10-E34.5) y se asocia con el desarrollo de mamas en los hombres (ginecomastia), incapacidad de uno o ambos testículos para descender al escroto después del nacimiento (criptorquidia) e hipospadias (abertura de la uretra fuera de la punta del pene).

2 DESCRIPCIÓN

2.1. Clínica y epidemiología

2.1.1. Epidemiología:

Como enfermedad rara y según la definición de las mismas en la Unión Europea, el Síndrome de insensibilidad androgénica (SIA) presenta una prevalencia que no supera los 5 casos por 10.000 habitantes. Se ha estimado un 1 caso de SIA completo por cada 20.000 a 64.000 recién nacidos varones⁵, pero no se conoce para las formas incompletas o leves. El informe de Orphanet (www.orpha.net) de noviembre de 2012 recoge una prevalencia de la enfermedad de 13 casos por cada 100.000 habitantes.

2.1.2. Fenotipos:

Se han descrito tres fenotipos del SIA (**Tabla 1**):

- SIA completo (Síndrome de Morris)
- SIA parcial (Síndrome de Reifenstein)
- SIA leve o mínimo (Síndrome del varón infértil)
- Otras manifestaciones extragenitales



Tabla 1. Fenotipos del SIA

Tipo	Genitales Externos	Hallazgos
SIA Completo	Femeninos (feminización testicular)	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de restos de conductos de Wolf Presencia o no de epidídimo, vasos deferentes Presencia de testículos en localización variable Vagina corta y ciega Ausencia de vello púbico y axilar Desarrollo mamario
SIA Incompleto	Predominante Femenino	<ul style="list-style-type: none"> Testículos inguinales o labiales Clitoromegalia y fusión de labios Variabilidad de los orificios uretrales Desarrollo mamario
	Ambiguo	<ul style="list-style-type: none"> Micropene (<1 cm) o clitoromegalia Testículos no descendidos Hipospadias Ginecomastia en la pubertad
	Predominante Masculino	<ul style="list-style-type: none"> pene pequeño o normal hipospadias variable testículos descendidos o no ginecomastia en la pubertad
SIA Leve	Masculinos	<ul style="list-style-type: none"> hipovirilización ginecomastia en la pubertad alteración de la espermatogénesis

Adaptado de Sinnecker¹⁹

2.1.2.1. SIA completo: Las formas completas no tienen respuesta a los andrógenos y se produce un desarrollo genital externo femenino normal, por lo que se educan como mujeres. Es por ello que su identidad e inclinación sexual no se ven afectadas. Sus gónadas son testículos azoospermicos de localización variable, aunque es frecuente que asienten en los conductos inguinales; rara vez se descubren durante la infancia, a menos que la madre o el pediatra haya observado una masa abdominal o inguinal y se haya operado. A veces, incluso el diagnóstico lo realiza el patólogo tras analizar la pieza quirúrgica. Por consiguiente, el antecedente de hernia inguinal en la infancia debe hacer sospechar este cuadro. Lo habitual es diagnosticar el SIA completo cuando transcurre la pubertad sin menstruaciones (amenorrea primaria), o incluso más tarde, cuando se consulta por esterilidad. La pubertad acontece sin virilización alguna y la malignización de las gónadas es muy poco frecuente y más tardía que en la disgenesia gonadal, generalmente por encima de los 25 años, por eso la gonadectomía se demora hasta después del desarrollo de las características sexuales (por encima de los 16 o 18 años). Este SIA se ha descrito en mujeres con desarrollo mamario

normal y de altura elevada, de pelo femenino y sin calvicie. En algunas series se han descrito incluso en modelos. Con menos frecuencia, presentan cierta masculinización de genitales externos, como clitoromegalia o fusión de los labios⁶, incluso desarrollo de conductos de Wolf (epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales)⁷. En algunas de las revisiones más amplias estudiadas sobre SIA completo se han detectado restos de conductos de Müller (trompas) hasta en un tercio de las afectadas⁸. Respecto a la edad de la pubertad, no existen muchos trabajos que hayan analizado si se retrasa o no. Morris⁹ ya describía que ocurría a la edad habitual en los varones, y sólo un artículo reciente en una serie limitada de 9 pacientes sugiere un adelanto respecto a la edad de la pubertad en varones normales y por lo tanto más similar a la del sexo femenino¹⁰.

2.1.2.2. SIA incompleto: Las formas incompletas son menos frecuentes y tienen una presentación clínica muy variable, desde la feminización casi completa hasta la masculinización casi normal, pasando por individuos con ambigüedad sexual manifiesta. La variabilidad clínica es un reflejo de los distintos tipos de mutaciones que pueden

afectar al gen del receptor androgénico. Las formas más ambiguas se descubren al nacimiento o durante la infancia. En individuos catalogados como varones, se suele observar micropene, hipospadias y criptorquidia, los testículos carecen o tienen escasa dotación de células germinales y son más susceptibles a la malignización en el adulto. Durante la pubertad presentan aspecto eunucoide y desarrollo mamario (ginecomastia)^{11,12}. Los que se han asignado como mujeres presentan clitoromegalia y fusión de los labios y vello púbico durante la pubertad.

2.1.2.3. SIA leve: Las formas leves de SIA se manifiestan en varones de aspecto normal o con signos de hipovirilización, con algún grado de ginecomastia e incluso con algún desarrollo de la espermatogénesis (varones con problemas de fertilidad)¹³. No sólo su infancia y su pubertad se han desarrollado correctamente, sino que han planificado tener una familia y algunos hasta han tenido hijos. El grado de maduración de las células germinales determinará su grado de fertilidad y la necesidad de tratamientos específicos o la donación de semen¹⁴.

2.1.2.4. Otras manifestaciones asociadas al SIA: Existen otras manifestaciones extragenitales provocadas por alteraciones del gen *AR*, fundamentalmente de tipo neurológico o endocrino, y que no forman parte del SIA. La repetición de tripletes CAG, que codifican la síntesis de la glutamina (si es superior a 35-40), está vinculada a una rara enfermedad neurodegenerativa ligada al cromosoma X, con pérdida de las neuronas motoras en la médula espinal y el tronco cerebral. Se denomina atrofia muscular y bulbar (enfermedad de Kennedy, MIM-313200, ORPHA-481, ICD-10 G12.2) y se trata de un proceso crónico y progresivo caracterizado por debilidad muscular, atrofia y fasciculaciones. Los varones afectados pueden mostrar otros signos de insensibilidad parcial a los andrógenos como la ginecomastia, la reducción de la fertilidad y la atrofia testicular^{15,16}. Muy recientemente se ha descrito un caso de SIA completo y microtia (malformación del pabellón auditivo externo)¹⁷, aunque se trata probablemente de una asociación por azar.

Por otra parte, el número de repeticiones del triplete CAG (poliglutaminas) en el gen *AR* se ha considerado en alguna investigación como un posible modificador de la carcinogénesis¹⁸.

2.1.3. Cuadros clínicos:

Los síndromes de insensibilidad a los andrógenos forman parte de la serie de anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY según la terminología del con-

senso publicado en el año 2006²⁰, cuadros de herencia y clínica heterogéneas y antiguamente englobados bajo el nombre genérico de estados intersexuales. Dependiendo del grado de insensibilidad androgénica y de la localización de la mutación genética, la clínica será variable, si bien lo más llamativo que llevó a Morris a exponerlo por primera vez, es el de una mujer con amenorrea primaria y desarrollo mamario adecuado pero con ausencia de vello púbico y axilar y con vagina corta y ciega. En sus antecedentes o en la exploración puede que figure la existencia de testículos intraabdominales o en los conductos inguinales, que se detectan en ese momento o fueron objeto de exéresis como hernia inguinal en la infancia²¹. La insensibilidad completa o feminización testicular se presenta en la clínica como causa de la amenorrea primaria. En rigor, un diez por ciento de las amenorreas primarias lo son por esta causa, la tercera después de las disgenesias gonadales y la ausencia congénita de vagina. La insensibilidad incompleta es mucho menos frecuente que la completa (diez veces menos) y tiene una presentación clínica mucho más variable, desde la feminización similar al SIA completo, hasta el varón con azoospermia/criptozoospermia pasando por situaciones de ambigüedad sexual o varones con ginecomastia. Las formas leves puede que no se manifiesten hasta la edad adulta y afecten incluso a varones fértiles con signos de hipovirilización.

En consecuencia, son tres las **principales presentaciones clínicas** de estos síndromes:

- Ambigüedad sexual al nacimiento.
- Amenorrea primaria en individuos que han sido educados como niñas.
- Varones con signos de hipovirilización (incluida la ginecomastia) o con esterilidad.

2.1.3.1. Ambigüedad sexual: aunque lo más frecuente sea la insensibilidad completa a los andrógenos, en algunas situaciones puede presentarse como ambigüedad sexual al nacimiento y debe diferenciarse de otras alteraciones genéticas que causan las ADS con cariotipo 46,XY²⁰. La ambigüedad sexual puede manifestarse como clitoromegalia o pene pequeño, con ausencia de bolsas escrotales y testículos dentro de los conductos inguinales (hernia inguinal). Lo más importante para la guía de estos casos es la asignación del sexo.

2.1.3.2. Amenorrea primaria: es la presentación clínica más frecuente, en individuos que han sido educados como niñas y han alcanzado la pubertad con desarrollo mamario



adecuado, a veces con mamas voluminosas porque en su crecimiento no existe ninguna interferencia androgénica. En otras ocasiones, si lo que existe es un defecto enzimático que afecte a la síntesis de testosterona, no se producirá el desarrollo mamario. La amenorrea se produce por la ausencia de útero (la síntesis de AMH está conservada y produce regresión fetal de los conductos de Müller). Estas adolescentes tampoco tienen acné facial, porque se necesita para ello de la sensibilidad a los andrógenos. Algunas veces al diagnóstico se llega después de una consulta por esterilidad, aunque no hayan tenido menstruaciones y su vagina les haya permitido las relaciones sexuales. En consecuencia, tienen vagina pero no cuello uterino ni útero, desarrollo normal de mamas femeninas, y testículos en abdomen o en conducto inguinal.

2.1.3.3. Esterilidad masculina: varones con azoospermia u oligozoospermia grave y distintos grados de virilización.

2.1.4. Perfil hormonal:

El perfil hormonal del paciente con SIA incompleto es idéntico al del SIA completo: al nacimiento, la testosterona y la LH, se mantienen en niveles elevados dentro del rango de normalidad para el sexo masculino o ligeramente por encima de este nivel. Durante la pubertad, los individuos con SIA incompleto mantienen concentraciones de testosterona y LH dentro del rango normal para su edad o discretamente elevadas²². En las formas completas, los niveles de testosterona se elevan en el momento de la pubertad. Correlativamente, también aumentan los de la LH, lo que sugiere que existe una resistencia androgénica a nivel hipotalámico-hipofisario. El aumento de las gonadotrofinas, como consecuencia de la insensibilidad hipotálamo-hipofisaria a los andrógenos produce un incremento de la producción de testosterona y estradiol por las células de Leydig²³. De manera análoga, debido a que está conservada la actividad aromatasa (la enzima que transforma la testosterona en estradiol), también aumenta la síntesis de estrógenos, responsables últimos del desarrollo mamario durante la pubertad en estos individuos. La producción de AMH se mantiene normal puesto que la secreción y la función de las células de Sertoli no se afectan, aunque, en algunos casos de SIA completo, se han descrito restos müllerianos y síntesis inadecuada de AMH²⁴.

En resumen, el perfil hormonal del SIA es, según niveles de referencia para varones:

- LH aumentada

- Testosterona normal o ligeramente aumentada
- Estradiol aumentado
- FSH normal o aumentada

2.2. Criterios diagnósticos

El diagnóstico del SIA completo se basa principalmente en los hallazgos clínicos y en las pruebas de laboratorio. En una mujer pasada la edad de la pubertad, un desarrollo mamario normal y una amenorrea primaria ya debe hacer sospechar un SIA. Para las formas parciales o leves, puede requerirse una historia familiar que oriente a una herencia ligada al cromosoma X. En cualquier caso, la determinación del cariotipo, así como las determinaciones hormonales (testosterona, DHT), son esenciales a fin de excluir los defectos en la biosíntesis de la testosterona o el déficit de la enzima 5 α -reductasa.

Las pruebas de imagen pueden mostrar una vagina corta, la ausencia de útero y otros restos de los conductos de Müller o de Wolf. Como las gónadas serán siempre testículos, se pueden encontrar en cualquier posición, desde el abdomen hasta los labios mayores/escroto, aunque lo más frecuente es detectarlos en la región inguinal.

Con todo, al diagnóstico de confirmación del SIA se llega con la determinación del defecto molecular en el gen *AR*²⁵. Recientemente se han descrito análisis o signos ecográficos que pueden identificar fetos con SIA si existe antecedente de un hermano o familiar afecto^{26,27}.

Los criterios diagnósticos a seguir son los siguientes (Tablas 2 y 3):

Tabla 2. Requerimientos diagnósticos

Mínimos	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis y árbol genealógico • Examen físico • Examen genital • Ecografía o RNM • Cariotipo • Testosterona
Deseables	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis del gen <i>AR</i> y otros estudios moleculares si no se confirmara el gen candidato • Otros estudios hormonales (FSH, LH, AMH, estradiol, DHT) • Urografía (si se sospecha malformación renal) • Valoración por cirujano plástico

Tabla 3. Requerimientos de Laboratorio

- Cariotipo 46,XY
- Testosterona normal o aumentada
- DHT normal o discretamente disminuida
- LH normal o aumentada
- En el SIA completo, reducción de los niveles de testosterona y LH a los tres meses del nacimiento²⁸ (aunque se observa una amplia variabilidad a esta edad tanto en 46,XY normales como en los SIA)

1. La feminización testicular o SIA completo ocurre en individuos que se han educado como niñas o mujeres que consultan por amenorrea primaria o en RN o lactantes niñas que presentan hernias inguinales que contienen gónadas masculinas. La confirmación del cuadro requiere que el cariotipo sea 46,XY, junto a la ausencia de genitales internos femeninos (aunque, como se ha comentado, este no es un criterio excluyente ya que se han descrito algunos casos con diagnóstico molecular confirmado que presentan conductos müllerianos internos). Otras determinaciones clínicas y analíticas no son necesarias para el diagnóstico, pero pudieran tener importancia para el seguimiento y el diagnóstico diferencial: la RNM o la ecografía, para localizar los testículos; el examen mamario, para valorar su estadio de desarrollo; la inspección de genitales externos, pubis y axilas, para comprobar la presencia o no de vello; la determinación de testosterona (normal o elevada), de las gonadotrofinas FSH y LH (normales o ligeramente aumentadas), de estradiol (normal o elevado para valores masculinos) o de AMH (normal). Siempre que ello sea posible debe intentarse conseguir el diagnóstico molecular que confirme la presencia de una mutación en el gen *AR*.

2. En los casos de SIA incompleto, dependerá del momento en el que se hizo la consulta. Así, si se hace al nacimiento por ambigüedad sexual, será necesaria la realización de un cariotipo para confirmar que se trata de un varón. Se deberán poner en marcha las exploraciones clínicas y hormonales que confirmen que las gónadas son testículos con secreción normal de testosterona. Se deberá orientar el diagnóstico diferencial de las distintas formas de ADS con cariotipo 46,XY y solicitar el diagnóstico molecular después de haber escogido el gen candidato (*AR*). En varones adultos, aparte del cariotipo y del examen general y genital, se deberá realizar un seminograma para valorar el grado de afectación de su fertilidad. Ante una azoospermia o criptozoospermia, se sospechará un SIA en varones hi-

povirilizados (aspecto eunucoide o virilización incompleta), con ginecomastia, antecedentes de haber sido intervenidos de hernia inguinal en la infancia y niveles normales o elevados de testosterona, gonadotrofinas y AMH.

2.3. Diagnóstico diferencial

Se especifican sólo los diagnósticos diferenciales a la edad puberal cuando la consulta es por amenorrea primaria.

2.3.1. Déficit de la enzima 5 α -reductasa:

En este síndrome existe un bloqueo del paso de la testosterona a dihidrotestosterona (DHT), su metabolito más activo, por lo que se trata de individuos con desarrollo de genitales internos masculinos (dependientes de la testosterona) pero no de los externos (dependientes de la DHT). Presentan ambigüedad sexual al nacimiento (aunque en algunos casos son completamente femeninos y por lo tanto similares a los SIA completos) y virilización durante la pubertad. Generalmente se les asignaba el sexo femenino pero mostraban virilización durante la pubertad, con escaso vello corporal y facial, sin desarrollo mamario ni acné y un importante desarrollo muscular (tipo masculino). Actualmente se aconseja la asignación de sexo masculino, excepto si los genitales externos son completamente femeninos. Al diagnóstico se llega mediante la comprobación de la falta de actividad 5 α -reductasa en cultivos de fibroblastos de biopsia de piel genital o preferiblemente mediante la secuenciación completa del gen *SRD5A2*^{29,30}. Su tratamiento consiste en la potenciación del sexo asignado, la orquidectomía si se ha adjudicado el sexo femenino y cirugía plástica feminizante (si el sexo asignado es el femenino, aunque actualmente no se considera necesario la reducción del clítoris excepto si el aumento de los cuerpos cavernosos sobrepasa el estadio 2 de Prader) o virilizante (si el sexo asignado es el masculino y existe un hipospadias).

2.3.2. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser:

(MIM#27700) También hay ausencia de útero y vagina, por falta del desarrollo de los conductos müllerianos, pero las gónadas son femeninas normales y se produce un desarrollo puberal también normal. En consecuencia, tienen fenotipo femenino con vello púbico y axilar y cariotipo 46,XX. Se trata de la segunda entidad, en frecuencia, que produce amenorrea primaria. Frecuentemente se asocia a anomalías renales (30%) o esqueléticas (12%), sobre todo en las



formas asimétricas del síndrome.

2.3.3. Síndrome de Kallmann:

(MIM+308700; #147950; ORPHA478; ICD-10:E23.0) Se produce por un déficit de LH y se presenta como un cuadro de hipogonadismo hipogonadotropo junto a anosmia en algunos casos (por la ausencia de bulbos olfatorios). Es más frecuente en varones (ligada al X), aunque también se han descrito mujeres con anosmia parcial. Se diagnostica por la secuenciación de los genes *KAL1* y *KAL2 (FGR1)* y otros genes implicados. El cariotipo debe ser 46,XX.

sa y 17,20-desmolasa (gen *CYP17A1*) y déficit de 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa o 17-ceto-reductasa (gen *HSD17B3*). Todos cursan con ausencia de útero.

2.3.6. Disgenesia gonadal pura 46,XX, 46,XY o Síndrome de Swyer, o mixta:

(MIM#40004; ORPHA242; ICD-10:Q97.3) Estas pacientes presentan habitualmente talla normal o alta, genitales internos femeninos y gónadas disgenéticas (streak gonad o cintilla gonadal). En presencia de cromosoma Y el riesgo de desarrollar gonadoblastomas o disgerminomas es alto y

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de las principales causas de Amenorrea Primaria ³¹

	Síndrome MRKH	SIA Completo	Disgenesia gonadal 46XY
Fenotipo	femenino	femenino	femenino
Desarrollo de mamas	++	++	+/-
Pelo pubis/axilar	++	-	+/-
Vagina	no/hipoplásica	sí	sí
Gónada	ovario	testículo	streak
Útero	no/rudimentario	no (muy poco frecuente)	sí
Testosterona	baja	niveles de varón	baja
LH	normal	normal/discretamente elevada	alta
FSH	normal	normal/discretamente elevada	alta
Estradiol	normal	normal	bajo
Cariotipo	46XX	46XY	46XY
Patrón de herencia esporádico	ligado a X recesivo	Recesivo X / Y / autosómico	
Otras anomalías	renales (30%), esqueléticas (12%)	-	-

2.3.4. Agenesia de células de Leydig por anomalía en el receptor para LH:

Se presentan como ambigüedad sexual al nacimiento o como amenorrea primaria más déficit total del desarrollo de los caracteres sexuales durante la pubertad. El cariotipo es 46,XY, la testosterona es baja, la LH elevada y la FSH normal. No hay respuesta de las células de Leydig a la estimulación con hCG. El diagnóstico molecular debe detectar mutaciones inactivadoras en el gen *LHCGR*.

2.3.5. Déficit enzimáticos que se expresan como ambigüedad sexual al nacimiento:

déficit de la proteína StAR (gen *StAR*), déficit de 20,22-desmolasa (gen *CYP11A1*) y déficit de 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (gen *HSD3B2*) en los que se produce una insuficiencia suprarrenal grave, déficit de 17alfa-hidroxila-

temprano, por lo que se recomienda la gonadectomía profiláctica precoz.

2.3.7. Monosomía 45,X (síndrome de Turner):

(ORPHA881; ICD-10:Q96) Clínicamente se caracteriza por retraso de desarrollo puberal, talla baja, pterigium colli, tórax en escudo y amenorrea primaria. Los mosaicismos 45,X/46,XX pueden tener talla normal, incluso menstruar y quedar gestantes.

2.4. Etiología: Genética y patogenia

2.4.1. Modo de herencia:

El SIA es una enfermedad genética, de carácter recesivo ligada al cromosoma X, producida por diversas mutaciones

del gen del receptor androgénico (*AR*).

2.4.2. Genética molecular:

En la mayoría de los casos de síndromes de insensibilidad completa (SICA) se han detectado mutaciones sin sentido (80%), deleciones parciales (7%), codones de terminación (7%), anomalías de corte y empalme (2%) y deleciones completas del gen *AR* (1%). Por el contrario, en los casos de síndromes de insensibilidad androgénica parcial sólo se encuentran mutaciones en el 20% de los mismos. Para una descripción pormenorizada de estas mutaciones puede consultarse la siguiente dirección [http:// www.androgendb.mcgill.ca](http://www.androgendb.mcgill.ca) ³². Una de las series de mutaciones más extensa publicada recientemente corresponde a pacientes estudiados en España ³³.

2.4.3. El gen AR:

Se encuentra situado en la región Xq11-12 y codifica para una proteína de 917 aminoácidos (98.918 Da) que pertenece al grupo de receptores nucleares del tipo receptor esteroide de clase I. Tiene tres dominios mayores funcionales: el dominio amino-terminal (NTD) codificado por el exón 1 (1.586 pb), que posee una función moduladora; el dominio de unión al ADN (DBD) codificado por los exones 2 y 3 (152 y 117 pb, respectivamente); y el dominio de unión al ligando (LBD) codificado por los exones 4 al 8 (entre 131 y 288 pb).

2.4.4. Citogenética:

Los casos de SIA presentan un cariotipo normal de varón (46,XY) aunque algunas veces se han descrito otros cariotipos anormales coincidentes con la enfermedad (47,XXY ³⁴, inv(X),Y ³⁵).

2.4.5. Historia clínica genética:

El 59% de las familias estudiadas por Boehmer et al (2001) ⁶ presentaban familiares afectados (tanto en casos de SICA como de SIA parcial) por lo que se hace necesario, siempre, la realización e interpretación del árbol genealógico.

2.5. Correlación Genotipo-Fenotipo:

Las deleciones más extensas y los codones de terminación prematura se han detectado sólo en pacientes con SICA, mientras que las sustituciones de aminoácidos (el 80% de las cuales se localizan en el dominio de unión a la hormona y el 20% restante en el dominio de unión al ADN) aparecen

en todo el espectro clínico, desde varones infértiles a mujeres con el síndrome completo. En algunas ocasiones, sin embargo, no se han detectado mutaciones ni en el gen *AR* ni en sus regiones flanqueantes ³⁶.

Se han descrito al menos tres mecanismos para explicar esta situación. Primero, las mutaciones pueden localizarse en el interior de las secuencias intrónicas, interfiriendo la formación del ARNm ^{37, 38}; segundo, puede impedirse la interacción con un coactivador proteico necesario para la función del complejo andrógeno-receptor androgénico ⁴ y, tercero, el mosaicismo somático para las mutaciones puede hacer que el gen *AR* se manifieste normalmente en algunos tejidos ³⁹.

En algunos pacientes con SIA parcial debido a mutaciones por sustitución de aminoácidos en el dominio de unión a la hormona, la resistencia a los andrógenos puede superarse parcialmente mediante la administración de dosis suprafarmacológicas de andrógenos ⁴⁰. A veces se ha constatado una expresividad variable y por lo tanto fenotipos variables debido a la existencia de mosaicismo somático para las mutaciones descritas en los casos de SIA parcial, no así en los casos de SICA ^{39, 41}. Boehmer et al (2001) ⁶ concluyen que la variación fenotípica se observa en los casos de SIA parcial pero está ausente en los casos de SICA.

2.6. Métodos diagnósticos

Tras la sospecha clínica y la realización de pruebas de laboratorio hormonales y cariotipo, el diagnóstico de confirmación del SIA se logra con la determinación del defecto genético en el gen *AR* (ver epígrafe "Criterios Diagnósticos"). La secuenciación intrón-exón de este gen detecta mutaciones en el 95% de los casos de SIA completa y en menos del 50% de SIA parcial. En una amplia serie analizada en España, entre 59 pacientes portadores de mutaciones en el gen *AR*, el 78% eran formas completas y sólo el 22% formas parciales ³³. En casos de SIA leve el rendimiento del estudio puede ser aún menor.

2.7. Evolución y Evaluación

Aparte de los problemas psicológicos derivados de la ambigüedad sexual y del posible riesgo de malignización de las gónadas, que será analizado en otra sección, todos los SIA pueden presentar complicaciones en el adulto, fundamen-



talmente la osteoporosis y la infertilidad.

Los esteroides sexuales son reguladores clave para la adquisición de la masa ósea, tanto en hombres como en mujeres. En cualquier proceso donde no se sintetizan o exista dificultad para que ejerzan su acción sobre el metabolismo óseo, existe una inadecuada cantidad de masa ósea. En consecuencia, los andrógenos son necesarios para el desarrollo del esqueleto (aunque en el sexo masculino la mayor parte de la regulación de la mineralización del esqueleto corre a cargo del estradiol formado a partir de la testosterona), por lo que estos pacientes alcanzan una masa ósea normal al final de la pubertad si ésta se ha desarrollado en presencia de las hormonas de origen testicular, pero en cambio no alcanzan el pico de masa ósea óptima que se consigue en la juventud si han sido orquitectomizados, frecuentemente aunque reciban tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos a partir de la edad puberal y son por lo tanto frecuentemente osteopénicos. Este riesgo no ocurre en otras formas de ADS 46,XY, como el déficit de la enzima 5 α -reductasa, en el que hay niveles adecuados de testosterona pero no de DHT, que no parece influir tanto en el remodelado óseo ⁴².

En el SIA completo hay varios estudios que determinan la reducida densidad mineral ósea de estas mujeres que no termina de corregirse porque el tratamiento administrado es insuficiente o porque su cumplimiento es inadecuado. La osteopenia no es tan manifiesta cuando el SIA es incompleto mientras se mantenga la gónada, pero el riesgo de fractura osteoporótica es el mismo cuando se ha extirpado ⁴³.

Recientemente se ha evaluado la posible asociación del SIA con la obesidad o la enfermedad cardiovascular, y aunque se dispone de pocos trabajos, parece que las mujeres con SIA presentan un incremento de la masa grasa, así como mayores niveles de colesterol (total y LDL) y mayor resistencia a la insulina, lo que hace reflexionar sobre los consejos que deben mantenerse en el seguimiento de estas pacientes ⁴⁴.

2.7.1. Pronóstico:

El pronóstico para el SIA completo es bueno si se extirpa el tejido testicular en el momento apropiado, aunque este momento está sujeto a discusión. El pronóstico para el síndrome incompleto depende del grado de ambigüedad de los genitales y de la adecuación física y psicosocial al sexo asignado.

2.7.2. Aspectos psicosociales:

Fundamentalmente conciernen a la asignación del sexo, a la información sobre su pronóstico y a la secuencia de revisiones o pruebas médicas, a las consecuencias de la cirugía y a la sexualidad. Aunque los resultados son frecuentemente satisfactorios, existe una variedad de factores que pueden tener implicaciones psicosociales en el individuo con SIA, que pudieran inclinar a un cambio de sexo en el futuro. Es por ello necesario realizar protocolos estandarizados y detallados para asignar el sexo/género, para el momento de la cirugía (gonadectomía), y para la prescripción de otros tratamientos y correcciones quirúrgicas que faciliten su tarea a los profesionales y familias encargadas de sus cuidados ⁴⁵.

2.7.3. Consideraciones sobre el tratamiento:

2.7.3.1. Refuerzo de la identidad sexual

SIA completo: En las formas completas, en las que los genitales externos son de una mujer normal no se plantean dilemas en la asignación del sexo. Las personas afectadas son educadas como mujeres, y cuando consultan por amenorrea primaria en la pubertad, aparte de reforzar la identidad femenina, el pediatra puede requerir la colaboración de un psicólogo o psiquiatra para ayudar al paciente o a la familia en el momento del diagnóstico, y prepararlos para las secuencias de diagnósticos y tratamientos que les esperan más adelante en la vida ⁴⁶.

Una práctica común consiste en la extirpación de los testículos después de la pubertad, cuando la feminización de la persona afectada se haya completado, ya que se produce feminización en parte por la producción estrogénica testicular y en parte por la conversión periférica de los andrógenos a estrógenos. La razón de la gonadectomía postpuberal reside en el posible riesgo de malignidad testicular, muy rara antes de la pubertad. Sólo en caso de que los testículos se palpén en zona inguinal y ocasionen incomodidad o por razones estéticas, será necesaria su extirpación previa. En este caso, será necesaria una terapia hormonal de reemplazo con estrógenos para iniciar la pubertad, mantener la feminización y evitar la osteoporosis ⁴⁶⁻⁴⁹. Para las vaginas cortas pueden utilizarse técnicas de dilatación o cirugía, que permitan las relaciones sexuales y eviten la dispareunia.

En el estudio de Wisniewski et al de 2000 ⁴⁹ se evaluó mediante un cuestionario el estado físico y psico-sexual de 14 mujeres con SIA completo, y el desarrollo sexual de estas mujeres fue satisfactorio tanto para los médicos que las

evaluaron como para las voluntarias. La mayoría de ellas refirieron estar satisfechas con su desarrollo psicosexual, todas se mostraron complacidas con haber sido educadas como mujeres y ninguna deseó un cambio de sexo.

En un trabajo reciente, la evaluación anatómica de los genitales externos y las contestaciones a un cuestionario sobre salud sexual en un grupo de mujeres con SIA, no mostró diferencias respecto de un grupo control de mujeres sin este síndrome. Tampoco se advirtieron peores grados de satisfacción en la consecución del orgasmo o frecuencia de relaciones sexuales ⁵⁰.

SIA incompleto: La asignación de sexo a los recién nacidos con ambigüedad genital sigue siendo la decisión más difícil y complicada para las familias y los médicos que participan en el diagnóstico de los SIA, y sigue siendo objeto de controversia entre los profesionales y grupos de auto-ayuda. Es por ello lógico que una adecuada decisión se fundamente en un diagnóstico exacto, y una predicción de lo que puede ocurrir en la pubertad y la vida adulta del individuo afectado ⁴¹.

Algunas guías han propuesto incluso el uso de tratamientos androgénicos desde el nacimiento para valorar la respuesta de los genitales, antes de asignar un sexo ⁵¹. Esta medida, sin embargo, no se ha fomentado entre los pediatras, ya que no existe evidencia de que una buena respuesta a la testosterona exógena en los recién nacidos será seguida por una respuesta similar a la que se espera en la pubertad. Sólo estaría justificado si se ha diagnosticado un mosaicismos con presencia de gen normal AR. En rigor, el sexo del recién nacido se asigna en función del fenotipo genital y hormonal, la viabilidad de la cirugía reconstructiva y los estudios moleculares del gen AR.

En el SIA parcial con genitales externos predominantemente femeninos, los problemas son similares a los descritos en SICA, con la excepción de que la gonadectomía se recomienda realizarla antes de la pubertad para así evitar las molestias físicas y emocionales de la clitoromegalia.

Cuando existe ambigüedad genital o más próximo al sexo masculino, la asignación de sexo es un proceso complejo que requiere la evaluación por un equipo multidisciplinario y debe ser resuelto lo más pronto posible. Aparte de las consideraciones anatómico-quirúrgicas, sería interesante una prueba de respuesta a la testosterona exógena para valorar cómo sería su respuesta en la pubertad y por si un crecimiento del pene pudiera facilitar la cirugía reconstructiva ²⁰.

Si tienen pene, aun siendo pequeño, y se les asigna el sexo masculino, puede que sea en la pubertad cuando se manifieste más floridamente el cuadro clínico al no desarrollar caracteres masculinos (hipogonadismo) y presentar crecimiento mamario (ginecomastia) en respuesta al aumento de los estrógenos. A pesar del crecimiento pequeño del pene, los varones afectados que han sido atendidos no han referido que esas alteraciones frenen su deseo sexual ni que eviten las relaciones sexuales con mujeres ⁵¹.

Si fuese necesario, se puede recurrir a la cirugía plástica para la reconstrucción de los genitales externos o internos, con técnicas que se hacen en menos tiempo y con menos complicaciones ⁵² incluso desde la misma infancia ^{53,54}.

SIA leve: Para pacientes con la forma leve y cuando no existe más trastorno que la esterilidad, la valoración y su adecuado tratamiento debe realizarse en clínicas de fertilidad.

2.7.3.2. Gonadectomía: (ver Neoplasias Asociadas)

2.7.3.3. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS): En la mayoría de los cuadros que provocan una SIA existe también un hipoestrogenismo de base que justifica su reemplazo farmacológico por las consecuencias tardías que más arriba hemos analizado. En este sentido, el THS no sólo ha demostrado su eficacia para el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales, sino que su facultad preventiva y terapéutica se extiende a otros procesos más tardíos, como pueden ser la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares ^{55,56}.

El principio general consiste en una terapia de reemplazamiento estrogénico si se demuestra una situación de hipoestrogenismo. Se lleva a cabo con el fin de evitar la deficiencia estrogénica a largo plazo. Sin embargo, no disponemos de evidencias que nos indiquen si el THS debe administrarse a las dosis habituales que se usan durante el climaterio o debieran ser más elevadas que en ese periodo. Comoquiera que en ambas situaciones se persigue la mínima dosis eficaz, podemos copiar el patrón de terapia estrogénica de la menopausia.

En la SIA completo se puede tratar con estrógenos a la dosis suficiente para permitir la lubricación vaginal y la ganancia ósea. En ausencia de caracteres sexuales secundarios o desarrollo subóptimo, se plantea la administración de cantidades crecientes de estrógenos hasta alcanzar el desarrollo mamario y genital deseado. Las nuevas formulaciones disponen además de preparados más naturales que minimizan algunos de sus efectos secundarios, funda-



mentalmente las cefaleas o la mastalgia. Desde el punto de vista de la prevención de la osteoporosis, en cualquiera de las opciones, la ganancia ósea se consigue al poco tiempo de iniciar el THS ^{57,58}.

A la hora de elegir un modelo de THS, se deben perseguir la eficacia y seguridad como primera medida, aunque también puede ser importante su comodidad, por la capacidad que tiene este factor de influir sobre el índice de cumplimiento. Los THS pueden administrarse de forma oral, transdérmica o vaginal. No hay evidencias de mayor eficacia o seguridad con ninguna vía ⁵⁹.

Para el tipo de estrógenos, existen varias preparaciones disponibles, unas naturales y otras sintéticas. Aunque se podría pensar que los primeros son más seguros o más eficaces que los sintéticos, los receptores celulares para ellos son comunes (ER1, ER2, receptor de estrógenos tipo 1 y tipo 2) y no distinguen unos de otros.

Como efectos adversos con el THS se han descrito hinchazón, mastodinia y dolor de cabeza. Las contraindicaciones en estas edades son mínimas, si acaso la trombosis venosa cuando existe una historia familiar de tromboembolias.

Sobre la idoneidad de mantener el THS, cabrían las mismas pautas que se siguen en caso de fallo ovárico precoz o menopausia quirúrgica. Por último, existen varios argumentos que justifican un adecuado seguimiento de la paciente en tratamiento, Por ejemplo, en algunas situaciones se hace difícil alcanzar una adecuada masa ósea. En estos casos

se requiere su medida periódica para valorar la eficacia y reforzar el cumplimiento de los remedios usados. Sólo si hay contraindicación al uso de estrógenos y se comprueba el diagnóstico de osteoporosis, es cuando está indicado el uso de bisfosfonatos ⁶⁰.

Tabla 5. Tipos de estrógenos

Tipo de estrógeno	Dosis	Vía
Valerato de estradiol	1 mg	Oral
Estradiol	1,5 mg	Percutánea
	25-100 ug	Transdérmica
Estrógenos conjugados equinos	0,3-0,6 mg	Oral

2.7.3.4. Tratamiento de la esterilidad: Las formas completas de SIA las padecen mujeres que son, evidentemente, estériles por la falta de útero y de gónadas. Sólo cabría la subrogación (útero de alquiler) y la donación de ovocitos o embriones, aunque la práctica de la subrogación no está permitida en la legislación española sobre Medicina Reproductiva. Para los varones con azoospermia y bloqueo completo de la línea germinal se debe recurrir a un donante de semen, pero en los casos de oligozoospermia grave o azoospermia con presencia de espermátidas o células redondas, se pueden aplicar varias técnicas de reproducción asistida diseñadas para ello ⁶¹.

nica del propio testículo ⁷³. Otros se inclinan por realizar una biopsia tan pronto como el SIA se haya diagnosticado y recomiendan la extirpación prepuberal de las gónadas si se detectan lesiones premalignas o carcinoma in situ ⁷⁴.

Para los casos incompletos que se educan como niñas sí es preferible una extirpación temprana de los testículos, para evitar tanto el riesgo de cáncer como el desarrollo de caracteres masculinos en la pubertad o crecimiento del clítoris y fusión de los labios, e instaurar un tratamiento sustitutivo con estrógenos a la edad normal del desarrollo puberal ⁷⁵.

La técnica quirúrgica para la gonadectomía es preferentemente de tipo laparoscópico porque reduce la morbilidad y la estancia hospitalaria comparada con la técnica abierta ⁷⁶.

3.2. Cáncer de próstata

En 1992 Newmark et al ⁷⁷ sugirieron que una mutación somática en el gen *AR* podía incrementar el riesgo de cáncer de próstata. Desde entonces se han comunicado resultados en los que ciertas mutaciones en el gen *AR* pueden jugar un papel importante referido al tipo histológico del tumor, a un adelanto de la edad en la aparición de sus primeras manifestaciones y a una mayor progresión del cáncer de próstata mediante metástasis a larga distancia, basado en una longitud corta de la secuencia repetitiva CAG en el gen *AR* ⁷⁸⁻⁸⁰.

En 2002, Chang et al ⁸¹ en un estudio sobre frecuencias alélicas en el gen *AR* no encuentra, sin embargo, correla-

ción entre el cáncer de próstata y las secuencias repetitivas CAG, pero sí con las secuencias GGC (también en el exón 1 y que codifican glicinas). También se ha sugerido que ciertas mutaciones del gen *AR* podrían incrementar el riesgo de desarrollo del cáncer de próstata ⁸², en ocasiones a través de un mecanismo que favorecería la hormono-resistencia ⁸³. Es posible consultar el mapa de estas mutaciones en *The Androgen Receptor Gene Mutations Database World Wide Web Server*, con fecha de noviembre de 2010 ³².

Pero debemos precisar que las asociaciones entre mutaciones somáticas y/o las secuencias polimórficas del exón 1 del gen *AR* y la predisposición al cáncer de próstata no afecta a las pacientes con SIA: afecta a los varones 46,XY sin mutaciones genómicas en el gen *AR* y por lo tanto sin SIA.

3.3. Cáncer de mama

En 2001, Giguere et al ⁸⁴, encontraron una relación significativa entre la longitud de las secuencias repetitivas CAG del gen *AR* y el desarrollo del cáncer de mama, de manera que secuencias cortas (menos de 39 repeticiones) disminuían significativamente el riesgo del cáncer frente a mujeres con secuencias largas (40 o más repeticiones). Este efecto se debería a una mayor respuesta y sensibilidad a los andrógenos. Por otra parte, mujeres con mutación del gen *BRCA* y del gen *AR* tienen menos exposición androgénica en sus tejidos mamarios, con lo que se pierde su efecto antimitótico y se hacen más susceptibles al cáncer ¹⁸.

3 NEOPLASIAS ASOCIADAS

3.1. Cáncer testicular

Los pacientes con SIA muestran una mayor tendencia a la malignización de las gónadas, procediendo la mayoría de los tumores de las células germinales (gonadoblastoma o disgerminoma) aunque también se han descrito seminomas puros ⁶². El riesgo se mantiene bajo antes de los 25 años de edad ^{63,64}, siendo más frecuente entre los 30-50 años ^{65,66}, y estimándose una media de afectados del 5% ⁶⁷⁻⁷¹.

La mayoría de los autores y guías sobre SIA, inclinados por este bajo riesgo de neoplasia, prefieren posponer la gonadectomía hasta que se hayan desarrollado definitivamente los caracteres sexuales en la pubertad, al menos pasados los 16 años, y tras el desarrollo mamario completo proceder a su extirpación, aunque mientras tanto deben mantenerse controles clínicos y de imagen (seguimiento ecográfico o con RNM de la gónada) ⁷². El retraso en la realización de la gonadectomía se justifica por la producción estrogé-

4 CONSEJO GENÉTICO

Modo de herencia: Enfermedad genética, de carácter recesivo ligada al cromosoma X.

Riesgo para los padres del paciente: Al tratarse de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, los individuos cromosómicamente mujeres (46,XX) con una mutación en uno de sus dos cromosomas X serán portadoras asintomáticas (no afectadas) y los individuos cromosómicamente varones (46,XY), al tener un solo cromosoma X, no podrán ser portadores y por lo tanto serán siempre o afectados o no

afectos. La madre de un individuo 46,XY afecto puede ser portadora heterocigota de la mutación, sin mostrar ningún efecto fenotípico, aunque se ha descrito que pueden presentar una distribución asimétrica del vello pubiano y una edad tardía de la menarquia. En este caso, el riesgo de transmisión es de un 50% de hijas portadoras asintomáticas de la mutación y un 50% de hijas no portadoras, así como de un 50% de hijos afectados (que tendrían un cariotipo XY pero un fenotipo, en general, femenino) y un 50% de hijos no afectados.



En un caso especial, el estudio de dos familias con madres portadoras pero abuelas no portadoras ha permitido demostrar que la mutación en el gen *AR* se originó en el cromosoma X del correspondiente abuelo materno³³.

Riesgo para los hermanos del paciente: Si el paciente afectado corresponde a un SICA hereditario, al ser la madre portadora asintomática, los hermanos varones tienen un 50% de riesgo de estar afectados y un 50% de no estarlo; las hermanas tienen un 50% de riesgo de ser portadoras, y un 50% de ser no portadoras.

Riesgo para los hijos del paciente: Por las especiales características genéticas de la enfermedad, es excepcional que el padre pueda transmitir la mutación, ya que en caso de poseerla probablemente habría mostrado un fenotipo femenino y habría sido educado como tal, o sería un varón estéril. No obstante lo anterior, algunos hombres afectados de formas parciales de SIA son fértiles, mostrando testes descendidos, densidad espermática normal y volumen del eyaculado disminuido⁸⁵, por lo que esta posibilidad no puede ser descartada. En este último e inusual caso el riesgo de transmisión de la mutación sería 100% de hijas portadoras y 100% de hijos sanos no portadores.

En caso de ser la madre portadora de la enfermedad, los riesgos para la descendencia son los mismos que los descritos en "Riesgos para los padres".

Otros miembros de la familia: El riesgo para ellos vendrá determinado por la posición que ocupen en el árbol genealógico respecto al paciente. Por ejemplo, el riesgo para los sobrinos y los primos hermanos de un individuo afecto

dependerá, a su vez, del *status* genético de los hermanos y tíos maternos de éste.

Diagnóstico prenatal: La ausencia de genitales masculinos en la ecografía de un feto previamente diagnosticado de un cariotipo 46,XY debe hacer sospechar la enfermedad, al igual que la existencia previa de una madre heterocigota (portadora). El diagnóstico de la misma puede hacerse mediante el estudio de polimorfismos del receptor androgénico en células provenientes de líquido amniótico (amniocentesis, sobre la 15-16 s.g.) o extraído a partir de vellosidades coriales⁸⁶ (biopsia de corion, sobre la 11-14 s.g.⁸⁷) o incluso sobre sangre fetal (cordocentesis, sobre la 19-20 s.g. o posterior) mediante estudio genético molecular de las mutaciones correspondientes.

Reproducción asistida: El actual desarrollo tecnológico y metodológico permite varias posibilidades. Si se trata de una mujer portadora de mutaciones para el SIA podría optarse por una donación de ovocitos o por un diagnóstico preimplantatorio con determinación del sexo genético y transferencia de fetos hembras o, al menos teóricamente, con una determinación mediante PCR de la mutación de la que sea portadora la mujer, pudiendo en este caso determinar no sólo el sexo sino directamente la presencia de la mutación, conservando la posibilidad de transferencia de embriones varones no afectados. Curiosamente se ha descrito un caso de síndrome de insensibilidad androgénica después de la realización de un diagnóstico preimplantatorio para selección de sexo en una mujer sana, con tres hijas, cuando buscaba un hijo varón (Kilani, Z. Et al, 2009)⁸⁸. En caso de un SIA parcial, con fenotipo varón, estéril, la única posibilidad es la donación de esperma.

5 PROTOCOLOS

5.1. Protocolo Diagnóstico

- Ante la sospecha de SIA completo en una mujer con amenorrea primaria se debe realizar una exhaustiva evaluación clínica, incluyendo examen de genitales externos y tacto vaginal o rectal, más examen mamario y vello axilar.

- El fenotipo clásico del SIA completo y el cariotipo 46,XY establece el diagnóstico clínico.
- En caso de confusión con otros cuadros (déficit de 5 α reductasa) se necesita la determinación de la testosterona y la dihidrotestosterona (aunque estas determinaciones no siempre consiguen deslindar los dos síndromes).

- El solapamiento fenotípico del SIA en sus formas incompletas con otros estados intersexuales dificulta el diagnóstico, principalmente al nacimiento y durante la infancia.
- La confirmación diagnóstica se basa en estudios moleculares que detecten mutaciones del gen *AR* por medio de secuenciación directa del ADN del paciente.
- El ADN del paciente se puede obtener de linfocitos de sangre periférica mediante una extracción que no requiere ayuno.
- Para diagnóstico prenatal, el ADN se puede obtener de células fetales mediante amniocentesis (entre semanas 15 y 18 de gestación) o por obtención de vellosidades coriónicas (entre semanas 11 y 12 de gestación).

5.2. Protocolo de seguimiento

Prenatal: Ante la sospecha de SIA por antecedentes familiares

- Valorar la posibilidad de realizar un análisis mutacional del gen *AR*: Amniocentesis / Vellosidades coriónicas.

Neonatos:

- Examen físico y genital completo.
- Ecografía o RNM abdominal y pélvica en busca de las gónadas (testículos).
- Completar los estudios citogenéticos (cariotipo) y moleculares (gen *AR*) en caso de no haber sido realizados.
- Consulta especializada de consejo genético y apoyo psicológico a los padres.

Infancia:

- Evaluación clínica anual y examen físico completo (curvas de crecimiento) hasta los 6 años, posteriormente cada 2 o 3 años.
- Evaluación endocrinológica: Control de testosterona, LH, FSH y AMH,
- Ecografía abdominal y pélvica anual hasta la pubertad, en busca de posibles tumoraciones.

- Evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación primaria. Reforzar identidad sexual. Ofrecer soporte psicológico al paciente y familiares.
- Consulta especializada de consejo genético.

Adolescentes:

- Evaluación clínica y examen físico completo cada año.
- Evaluación endocrinológica.
- Programar cirugía (gonadectomía) antes de la pubertad en casos de SIA incompleto con sexo asignado femenino, para evitar la virilización.
- Ofrecer soporte psicológico al paciente y familiares.
- Consulta especializada de consejo genético.
- Tratamiento hormonal para conseguir desarrollo de los caracteres sexuales.

Adultos:

- Mantenimiento del THS hasta la edad de 45-50 años,
- Determinación de la densidad mineral ósea mediante densitometría en busca de osteopenia u osteoporosis.
- Programar cirugía (gonadectomía) pasada la pubertad en casos de SIA completo (más de 16 a 18 años),
- Consulta especializada de consejo genético.
- Consulta especializada de cirugía plástica.
- Consulta especializada de esterilidad para varones con azoopermia u oligozoopermia.

6 ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS

- Asociación Española de Diagnóstico prenatal: www.aedprenatal.com
- Asociación Española de Genética Humana: www.aegh.org
- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER): www.ciberer.es
- Euro Gene Tests: www.eurogentest.org
- European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNL): www.eddnal.com
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): www.enfermedades-raras.org
- Gene Tests: www.genetests.org
- Grupo de apoyo a pacientes y familiares con SIA: www.grapsia.org
- Grupo de apoyo del Síndrome de Insensibilidad a los andrógenos (AISG Spain): www.aissg.org/AISinSpanish.htm
- Online Mendelian Inheritance on Man (OMIM): www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim
- Orphanet: www.orpha.net
- The Androgen Receptor Gene Mutations Database: www.androgendb.mcgill.ca

7 DEFINICIONES

- **Alelo:** Cada una de las formas alternativas que presenta un gen. Cada individuo tiene, en términos generales, dos alelos para cada gen.
- **Árbol Genealógico:** Es la representación esquemática, ordenada y exhaustiva, de los antecedentes personales y familiares del individuo que realiza la consulta.
- **Codón:** Conjunto de tres bases consecutivas en el ADN o en el ARN que codifican un aminoácido.
- **Delección:** Tipo de mutación consistente en la pérdida de un fragmento de ADN.
- **Enfermedad Rara:** Aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica, que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.
- **Exón:** Región del ADN que contiene la información necesaria para producir la proteína codificada en el gen. Esta región no se elimina durante el proceso de empalme ("splicing").
- **Expresividad:** Se usa para referirse al grado de severidad con el que se manifiesta un fenotipo.
- **Fenotipo:** La forma en que se expresa el genotipo en un determinado ambiente.
- **Genotipo:** El contenido genético de un individuo, codificado en el ADN.
- **Intrón:** Región del ADN que se transcribe al ARN primario pero que debe ser eliminada en el proceso de empalme ("splicing") de los exones.
- **Mosaicismo:** Condición en la que en un mismo individuo coexisten dos o más poblaciones de células con distinto genotipo.
- **Penetrancia:** Indica, en una población, la proporción de individuos que presentan un genotipo causante de enfermedad y que expresan el fenotipo patológico.
- **Portador:** Todo individuo que tiene una mutación en su genotipo sin que la exprese en su fenotipo.

8 REFERENCIAS

- Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65:1192-1211.
- Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 1989;44:264-269.
- Warne GL, Kanumakala SH. Molecular endocrinology of sex differentiation. *Semin Reprod Med* 2002;20:169-180.
- Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, Imasaki K, Kato S, Goto K, Yanase T, Ikuyama S, Nawata H. Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *New Eng J Med* 2000;343:856-862.
- Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:658-665.
- Boehmer AL, Brinkmann O, Bruggenwirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, Niermeijer MF, Brunner HG, Rouwe CW, Waelkens JJ, Oostdijk W, Kleijer WJ, van der Kwast TH, de Vroede MA, Drop SL. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:4151-60.
- Hannema SE, Scott IS, Hodapp J, Martin H, Coleman N, Schwabe JW, Hughes IA. Residual activity of mutant androgen receptors explains wolffian duct development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5815-22.
- Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathological study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10: 26-144.
- Morris JM, Mahesh VB, 1963 Further observations on the syndrome "testicular feminization". *Am J Obstet Gynecol* 87: 731-748.
- Papadimitriou DT, Linglart A, Morel Y, Chaussain JL. Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Res* 2006; 65:126-131.
- Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:606-610.
- Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3241-3250.
- Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10:42-8.
- Zuccarello D, Ferlin A, Vinanzi C, et al. Detailed functional studies on androgen receptor mild mutations demonstrate their association with male infertility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:580-588.
- La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1999;352:77-79.
- Li M, Sobue G, Doyu M, Mukai E, Hashizume Y, Mitsuma T. Primary sensory neurons in X-linked recessive bulbospinal neuropathy: histopathology and androgen receptor gene expression. *Muscle Nerve* 1995;18:301-308.
- Chauhan NS, Sharma YP, Sharma S, Sharma S. Complete androgen insensitivity syndrome with microtia: a rare presentation. *Jpn J Radiol*. 2011 Jan;29(1):67-71.
- Ferro P, Catalano MG, Dell'Eva R, Fortunati N, Pfeffer U. The androgen receptor CAG repeat: a modifier of carcinogenesis? *Mol Cell Endocrinol* 2002;193:109-120.
- Sinnecker GH, Hiort O, Nitsche EM, Holterhus PM, Kruse K. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. German Collaborative Intersex Study Group. *Eur J Pediatr*. 1997;156:7-14.
- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554-563.
- Sultan C, Paris F, Terouanne B, et al. Disorders linked to insufficient androgen action in male children. *Hum Reprod Update* 2001;7:314-322.
- Balducci R, Adamo M, Mangiantini A, Municchi G, Toscano V. Testicular responsiveness to a single hCG dose in patients with testicular feminization. *Horm Metabol Res* 1986; 21:449-452.
- Boyar RM, Moore RJ, Ronser W, et al. Studies of gonadotrophin-gonadal dynamics in patients with androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:1116-1122.
- Van YH, Li JL, Huang SF, Luo CC, Hwang CS, Lo FS. Novel point mutations in complete androgen insensitivity syndrome with incomplete müllerian regression: two Taiwanese patients. *Eur J Pediatr* 2003;162:781-784.
- Gottlieb B, Beitel L, Trifiro MA. Androgen insensitivity syndrome. En: www.geneclinics.org 2007.
- Corbetta S, Muzza M, Avagliano L, Bulfamante G, Gaetti L, Eller-Vainicher C, Beck-Peccoz P, Spada A. Gonadal structures in a fetus with complete androgen insensitivity syndrome and persistent Müllerian derivatives: comparison with normal fetal development. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1119.e9-1119.e14.
- Bianca S, Cataliotti A, Bartoloni G, Torrente I, Barrano B, Boemi G, Lo Presti M, Indaco L, Barone C, Ettore G. Prenatal diagnosis of androgen insensitivity syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 26(3):167-9.
- Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, David A, Sultan C, Bertrand AM, Morel Y, Chaussain JL. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:29-32.
- Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, Cartigny M, Pienkowski C, Polak M, Skordis N, Mazen I, Ocal G, Berberoglu M, Reynaud R, Baumann C, Cabrol S, Simon D, Kayemba-Kay's K, De Kerdanet M, Kurtz F, Leheup B, Heinrichs C, Tenoutasse S, Van Vliet G, Grüters A, Eunice M, Ammini AC, Hafez M, Hochberg Z, Einaudi S, Al Mawlawi H, Del Valle Nuñez CJ, Servant N, Lombroso S, Paris F, Sultan C. Phenotypical, Biological, and Molecular Heterogeneity of 5{alpha}-Reductase Deficiency: An Extensive International Experience of 55 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2):296-307.
- Fernández-Cancio M, Audí L, Andaluz P, Torán N, Piró C, Albisu M, Gussinyé M, Yeste D, Clemente M, Martínez-Mora J, Blanco A, Granada ML, Marco M, Ferragut J, López-Siguero JP, Beneyto M, Carles C, Carrascosa A. SRD5A2 gene mutations and polymorphisms in Spanish 46,XY patients with a disorder of sex differentiation. *Int J Androl*. 2011 Jun 2. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01136.x.
- Protocolo de Amenorrea primaria. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. En <http://www.sego.es>
- Gottlieb B. The Androgen Receptor Gene Mutations Database World Wide Web Server. En <http://www.androgendb.mcgill.ca> 2010.
- Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán N, Piró C, Vilaró E, Vicens-Calvet E, Gussinyé M, Albisu MA, Yeste D, Clemente M, Hernández de la Calle I, Del Campo M, Vendrell T, Blanco A, Martínez-Mora J, Granada ML, Salinas I, Forn J, Calaf J, Angerri O, Martínez-Sopena MJ, Del Valle J, García E, Gracia-Bouthellier R, Lapunzina P, Lapunzina P, Mayayo E, Labarta JJ, Lledó G, Sánchez Del Pozo J, Arroyo J, Pérez-Aytes A, Beneyto M, Segura A, Borrás V, Gabau E, Caimarí M, Rodríguez A, Martínez-Aedo MJ, Carrera M, Castaño L, Andrade M, Bermúdez de la Vega JA; Grupo de Apoyo al Síndrome de



- Insensibilidad a los Andrógenos (GrApSIA). Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1876-88.
34. Muller U, Schneider NR, Marks JF, Kupke KG, Wilson GN. Maternal meiosis II nondisjunction in a case of 47,XXY testicular feminization. *Hum Genet* 1990; 84:289-292.
35. Xu W, Robert C, Thornton PS, Spinner NB. Complete androgen insensitivity syndrome due to X chromosome inversion: a clinical report. *Am J Med Genet* 2003; 120A: 434-436
36. Griffin JE, Wilson JD, Snyder PJ, Matsumoto AM, Martin KA. Clinical manifestations and pathogenesis of disorders of the androgen receptor. En: <http://www.uptodate.com> 2011.
37. Ris-Stalpers C, Verleun-Mooijman MC, de Blaeij TJ, et al. Differential splicing of human androgen receptor pre-mRNA in X-linked Reifenstein syndrome, because of a deletion involving a putative branch site. *Am J Hum Genet* 1994; 54:609.
38. Brüggewirth HT, Boehmer AL, Ramnarain S, et al. Molecular analysis of the androgen-receptor gene in a family with receptor-positive partial androgen insensitivity: an unusual type of intronic mutation. *Am J Hum Genet* 1997; 61:1067.
39. Holterhus PM, Brüggewirth HT, Hiort O, et al. Mosaicism due to a somatic mutation of the androgen receptor gene determines phenotype in androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3584.
40. Grino PB, Griffin JE, Cushard WG Jr, Wilson JD. A mutation of the androgen receptor associated with partial androgen resistance, familial gynecomastia, and fertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:754.
41. Köhler B, Lumbroso S, Leger J, et al. Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:106-111.
42. Sobel V, Schwartz B, Zhu Y-S, Cordero JJ, Imperato-McGinley J. Bone mineral density in the complete androgen insensitivity and 5-alpha-reductase-2 deficiency syndromes. *J Clin Endocr Metab* 91: 3017-3023, 2006.
43. Bertelloni S, Baroncelli GI, Mora S. Bone health in disorders of sex differentiation. *Sex Dev* 2010 Sep; 4(4-5):270-84.
44. Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Russo G, Baldinotti F, Parrini D, Erba P, Simi P, Bertelloni S. Body composition and metabolic profile in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Sex Dev.* 2009; 3(4):188-93.
45. Cohen-Kettenis PT. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 Apr; 24(2):325-34
46. Dacou-Voutetakis C. A multidisciplinary approach to the management of children with complex genital anomalies. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:668-669.
47. Hiort O, Reinecke S, Thyen U, et al. Puberty in disorders of somatosexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:Supp 2:297-306.
48. Thyen U, Richter-Appelt H, Wiesemann C, Holterhus PM, Hiort O. Deciding on gender in children with intersex conditions: considerations and controversies. *Treat Endocrinol* 2005;4:1-8.
49. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* Aug 2000; 85:2664-2669.
50. Wilson JM, Arnhym A, CAMHpeau A, Ebbers M, Coakley F, Baskin L. Complete androgen insensitivity syndrome: An anatomic evaluation and sexual function questionnaire pilot study. *Pediatr Urol* 2010 Aug 16.
51. Kojima Y, Mizuno K, Nakane A, Kato T, Kohri K, Hayashi Y. Long-term physical, hormonal, and sexual outcome of males with disorders of sex development. *J Pediatr Surg.* 2009; 44(8):1491-6.
52. El Saman AM, Ismael AM, Zakherah MS, Nasr A, Tawfik RM, Bedaiwy MA. Enhancement balloon vaginoplasty for treatment of blind vagina due to androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril.* 2011; 95(2):779-82.
53. Lima M, Ruggeri G, Randi B, Dòmini M, Gargano T, La Pergola E, Gregori G. Vaginal replacement in the pediatric age group: a 34-year experience of intestinal vaginoplasty in children and young girls. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(10):2087-91.
54. Vidal I, Gorduza DB, Haraux E, Gay CL, Chatelain P, Nicolino M, Mure PY, Mouriquand P. Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(2):311-24.
55. Stevenson JC. HRT and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23:109-20.
56. Legroux-Gerot I, Vignau J, Collier F, Cortet B. Factors influencing changes in bone mineral density in patients with anorexia nervosa-related osteoporosis: the effect of hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 2008; 83:315-23.
57. Vescovi JD, VanHeest JL, De Souza MJ. Short-term response of bone turnover to low-dose oral contraceptives in exercising women with hypothalamic amenorrhea. *Contraception* 2008; 77:97-104.
58. Cobb KL, Bachrach LK, Sowers M, Nieves J, Greendale GA, Kent KK, Brown BW Jr, Pettit K, Harper DM, Kelsey JL. The effect of oral contraceptives on bone mass and stress fractures in female runners. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39:1464-73.
59. Conferencia de Consenso Anticoncepción: Actualización manejo clínico Anticoncepción Hormonal. Sociedad Española de Contracepción. 2005.
60. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4):CD005324.
61. Tesarik J, Mendoza C, Greco E. Treatment of severe male infertility by micromanipulation-assisted fertilization: news and views. *Front Biosci.* 1998; 15;3:E238-46.
62. Herman M, Wernicke GA, Yan W, Nori D, Parashar B. Pure seminoma in the setting of androgen insensitivity syndrome treated with surgical resection and para-aortic radiation: A case report and review of literature. *J Can Res Ther* 2010;6:318-20
63. Sakai N, Yamada T, Asao T, et al. Bilateral testicular tumors in androgen insensitivity syndrome. *Int J Urol* 2000; 7:390.
64. Dimitri P, Cohen M, Wright N. Indications for familial screening and gonadectomy in patients with 46,XY gonadal dysgenesis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95:167.
65. Dewhurst CJ, Ferreire HP, Gillet PG. Gonadal malignancy in XY females. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1971; 78:1077-83
66. Manuel M, Katayama KP, Jones Jr HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with Y chromosome. *Am J Obstet Gyndecol* 1976; 124:293-300.
67. Lukusa T, Fryns JP, Kleczkowska A, Van den Berghe H. Role of gonadal dysgenesis in gonadoblastoma induction in 46,XY individuals. The Leuven experience in 46,XY pure gonadal dysgenesis and testicular feminization syndromes. *Genet Couns*; 2:9-16.
68. Álvarez-Nava F, González S, Soto M, Martínez C, Prieto M. Complete androgen insensitivity syndrome: clinical and anatomopathological findings in 23 patients. *Genet Couns* 1997;8:7-12.
69. Collins GM, Kim DU, Logrono R, Rickert RR, Zablou A, Breen JL. Pure seminoma arising in androgen insensitivity syndrome (testicular feminization syndrome): a case report and review of the literature. *Mod Pathol* 1993; 6:89-93.
70. Chen CP, Chern SR, Wang TY, Wang W, Wang KL, Jeng CJ. Androgen receptor gene mutations in 46,XY females with germ cell tumours. *Hum Reprod* 1999; 14:664-670.
71. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathological study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10:126-144.
72. Dell'Edera D, Malvasi A, Vitullo E, Epifania AA, Tinelli A, Laterza E, Novelli A, Pacella E, Mazzone E, Novelli G. Androgen insensitivity syndrome (or Morris syndrome) and other associated pathologies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Nov; 14(11):947-57.
73. Likourinas M, Conidaris D, Alivizatos G, Dimopoulos A. Complete testicular feminisation syndrome in three sisters. *Br J Urol* 1990; 65:298-9.
74. Muller J, Skakkebaek N. Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome. *Br Med J* 1984; 288:1419-20.
75. Griffin JE. Androgen resistance: the clinical and molecular spectrum. *N Engl J Med* 1992; 326:611.
76. Chantilis S, McQuitty D, Preminger G, Marshburn P. Laparoscopic Removal of Gonads Containing an Occult Seminoma in a Woman with Complete Androgen Resistance. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 3:277-82.
77. Newmark, J. R., Hardy, D. O., Tonb, D. C., Carter, B. S., Epstein, J. I., Isaacs, W. B., Brown, T. R., Barrack, E. R. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 89: 6319-6323, 1992.
78. Coetzee, G. A., Ross, R. K. Re: Prostate cancer and the androgen receptor. (Letter) *J. Nat. Cancer Inst.* 86: 872-873, 1994.
79. Irvine, R. A., Yu, M. C., Ross, R. K., Coetzee, G. A. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer. Res.* 55: 1937-1940, 1995.
80. Giovannucci, E., Stampfer, M. J., Krithivas, K., Brown, M., Brufsky, A., Talcott, J., Hennekens, C. H., Kantoff, P. W. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 94: 3320-3323, 1997.
81. Chang, B., Zheng, S. L., Hawkins, G. A., Isaacs, S. D., Wiley, K. E., Turner, A., Carpten, J. D., Bleecker, E. R., Walsh, P. C., Trent, J. M., Meyers, D. A., Isaacs, W. B., Xu, J. Polymorphic GGC repeats in the androgen receptor gene are associated with hereditary and sporadic prostate cancer risk. *Hum. Genet.* 110: 122-129, 2002.
82. Mononen, N., Syrjakoski, K., Matikainen, M., Tammela, T. L. J., Schleutker, J., Kallioniemi, O.-P., Trapman, J., Koivisto, P. A. Two percent of Finnish prostate cancer patients have a germ-line mutation in the hormone-binding domain of the androgen receptor gene. *Cancer Res.* 60: 6479-6481, 2000.
83. Sánchez Zalabardo, D., Rosell Costa, D., Honorato Cia, B., Rioja Zuazu, J., Regojo Balboa, JM., Fernández Montero, JM., López Ferrandis, J., Robles García, JE., Zudaire Bergera, JJ., García Foncillas, J. y Berrián Polo, JM. Mutaciones del gen del receptor de andrógenos en pacientes con adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado. *Actas Urol Esp.* 28 (3): 221-229, 2004.
84. Giguere, Y., Dewailly, E., Brisson, J., Ayotte, P., Laflamme, N., Demers, A., Forest, V.-I., Dodin, S., Robert, J., Rousseau, F. Short polyglutamine tracts in the androgen receptor are protective against breast cancer in the general population. *Cancer Res.* 61: 5869-5874, 2001.
85. Aiman J, Griffin JE. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Apr; 54(4):725-32.
86. Lobaccaro JM, Belon C, Lumbroso S, Olewniczack G, Carré-Pigeon F, Job JC, Chaussain JL, Toublanc JE, Sultan C. Molecular prenatal diagnosis of partial androgen insensitivity syndrome based on the Hind III polymorphism of the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Mar; 40(3):297-302.
87. Bianca S, Cataliotti A, Bartoloni G, Torrente I, Barrano B, Boemi G, Lo Presti M, Indaco L, Barone C, Ettore G. Prenatal diagnosis of androgen insensitivity syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 26(3):167-9. Epub 2009 Oct 21.
88. Kilani Z, Dajani Y, Qaddomi E, Haj Hassan L. Androgen insensitivity syndrome after preimplantation genetic diagnosis for sex selection: a case report. *Fertil Steril.* 2009 Sep; 92(3):1169.

9 ANEXOS

9.1. Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con Síndrome de Insensibilidad Androgénica

9.2. Hojas Informativas a Pacientes

9.2.1. Síndrome de Insensibilidad Androgénica

9.2.2. Herencia ligada al cromosoma X

Síndrome de Insensibilidad Androgénica: Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente

Datos del Paciente y Progenitores

Fecha de Nacimiento:	_____	Sexo asignado:	Mujer: _____	Varón: _____	
Edad de la Madre (al nacimiento)	_____	Consanguinidad:	Sí []	No []	Grado: _____
Edad del Padre (al nacimiento)	_____	Embarazo (medicación):	_____		
Edad gestacional	_____	Parto:	_____		
Peso RN	_____	Profesional e Institución Remitente:	_____		
Talla RN	_____				
Perímetro Cefálico RN	_____				

Antecedentes Personales

Evolución del crecimiento: _____
 Desarrollo de caracteres sexuales secundarios: _____

Enfermedades :

- Renales [] _____
- Hipertensión [] _____
- SNC [] _____
- Sentido olfatorio [] _____
- Otras [] _____

Tumores: - Abdominales [] _____
 - Inguinales [] _____
 - Otros [] _____

Ingesta de fármacos: [] _____

Hábitos alimentarios: _____

Estilo de vida: _____

Ejercicio: _____

Actividad profesional / Situación escolar: _____

Antecedentes Familiares (adjuntar árbol genealógico)

Menarquia (madre): _____ Menarquia (hermanas): _____
 Retraso constitucional (hermanos/as): _____
 Distribución vello axilar/púbico (hermanos/as): _____

Anomalías genéticas familiares: _____

Otros datos de interés del entorno familiar: _____

Examen Físico

Peso: _____ Talla: _____ Índice de masa corporal: _____ Tensión Arterial: _____ Hirsutismo: [] Acné: []
 Estadíos de Tanner (mamas y vello pubiano): _____
 Signos de virilización (pubertad femenina): _____
 Signos de hipovirilización (pubertad masculina): _____
 Palpación abdómino-inguinal (tumores/hernias): _____
 Examen neurológico (si sospecha patología SNC): _____

Examen Ginecológico

Genitales externos (permeabilidad y longitud de vagina, clítoris/pene): _____

Exámenes Complementarios

Cariotipo: _____ Estudio mutacional: _____
 Ecografía transvaginal/transabdominal/RNM (visualización útero/anejos): _____
 Ecografía renal/Pielografía endovenosa: _____

Perfil hormonal (FSH/LH/estradiol/testosterona/AMH): _____

Laparoscopia diagnóstica/quirúrgica (extirpación de gónadas): _____



SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

¿Qué es el Síndrome de Insensibilidad Androgénica?

El Síndrome de Insensibilidad Androgénica (SIA) es una *Enfermedad Genética Rara*, ligada al cromosoma X, caracterizada por un desarrollo anormal de los genitales internos y externos de los individuos genéticamente varones (46,XY), pudiendo observarse tanto varones de aspecto aparentemente normal, con alteraciones en la producción de espermatozoides, como mujeres también de apariencia física normal pero sin reglas, pasando por estados diversos de ambigüedad genital en el recién nacido.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del Síndrome de Insensibilidad Androgénica?

Se han descrito fundamentalmente tres fenotipos (apariencias físicas) en este síndrome:

- SIA completo (antiguamente síndrome de Morris)
- SIA parcial (antiguamente síndrome de Reifenstein)
- SIA leve o mínimo (Síndrome del varón infértil)

SIA completo: En estas formas se produce un desarrollo femenino normal, por lo que los pacientes se educan como mujeres. Es por ello que su identidad e inclinación sexual no se ve afectada. Este SIA se ha descrito en mujeres con desarrollo mamario normal y de talla relativamente alta, de pelo femenino y sin calvicie.

SIA incompleto: Las formas incompletas son menos frecuentes y tienen una presentación clínica muy variable, desde la feminización casi completa (mujer de apariencia física casi normal) hasta la masculinización leve, pasando por individuos con ambigüedad sexual manifiesta.

SIA leve: Las formas leves de SIA se manifiestan en varones de aspecto normal o con signos de baja virilización. Su infancia y su pubertad se han desarrollado correctamente, y en algunos casos hasta han tenido hijos.

¿Cuál es la causa genética y el modo de herencia del Síndrome de Insensibilidad Androgénica?

El Síndrome de Insensibilidad Androgénica está causado por una mutación en el gen del receptor androgénico (AR) situado en el cromosoma X y se hereda con carácter recesivo. Los individuos cromosómicamente mujeres (46,XX) serán **portadoras** o **no portadoras** (dependiendo de si tienen una o ninguna mutación en uno de sus dos cromosomas X) y, al tener dos copias de este cromosoma X, serán asintomáticas (no afectas) en ambos casos. Los individuos cromosómicamente varones (46,XY), al tener un solo cromosoma X no podrán ser portadores y por lo tanto serán siempre o **afectos** o **no afectos**.

- **Riesgo para los padres del paciente:** Al tratarse de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, la madre de un individuo 46,XY afecto puede ser portadora de la mutación, sin mostrar ningún efecto en su apariencia física. En este caso, el riesgo de transmisión en futuros embarazos para la madre es de un 50% de hijas portadoras de la mutación y un 50% de hijas no portadoras, así como de un 50% de hijos afectados (que tendrían un cariotipo 46,XY pero una apariencia física, en general, femenina) y un 50% de hijos no afectados.

- **Riesgo para hermanos del paciente:** Si el paciente afecto corresponde a un SIA completo hereditario, al ser la madre portadora, los hermanos varones tienen un 50% de riesgo de estar afectados y un 50% de ser no afectados; las hermanas tienen un 50% de riesgo de ser portadoras, y un 50% de ser no portadoras.
- **Riesgo para hijos del paciente:** Por las especiales características genéticas de la enfermedad, es excepcional que el padre pueda transmitir la mutación, ya que en caso de poseerla probablemente habría mostrado un fenotipo femenino, con genitales internos rudimentarios y habría sido educado como tal, o sería un varón estéril. No obstante lo anterior, algunos hombres afectados de formas parciales de SIA son fértiles, por lo que esta posibilidad no puede ser descartada. En este último e inusual caso el riesgo de transmisión de la mutación sería 100% de hijas portadoras y 100% de hijos no afectados.
- En caso de ser la madre portadora de la enfermedad, los riesgos para la descendencia son los mismos que los descritos en "Riesgos para los padres".
- **Otros miembros de la familia:** El riesgo para ellos vendrá determinado por la posición que ocupen en el árbol genealógico respecto al paciente. Por ejemplo, el riesgo para los sobrinos y los primos hermanos de un individuo afecto dependerá, a su vez, del status genético de los hermanos y tíos maternos de éste.
- **Diagnóstico prenatal:** La ausencia de genitales masculinos en la ecografía de un feto previamente diagnosticado de un cariotipo 46,XY debe hacer sospechar la enfermedad, al igual que la existencia previa de una madre portadora de la mutación. El diagnóstico de la misma puede hacerse mediante amniocentesis (15-16 s.g.), biopsia de corion (11-14 semanas de gestación) o incluso sobre sangre fetal (19-20 semanas de gestación o posterior) mediante estudio genético molecular de las mutaciones correspondientes.
- **Reproducción asistida:** El actual desarrollo tecnológico y metodológico permite varias posibilidades, desde una donación de ovocitos o un diagnóstico preimplantatorio con determinación del sexo, hasta la donación de espermatozoides (en caso de individuos estériles con apariencia de varón).

¿Qué seguimiento necesitan estos pacientes?

- **Prenatal:** En esta etapa lo más importante es establecer un diagnóstico de la enfermedad en casos con antecedentes familiares de riesgo o cuando existe una discordancia del sexo genético de varón (46,XY) con el sexo ecográfico de mujer.
- **Neonatos:** Se debe realizar un estudio físico y genital detenido y en caso necesario confirmar el diagnóstico genético de la enfermedad. Es crucial en esta etapa la asignación del sexo definitivo.
- **Infancia:** Es necesario una evaluación clínica anual y examen físico completo (curvas de crecimiento) hasta los 6 años, posteriormente cada 2 o 3 años. Evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación primaria, reforzar identidad sexual y ofrecer soporte psicológico al paciente y familiares.
- **Adolescentes:** En su seguimiento se mantiene la evaluación clínica y examen físico completo cada año y la evaluación endocrinológica. Se puede programar cirugía (gonadectomía), tratamiento hormonal para conseguir el desarrollo de los caracteres sexuales y ofrecer soporte psicológico al paciente y sus familiares y la consulta especializada de consejo genético.
- **Adultos:** Se mantiene el tratamiento hormonal sustitutivo hasta la edad de 45-50 años. Descartar osteopenia u osteoporosis, programar gonadectomía en ciertos casos y evaluar la cirugía plástica. Son necesarias las consultas especializadas de esterilidad y reproducción asistida y la de consejo genético.



HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

Genes y Cromosomas

Los seres humanos son organismos muy complejos con unas instrucciones muy precisas que permiten su correcto funcionamiento. Estas instrucciones se almacenan en cada una de nuestras células en forma de ADN. El ADN es una secuencia muy larga de combinaciones de 4 tipos de letras (A, T, C, G). Las diferentes secuencias que forman la unidad fundamental de la información y de la herencia se denominan genes. La información contenida en los genes permite generar proteínas, que son los componentes básicos que forman la estructura y hacen funcionar las células.

Dentro de las células, el ADN se organiza en estructuras llamadas cromosomas. Cada célula contiene 46 cromosomas que se disponen en parejas (llamados cromosomas homólogos), haciendo en realidad dos juegos de 23 cromosomas. En cada pareja, uno de los miembros es aportado por la madre y el otro por el padre. Igualmente, al tener hijos les transmitimos la mitad de nuestra información (23 cromosomas), que junto con los cromosomas heredados del otro progenitor, obtenemos otra vez 46 cromosomas. Las mujeres tienen dos cromosomas homólogos X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, los llamados cromosomas sexuales. A los 22 pares de cromosomas restantes se les denomina autosomas.

Se estima que existen unos 22.000 genes (al conjunto de todos los genes de una especie se le llama genoma) distribuidos en cada juego de cromosomas y, por lo tanto, tenemos dos copias de cada uno de esos genes, excepto algunos de los que están contenidos en los cromosomas X e Y.

La integridad de la información genética es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Tanto la ganancia (duplicaciones) y la pérdida (deleciones) de material genético, como los cambios en la secuencia (mutaciones) del ADN, son susceptibles de provocar alteraciones que causen anomalías físicas o mentales.

Tipos de Herencia

La información genética se hereda dependiendo de su localización en el genoma (cromosomas autosómicos y sexuales) y de su funcionalidad (dominante y recesiva). Por lo tanto, hay cuatro tipos básicos de herencia: Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X dominante y ligada al cromosoma X recesiva. Cada una de ellas tiene unas características específicas y pueden ser diferenciadas a través de la creación de genealogías en familias con varios miembros y generaciones.

Herencia Ligada al Cromosoma X

La herencia ligada al sexo se caracteriza porque las mutaciones se localizan en alguno de los dos cromosomas llamados sexuales, X o Y. Dado que el cromosoma Y es de pequeño tamaño, su contenido génico es también menor que en el cromosoma X (48 genes de secuencia conocida frente a 620 genes, respectivamente) y por lo tanto el número de enfermedades ligadas al mismo es escaso frente a las patologías ligadas al cromosoma X. Ello hace que, en la práctica, cuando se usa la expresión “herencia ligada al sexo” nos refiramos casi siempre a la “herencia ligada al cromosoma X”. Este tipo de herencia puede manifestarse de dos formas diferentes, llamadas “recesiva” y “dominante”.

Téngase en cuenta que la siguiente descripción es aplicable a numerosas enfermedades genéticas como la hemofilia o la distrofia muscular de Duchenne, y todas sus implicaciones no son de aplicación directa al caso del síndrome de insensibilidad androgénica.

Herencia dominante ligada al cromosoma X: Este tipo de herencia se caracteriza porque basta con que haya una mutación en uno sólo de los cromosomas X, para que la enfermedad se desarrolle (es dominante). Por lo tanto, si un varón está afecto de una enfermedad dominante ligada al X, todos sus hijos varones serán no afectados (les transmite el cromosoma Y) y todas sus hijas mujeres estarán afectas (les transmite el único cromosoma X que tienen, precisamente el que les causa la enfermedad). A su vez, si la enfermedad dominante ligada al cromosoma X la lleva una mujer, el 50% de sus hijos o hijas estará afecto y el 50% estará no afecto. A veces una enfermedad dominante ligada al cromosoma X es letal en varones (antes del nacimiento). Son ejemplos de este tipo de herencia el déficit de ornitíntranscarbamilasa (MIM:300461) y el raquitismo hipofosfatémico (MIM:307800).

Herencia recesiva ligada al cromosoma X (Es el caso del SIA): Dado que la mujer tiene dos cromosomas X (46,XX) (es homocigota para este cromosoma) y el varón uno sólo (46,XY) (es hemicigoto o heterocigoto para este cromosoma) cualquier mutación que se detecte en este cromosoma X se manifestará siempre en los varones, al tener sólo una X, mientras que las mujeres serán portadoras asintomáticas (no afectas) de la mutación (puesto que la información genética correcta de un cromosoma X compensa la que falta o está mutada en el otro cromosoma X). Ello tiene inmediatas e importantes repercusiones en la descendencia. Veamos algunos ejemplos:

1.- Mujer portadora de una mutación en el cromosoma X (portadora no afecta XX) y Varón no afecto (XY). Riesgos para la descendencia:

- Hijos –varones- (XY): heredan un cromosoma Y de su padre y un cromosoma X de la madre. La probabilidad de heredar el cromosoma mutado es un 50% (hay dos) y la probabilidad de heredar el cromosoma X normal es también del 50%. El hijo varón que herede el cromosoma X mutado estará afecto y el que herede el cromosoma X normal no lo estará.

- Hijas –mujeres- (XX): heredan un cromosoma X del padre (que será normal) y un cromosoma X de la madre, que será normal (X) o mutado (X). Estas probabilidades se reparten al 50%. Las hijas que hereden el cromosoma X normal, no estarán afectas; las hijas que hereden el cromosoma X mutado serán portadoras no afectas de la mutación.

Riesgos para la descendencia	Padre no afecto	
	X	Y
Madre Portadora X	Hija No portadora XX	Hijo No afecto XY
X	Hija Portadora <u>XX</u>	Hijo Afecto <u>XY</u>



2.- Varón portador de una mutación en el cromosoma X (afecto XY) y Mujer no portadora (XX). Riesgos para la descendencia:

- Hijos –varones- (XY): heredan el cromosoma X de su madre y cromosoma Y de su padre. Por lo tanto no reciben la X mutada. Serán varones no afectados en el 100% de los casos.
- Hijas mujeres (XX): heredan el cromosoma X mutado de su padre y un cromosoma X normal de su madre. Por lo tanto el 100% de las hijas serán sanas pero portadoras (XX).

Riesgos para la descendencia	Padre Afecto	
	<u>X</u>	Y
Madre No Portadora X X	Hija Portadora <u>XX</u>	Hijo No afecto XY
	Hija Portadora <u>XX</u>	Hijo No afecto XY

3.- Mujer portadora de una mutación en el cromosoma X (portadora sana- XX) y varón portador de una mutación en el cromosoma X (afecto- XY). En este caso la relación entre los cónyuges es especial, porque se trata de una mujer portadora y de un varón afecto. Los riesgos para la descendencia serán los siguientes:

- Hijos varones (XY): Heredan un cromosoma X de su madre y el cromosoma Y de su padre. Por lo tanto, el riesgo está en la herencia materna, bien que se herede el cromosoma X normal (50% de probabilidades) dando varones no afectados, bien que se herede el cromosoma X mutado (50% de probabilidades) ocasionando varones afectados.
- Hijas mujeres (XX): Heredan el cromosoma X de su padre (el único que tiene) y un cromosoma X de la madre bien el normal (X) bien el mutado (X) con un 50% de probabilidades. Las probabilidades serán por lo tanto: 50% de hijas sanas pero portadoras (XX) y 50% de hijas afectas (XX) siendo esta última posibilidad muy infrecuente (caso de las raras mujeres hemofílicas).

Riesgos para la descendencia	Padre Afecto	
	<u>X</u>	Y
Madre Portadora X <u>X</u>	Hija Portadora <u>XX</u>	Hijo No afecto XY
	Hija Afecta <u>XX</u>	Hijo Afecto <u>XY</u>

4.- Mujer afecta por llevar dos cromosomas mutados (XX) con varón no afecto (XY). Un caso posible pero muy infrecuente.

- Hijos –varones- (XY): Heredan siempre un cromosoma X mutado de la madre y un cromosoma Y normal de su padre. Por lo tanto el 100% de los varones estará afecto.
- Hijas -mujeres- (XX): Heredan una X mutada de su madre y una X normal de su padre. Por lo tanto el 100% de las hijas serán portadoras.

Riesgos para la descendencia	Padre No afecto	
	X	Y
Madre Afecta <u>X</u> <u>X</u>	Hija Portadora <u>XX</u>	Hijo Afecto <u>XY</u>
	Hija Portadora <u>XX</u>	Hijo Afecto <u>XY</u>

5.- Mujer afecta por llevar dos cromosomas X mutados (XX) con varón afecto (XY). De nuevo un caso posible pero muy infrecuente.

- Hijos –varones- (XY): Heredan siempre un cromosoma X mutado de la madre y un cromosoma Y normal de su padre. Por lo tanto el 100% de los varones estará afecto.
- Hijas -mujeres- (XX): Heredan una X mutada de su madre y una X mutada de su padre. Por lo tanto el 100% de las hijas estarán afectas.

Riesgos para la descendencia	Padre Afecto	
	<u>X</u>	Y
Madre Afecta <u>X</u> <u>X</u>	Hija Afecta <u>XX</u>	Hijo Afecto <u>XY</u>
	Hija Afecta <u>XX</u>	Hijo Afecto <u>XY</u>

6.- Criterios generales para reconocer una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X:

- La enfermedad es mucho más común en varones que en mujeres
- El gen se transmite de un varón afecto a todas sus hijas (que serán portadoras sanas) pero nunca a sus hijos.
- El gen se transmite de una mujer portadora sana a la mitad (50%) de sus hijos varones (que estarán afectados) y a la

mitad (50%) de sus hijas (que serán portadoras sanas). El otro 50% de los hijos y de las hijas no recibirán la mutación y no estarán afectados.

- Las mujeres portadoras generalmente no manifestarán la enfermedad, pero hay algunas excepciones en que la desarrollan en grado variable.

Algunos ejemplos de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X son: Distrofia muscular de Duchenne (MIM:310200), el daltonismo (MIM:303800) y la Hemofilia A (MIM:306700), además del Síndrome de Insensibilidad Androgénica (MIM:300068).

Herencia ligada al cromosoma Y: Ya se ha comentado que este cromosoma posee pocas localizaciones génicas, la mayoría en relación con el desarrollo testicular, como el gen SRY (MIM:480000), uno de los determinantes de la diferenciación de las gonadas en testículos. La información genética se transmite de padres a hijos varones (100%) y nunca a las hijas, aunque, en el caso de las mutaciones que afecten la diferenciación testicular, los portadores del cromosoma Y afectado, raras veces han sido descritos como fértiles.

